

# Historia natural de NASH y ASH

Francisco Jorquera Plaza  
Servicio Aparato Digestivo  
Complejo Asistencial  
Universitario León

**JORNADAS DE PRIMAVERA AEEH**

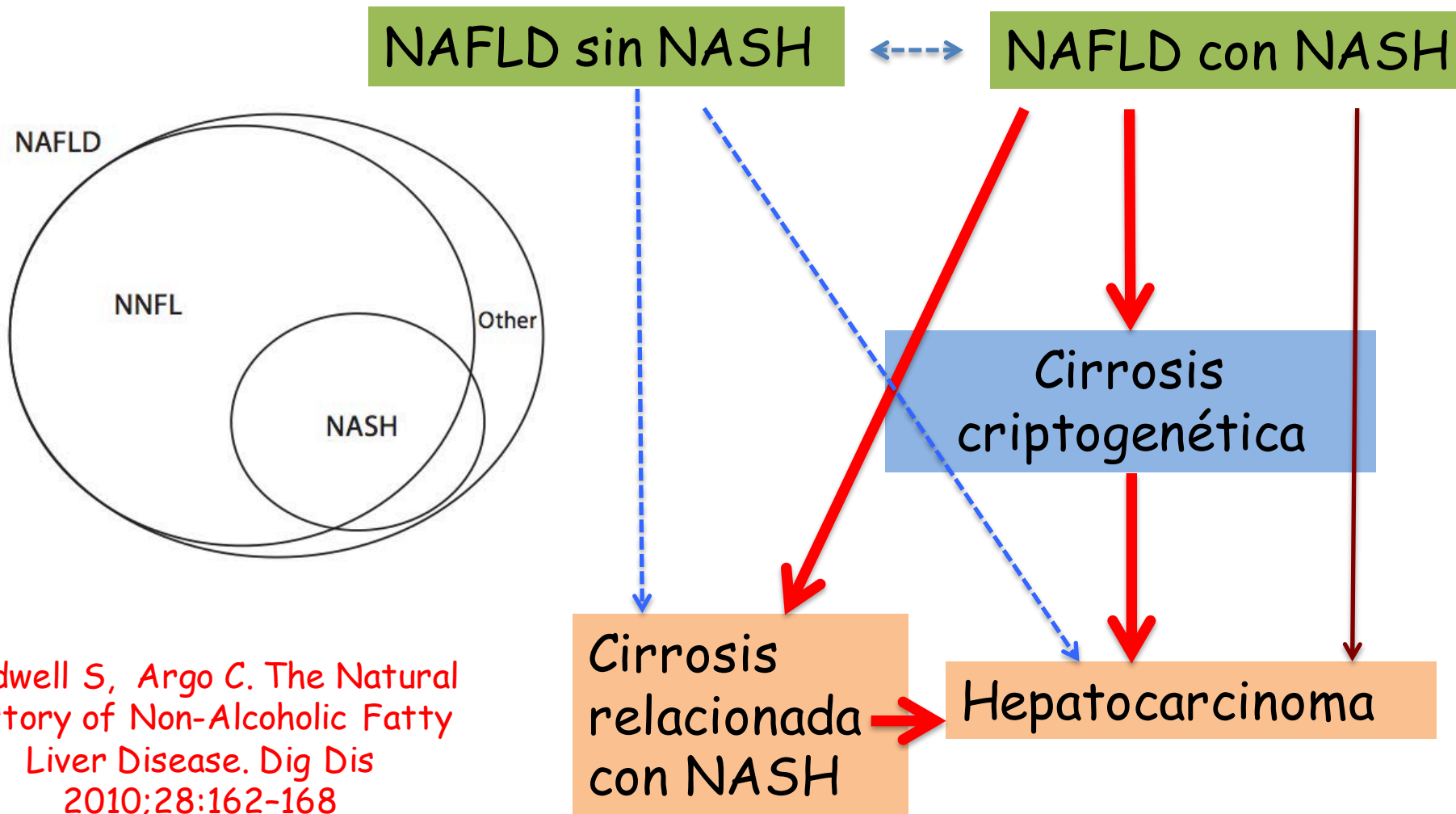


**SEVILLA 2016**  
**MAYO 27-28**  
SEDE: HOTEL MELIA SEVILLA

**CONFERENCIA DE CONSENSO**

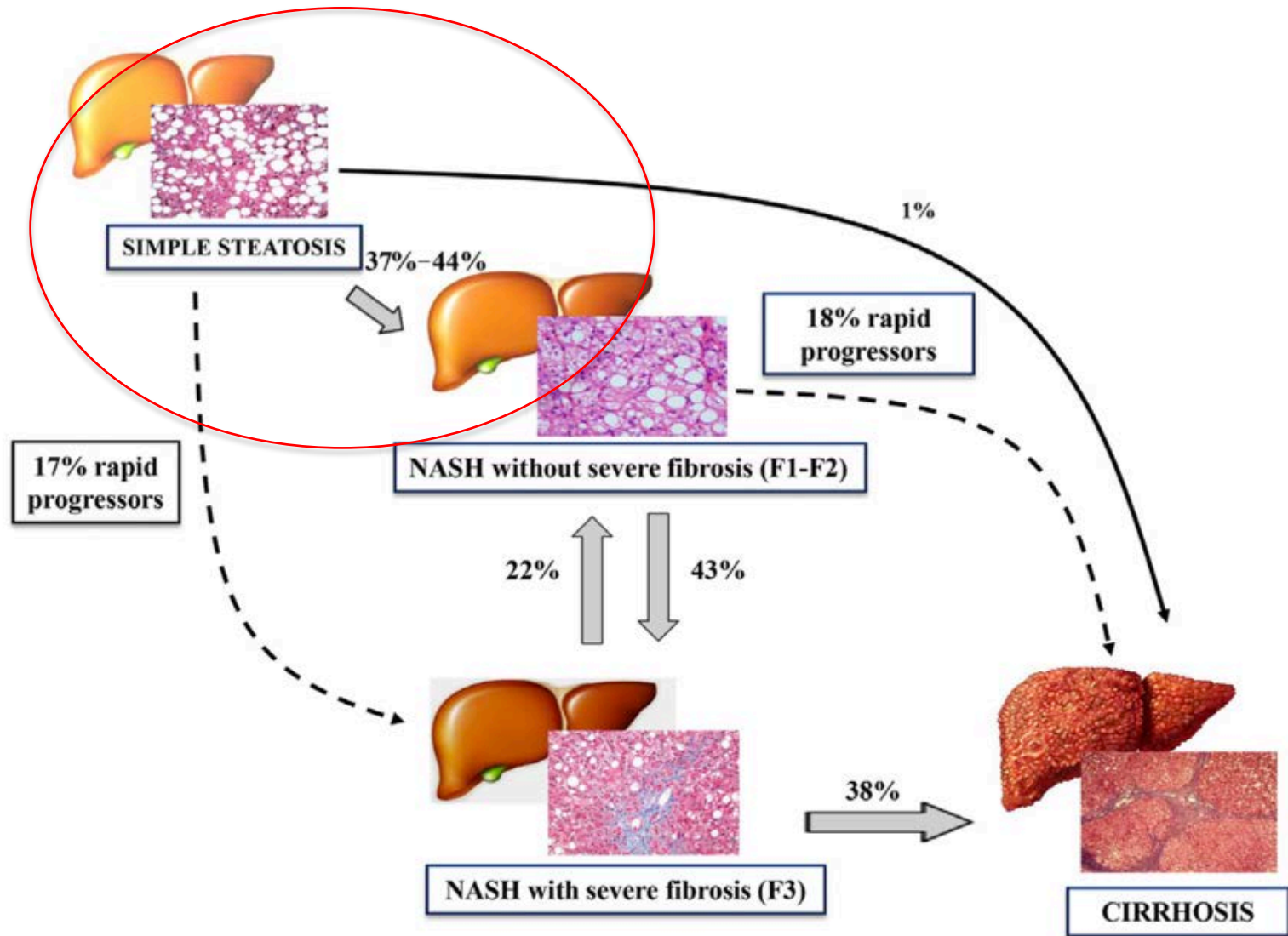
**ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA**  
**HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA**

# Espectro de NAFLD



Caldwell S, Argo C. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010;28:162-168

# ¿Conocemos la historia natural del NASH?



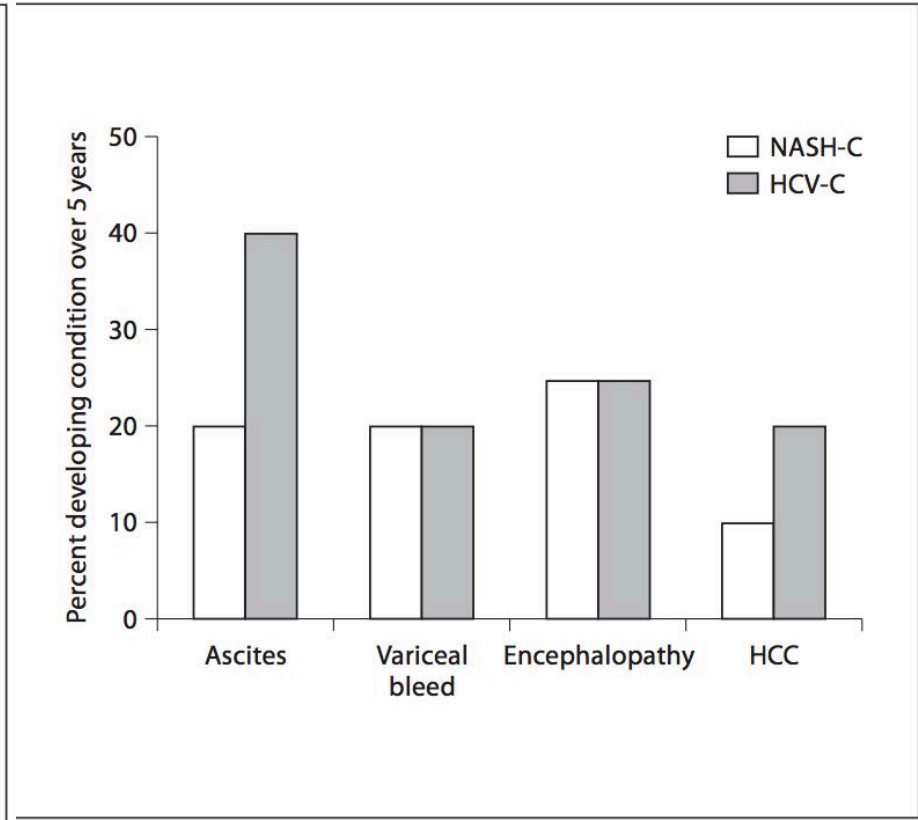
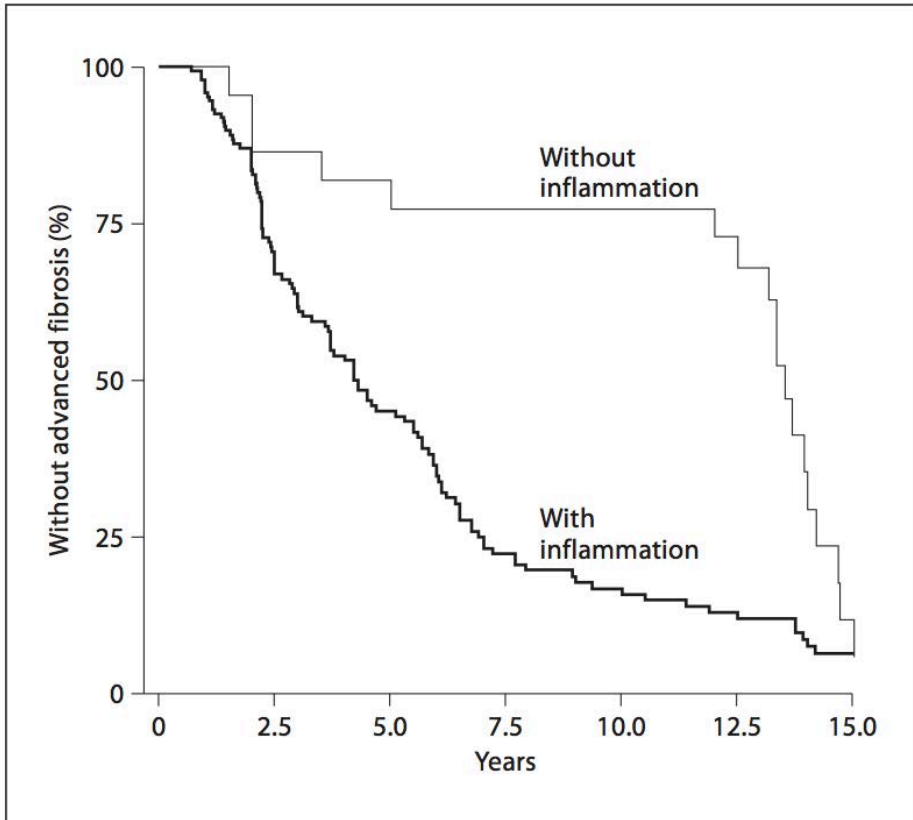
# ¿Conocemos la historia natural del NASH?

- La enfermedad hepática es la tercera causa de muerte en pacientes con NAFLD.
  - Adams LA, Lymp JF, St Sauvr J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129: 113–21.
  - Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49: 608–12.
- NAFLD sin NASH en la biopsia hepática tiene una supervivencia similar a la población general no progresando la afectación hepática o haciéndolo muy lentamente.
  - Teli MR, James OF, Burt AD, et al: The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714–1719.
  - Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.
- NAFLD con NASH, con diferentes grados de inflamación y fibrosis en la biopsia hepática, tiene un comportamiento similar aunque más lento que el provocado por el alcohol.
  - Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015; 35(3):221-35.
  - Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54.

# ¿Conocemos la historia natural del NASH?

- Una pérdida de peso entre modesta y moderada pero sostenida, combinando dieta y ejercicio puede conseguir, no solo normalizar las transaminasas, sino también revertir la esteatosis, la esteatohepatitis o la fibrosis hepática.
  - Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine amino- transferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-419.
  - Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149: 367–378.
- Lo normal en el NASH es la progresión; un tercio de los pacientes suelen evolucionar a puentes de fibrosis o cirrosis (F3-F4) tras 5-10 años desde el diagnóstico inicial.
  - Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH: Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371–379.
- La edad, el grado de inflamación o fibrosis inicial, la obesidad o la diabetes son factores que favorecen esta evolución.
  - Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patient for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80.
  - Adams I A, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-138.

# ¿Conocemos la historia natural del NASH?



- Argo CK, et al: Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009;51:371–379.
- Sanyal AJ et al: Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006;43:682–689.

# ¿Conocemos la historia natural del NASH?

- Son importantes los factores genéticos. El polimorfismo mejor estudiado ha sido el PNPLA3 que ha demostrado incrementar el riesgo de NASH y de su progresión.
  - Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;61(1):75-81.
  - Singal AG, Manjunath H2, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis *Am J Gastroenterol.* 2014;109(3):325-34.
- La presencia de hallazgos de síndrome metabólico como obesidad central, hipertensión, insulin-resistencia, hipertriglicerinemias y bajos niveles de HDL incrementan el riesgo de padecer NASH y de su progresión.
  - Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA* 2015; 313 (22): 2263-2273.
- Una vez establecida la cirrosis en un paciente con NASH, el riesgo de la aparición de complicaciones de la hipertensión portal se ha establecido en el 17, 23 y 52% a los 1, 3 y 10 años del diagnóstico de cirrosis.
  - Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.

# ¿Conocemos la historia natural del NASH?

- El grado de fibrosis y no otros parámetros histológicos de esteatohepatitis, ha demostrado ser el predictor más fuerte de complicaciones hepáticas, trasplante hepático y mortalidad.
  - Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.
- La supervivencia de los pacientes con NAFLD y NASH está muy condicionada por la comorbilidad que a menudo acumulan y que tiene como denominador común en su mayor parte la insulin-resistencia y el síndrome metabólico.
  - Ekstedt M1, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873.
  - Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 234–238.
- En el 10% de los pacientes con NASH, la causa de muerte es la enfermedad coronaria, mientras que las neoplasias extrahepáticas lo son en el 5% y la asociada a cirrosis un 2%. El riesgo de cirrosis se incrementa 10 veces sobre la población general mientras que la enfermedad coronaria lo hace unas dos veces.
  - Stephen Caldwell and Curtis Argo. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010;28:162–168.

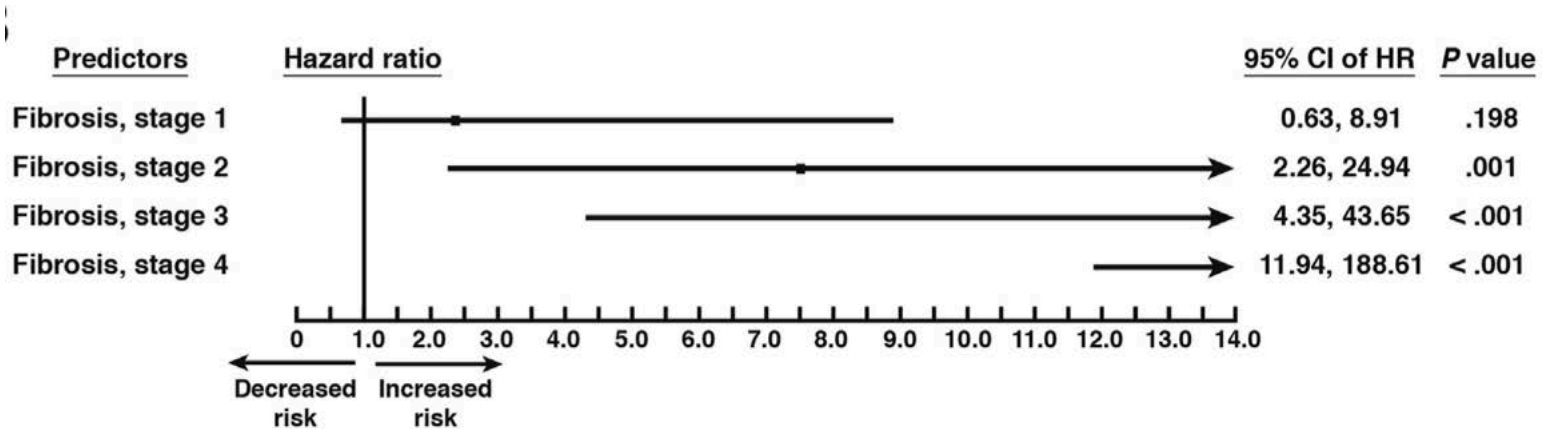
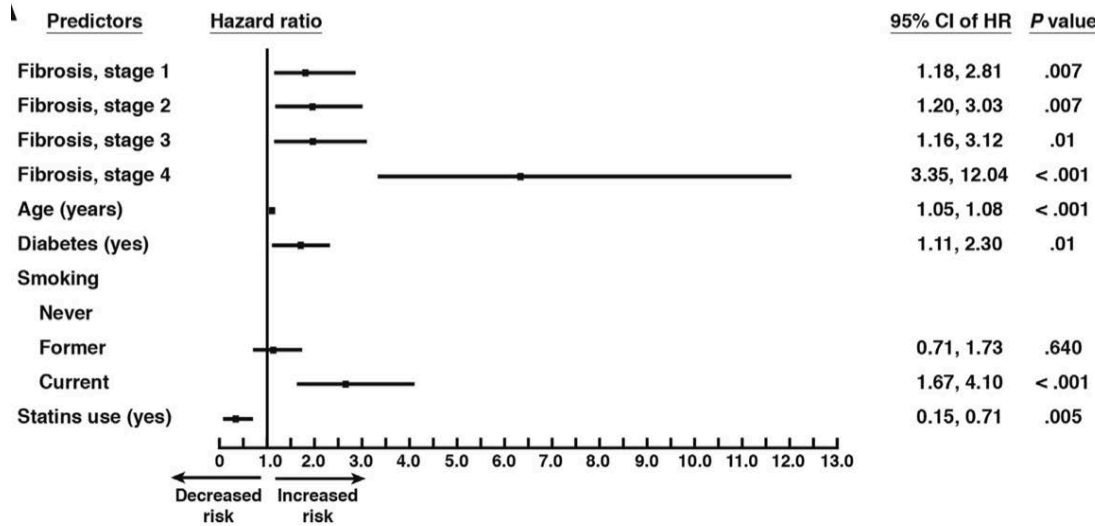


# Historia natural de NASH: factores de riesgo

- Obesidad, insulin-resistencia/síndrome metabólico, diabetes
- Etnicidad: países occidentales > orientales
- Factores genéticos: PNPLA3 el mejor conocido
- Edad: 40-65 años
- Sexo: hombres > mujeres

Masarone et al. Non Alcoholic Fatty Liver: Epidemiology and Natural History. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2014, Vol. 9, No. 3 : 1-8.

# Factores predictores de progresión



Angulo P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.

# Conclusiones

- 1. La historia natural de NAFLD sin NASH en general es parecida a la población general, mientras que NAFLD con NASH evoluciona a fibrosis avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma con una mortalidad 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico (**Grado de evidencia A**).*
- 2. La edad, el grado de inflamación/fibrosis inicial y el síndrome metabólico, en especial la obesidad y la diabetes tipo 2/resistencia a insulina, son factores de riesgo para la aparición y progresión del NASH. (**Grado de evidencia A**).*
- 3. Ciertos factores genéticos (PNPLA3) influyen en la progresión de fibrosis en NASH. (**Grado de evidencia A**).*

# Conclusiones

- 4. La comorbilidad de los pacientes con NASH condiciona su supervivencia y tiene como denominador común la insulin-resistencia y el síndrome metabólico, provocando que la principal causa de muerte de los pacientes con NASH sea la enfermedad coronaria, seguida de las neoplasias extrahepáticas y la asociada a cirrosis (**Grado de evidencia A**).*
- 5. No existen grandes diferencias en la historia natural de los pacientes NAFLD obesos y los que presentan normopeso. (**Grado de evidencia B**).*

# ¿NASH es causa de cirrosis criptogénica?

- la cirrosis criptogénica relacionada con NASH está claramente establecida por diferentes estudios de población y estudios de "look back", siendo NASH causa prevalente de la misma.
  - Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664–668.
- El perfil de los pacientes con cirrosis criptogénica relacionada con NASH son mujeres de alrededor de 60 años, con historia de obesidad o diabetes tipo II que tienen levemente elevadas las transaminasas.
  - Stephen Caldwell and Curtis Argo. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010;28:162–168.
- La mitad de los casos de cirrosis criptogénica se presentan como complicación de la hipertensión portal y puede llegar a ser indicación de entre el 5-10% de los trasplantes hepáticos.
  - Clark ME, Ghotb A, Merriman RB: Longitudinal histologic evidence of loss of steatosis with progression of NAFLD to cirrhosis and liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;136 (suppl):T1017.

# Conclusión

- 1. NASH es una causa prevalente de cirrosis criptogénica, siendo su presentación clínica típica como complicación de la hipertensión portal en hasta un 50% de los casos (**Grado de evidencia A**).*

# ¿NASH puede ser causa de hepatocarcinoma?

- NASH es el factor de riesgo que ha crecido más rápidamente para el trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma.
  - Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547-555.
- Diferentes estudios han podido determinar cómo la fibrosis avanzada supone un factor de riesgo para el hepatocarcinoma.
  - Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes Metab* 2008; 34(6 Pt 2): 634–7.
- La presencia de casos de hepatocarcinoma en pacientes con NASH sin fibrosis avanzada sugiere la posibilidad de que el propio NASH, sobre todo en pacientes varones, de edad avanzada, obesos o diabéticos, sea un factor de riesgo independiente para hepatocarcinoma.
  - Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-2443
  - Alexander J et al. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 848-854.

# Conclusiones

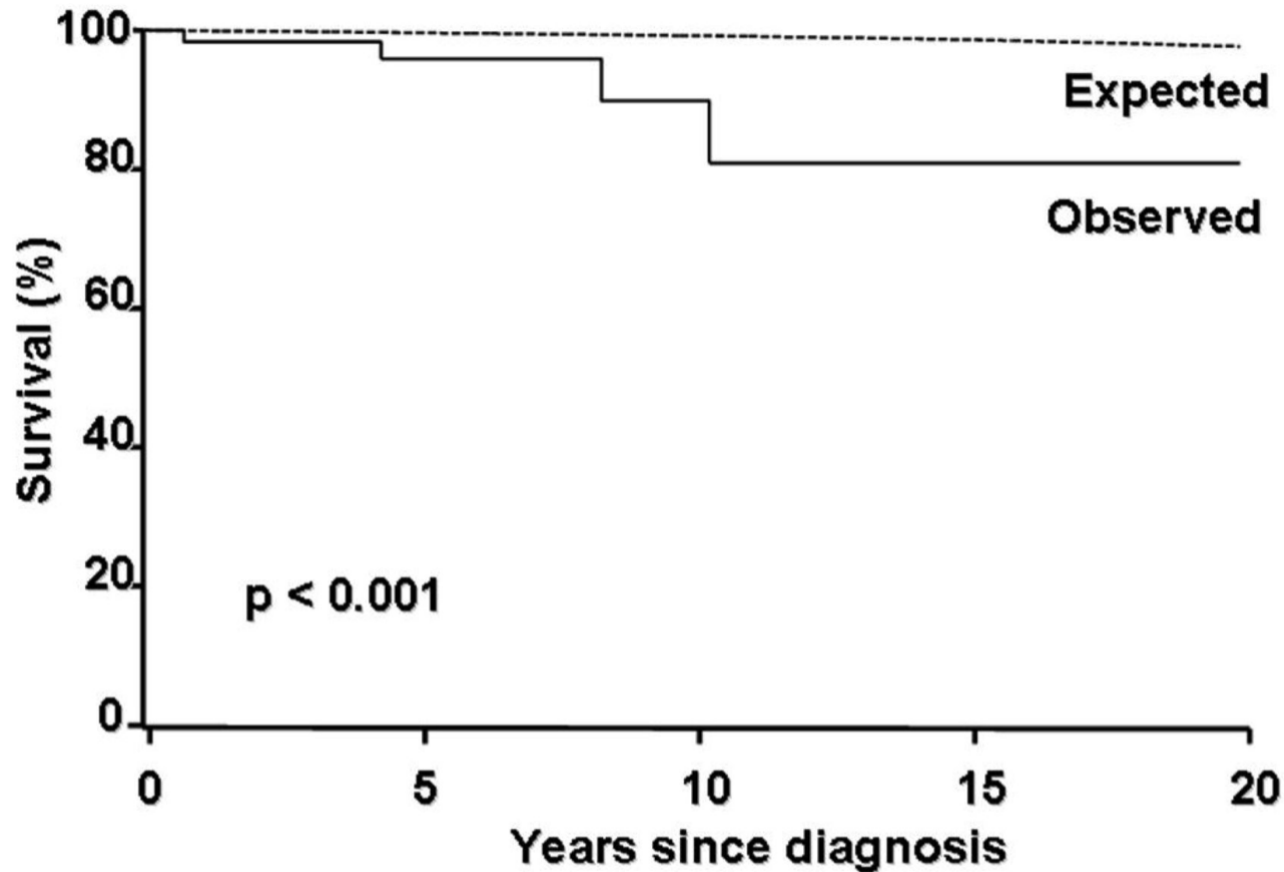
- 1. La presencia de fibrosis avanzada y cirrosis relacionada con NASH está bien establecida como factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma (**Grado de evidencia A**)*
- 2. La aparición de hepatocarcinoma en pacientes con NASH sin fibrosis avanzada sugiere la posibilidad de que se trate de un factor de riesgo independiente. (**Grado de evidencia B**).*



# ¿Los niños pueden padecer NASH?

- La historia natural del NAFLD en niños es mucho peor conocida que en adultos pero cubre el mismo espectro de NAFLD sin NASH, NASH, cirrosis y hepatocarcinoma.
  - Manco M, Bottazzo G, DeVito R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 667-676.
  - Crespo M, Lappe S, Feldstein AE, Alkhoury N. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease\_ *Metabolism*. 2016 Jan 20. pii: S0026-0495(16)00015-9.
- La supervivencia libre de trasplante es significativamente menor en los niños con NASH que la esperada para estos niños por su edad.
  - Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20-years. *Gut*. 2009; 58(11): 1538–1544.

# Historia natural niños con NAFLD



Feldstein et al. THE NATURAL HISTORY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN: A FOLLOW-UP STUDY FOR UP TO 20- YEARS. *Gut*. 2009 November ; 58(11): 1538-1544.

# Conclusiones

1. *NAFLD en niños tiene el mismo espectro clínico que en adultos (**Grado de evidencia A**).*
2. *NASH y su progresión a cirrosis y hepatocarcinoma está bien establecido, estando el síndrome metabólico presente como factor de riesgo de progresión a enfermedad avanzada. (**Grado de evidencia A**).*

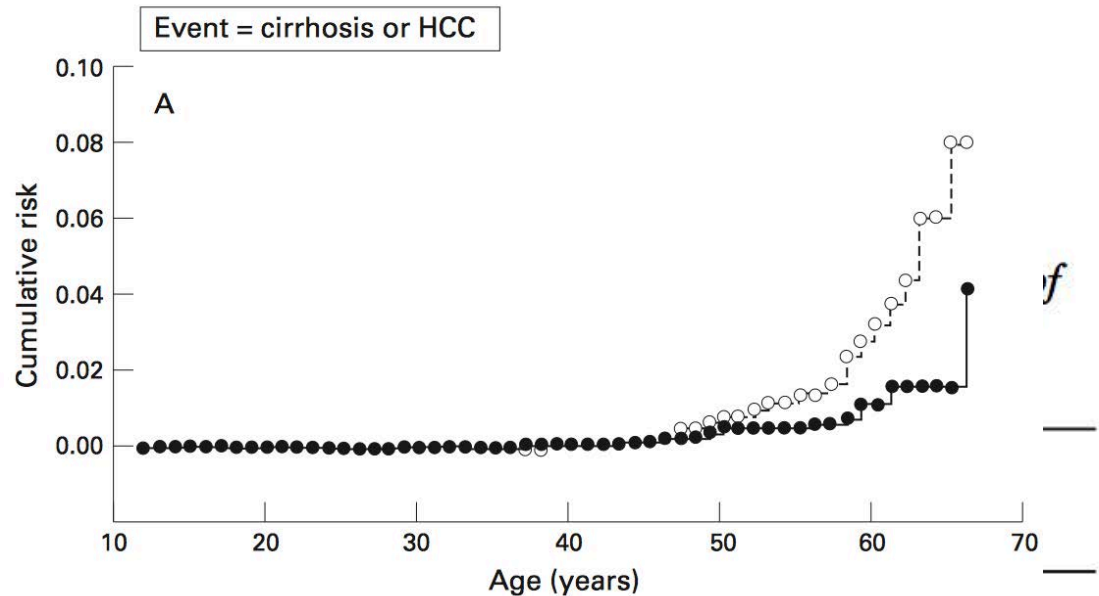
# Enfermedad hepática alcohólica

- En el momento actual, la abstinencia alcohólica, como se ve en el estudio STOPAH entre otros estudios, es la única medida capaz de mejorar la supervivencia a largo plazo.
  - Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1619-1628.
  - Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):160-8.
  - Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015 Nov; 35(4): 361-74.
- La enfermedad hepática alcohólica tiene una relación dosis respuesta con la cantidad de alcohol ingerido pero también influyen factores genéticos y ambientales no bien caracterizados en la actualidad.
  - Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003; 23: 45-53.
  - Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1619-1628.
  - Gutiérrez ML, Blasco-Algora S, Fernández-Rodríguez CM. Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence. *World J Gastroenterol* 2015; 21(28): 8516-8526.
- No es posible definir la cantidad de alcohol ni el modo en que éste se consume (diario, fin de semana, continuo, compulsivo...) necesarios para producir una enfermedad hepática relacionada con el alcohol.
  - Mills SJ, Harrison SA. Comparison of the natural history of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(1): 32-6.
  - Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* 2015; 62 j S38–S46.

# Consumo de alcohol y enfermedad hepática

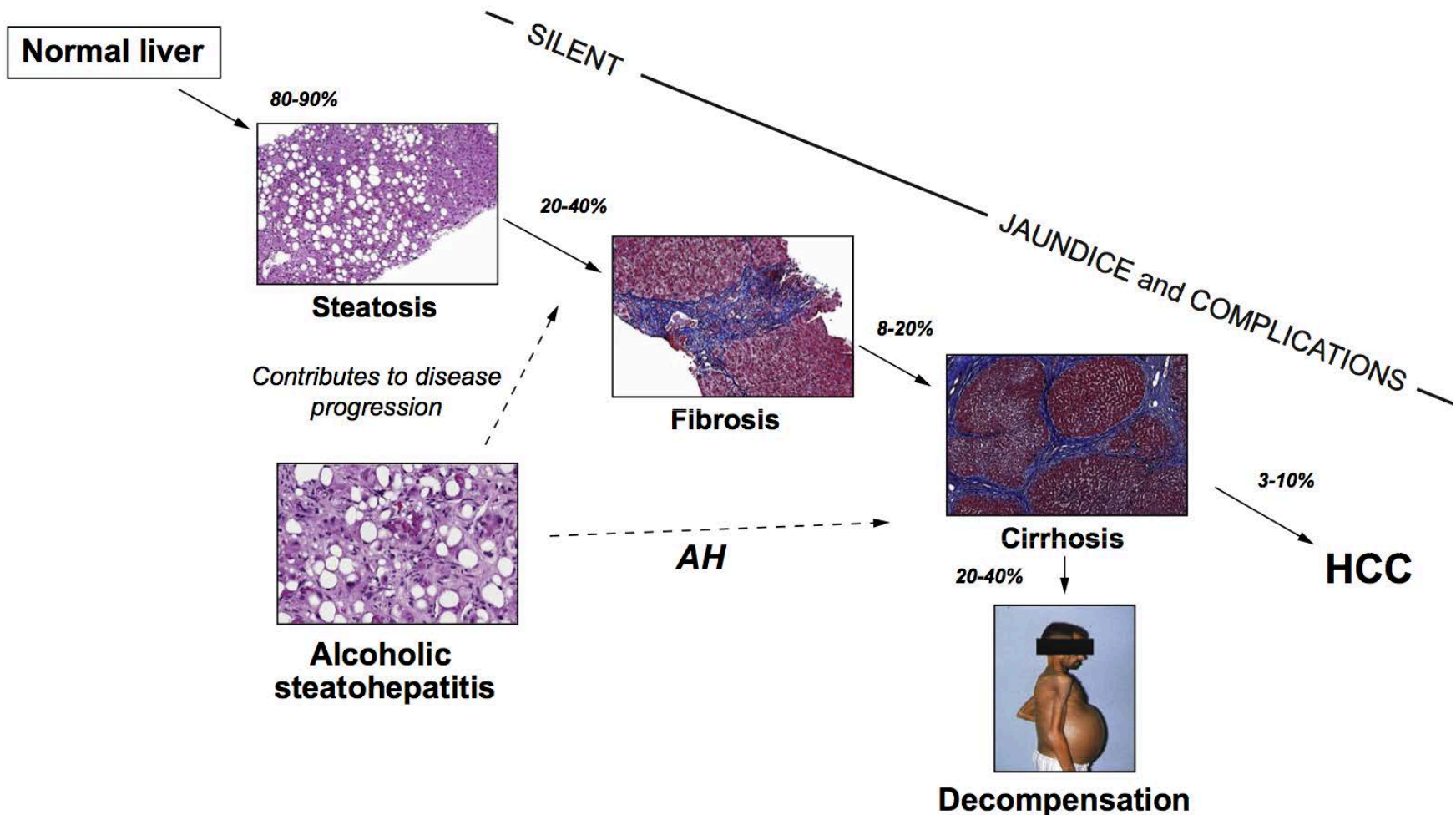
TABLE 1 *Classes of daily alcohol expressed as absolute number (n) either non-cirrhotic alcohol-induced carcinoma (=cirrhosis)*

Alcohol intake (g/day)	No (n=6442)	N(	(n=)	(n=)	(n=)	(n=)
Teetotallers	2501 (99.9)	0 (0)	1 (0.04)	—	—	—
0.1–30	2666 (99.3)	13 (0.5)	4 (0.15)	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>	—
31–60	745 (97.2)	14 (1.8)	8 (1.0)	7.5 (3.5 to 15.9)	10.9 (3.6 to 33.5)	—
61–90	276 (93.0)	14 (4.7)	7 (2.3)	20.2 (9.4 to 43.3)	25.0 (7.9 to 79.3)	—
91–120	132 (91.6)	5 (3.5)	7 (4.9)	15.1 (5.3 to 42.8)	52.9 (16.6 to 169)	—
>120	122 (86.5)	11 (7.8)	8 (5.7)	35.8 (15.7 to 81.6)	62.3 (20.1 to 193)	—



Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845-850.

# ¿Conocemos la historia natural de la enfermedad hepática alcohólica?



Mathurin P , Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. Journal of Hepatology 2015; 62 j S38-S46.

# ¿Conocemos la historia natural de la enfermedad hepática alcohólica?

- Entre el 40-50% de los pacientes que se presentan con una esteatohepatitis histológicamente documentada desarrollaran fibrosis y finalmente cirrosis en los 5 años siguientes.
  - Teli MR, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- La mayoría de los episodios de hepatitis alcohólica recaen en pacientes con cirrosis hepática establecida. La forma grave de hepatitis alcohólica puede considerarse como una forma de “acute-on-chronic liver failure” y puede llegar a tener una mortalidad a corto plazo de hasta el 50%.
  - Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231–1239.
  - Torok NJ. Update on Alcoholic Hepatitis. *Biomolecules* 2015, 5: 2978-2986; doi:10.3390/biom5042978.
- La obesidad en estos pacientes es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis, siendo el doble de probable la progresión a cirrosis en 10 años entre obesos bebedores que entre los que no son obesos.
  - Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:108–111.
- Después de un seguimiento medio de 10 años, los pacientes con esteatosis alcohólica desarrollan cirrosis con mucha más frecuencia que aquellos con NAFLD con NASH, de la misma manera que fallecen más (21% vs 1% de cirrosis; 74% vs 25% de fallecimientos).
  - Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750–755.

# Conclusiones

- 1. La mayoría de los bebedores crónicos desarrollan una esteatosis simple aunque solo entre un 10-20% acabará desarrollando ASH, cirrosis y hepatocarcinoma (**Grado de evidencia A**).*
- 2. Entre el 40-50% de los pacientes con ASH desarrollarán fibrosis avanzada o cirrosis en los 5 años siguientes (**Grado de evidencia A**).*
- 3. La mayoría de episodios de hepatitis alcohólica aguda recaen en pacientes con cirrosis hepática establecida (“acute-on-chronic liver failure”)(**Grado de evidencia A**).*



# Conclusiones

- 4. El abandono del alcohol es el único factor capaz de mejorar la supervivencia a largo plazo (**Grado de evidencia A**)(**Recomendación 1**)*
- 5. La obesidad y el alcohol presentan un efecto aditivo. (**Grado de evidencia A**).*

# ¿Existe riesgo de hepatocarcinoma en la enfermedad hepática alcohólica?

- La incidencia de hepatocarcinoma en la cirrosis por alcohol parece ser menor que la debida a hepatitis virales y no desaparece el riesgo aunque el paciente cirrótico deje de beber.
  - Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2): 463-72.
- El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, además de por la cirrosis hepática, se multiplica con la mayor edad, el sexo masculino y la infección VHC.
  - Mills SJ, Harrison SA. Comparison of the natural history of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 20 05;7(1): 32-6.

# Conclusión

- 1. El hepatocarcinoma forma parte de la historia natural de la enfermedad hepática alcohólica cuando el paciente tiene fibrosis avanzada o cirrosis. El riesgo de padecerlo, aunque disminuye notablemente, no llega a desaparecer con el abandono del alcohol (Grado de evidencia A).*

A night photograph of the illuminated Gothic Cathedral of Seville, Spain. The cathedral is brightly lit with warm yellow lights, highlighting its intricate Gothic architecture, including the central spire and the large rose window. The text "Muchas gracias" is overlaid in the center in a white font with a blue outline. In the bottom right corner, there is a signature "Juan J. Andujar" in a cursive script.

Muchas gracias

*Juan J. Andujar*