

Lo dicen claramente los especialistas: el NASH (o EHGNA en español) es la patología que viene detrás de la hepatitis C. Tal es la incidencia de la diabetes y de la obesidad, que la carga para el sistema sanitario de la enfermedad del hígado graso no alcohólico puede superar “con creces” al VHC. No se esperan fármacos eficaces y aprobados hasta dentro de dos o tres años. La ausencia de un marcador no invasivo y validado, es una necesidad no cubierta y apremiante ante el carácter ‘silencioso’ de la patología. Mientras tanto, su abordaje multidisciplinar es obligado y abre la puerta a una nueva medicina personalizada.

## ‘Diabetes’, NASH y la revolución del modelo sanitario

El NASH está en ebullición, tanto en España como a nivel internacional”, reconoce **Salvador Augustin**, del Hospital Vall d’Hebron de Barcelona. “Es la patología que más quebraderos de cabeza nos va a causar a los hepatólogos a partir de ahora”, corrobora **Salvador Benlloch**, médico adjunto de la Unidad de Digestivo-Hepatología del Hospital La Fe de Valencia. Sin duda, al VHC le ha salido un peligroso sustituto. La prevalencia mundial del hígado graso no alcohólico es del 25% al 30%. Estudios recientes basados en elastografía revelan que uno de cada tres adultos tiene esteatosis hepática, un 5% desarrolla NASH con fibrosis significativa y entre un 0,5% y un 1% presenta cirrosis. **Si el número de pacientes en lista de espera para trasplante hepático por cirrosis con VHC ha bajado drásticamente en los últimos años, los que están en esa lista por cirrosis debida a NASH se han incrementado un 170%.**

Augustin achaca la explosión de NASH a que la epidemiología de la enfermedad ha evolucionado a peor muy rápidamente: “El terremoto de la epidemia, cuyo epicentro podemos localizar

en los años ochenta, generó un tsunami que ha empezado a llegar ahora a las costas de la hepatología”. El desarrollo de métodos diagnósticos no invasivos, como la elastografía de transición, también ha influido al abrir las puertas a la identificación precoz de pacientes en estadios avanzados que antes pasaban inadvertidos o costaba mucho detectar.

Clínicos, investigadores, industria farmacéutica y administración están volcados en el NASH, una enfermedad para la que por el momento no existe tratamiento. Sí hay numerosos ensayos clínicos en marcha, aunque también “incertidumbre”, como reconoce Benlloch. En todo caso, dada su complejidad, los expertos coinciden en que el abordaje de la epidemia debe organizarse de manera colectiva y multidisciplinar.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico está causada fundamentalmente por hábitos de vida no saludables, y por tanto debe ser abordada desde la prevención. “Pero la prevención va más allá de lo que puede hacer un hepatólogo. Se necesita que la sociedad y la administración conozcan la enfermedad, y cómo se previene. Y que trabajemos a distintos niveles para combatirla. Desde



**«Tenemos que cambiar el concepto mismo de consulta. Ya no serán consultas de cinco minutos, pero el retorno sobre su salud será enorme. El paciente tendrá que hacer una inversión inicial de tiempo y de fuerza de voluntad»**

SALVADOR AUGUSTIN. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA-HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL VALL D’HEBRON DE BARCELONA.



En enero de 2019 400 empresas de alimentación acordaron con el Ministerio de Sanidad **reducir un 10% de azúcares, grasas saturadas y sal** en sus alimentos procesados antes de dos años.

educación en hábitos de vida en casa y en las escuelas hasta la receta de tratamientos eficaces, pasando por programas de cribado y, posiblemente, por la regulación y tasación de determinadas prácticas relacionadas con la alimentación no saludable”, insiste Augustin. Que añade: “Vamos a necesitar décadas”.

Fácil no va a ser. Por un lado, está el estigma: la sociedad sigue asociando cirrosis a alcoholismo o drogadicción. Aunque el mayor problema está en modificar hábitos de vida. Según los datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, el sobrepeso afecta al 39% de la población adulta y la obesidad al 21,6%, lo que nos sitúa en el pelotón de cabeza entre los países de nuestro entorno. La Guía Europea sobre el EHGNA de 2016 indica que una reducción del peso de entre el 7% y el 10% se asocia directamente a una mejora de las enzimas hepáticas y de la histología en solo doce meses. “La pérdida de peso es la piedra angular del tratamiento, Pero la realidad en la práctica clínica es la falta de adherencia a estas recomendaciones”, pone de manifiesto Rocío Aller, del área de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. “Muy pocos pacientes logran mantener esas modificaciones en el tiempo. Únicamente la mitad logra perder ese 7% de peso, y de ese 7% sólo el 15% es capaz de mantenerlo”, asegura Salvador Benlloch, que llama a la nueva epidemia “diabesidad”. “Son necesarios más estudios con dietas basadas en la composición de macro y micronutrientes que aporten un beneficio adicional en la evolución de la esteatosis”, sugiere Aller.

Ante esta situación, Benlloch marca un triple reto: 1) concienciación, por la falta de información de la población, que acaba resultando en una derivación inadecuada (tanto infraderivación como sobrederivación); 2) diagnóstico, por la ausencia de un marcador no invasivo validado y aceptado; y 3) tratamiento,

porque no disponemos aún de ningún medicamento efectivo. Todo ello hace que tanto él como Augustin y otros coincidan en que el NASH constituye una oportunidad que puede impulsar una nueva “medicina personalizada”. “Nos deberemos adaptar a cada paciente y a cada momento”, anticipa Benlloch. “Tenemos que cambiar la manera en la que diagnosticamos la enfermedad y el concepto mismo de consulta. Ya no serán consultas de cinco minutos, pero el retorno sobre la salud será enorme”, pronostica Augustin. Se trata, dice, de un verdadero cambio de paradigma, que también implica compromiso por parte del paciente: **“Vamos a pasar de una salud centrada en el paciente con enfermedad florida, con diferentes especialistas trabajando cada uno por su cuenta, a otra centrada en el individuo sano o en estados tempranos de las enfermedades y basada en la prevención, en la detección precoz y en el manejo coordinado de especialistas”.**

La pregunta que salta en seguida es si el sistema dispone de recursos para soportar este nuevo modelo sanitario. Benlloch tiene dudas. Para Salvador Augustin, encajar esta propuesta en la visión cortoplacista de los responsables políticos de nuestro país es complicado. “Pero hay que seguir insistiendo. En primer lugar, porque sabemos que es rentable a cinco o diez años. Y, en segundo lugar, porque es la única estrategia realmente eficaz y duradera. De poco servirá que invirtamos millones en desarrollar y utilizar terapias farmacológicas nuevas si la sociedad no cambia sus hábitos de salud”.

Con todo, el médico del Hospital Vall d’Hebron es optimista: “Creo que estamos en el buen camino y que en los dos próximos años probablemente contemos con terapias eficaces y seguras. Mi expectativa personal es que en un plazo de cinco años se me haga mucho más raro decirle a un paciente que veo por prime-

ra vez que tiene una cirrosis cuando él ni siquiera es consciente de que su hígado está mal. En diez años, me conformaría con ver menos obesidad de las escuelas”.



### Así serán las consultas del futuro, según Salvador Augustin

♦ **PROGRAMAS INDIVIDUALIZADOS.** “Al paciente se le tomarán medidas antropométricas, se le hará una elastografía, lo verá el hepatólogo, luego el nutricionista, idealmente también su endocrinólogo, un especialista en riesgo vascular... No hablaremos sólo de transaminasas y fibrosis sino también de dieta, de sedentarismo, de otros riesgos. Se harán los ajustes de medicación necesarios y se establecerá un programa detallado e individualizado de cambios de hábitos de vida. Dieta y ejercicio. La inversión de tiempo por parte del paciente no acabará cuando deja ese día la unidad de NASH”.

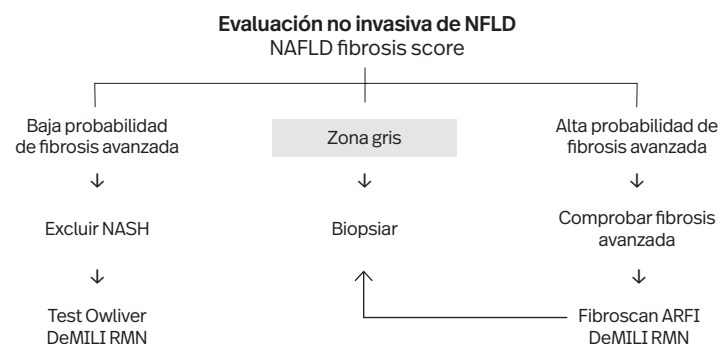
♦ **SEGUIMIENTO TELEMÁTICO.** Probablemente, el seguimiento se hará vía telemática y a través de wearables y apps. Todos los especialistas trabajarán coordinadamente para ayudarle a revertir su enfermedad, pero sobre todo para mejorar su salud global y su pronóstico a medio y largo plazo. Todo ello sólo será posible si el paciente está realmente motivado a hacerlo, y esto sólo ocurrirá si conoce la realidad de su enfermedad y que está en su mano, con nuestra ayuda, revertirla”, explica.

### ♦ LAS EXPERIENCIAS DE EMMANOULI TSOCHATZIS (LONDRES) Y PHIL NEWSOME (BIRMINGHAM).

“Tienen integrada la visita del paciente con la realización de exploraciones complementarias (fibroscan, ecografía). Los especialistas en nutrición y cardiovascular están justo al lado del hepatólogo. Asistencia e investigación van de la mano. Quizá falta aún seguimiento individualizado continuo a través de e-health, wearables o apps. Pero son ejemplares”.

# Objetivo: disminuir el número de biopsias

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO



«La resonancia magnética nuclear ha demostrado una excelente correlación con la biopsia. No es invasiva y proporciona datos tanto de inflamación como de fibrosis, con la ventaja de valorar la totalidad del parénquima hepático»

ROCÍO ALLER. ÁREA DE DIGESTIVO DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.

Hoy por hoy, la biopsia hepática es la técnica de referencia para diagnosticar la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Pero es invasiva, no está exenta de riesgos, valora una mínima cantidad de tejido hepático y muchos pacientes la rechazan. Estamos, por tanto, ante lo que **Salvador Benlloch** llama el reto del diagnóstico. “Es prioritario distinguir a los pacientes con una esteatosis simple, que tienen buen pronóstico, de los que tienen esteatohepatitis con fibrosis. La identificación de un marcador no invasivo de esteatohepatitis y de fibrosis no sólo para el diagnóstico y selección de pacientes candidatos al tratamiento sino también como monitorización de la respuesta al mismo es una necesidad cubierta y el principal reto pendiente”, subraya.

A falta de un tratamiento eficaz contra la EHGNA, gran parte de la investigación nacional e internacional se centra en desarrollar marcadores y métodos de diagnóstico no invasivos, fiables y reproducibles que permitan monitorizar la respuesta terapéutica sin riesgos para el paciente. “El desarrollo de técnicas no invasivas es un aspecto fundamental para poder valorar el beneficio de determinados tratamientos, tanto dietéticos como farmacológicos, y así evitar la realización de la biopsia hepática”, coincide **Rocío Aller**, del área de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Según Aller, el desarrollo de índices no invasivos cubre parte de estas nece-

sidades, pero tienen el inconveniente de dejar “zonas grises” en las que muchos pacientes quedan sin diagnosticar. La valoración conjunta de varios índices, añade, como se propone desde el grupo de trabajo Hepamet, puede cubrir en parte ese problema. Benlloch destaca que se están investigando biomarcadores de inflamación, apoptosis, estrés oxidativo y fibrosis. Reconoce que para la inflamación no existe aún un marcador no invasivo aceptado, si bien en fibrosis las cosas sí están más avanzadas, con hasta cuatro grandes grupos de marcadores: clínicos, pruebas de laboratorio, técnicas de imagen y elastografía.

En cuanto a los avances, Rocío Aller destaca, por ejemplo, y pese a su elevado coste, las ventajas de la resonancia magnética nuclear con el protocolo DeMILI, un proyecto liderado por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. “Ha demostrado una excelente correlación con la biopsia. No es invasiva y proporciona datos tanto de inflamación como de fibrosis, con la ventaja de valorar la totalidad del parénquima hepático”, explica. También se refiere a la aplicación del Proton Density Fata Fraction (PDFF), que permite valorar el contenido graso del hígado; al proyecto europeo LITMUS, en el que participan varios hospitales españoles; y a que en los últimos congresos se han presentado varios índices de fácil aplicación que, combinados, se están ya aplicando en algunos centros como método de cribado inicial.

# En busca de fármacos eficaces

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS



«Dada la complejidad patogénica de la EHGNA, es probable que el futuro abordaje requiera la combinación de varios fármacos dirigidos a diferentes dianas terapéuticas»

SALVADOR BENLLOCH. MÉDICO ADJUNTO DE LA UNIDAD DE DIGESTIVO-HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL LA FE DE VALENCIA.

Quando se refiere al tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, Salvador Benlloch insiste en que implica abordar tanto la hepatopatía como su causa, es decir, las comorbilidades asociadas al síndrome metabólico. Para Benlloch, la piedra angular del tratamiento es luchar contra el sedentarismo y los hábitos dietéticos inadecuados. Pero, dada la dificultad de asegurar la implicación de los pacientes, el desarrollo de fármacos “se ha convertido en un imperativo. Es conocido que en la patogenia de la EHGNA intervienen diversos factores, incluyendo la interrelación entre la predisposición genética y los factores ambientales. Sin embargo, las vías moleculares que desembocan en el desarrollo de la enfermedad son múltiples y no del todo bien conocidas aún”, explica.

En la actualidad, las guías sólo contemplan dos tratamientos: la pioglitazona y la vitamina E, ambos con resultados “modestos”, dice Benlloch. Hasta la fecha, se han propuesto cerca de 500 estudios clínicos y preclínicos en NASH. Sólo están activos un centenar, la mayoría en fase 2. Los nuevos fármacos existentes en estos ensayos no mejoran sustancialmente los dos tratamientos en vigor: “Se están investigando tanto nuevas dianas terapéuticas como la posibilidad de reconducir hacia el campo del NASH medicamentos que ya están lanzados con otras indicaciones. Por ejemplo, fármacos para favorecer la pérdida de peso”.

Salvador Benlloch clasifica en tres categorías los tratamientos en estudio: los que persiguen mejorar el estado metabólico, los centrados en la inflamación y los centrados en el proceso fibrogénico, y hasta siete dianas a las cuales se dirigen estos fármacos en ensayo, teniendo en cuenta que muchos actúan sobre varias dianas al mismo tiempo debido a la complejidad de la esteatosis hepática. El objetivo prioritario de los estudios es obtener una resolución o mejora de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis. “El fármaco ideal debería ser capaz de corregir la resistencia a la insulina, disminuir el contenido de grasa en el hígado, la inflamación y el daño hepático, además de tener acción antifibrótica. Hoy por hoy, este fármaco no existe. Los que están en investigación se dirigen a los sumo a dos o tres dianas. Necesitamos acelerar el proceso de desarrollo de nuevos fármacos. El problema es el largo tiempo de observación que se requiere para objetivar cambios en estos ‘endpoints’. La única alternativa viable es la identificación y utilización de marcadores subrogados que realmente pueden predecir cómo van a evolucionar estos ‘endpoints’. Se espera que los primeros fármacos se aprueben en dos o tres años. Dada la complejidad patogénica de la EHGNA, es probable que el futuro abordaje requiera la combinación de varios fármacos dirigidos a diferentes dianas terapéuticas.”