

**S U P L E M E N T O  
E X T R A O R D I N A R I O**

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Suplemento n.º 5 - 2023



## Esteatosis hepática no alcohólica

**Coordinador**

Luis Ávila Lachica

**Autores:**

Núria Alonso Pedrol  
Luis Ávila Lachica  
Joan Barrot de la Puente  
Ana María Cebrián Cuenca  
Ángela Cervera Sánchez  
Daniel Escribano Pardo  
Josep Franch Nadal  
Carlos Hernández Teixidó  
M.<sup>a</sup> Teresa Julián Alagarda  
Liliana Mahulea  
Jaime Navarro Pérez  
Jorge Navarro Pérez  
Marina Rojo  
Manuel Antonio Ruiz Quintero  
Bogdan Vlachó



# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

## Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó  
Juan Martínez Candela  
Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez  
Josep Franch-Nadal  
Francisco Javier García Soidán  
Javier Díez Espino  
Joan Barrot de la Puente

## Web redGDPS:

[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: Artur Plawgo- istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail [diabetespractica@redgdps.org](mailto:diabetespractica@redgdps.org).

## SUMARIO

Preámbulo	3
Hígado graso no alcohólico: clasificación e historia natural	4
Etiopatogenia/fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)	9
Epidemiología del NAFLD/NASH. Datos en práctica clínica real	17
Métodos diagnósticos. Ecografía	22
Interacciones de NAFLD/NASH con DM2 y otras comorbilidades	26
Tratamiento no farmacológico de la NAFLD/NASH	30
Tratamiento farmacológico actual y futuro de la esteatosis hepática	35
Protocolos de la MAFLD (enfermedad hepática metabólica)	42

# Preámbulo

## Esteatosis hepática no alcohólica

Luis Ávila Lachica

*Médico de Atención Primaria. Coordinador del grupo de esteatosis de la redGDPS. UGC Vélez Norte Málaga*

**L**a esteatosis hepática no alcohólica supone un reto para la medicina de familia que tiene la oportunidad de evitar la principal causa de trasplante hepático que existe hoy en día tras los tratamientos de la hepatitis C, con una alta prevalencia, que afecta al 25 % de la población, pero que en determinados grupos de riesgo, como los pacientes con diabetes, se eleva hasta casi el 50 % y en pacientes con obesidad mórbida puede llegar al 90 % como veremos posteriormente.

Esta patología no es ni bien conocida ni ha sido manejada durante años debido a la falta de posibilidades de tratamiento y en parte también al desconocimiento sobre las consecuencias que podría tener.

El primer problema que se encuentra el médico de familia al enfrentarse a esta patología es la gran variedad de nomenclaturas existentes que pueden llevar a error. Así términos como NAFLD o NASH son muy frecuentes en la literatura inglesa, sin embargo en el único documento que tenemos en nuestro país, que es el Consenso nacional sobre esteatosis hepática, los términos que se utilizan son EHGNA, para referirnos a NAFLD, y EHNA, para referirnos a NASH. EHGNA es igual a NAFLD y es la abreviatura de enfermedad del hígado graso no alcohólico, mientras que la abreviatura EHNA es sinónimo de NASH se utiliza para referirnos a la esteatohepatitis no alcohólica.

Se ha propuesto que todos estos conceptos sean cambiados por el término enfermedad hepática metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) sin hacer referencia a su relación con el alcohol o con otras causas conocidas de esteatosis como la asociación con fármacos u otras patologías concomitantes.

Todo esto además se complica porque tenemos que diferenciar entre esteatosis hepática, que es el simple hecho de presentar más de un 5 % de hígado con infiltración grasa, y, otro paso más avanzado, la esteatohepatitis en la cual ya tenemos signos inflamatorios en diferentes grados que finalmente podrán desembocar en una cirrosis hepática que favorece el desarrollo de hepatocarcinomas.

Diferenciar en la consulta del médico de Atención Primaria entre un proceso de infiltración de grasa del hígado y un proceso inflamatorio acompañado de fibrosis no siempre es fácil. Para ello veremos posteriormente que se han diseñado una serie de métodos no invasivos que, utilizando parámetros analíticos y clínicos habituales en la consulta, nos van a hablar de qué posibilidad hay de que el paciente desarrolle una cirrosis hepática. También podremos apoyarnos en algunas técnicas de imagen como la ecografía que nos van a ayudar en el diagnóstico. Finalmente, también deberemos aclarar determinados criterios de derivación en aquellos pacientes con alto riesgo de fibrosis que puedan ser susceptibles de una biopsia hepática y de un seguimiento por parte de un especialista en aparato digestivo a nivel hospitalario.

La importancia de esta enfermedad viene condicionada, como veremos más adelante, por su asociación con otras patologías entre las cuales destacan las enfermedades cardiovasculares y cánceres de localización tanto hepática como extrahepática.

Con este suplemento pretendemos hacer una introducción a una patología que en el futuro va a seguir aumentando, dado que se asocia a la epidemia de obesidad que padece la sociedad de forma general, y dar algunas nociones sobre las posibilidades terapéuticas que tenemos actualmente.

Finalmente nos gustaría aclarar que nos hemos decidido por utilizar los términos ingleses debido a que son los más habituales que vamos a encontrar en la literatura y que tampoco a los médicos se le hace muy extraño utilizar abreviaturas inglesas para referirnos a patologías que conocemos.

# Hígado graso no alcohólico: clasificación e historia natural

Carlos Hernández Teixidó

Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud San Luis, Mérida

### RESUMEN

A pesar de que la acumulación de grasa en el hígado es común, la mayoría de las personas con NAFLD no experimenta síntomas, pero un subconjunto desarrolla una forma más grave de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Existen varios sistemas de clasificación utilizados en la práctica clínica. La clasificación más comúnmente utilizada es la del American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), que se basa en la histología hepática y divide la enfermedad en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis. Comienza con el acumulo de grasa en el hígado que puede progresar a una inflamación crónica (NASH), fibrosis y, finalmente, cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Varios estudios experimentales han demostrado que los hígados esteatóticos presentan un riesgo del 25 % de progresar por sí mismos a NASH con y sin fibrosis. Este riesgo se ve sustancialmente aumentado por la concomitancia de factores de riesgo metabólicos. La diabetes, el aumento de peso, la hipertensión, la menopausia y los polimorfismos genéticos son los principales factores de riesgo para la progresión de la NAFLD. Un tercio de los pacientes con esteatosis simple y NASH, presenta progresión de la fibrosis, pero un 20 % aproximado presenta regresión de la misma. La fibrosis hepática es el único predictor mayor independiente de mortalidad.

**Palabras clave:** clasificación, esteatosis, NAFLD, NASH, historia natural.

### CONCEPTO DE ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO

El hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es la forma más prevalente de patología crónica hepática en el mundo, y crece de forma paralela a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

A pesar de que la acumulación de grasa en el hígado es común, la mayoría de las personas con NAFLD no experimentan síntomas y no tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas. Sin embargo, un subconjunto de pacientes con NAFLD desarrollan una forma más grave de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH se caracteriza por la inflamación del hígado y la acumulación de fibrosis, pudiendo progresar a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinomas hepatocelulares (HCC)<sup>2,3</sup>.

El NAFLD se define como la infiltración grasa en el hígado, al menos el 5 % de los hepatocitos medida por técnica de imagen o por histología<sup>4</sup>. El diagnóstico de NAFLD requiere la exclusión tanto de causas secundarias de hepatopatía, como la exclusión de un consumo de alcohol mayor de 30 g para hombres y de 20 g para mujeres<sup>5</sup>. Consumos de alcohol superiores a estos límites

indican enfermedad hepática alcohólica; pero pese a no tener un consumo superior a los límites marcados, ingestas menores pueden predisponer a padecer NAFLD si presentara factores de riesgo metabólicos<sup>6</sup>. De esta forma, deben descartarse otras causas de enfermedades concurrentes<sup>7</sup> (Tabla 1).

La denominación de NAFLD ha ido cambiando en los últimos años. Dado el contexto de alta prevalencia y de alto riesgo de padecer NAFLD, la falta de nomenclatura clara para la enfermedad hepática no debida al trastorno por consumo de alcohol, junto con la ausencia de criterios clínicos definidos para un diagnóstico positivo de esta enfermedad ha constituido una necesidad insatisfecha en este sentido. Por ello, un consenso de expertos propone acuñar el término enfermedad hepática metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés)<sup>8</sup>. Este término propuesto resulta algo más apropiado para describir la enfermedad e implica<sup>9</sup>:

- La existencia de criterios metabólicos positivos en lugar de criterios de exclusión, siendo necesario que haya comorbilidades metabólicas.

**Tabla 1.** Enfermedades concurrentes más comunes con NAFLD.

- Enfermedad por hígado graso alcohólico (AFLD).
- Enfermedad por hígado graso secundario a fármacos:
  - Amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides (esteatosis macrovesicular).
  - Valproato, antirretrovirales (esteatosis microvesicular).
- Enfermedad por hígado graso asociado a VHC (genotipo 3).
- Enfermedad por hígado graso asociado a VHB.
- Enfermedad por hígado graso asociado a VIH.
- Otras:
  - Hemocromatosis.
  - Hepatitis autoinmune.
  - Enfermedad celíaca.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Lipodistrofia A/hipobetalipoproteinemia.
  - Hipopituitarismo
  - Hipotiroidismo.
  - Inanición.
  - Enfermedades congénitas del metabolismo.

Fuente: Rinella *et al.*<sup>7</sup>

- La desaparición del vocablo “no alcohólico” que pudiera estigmatizar al paciente, incluso en negativo.
- La adición del vocablo “metabólico” incluyendo así una definición más fisiopatológica. De esta forma se implican en la definición las principales causas de esta enfermedad, como son la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico.

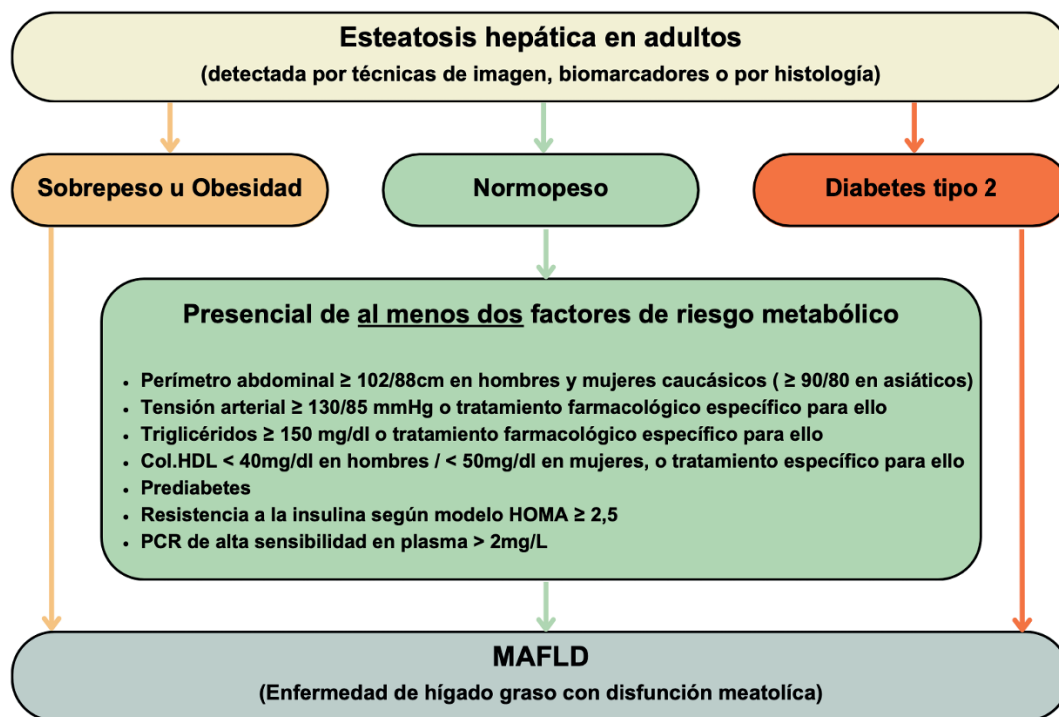
Los criterios positivos propuestos para el concepto de MAFLD son los establecidos en la Figura 1.

Con la inclusión de criterios positivos en el concepto de MAFLD, cabe la posibilidad de coexistencia entre patología hepática metabólica y concomitantes clásicamente excluyentes, como pudieran ser un consumo excesivo de alcohol, enfermedades víricas o hepatitis autoinmunes. Esta concomitancia entre ambas entidades recibe el nombre de “enfermedad hepática dual”<sup>8</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Existen varios sistemas de clasificación utilizados en la práctica clínica. La clasificación más comúnmente utilizada es la del American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), que se basa en la histología hepática y divide la

**Figura 1.** Criterios establecidos para el concepto de MAFLD.



Fuente: Modificado de Eslam *et al.*<sup>8</sup>

enfermedad en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis<sup>7</sup>.

- 1. Esteatosis simple:** se caracteriza por la presencia de acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) en ausencia de inflamación significativa o fibrosis.
- 2. NASH sin fibrosis:** esteatosis con balonización hepatocelular e inflamación lobulillar sin fibrosis o fibrosis leve (F0-F1).
- 3. NASH con fibrosis:** presenta una fibrosis significativa (F2) o avanzada (F3).
- 4. Cirrosis:** NASH con fibrosis de grado 4 (F4).

Cada una de estas categorías se divide en grados de severidad basados en el nivel de inflamación, la cantidad de esteatosis y la presencia o ausencia de fibrosis. La evaluación de la severidad de NAFLD/NASH se realiza mediante la clasificación de actividad y fibrosis, la cual utiliza dos sistemas de puntuación diferentes: el sistema de puntuación de actividad de NAFLD (NAS) y el sistema de puntuación de fibrosis de NAFLD (NASH-CRN)<sup>10</sup> (Tabla 2).

El sistema NASH-CRN asigna una puntuación de 0 a 4 basada en la presencia y severidad de fibrosis. La ausencia de fibrosis se puntúa como 0, mientras que la presencia de fibrosis se puntúa como 1, 2, 3 o 4 según la cantidad y distribución de la fibrosis. Una puntuación NASH-CRN  $\geq 1$  indica la presencia de fibrosis<sup>11</sup>.

El sistema NAS asigna una puntuación de 0 a 8 basada en la presencia y severidad de tres hallazgos histológicos: esteatosis, inflamación y balonización hepatocelular. La presencia de esteatosis se puntúa de 0 a 3, la inflamación se puntúa de 0 a 3 y la balonización se puntúa de 0 a 2. Por lo tanto, la puntuación total varía de 0 a 8, y se considera que una puntuación NAS  $\geq 5$  indica la presencia de NASH<sup>10</sup>.

### HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la enfermedad del NAFLD es compleja y varía de un individuo a otro. En general, la enfermedad se desarrolla a lo largo de varios años, y comienza con el acúmulo de grasa en el hígado que puede progresar a una inflamación crónica (NASH), fibrosis y finalmente cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Clásicamente se ha considerado que los pacientes con esteatosis hepática simple tenían bajo riesgo de progresión a NASH *per se*<sup>12</sup>, sin embargo, varios estudios experimentales han demostrado que los hígados esteatósicos presentan un riesgo del 25 % de progresar por sí mismos a NASH con y sin fibrosis. Este riesgo se ve sustancialmente aumentado por la concomitancia de factores de riesgo metabólicos<sup>13</sup>. La diabetes, el aumento de peso, la hipertensión, la menopausia y los

**Tabla 2.** Evaluación de NAFLD/NASH mediante NAS y NASH-CRN (fibrosis).

Característica	Definición	Score
Grado de esteatosis	Evaluación de la afección del parénquima por esteatosis	< 5 % → 0 5-33 % → 1 (leve) 33-66 % → 2 (moderada) > 66 % → 3 (grave)
Inflamación lobular	Focos por cada 200 campos ópticos	Sin focos → 0 < 2 focos/200 campos → 1 2-4 focos/200 campos → 2 > 4 focos/200 campos → 3
Balonización	Degeneración balonzante hepatocelular	Nada → 0 Escasas células balonzadas → 1 Muchas células balonzadas → 2
NAS	Sumatorio de grado de esteatosis + inflamación lobular + balonización	0-8
NASH-CRN	Evaluación de la fibrosis	Nada → 0 Leve → 1 (perisinusoidal o periportal) Moderada → 2 (perisinusoidal y portal/periportal) Grave → 3 (puentes de fibrosis) Cirrosis → 4

Fuente: Kleiner *et al.*<sup>10</sup>, Puri *et al.*<sup>11</sup>

polimorfismos genéticos son los principales factores de riesgo para la progresión de la NAFLD<sup>1</sup>.

Son varios los estudios que han analizado la progresión de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis en cohortes de pacientes con NAFLD, medida mediante biopsia hepática. Los resultados arrojados por estos estudios sugieren que un tercio de los pacientes con esteatosis simple y NASH, presenta progresión de la fibrosis, y un 20 % aproximado presentan regresión de la misma<sup>14-16</sup>. El ratio de progresión de fibrosis es habitualmente lento, sin embargo en hígados con NASH sin fibrosis es posible encontrar una rápida progresión hacia cirrosis hepática en un periodo inferior a seis años<sup>13,15</sup>.

Una vez que se ha desarrollado cirrosis, el riesgo de desarrollar una complicación mayor como hipertensión portal es del 17 %, 23 % y 52 %, al primer, tercer y décimo año respectivamente<sup>17</sup>.

La progresión de fibrosis se encuentra íntimamente ligada a la evolución histológica de la inflamación<sup>18</sup>. Se debe tener en cuenta que la biopsia hepática refleja únicamente la gravedad de lesiones hepáticas en un punto específico del tiempo, y no refleja los cambios dinámicos no lineales de dichas lesiones<sup>12</sup>.

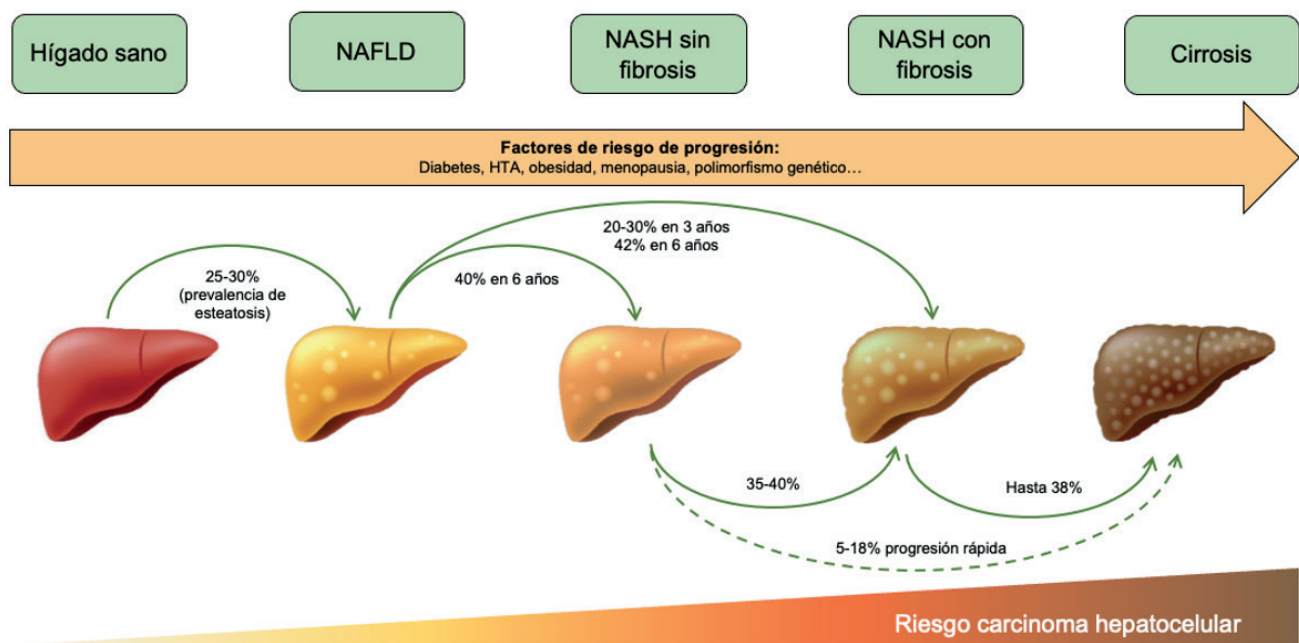
La fibrosis hepática es el único predictor mayor independiente de mortalidad. Esta mortalidad se ve aumentada incluso en estadios iniciales de fibrosis<sup>19</sup>. El estudio sueco Simon *et*

*al.*<sup>20</sup> presentó un riesgo aumentado de mortalidad hepática del 97 % en personas con NAFLD, y del 15,3 % en cuanto a la mortalidad por cualquier causa. El riesgo de mortalidad resultó dependiente del grado de fibrosis, siendo 10,7 % en personas con esteatosis simple, 18,5 % en NASH sin fibrosis, 25 % en NASH con fibrosis, y 49 % en personas con cirrosis. En particular, si se compara la mortalidad de una persona con esteatosis simple, con una persona con NASH sin fibrosis, el segundo presentará un riesgo de mortalidad diez veces mayor que el primero a veinte años.

### PUNTOS CLAVE

- El NAFLD se define como la infiltración grasa en el hígado, al menos el 5 % de los hepatocitos, medida por técnica de imagen o por histología.
- Pese a que clásicamente requería de criterios de exclusión, la llegada del concepto de MAFLD ha permitido su diagnóstico por criterios positivos.
- Se divide en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis.
- La progresión de la fibrosis se encuentra íntimamente ligada a la evolución histológica de la inflamación y está presenta una evolución no lineal.

Figura 2. Evolución natural del NAFLD/MAFLD.



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de Calzadilla Bertot *et al.*<sup>1</sup>, Pais *et al.*<sup>12</sup>, Wong *et al.*<sup>14</sup>, McPherson *et al.*<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20;17(5):774. doi: 10.3390/ijms17050774.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;41(5):328-349. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.
4. Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):292-301. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.037.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
6. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;132(2):112-7. doi: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004.
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023 Mar 17. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
9. Gasull-Molinera V. Hígado graso no alcohólico. Relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. 2023. 1-50 p.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701.
11. Puri P, Sanyal AJ. Definiciones, factores de riesgo y pruebas diagnósticas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013 Oct 16;2(Suppl 4):S48-S52. doi: 10.1002/cld.271.
12. Pais R, Maurel T. Natural History of NAFLD. *J Clin Med.* 2021 Mar 10;10(6):1161. doi: 10.3390/jcm10061161.
13. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):550-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
14. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010 Jul;59(7):969-74. doi: 10.1136/gut.2009.205088.
15. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015 May;62(5):1148-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
16. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006 Oct;44(4):865-73. doi: 10.1002/hep.21327.
17. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013 Mar 15;95(5):755-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31827afb3a.
18. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1912565. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12565.
19. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085.
20. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut.* 2021 Jul;70(7):1375-1382. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786.

## Etiopatogenia/fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD)

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Medico especialista en Atención Primaria del Centro de Salud Agost, Alicante

Jaime Navarro Pérez

Investigador predoctoral en Grupo de Investigación en Obesidad y Diabetes (CIPF), Valencia

### RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad común en las naciones occidentales y varía en gravedad desde la esteatosis hasta la esteatohepatitis (NASH), cirrosis y su potencial riesgo de hepatocarcinoma. NAFLD es una enfermedad relacionada con el estrés genético-ambiental-metabólico de patogenia poco clara y compleja que se desencadena por el consumo excesivo de calorías y la inactividad física, que conducen a la resistencia a la insulina y al estrés oxidativo. Un creciente cuerpo de evidencia indica que la disfunción mitocondrial juega un papel crítico en la patogénesis de NAFLD. La disfunción mitocondrial no solo promueve la acumulación de grasa, sino que también conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la peroxidación de lípidos, lo que resulta en estrés oxidativo en los hepatocitos. Otros puntos a valorar son la disfunción de la autofagia que conduce a una acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos, lo que da lugar a la NAFLD. Por último, la microbiota intestinal potencia el papel del eje intestino-hígado sumándose a la contribución de la progresión de la NAFLD.

**Palabras clave:** etiopatogenia, NAFLD, NASH, esteatosis, enfermedad por hígado graso.

### INTRODUCCIÓN

NAFLD es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Abarca desde la afección más benigna del hígado graso no alcohólico (NAFL) hasta la esteatohepatitis (NASH). La NAFLD puede evolucionar a fibrosis y cirrosis. En la NAFL, la esteatosis hepática está presente sin evidencia de inflamación, mientras que en la NASH, la esteatosis hepática se asocia a inflamación lobular y apoptosis que pueden conducir a fibrosis y cirrosis<sup>1</sup>. Un 25 % de los pacientes con hígado graso presenta una serie de disfunciones metabólicas asociadas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y la hipertensión, que son componentes del síndrome metabólico. Es por ello que recientemente un grupo de expertos acordó la actualización del término NAFLD al de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD), término que recapitularía la heterogeneidad observada en los pacientes con NAFLD<sup>2</sup>. Entender los mecanismos fisiopatológicos que producen esta enfermedad, implica acercarse a los mecanismos básicos de la

biología celular, como son el estrés oxidativo o la existencia de inflamación, e incluso los genes. La progresión de la fibrosis es, no el único, pero sí el factor, que determina el pronóstico de estos pacientes. La obesidad, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y las cascadas inflamatorias desempeñan un papel central en la patogenia de la NAFLD.

### LA IMPORTANCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA NAFLD

Se sabe que la NAFLD y la DM2 coexisten con frecuencia y actúan sinérgicamente incrementando el riesgo de resultados clínicos adversos. De hecho, un reciente metaanálisis estimó que la prevalencia mundial de NAFLD en pacientes con DM2 es del 56 %<sup>3</sup>. Ambas patologías presentan diversos mecanismos fisiopatológicos comunes como la resistencia a insulina (RI), el

incremento de la lipogénesis hepática *de novo*, inflamación y lipotoxicidad. En los pacientes de ambas patologías, la RI está presente tanto a nivel muscular, como hepático y del tejido adiposo (TA) (Figura 1).

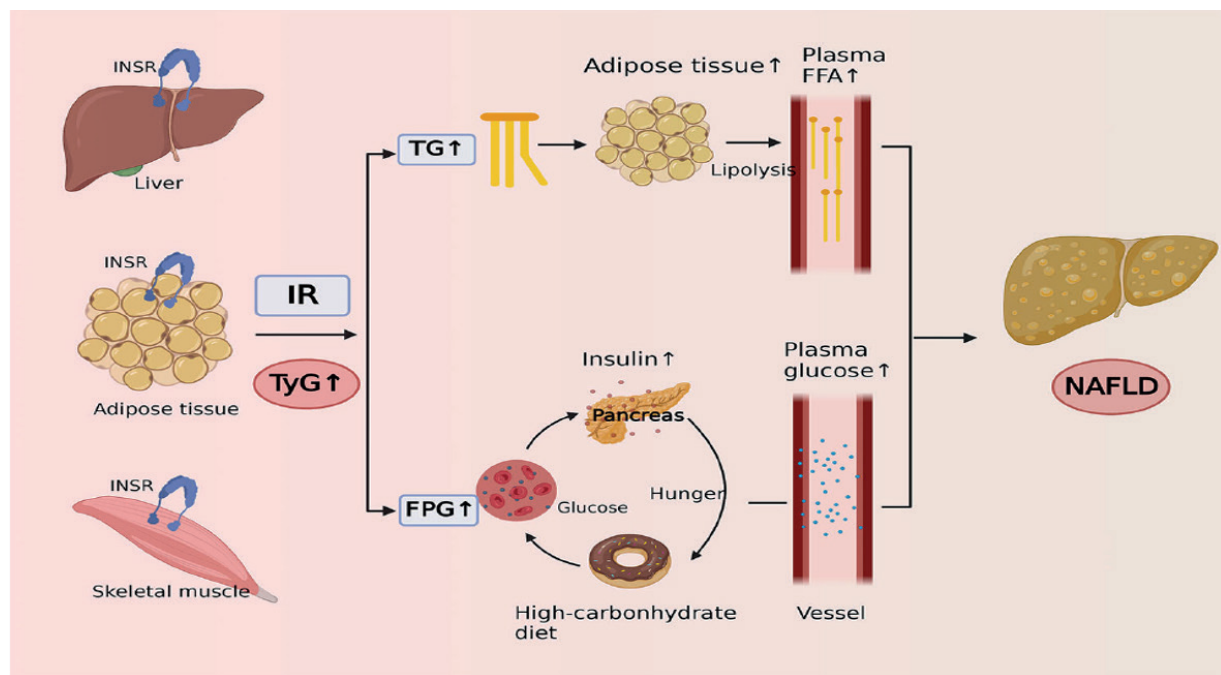
La RI puede estar causada por alteraciones en cualquiera de los pasos de la cascada de señalización de la insulina. Al igual que en el TA y el musculoesquelético, las citoquinas proinflamatorias, el estrés del retículo endoplásmico (RE) y las especies reactivas del oxígeno (ROS) provocan la sobreactivación de la proteína Jun N-Terminal Kinase (JNK), proteína que aumenta la RI en los hepatocitos, fundamentalmente a través de la fosforilación inhibitoria en las serinas de las moléculas de señalización de la insulina Irs1 e Irs2. La expresión de Irs2 es suprimida por la propia señalización de la insulina, mediante proteínas FoxO inactivadas o SREBP activadas, lo que sugiere que la hiperinsulinemia, que es común en la obesidad, el síndrome metabólico, la DM2 y la NAFLD, podría causar RI hepática mediante la regulación a la baja de Irs2<sup>4</sup>.

Además, la RI a nivel del TA provoca un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y de citoquinas inflamatorias, y una disminución de los niveles de adiponectina. Los AGL, a su vez, aumentan los niveles celulares de diacilgliceroles, ceramidas y acil-coenzima A (CoA) grasos de cadena larga, que son metabolitos lipídicos implicados en procesos inflamatorios, disfunción mitocondrial, aumento del estrés

oxidativo y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, y que son capaces de activar, en las células estrelladas hepáticas, una respuesta fibrogénica que puede promover la progresión a NASH y cirrosis. Los AGL hepáticos también promueven la gluconeogénesis hepática, lo que conduce a un exceso de producción de glucosa y a hiperglucemia diabética, disfunción de las células  $\beta$ , RI periférica y lipotoxicidad<sup>6</sup>.

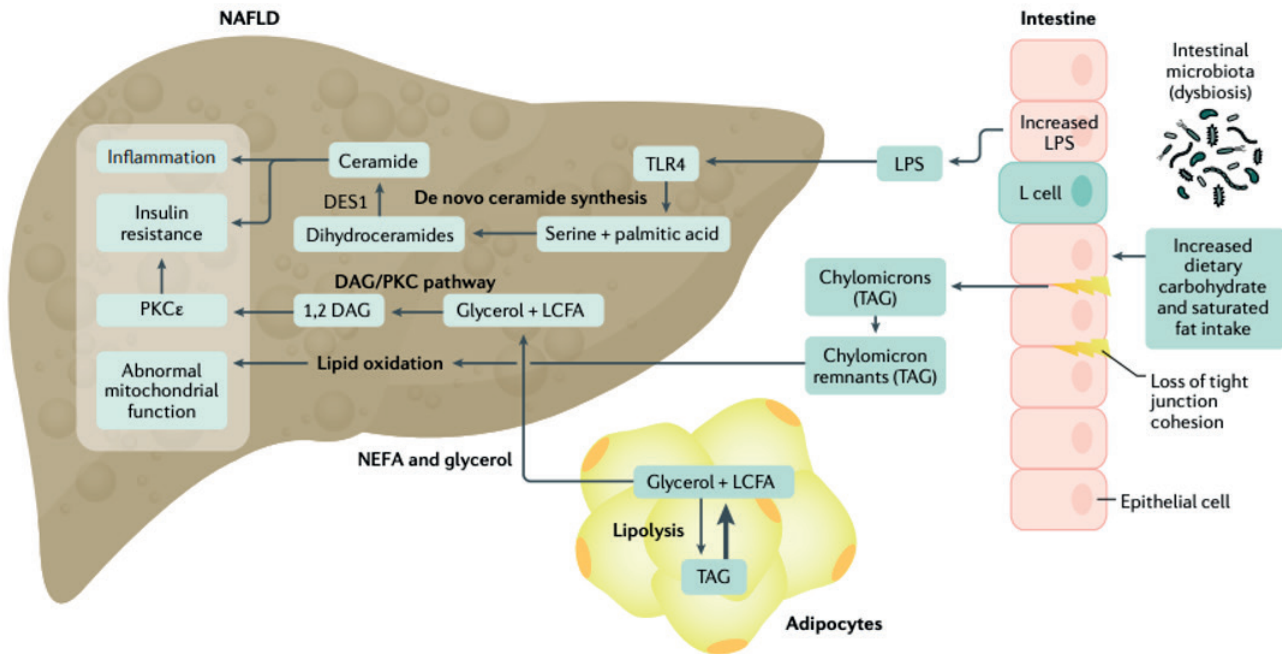
Las dietas ricas en grasas y la disfunción del TA por lipólisis suministran al hígado restos de quilomicrones y grasas no esterificadas (NEFA), incluido el ácido palmítico. Luego, los lípidos se almacenan como triglicéridos (TG) intrahepáticos o sufren oxidación mitocondrial. La pérdida de adaptación de las mitocondrias hepáticas da lugar a múltiples mediadores lipotóxicos. Los diacilgliceroles (DAG) son intermediarios lipídicos de la síntesis de TG a partir de NEFA y glicerol y activa nuevas isoformas de proteína quinasa C (PKC), que inhiben la señalización de insulina proximal e inducen RI hepática. Las ceramidas se pueden producir a partir de tres vías: síntesis *de novo*, recuperación e hidrólisis de esfingomielina. La activación del receptor tipo Toll 4 (TLR4) por lipopolisacárido (LPS) causa inflamación, biosíntesis de ceramida y disminución de la sensibilidad a la insulina. La síntesis de ceramida *de novo* se realiza a través de esfinganina y dihidroceramidas, que son desaturadas por la dihidroceramida desaturasa 1 (DES1). Las ceramidas inhiben la transducción

Figura 1. Potencial mecanismo de la asociación entre el índice de triglicéridos-glucosa y el riesgo de NAFLD.



Fuente: Ling *et al.*<sup>5</sup>

Figura 2. Aumento de la disponibilidad de lípidos, mediadores lipotóxicos y RI hepática.



LCFA: ácido graso de cadena larga; TAG: triglicéridos.

Fuente: Targher *et al.*<sup>6</sup>

de señales de insulina distal y también son mediadoras de la inflamación y el estrés oxidativo (Figura 2). Además, el exceso de AGL puede también favorecer la producción de VLDL y LDL<sup>7</sup>.

### DISFUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA NAFLD

Estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad es un factor de riesgo relevante en el desarrollo de la NAFLD. La obesidad se caracteriza principalmente por un aumento del tamaño del TA blanco y cambios significativos en la función secretora. Un incremento en la lipogénesis y captación de ácidos grasos por los adipocitos, unido a una reducción de la oxidación de ácidos grasos y la liberación de VLDL en los hepatocitos, causan o exacerban la esteatosis hepática. Además, la NAFLD se ve claramente influenciada por la inflamación caracterizada por un incremento en el número de células inmunitarias y la activación proinflamatoria de estas. En pacientes con NAFLD, las grasas periféricas almacenadas en el TA son una fuente principal de ácidos grasos no esterificados plasmáticos (AGNE), que fluyen al hígado para promover la acumulación de TG en los hepatocitos<sup>8</sup>.

Además de su función de almacenamiento, el TA se define como un órgano secretor de diferentes moléculas denominadas adipocinas, estas, debido a sus efectos endocrinos, paracrinos y sistémicos, se comportan como hormonas y podrían desempeñar un papel proinflamatorio en la NAFLD. La obesidad se asocia a niveles elevados de resistina, que promueve la esteatosis hepática mediante la alteración de la morfología mitocondrial, la disminución del contenido mitocondrial y el aumento de la acumulación de lípidos a través de la activación de la lipogénesis mediada por la activación de la vía AMPK/PGC-1 $\alpha$ <sup>9</sup>.

Otra adipocitoquina que ejerce efectos deletéreos sobre el hígado es el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que suele ser secretado en exceso por los depósitos viscerales de TA y acumulado en el suero de pacientes diagnosticados de síndrome metabólico. A este respecto, Levine *et al.* informaron de un nuevo papel específico del PAI-1 en el metabolismo lipídico hepático y la esteatosis. *In vivo*, la reducción farmacológica o inducida genéticamente de los niveles plasmáticos circulantes de PAI-1 redujo los niveles totales de colesterol sérico y evitó la acumulación hepática de lípidos. Este efecto hipocolesterolémico se debió a la regulación a la baja de la PCSK9, enzima que facilita la degradación de los receptores

LDL de los hepatocitos y cuya inhibición disminuye la concentración sistémica de LDL<sup>10</sup>.

La obesidad visceral y el sobrepeso se han asociado a niveles bajos de adiponectina, debido a la inhibición por parte del TNF- $\alpha$ , la adiponectina presenta efectos antiinflamatorios, antiateroscleróticos, antilipogénicos e hipoglicemiantes, además por su mecanismo protector del desarrollo del hígado graso y su capacidad de actuar sobre las células estrelladas inhibiendo la fibrogénesis, este desequilibrio puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de la NAFLD.

### DISFUNCIÓN DE LA AUTOFAGIA

En el hígado, la autofagia proporciona AGL, que puede utilizarse como fuente de energía, mediante el proceso denominado lipofagia. La disfunción de la autofagia conduce a una acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos, lo que da lugar a la NAFLD<sup>11</sup>. Diversos estudios sobre el mecanismo molecular de la regulación de la autofagia en MAFLD han demostrado que, compuestos como la hormona tiroidea, la irisina, la melatonina, el sulfuro de hidrógeno, el sulforafano, el DA-1241, la VMP1, el Nrf2, los iSGLT-2, la IRGM y el gen ATG7 tienen efectos reguladores positivos, mientras que el receptor lipídico CD36, LAP3, y la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 actúan como reguladores negativos<sup>12</sup>.

Por otra parte, en las células estrelladas hepáticas (CEH) la autofagia puede ejercer un papel dual en su activación. Tradicionalmente, la autofagia en las CEH se ha descrito como un proceso pro-fibrótico. Recientemente un estudio ha destacado el papel de los macrófagos hepáticos en dicho proceso, observaron que macrófagos M2 promovieron la autofagia de CEH mediante la secreción de prostaglandina E2 y la unión de su receptor EP4 en la superficie de las CEH, lo que, en consecuencia, potenció la activación de las mismas, la deposición de la matriz extracelular y la fibrosis hepática<sup>13</sup>. Sin embargo, múltiples estudios sugieren que la autofagia también desempeña un papel como factor antifibrótico. En este escenario, un exceso de autofagia puede promover la muerte celular de las CEH, mediar en la degradación de mediadores profibróticos como los colágenos y las metaloproteinasas, o disminuir la liberación de exosomas portadores de señales profibróticas<sup>14</sup>.

### PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

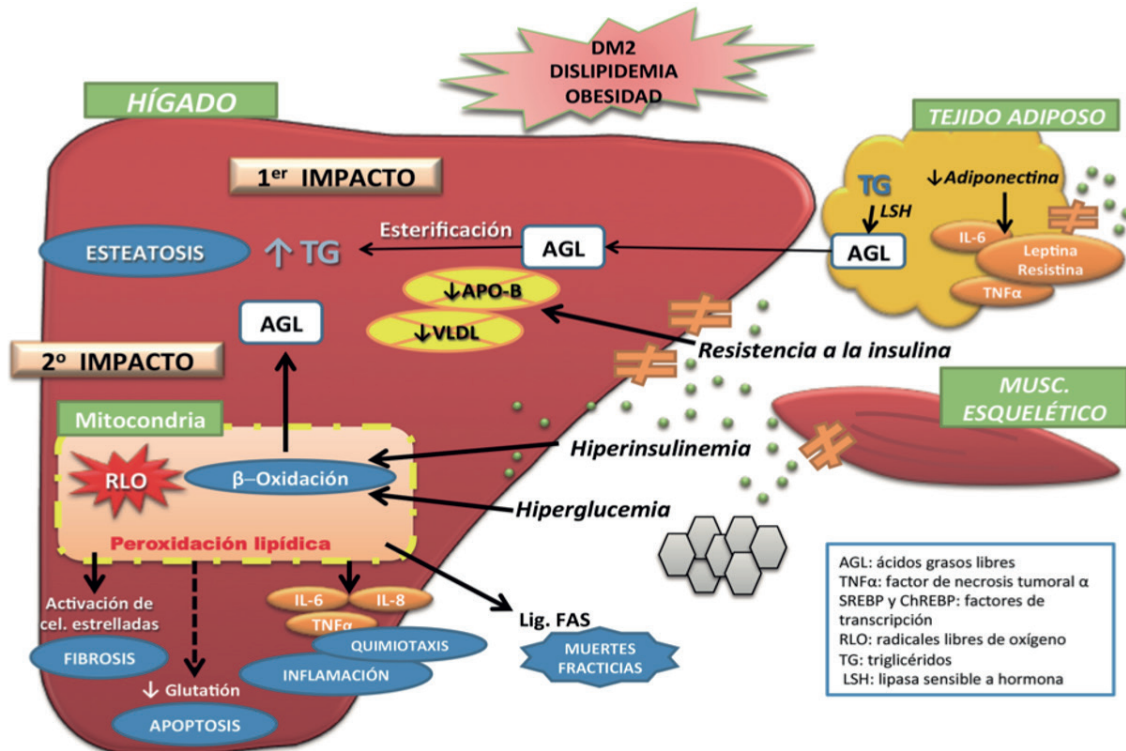
En los últimos años se ha incrementado la evidencia científica sobre el potencial papel del eje intestino-hígado y la contribución

del microbioma intestinal a la progresión de la NAFLD<sup>15</sup>. Hay estudios que muestran cambios en la composición del microbioma durante el desarrollo de la NAFLD<sup>16</sup>, pero a día de hoy no se ha podido determinar una composición determinada del microbioma humano que favorezca el desarrollo de la NAFLD. Hay evidencias de que el aumento de la permeabilidad intestinal influye en la progresión de la enfermedad hepática. La alteración de las proteínas de unión estrecha, inducida por disbiosis conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal y al subsiguiente transporte de endotoxinas bacterianas a la circulación portal, exponiendo al hígado a mediadores de la inflamación hepática<sup>17</sup>. Un metaanálisis de Luther *et al.* demostró que los pacientes adultos con NAFLD tenían un mayor riesgo de desarrollar un intestino permeable en comparación con los controles sanos (OR 5,08; IC del 95 %: 1,98-13,05). Adicionalmente, observaron que los pacientes con NASH también son más propensos a tener una mayor permeabilidad intestinal en comparación con los controles sanos (OR 7,21; IC del 95 %, 2,35-22,13)<sup>18</sup>. Otro metaanálisis reciente que incluía estudios que investigaban el aumento de la permeabilidad en pacientes pediátricos y adultos con NAFLD, concluyó que la permeabilidad del intestino delgado aumentaba con el grado de esteatosis hepática, mientras que no se encontró ninguna asociación con la inflamación hepática, el abombamiento o la fibrosis<sup>19</sup>. Además, las bacterias derivadas del intestino ejercen un efecto muy importante de modulación de la inmunidad innata, activan la inflamación y promueven la síntesis de citoquinas proinflamatorias en el hígado, que desempeñan un papel fundamental en la progresión de la NAFLD.

### FACTORES GENÉTICOS DE LA NAFLD

Además de una ingesta calórica elevada y un estilo de vida sedentario, la predisposición genética y epigenética contribuyen al desarrollo de la NAFLD<sup>20</sup>. El primer y más destacado gen de la NAFLD es el llamado PNPLA3 (adiponutrina). PNPLA3 actúa como lipasa de TG, presenta actividades de acilglicerol transacilasa y parece desempeñar un papel en la remodelación lipídica de los TG hepáticos. La variante alélica rs738409 (C > G; I148M) interrumpe la actividad fosfolipasa de la enzima, provocando un mayor contenido de grasa hepática, enzimas hepáticas elevadas, fibrosis hepática y cirrosis<sup>21</sup>. Un segundo gen es GCKR, que interviene en el control del metabolismo de la glucosa, regulando la captación hepática de glucosa y la actividad de la glucoquinasa hepática. La variante rs1260326 (C > T; P446L) presenta una capacidad reducida para inhibir la glucoquinasa y, por tanto, aumenta el flujo glucolítico y la captación de glucosa por el hígado, incrementando

Figura 3. Etiopatogenia de la NAFLD y su paso a NASH.



Fuente: Martín-Domínguez *et al.*<sup>26</sup>

la producción de metabolitos como el malonil-CoA y eleva el almacenamiento de TG en el hígado mediante la lipogénesis *de novo* o la inhibición de la importación de ácidos grasos a la mitocondria mediante el bloqueo de CPT1, interrumpiendo así la oxidación de ácidos grasos. La variante rs58542926 (G > A; E167K) de TM6SF2 se ha asociado con un mayor contenido de TG hepáticos y un mayor riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con NAFLD, pero paradójicamente asociada a una menor concentración de lipoproteínas ricas en TG de origen hepático. El silenciamiento *in vitro* de TM6SF2 en hepatocitos redujo la secreción de VLDL y, por tanto, favoreció la retención de TG<sup>22</sup>. Otro gen destacado con efecto protector sobre el desarrollo de la NAFLD es HSD17B13, cuyo polimorfismo rs72613567 (T > TA) conduce a la síntesis de una enzima truncada con pérdida de función que protege contra la NAFLD avanzada, NASH, degeneración globular, inflamación lobular y fibrosis<sup>23</sup>. Por último, también destaca el gen MBOAT7, que pertenece a la familia de las lisofosfolípido aciltransferasas con una especificidad para araquidonoil-CoA, se ha observado un incremento de lisofosfatidilinositol (LPI) que sirve como sustrato de MBOAT7, lo que puede causar el desarrollo de fibrosis, ya que los niveles plasmáticos de LPI son elevados en pacientes con fibrosis<sup>24</sup>.

### PROGRESIÓN DE NAFLD A ESTEATOHEPATITIS

La hipótesis de dos impactos como génesis de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), propuesta por Day *et al.* considera que existe un primer impacto, que está asociado a un aumento de RI que obedece, fundamentalmente a la obesidad<sup>25</sup>. En el “primer impacto”, la disminución en la capacidad celular de responder a la acción de la insulina produce una hiperinsulinemia compensatoria. En el TA actúa sobre la *lipasa sensible a hormonas* (LSH) favoreciendo la lipólisis con la consecuente liberación de AGL al hígado. En el musculoesquelético disminuye la absorción de glucosa, mientras que en el hepatocito, la hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis, disminuye la glucogenosíntesis y aumenta la captación de los AGL, altera el transporte de TG como VLDL e inhibe su β-oxidación.

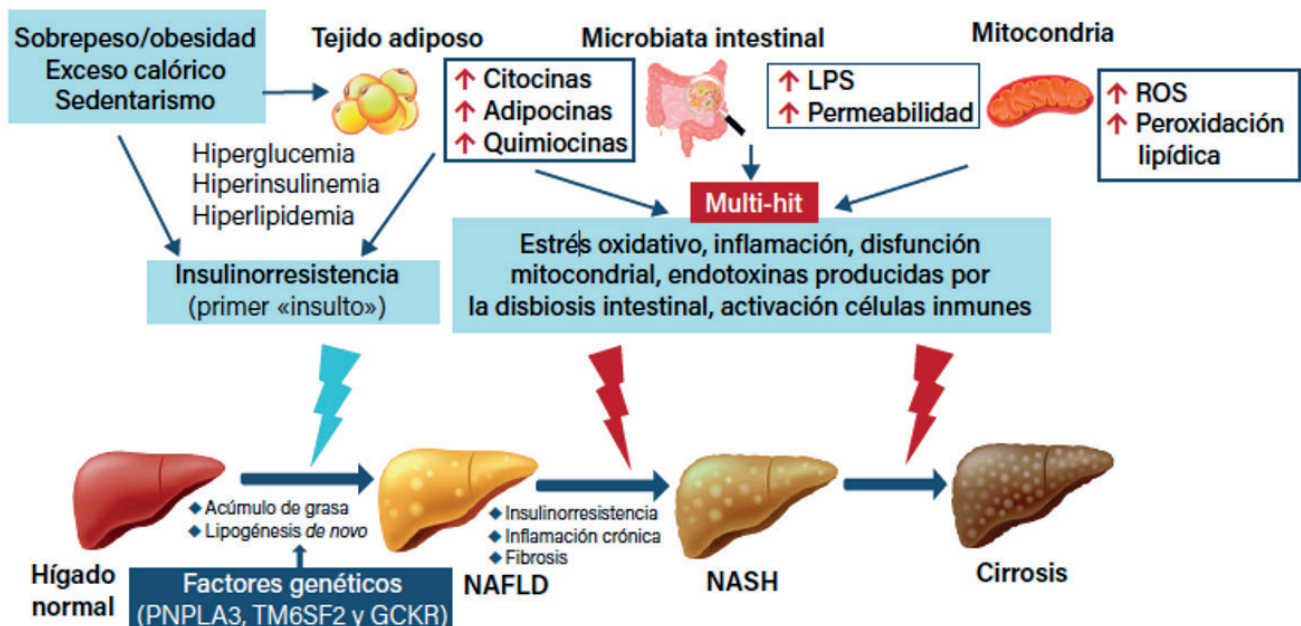
Este “primer impacto” resulta de la interacción de diversos factores, como la resistencia hepática a la leptina o la reducción de niveles de adiponectina, por lo que sería más correcto hablar de “múltiples impactos”, con predominio de uno u otro según los pacientes (Figura 3).

El “segundo impacto” es consecuencia del estrés oxidativo en hepatocitos que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares; sin embargo, la sobrecarga hepática de AGL genera ROS en la cadena mitocondrial que actúan sobre los ácidos grasos de las membranas celulares causando peroxidación lipídica. Los ROS inducen la síntesis de citocinas pro-inflamatorias por las células de Kupffer y los hepatocitos, tales como: a) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que activa la vía de las caspasas y conlleva a la apoptosis de los hepatocitos; b) factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1), que activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas; c) ligandos Fas que ocasionan “muertes fratricidas” en los hepatocitos adyacentes; y d) interleuquina 8 (IL-8), potente quimiotáctico de neutrófilos. Los productos finales de la peroxidación lipídica, el 4-hidroxinonenal (HNE) y el malonildialdehído (MDA), también están implicados en la génesis de lesiones hepáticas por toxicidad directa, pueden intervenir en la formación de cuerpos de Mallory e incrementan la síntesis de colágeno por las células estrelladas; además el HNE tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos<sup>26</sup>. Esta segunda fase explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática.

## PAPEL DE LAS ORGANOQUINAS

En los últimos años, en la patogenia del síndrome metabólico, la DM2, las enfermedades cardiovasculares y también la NAFLD, se ha prestado cada vez más atención a las denominadas organoquinas, proteínas con actividades tanto paracrinas como endocrinas. Estos incluyen las adipoquinas (ya comentadas), las miocinas (principalmente producidas por los músculos esqueléticos) y las hepatocinas exclusiva o predominantemente producidas por el hígado. Se demostró que el hígado puede afectar el metabolismo de los lípidos y la glucosa por las hepatoquinas liberadas en la sangre y la NAFLD parece estar asociada con la producción alterada de hepatoquinas: fetuin-A, factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF-21), selenoproteína P, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), factor de crecimiento relacionado con angiopoyetina (también conocido como proteína 6 relacionada con angiopoyetina) y quimiotaxina 2 derivada de leucocitos (LECT2) se consideran las hepatocinas más importantes.<sup>27</sup>

Figura 4. Patogenia e historia natural de la enfermedad hepática grasa metabólica.



GCKR: proteína reguladora de la glucocinasa; LPS: lipopolisacáridos; PNPLA3: dominio 3 que contiene la fosfolipasa similar a la patatina; ROS: especies reactivas de oxígeno; TM6SF2: superfamilia 2 de la transmembrana 6.

Fuente: Xu *et al.*<sup>28</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC endocrine disorders*. 2022; 22(1),63. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
2. Saydmohammed M, Jha A, Mahajan V, Gavlock D, Shun TY, DeBiasio R, Lefever D, Li X, Reese C, Kershaw EE, Yechoor V, Behari J, Soto-Gutiérrez A, Vernetti L, Stern A, Gough A, Miedel MT, Lansing Taylor D. Quantifying the progression of non-alcoholic fatty liver disease in human biomimetic liver microphysiology systems with fluorescent protein biosensors. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 2021; 246(22),2420-2441. <https://doi.org/10.1177/15353702211009228>
3. Younossi ZM, Golabi P, de Ávila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 2019; 71(4), 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
4. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(8),4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>
5. Ling Q, Chen J, Liu X, Xu Y, Ma J, Yu P, Zheng K, Liu F, Luo J. The triglyceride and glucose index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A dose-response meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 2023; 13,1043169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1043169>
6. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2021; 18(9),599-612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>
7. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, Aribisala B, Hollingsworth KG, Lietz G, Mathers JC, Sattar N, Lean MEJ, Taylor R. Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss. *Cell metabolism*, 2020;31(2),233-249.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.018>
8. Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;25:213-220. doi: 10.1097/MOL.0000000000000080.
9. Wen F, Shi Z, Liu X, et al. Acute Elevated Resistin Exacerbates Mitochondrial Damage and Aggravates Liver Steatosis Through AMPK/PGC-1alpha Signaling Pathway in Male NAFLD Mice. *Horm Metab Res.* Feb 2021;53(2):132-144. doi: 10.1055/a-1293-8250.
10. Levine JA, Oleaga C, Eren M, et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci Rep.* Jan 11 2021;11(1):430. doi: 10.1038/s41598-020-79948-x.
11. An L, Wirth U, Koch D, Schirren M, Drefs M, Koliogiannis D, Niess H, Andrassy J, Guba M, Bazhin AV, Werner J, Kühn F. Metabolic Role of Autophagy in the Pathogenesis and Development of NAFLD. *Metabolites*, 2023;13(1),101. <https://doi.org/10.3390/metabo13010101>
12. Chen CL, Lin YC. Autophagy Dysregulation in Metabolic Associated Fatty Liver Disease: A New Therapeutic Target. *International journal of molecular sciences*, 2022;23(17), 10055. <https://doi.org/10.3390/ijms231710055>
13. Cao Y, Mai W, Li R, Deng S, Li L, Zhou Y, Qin Q, Zhang Y, Zhou X, Han M, Liang P, Yan Y, Hao Y, Xie W, Yan J, Zhu L. Macrophages evoke autophagy of hepatic stellate cells to promote liver fibrosis in NAFLD mice via the PGE2/EP4 pathway. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2022;79(6),303. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04319-w>
14. Lucantoni F, Martínez-Cerezuela A, Gruevska A, Moragrega AB, Víctor VM, Esplugues JV, Blas-García A, Apostolova N. Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: are we there yet?. *The Journal of pathology*, 2021;254(3),216-228. <https://doi.org/10.1002/path.5678>
15. Leung H, Long X, Ni Y, Qian L, Nychas E, Siliceo SL, Pohl D, Hanhineva K, Liu Y, Xu A, Nielsen HB, Belda E, Clément K, Loomba R, Li H, Jia W, Panagiotou G. Risk assessment with gut microbiome and metabolite markers in NAFLD development. *Science translational medicine*, 2022; 14(648), eabk0855. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk0855>
16. Kwong EK, Puri P. Gut microbiome changes in Nonalcoholic fatty liver disease & alcoholic liver disease. *Translational gastroenterology and hepatology*, 2021;6,3. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.18>
17. Forlano R, Mullish BH, Roberts LA, Thursz MR, Manousou, P. The Intestinal Barrier and Its Dysfunction in Patients with Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 2022;23(2),662. <https://doi.org/10.3390/ijms23020662>
18. Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS, Jindal R, Motola DL, Luther S, Bohr S, Jeoung SW, Deshpande V, Singh G, Turner JR, Yarmush ML, Chung RT, Patel SJ. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 2015;1(2),222-232. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>
19. De Munck TJ, Xu P, Verwijns HJ, Masclee AA, Jonkers D, Verbeek J, Koek GH. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020,40,2906-2916.
20. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Molecular metabolism*, 2021;50, 101111. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101111>
21. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 2008;40(12), 1461-1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>

22. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 2014;46(4),352-356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>
23. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, Kozlitina J, Stender S, Wood GC, Stepanchick AN, Still MD, McCarthy S, O'Dushlaine C, Packer JS, Balasubramanian S, Gosalia N, Esopi D, Kim SY, Mukherjee S et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *The New England journal of medicine*, 2018;378(12),1096-1106. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712191>
24. Helsley RN, Varadharajan V, Brown AL, Gromovsky AD, Schugar RC, Ramachandiran I, Fung K, Kabbany MN, Banerjee R, Neuman CK, Finney C, Pathak P, Orabi D, Osborn LJ, Massey W, Zhang R, Kadam A, Sansbury BE, Pan C, Sacks J et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *eLife*, 2019;8,e49882. <https://doi.org/10.7554/eLife.49882>
25. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 1998;114(4),842-845. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)
26. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruero J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista española de enfermedades digestivas*, 2013;105(7),409-420. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000700006>
27. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(3):459-67. doi: 10.18388/abp.2016\_1252. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27262842.
28. Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 25;20(23): 5920. doi: 10.3390/ijms20235920.

## Epidemiología del NAFLD/NASH. Datos en práctica clínica real

Josep Franch Nadal

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Raval Sud, Barcelona

Bogdan Vlachó

Farmacéutico. CIBERDEM Hospital Sant Pau, Barcelona

### RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) es muy frecuente y potencialmente puede ser muy grave. Su prevalencia varía según el método diagnóstico utilizado y la presencia de los factores de riesgo. Así, por ejemplo, en la población general se estima que la prevalencia de NAFLD oscila alrededor de un 25 %, pero si existe una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se eleva a 55 % y, en caso de la obesidad mórbida, al 90 % aproximadamente. Existen, además, importantes diferencias geográficas.

Los grandes factores de riesgo son la presencia de una obesidad (OR = 10), una DM2 (OR = 3,7) y, en menor grado, el resto de componentes del síndrome metabólico y algunos estilos de vida. Puede existir un dudoso efecto protector del café y el té verde (OR de 0,70 y 0,65, respectivamente).

Según datos de práctica clínica habitual en España, la prevalencia de NAFLD es del 27 % con una incidencia de 7,3 casos / 1.000 habitantes-año. Un 3,8 % de la población general adulta tienen una esteatohepatitis no alcohólica con distinto grado de fibrosis. Aproximadamente un 13-25 % de las esteatohepatitis desarrollan una cirrosis y, de estas, aproximadamente un 1,5 % de los casos degenera en un carcinoma hepatocelular anualmente.

**Palabras clave:** esteatohepatitis, epidemiología, enfermedad de hígado graso, datos en vida real.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico o NAFLD forma parte de una enfermedad multisistémica muy vinculada a la obesidad, la DM2, la hiperinsulinemia, la hipertensión y la dislipemia aterogénica<sup>1</sup>; es muy frecuente y puede ser muy grave. La progresión a la fibrosis marca en gran medida el pronóstico. En artículos anteriores se ha definido su fisiopatología, su clasificación y su historia natural. En este artículo vamos a analizar su epidemiología intentando dar datos de la práctica real en nuestro entorno.

### PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Al estudiar esta entidad, uno de los primeros problemas con los que nos encontramos es asegurar que realmente la causa no es alcohólica. En la práctica real los pacientes tienen conceptos muy dispares sobre lo que es un exceso de alcohol y no siempre

definen realmente su consumo, sea voluntaria o involuntariamente.

Si estamos seguros que no hay un exceso de ingesta de alcohol, el segundo problema es el método diagnóstico que se utiliza. Este es un tema que se desarrollará en artículos posteriores, pero, a modo de resumen, diremos que hay fundamentalmente cuatro grandes métodos de diagnóstico<sup>2</sup>:

- La biopsia hepática que, a pesar del ser el estándar de oro, es muy cruenta y no se realiza en la práctica habitual salvo en ocasiones muy concretas para confirmar diagnóstico y pronóstico.
- Los métodos basados en la imagen como la ecografía hepática, la resonancia magnética o la elastografía. Como veremos miden distintos parámetros y utilizan distintos puntos de corte, por lo que no siempre identifican a las mismas personas. Además existe una alta variabilidad entre los profesionales en el momento de realización de la prueba.

- Los métodos basados en las analíticas como el incremento de las transaminasas. Estos métodos son poco sensibles e inespecíficos<sup>3</sup>.
- El uso de índices. Se han descrito numerosas ecuaciones que, basándose en métodos clínicos y analíticos, intentan aumentar la precisión del diagnóstico. Los más utilizados posiblemente son el FLY (para esteatosis) y el FIB4 (para medir fibrosis).

Como consecuencia del método diagnóstico utilizado, la prevalencia de la enfermedad puede variar en función de la coexistencia de las comorbilidades y factores de riesgo y la región geográfica<sup>4</sup>. Y, por otro lado, tiene diferentes implicaciones medir la prevalencia de toda la NAFLD o centrarnos en la esteatohepatitis (NASH) con distintos grados de fibrosis o en estadios más avanzados como la cirrosis hepática.

### PREVALENCIA DE LA NAFLD EN LA BIBLIOGRAFÍA

Globalmente, se considera que la NAFLD afecta a un 25 % de la población adulta a nivel mundial. Potencialmente evolucionan a NASH un 12-14 % de los casos. La prevalencia varía mucho según la presencia de algunas de las comorbilidades asociadas. Así por ejemplo, la prevalencia de NAFLD entre los pacientes con DM2 es de aproximadamente del 55 % y entre las personas con obesidad, varía del 58 al 74 %<sup>5</sup>. La prevalencia de NASH entre los pacientes con DM2 alcanza un 30-40 % de los casos. La NASH afecta a un 25-30 % de las personas con obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) sin diabetes<sup>1</sup>.

Sin embargo, estas cifras pueden variar según la metodología utilizada. Por ejemplo en pacientes con DM2 la prevalencia de NAFLD es del 59 % cuando se utiliza la ecografía y/o la resonancia magnética para el diagnóstico, sin embargo cuando el diagnóstico se realiza por biopsia, se detecta en el 92 % de los pacientes<sup>5</sup>.

La gravedad de la presencia de fibrosis se cuantifica en cinco estadios según su intensidad (siendo F0 la ausencia y F4 el equivalente a la cirrosis controlada). Algunos estudios recientes muestran una prevalencia de fibrosis significativa (estadio  $\geq 2$ ) en el 15 % de los pacientes con DM2 estudiados con elastografía<sup>6</sup>. Estas cifras pueden variar según el método y los puntos de corte. Así por ejemplo en la población estadounidense, utilizando el FIB-4  $\geq 2,67$  (alto riesgo) la fibrosis se observa en el 7,1 % de los pacientes con DM2 y en el 2,4 % de las personas con obesidad sin diabetes<sup>7</sup>. En pacientes que se han sometido

a biopsias seriadas durante años se ha observado que la progresión de NAFLD de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis, no es lineal y es probablemente más dinámica de lo que se pensaba anteriormente; la tasa de progresión de la fibrosis en la esteatosis simple se estima en 14 años por estadio de fibrosis, y la tasa de progresión de la fibrosis en la esteatohepatitis se ha estimado en 7 años por estadio de fibrosis<sup>8</sup>.

Datos epidemiológicos recogidos en varios países sugieren que la incidencia de NAFLD es muy variable según la etnia y la región geográfica. Puede variar desde 3,4 casos/1.000 habitantes-año (Japón) a 10,7 (Estados Unidos). En 2016, en España la incidencia era de 7,3 casos/1.000 habitantes-año<sup>4</sup>. Los cambios en la presencia de los factores de riesgo de la NAFLD pueden hacer que se modifiquen los datos de la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

A nivel mundial en los últimos años se ha observado un incremento de la prevalencia poblacional de la NAFLD. En las formas esteatosicas más leves el incremento previsto hasta el 2030 se estima que será del 0 al 30 % según los países, pero para las formas más avanzadas (NASH) el incremento puede llegar al 15-56 %<sup>4</sup>.

### FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES DE LA NAFLD

Un número de variantes genéticas han sido asociadas con la NAFLD, incluyendo polimorfismos que impactan la severidad de la esteatosis (PNPLA3 y TM6SF2) o influyen en la resistencia a la insulina (ENPP1 y IRS1). La interacción entre estos factores genéticos, epigenéticos y otros factores clínicos, como la DM2 o la obesidad es difícil de individualizar<sup>9</sup>.

Diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas han analizado el impacto de determinados factores de riesgo sobre la NAFLD y sus complicaciones. Mayoritariamente todos encuentran que los principales factores de riesgo para desarrollar y evolucionar una NAFLD son los que forman parte de la constelación de signos del síndrome metabólico: obesidad, DM2, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia aterogénica o sus comorbilidades asociadas como el ovario poliquístico, el hipotiroidismo o el uso de algunos fármacos como la amiodarona, el metrotexato o el tamoxifeno<sup>10</sup>. Estos factores favorecen claramente el depósito de grasa en el hepatocito. Un ejemplo de estos metaanálisis especialmente centrado en los estilos de vida se recoge en la Tabla 1<sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Metaanálisis del efecto de distintos estilos de vida como factores de riesgo o protectores de la NAFLD.

Factores	Medición	Estudios (n)	Sujetos (n)	Casos (n)	Efecto random	Tamaño del efecto (95 % de IC)	I <sup>2</sup> (%)
Fumador	NAFLD	20	92125	20149		OR 1,43 (1,02;1,84)	98,50
Fumador pasivo	NAFLD	2	NA	NA		OR 1,32 (1,16;1,50)	59,41
Fumador previo	NAFLD	4	2210	784		OR 1,38 (1,20;1,59)	0,00
Bebidas azucaradas sin gas	NAFLD	4	5241	1150		OR 1,40 (1,07;1,82)	31,00
Bebidas azucaradas con gas	NAFLD	7	4639	NA		RR 1,53 (1,34;1,75)	0,00
Refrescos	NAFLD	7	32788	9947		OR 1,33 (1,18;1,49)	23,11
Dietas hipercalóricas con fructosa	IHLC	6	NA	NA		OR 1,13 (1,02;1,45)	0,00
Carne roja	NAFLD	8	NA	8115		OR 1,26 (1,08;1,47)	63,73
Poca duración de sueño	NAFLD	6	59094	NA		RR 1,19 (1,04;1,36)	0,00
Obesidad	NAFLD	21	381655	NA		RR 3,53 (2,48;5,03)	94,50
Incremento de PC	NAFLD	11	37941	10454		OR 1,07 (1,03;1,10)	73,90
Incremento de IMC	NAFLD	11	37941	10454		OR 1,25 (1,13;1,38)	88,70
Índice cintura/cadera	NAFLD	3	1063	387		OR 4,10 (1,53;10,79)	65,70
Hiperuricemia	NAFLD	11	100725	18303		OR 1,92 (1,66;2,23)	80,00
Hiperuricemia	NAS	5	777	NA		RR 2,17 (1,51;3,12)	16,00
Consumo moderado de alcohol	NAFLD	8	41175	12384		OR 0,68 (0,58;0,81)	80,70
Consumo moderado de alcohol	NASH	2	822	272		OR 0,50 (0,34;0,74)	NA
Consumo de café	NAFLD	7	54441	4825		RR 0,94 (0,92;0,97)	60,30
Consumo de café	Fibrosis hígado	3	NA	883		RR 0,70 (0,60;0,82)	83,00
Té verde	Fibrosis hígado	4	2005	600		RR 0,65 (0,44;0,98)	83,50
Nueces	NAFLD	5	NA	5505		OR 0,94 (0,90;0,97)	42,60
Pérdida de peso	NASH	2	73	41		OR 0,14 (0,04;0,49)	0,00

IHLC: *increased intrahepatic lipid content* / aumento del contenido de lípidos intrahepáticos; NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico; NAS: NAFLD *activity score* / NAFLD puntaje de actividad; NASH: esteatohepatitis.

+	++	Factores que incrementan riesgo
-	—	Factores que reducen riesgo

Fuente: Adaptada de Peng *et al.*<sup>11</sup>

## LA CIRROSIS HEPÁTICA Y EL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL CONTEXTO DE LA NAFLD

Se estima que aproximadamente un 20 % de las personas con NASH pueden desarrollar una cirrosis y sus complicaciones<sup>12</sup>. De los pacientes que presentan una cirrosis, anualmente un 1,5 % desarrollarán un carcinoma hepatocelular. La NASH actualmente está entre las causas más frecuentes del carcinoma hepatocelular<sup>13</sup> y es la segunda causa de trasplantes hepáticos después de la hepatitis C<sup>14</sup>.

Datos publicados en los últimos años sugieren que el riesgo de enfermedades relacionadas con el hígado la mortalidad en NAFLD crece exponencialmente a medida que la etapa de fibrosis aumenta. Un metaanálisis de once estudios analiza la prevalencia de la fibrosis según el estadio. Para cualquier grado

de fibrosis la prevalencia fue del 67 %, para la fibrosis avanzada (≥F2), del 35 % y para la cirrosis (F4) fue del 7,6 %<sup>15</sup>.

Los datos agrupados de estudios de seguimiento a largo plazo (alrededor de diez años) en pacientes con NAFLD y fibrosis avanzada demuestran una mortalidad del 16 % con un 60 % de las muertes relacionadas con una causa hepática, en comparación con los pacientes con NAFLD sin fibrosis avanzada donde las muertes de causa hepática son de aproximadamente el 9 %<sup>16</sup>.

A raíz de la reciente epidemia/pandemia de COVID-19, estudios hospitalarios muestran una mayor mortalidad en las

cirrosis descompensadas respecto a las compensadas (7,68 % vs. 0,94 %; OR = 8,78)<sup>17</sup>.

A pesar de esto, la enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con NAFLD, seguida por afectaciones extrahepáticas (neoplasias, enfermedad renal crónica y DM2) y las complicaciones relacionadas con la hepatopatía<sup>18</sup>. Pocos estudios han analizado la mortalidad de los pacientes con DM2 y NAFLD, pero la tasa de mortalidad por enfermedad CV fue del 2,11 % y por enfermedades del hígado del 1,62 %<sup>5</sup>.

### DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN NUESTRO ENTORNO

En 2010, Caballería *et al.*<sup>19</sup> publicaron un estudio en la población general de Cataluña que ha servido de referencia en sucesivas revisiones y metanálisis sobre el tema. Se estudió ecográficamente a una población aleatoria de 766 personas de 25 centros de salud. Los principales resultados se reflejan en la Tabla 2.

La prevalencia de NAFLD en la población general de España fue de 25,8 %. A destacar que el 52,7 % de los pacientes con DM2 y el 46,1 % de las personas con obesidad tienen criterios ecocardiográficos de NAFLD. En el análisis multivariante ajustando varios modelos, los factores de riesgo más importantes son el género masculino (OR = 2,34), la edad (OR = 1,04 por cada año), la resistencia a la insulina (OR = 6,0), la presencia de un Sd metabólico (OR = 2,19) y el aumento de la enzima ALT (OR = 4,21). Estudiando la rigidez del hígado mediante elastografía y utilizando diferentes puntos de corte, se ha observado que un 3,9-9 % de la población general adulta de Catalunya, tenían una fibrosis que en muchos casos era silenciosa<sup>20</sup>.

También en nuestro entorno se ha comprobado que la dislipemia aterogénica tiene un mayor protagonismo que la hiperglucemia en el desarrollo de una fibrosis entre los pacientes con NAFLD<sup>21</sup>. Por tanto, en nuestro entorno la NAFLD es muy frecuente, especialmente en pacientes con obesidad o con DM2.

### CONCLUSIONES

La NAFLD es muy frecuente y puede afectar aproximadamente a una de cada cuatro personas adultas, pero esta prevalencia se incrementa si padecen una DM2 o una obesidad (una de cada dos personas o una de cada tres personas, respectivamente). La forma más grave la esteatohepatitis puede afectar a un 12-14 %. La progresión de la enfermedad puede conducir a una

fibrosis avanzada, una cirrosis hepática e incluso un carcinoma hepatocelular, además de complicaciones ateroscleróticas. Es una importante causa de mortalidad, aunque en estos pacientes, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de mortalidad.

Uno de los grandes problemas hasta la actualidad es que no se ha prestado suficiente atención a esta patología muchas veces silente en sus fases iniciales y no se han desarrollado políticas ni planes de cuidado de la salud que son absolutamente necesarios. El profesional clínico debe conocer esta patología, su frecuencia y gravedad para poder realizar una detección precoz que mejore el pronóstico de la misma.

**Tabla 2.** Prevalencia de NAFLD y OR según la presencia de distintos factores de riesgo en un entorno de práctica clínica habitual en nuestro medio.

	Prevalencia NAFLD	OR	IC
Hombres	33,4 %	2,21	1,56-3,14
Mujeres	20,3 %		
Edad <40 años	12,7%	ref	
40-60 años	24,5 %	2,71	1,58-4,65
≥ 60 años	35,6 %	4,56	2,64-7,87
Fumador activo	20,6 %	1,00	0,63-1,60
IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	9,3 %	ref	
25-30	25,8 %	2,19	1,29-3,74
≥ 30	46,1 %	6,78	3,88-11,8
Obesidad central	35,9 %	2,97	2,00-4,43
HTA	35,9 %	2,04	1,41-2,94
DM2	52,7 %	3,22	2,1-4,89
Colesterol total >200	25,8 %	0,94	0,65-1,35
Triglicéridos ≥150	45,7 %	3,36	2,22-5,07
Aumento AST	42,4 %	1,91	0,89-4,09
Aumento ALT	57,6 %	4,93	2,72-8,95
Aumento GGT	45,5 %	2,99	1,82-4,91
Resistencia a la insulina (HOMA ≥ 3,8)	67,8 %	8,18	4,82-13,9
Sd metabólico (NCEP)	53,6 %	3,61	2,23-5,84

IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión; HOMA: *homeostatic model assessment*; OR: odds ratios; IC: intervalos de confianza.

Fuente: Modificada de Caballería *et al.*<sup>19</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JI, Mouzaki M, Nadolsky K, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* (2022) 28:528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
2. Caballería L, Agustín S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, Hernández MR, Serra I, Goday A, Vila L, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc)* (2019) 153:169-177. doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.030.
3. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* (2003) 37:1286-1292. doi: 10.1053/jhep.2003.50229.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* (2018) 67:123-133. doi: 10.1002/hep.29466.
5. Younossi ZM, Golabi P, de Ávila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* (2019) 71:793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
6. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang K-L, Samraj G, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care* (2021) 44:399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.
7. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)* (2021) 29:1950-1960. doi: 10.1002/oby.23263.
8. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* (2015) 62:1148-1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
9. Romeo S, Sanyal A, Valenti L. Leveraging Human Genetics to Identify Potential New Treatments for Fatty Liver Disease. *Cell Metab* (2020) 31:35-45. doi: 10.1016/j.cmet.2019.12.002.
10. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2018) 15:11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
11. Peng X, Li J, Zhao H, Lai J, Lin J, Tang S. Lifestyle as well as metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review of evidence from observational studies and randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* (2022) 22:95. doi: 10.1186/s12902-022-01015-5.
12. Golabi P, Otgonsuren M, de Ávila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* (2018) 97:e0214. doi: 10.1097/MD.00000000000010214.
13. Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality Related to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Increasing in the United States. *Hepatol Commun* (2019) 3:1459-1471. doi: 10.1002/hep4.1419.
14. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, Eguchi Y, Wong VW, Negro F, Yilmaz Y, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* (2019) 17:748-755.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.057.
15. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, Levick CK, Young LAJ, Palaniyappan N, Liu C-H, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* (2021) 75:770-785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.
16. Marengo A, Jouness RIK, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* (2016) 20:313-324. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.010.
17. Lee DU, Fan GH, Hastie DJ, Prakasam VN, Addonizio EA, Ahern RR, Seog KJ, Karagozian R. The Clinical Impact of Cirrhosis on the Hospital Outcomes of Patients Admitted With Influenza Infection: Propensity Score Matched Analysis of 2011-2017 US Hospital Data. *J Clin Exp Hepatol* (2021) 11:531-543. doi: 10.1016/j.jceh.2021.01.005.
18. Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, Björnsson ES. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* (2014) 14:166. doi: 10.1186/1471-230X-14-166.
19. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, Alumà A, Casas JD, Sánchez C, Gil D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2010) 22:24-32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832fcd0.
20. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, de la Ossa N, Díaz A, Expósito C, Miranda D, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* (2018) 16:1138-1145.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.048.
21. Julián MT, Pera G, Soldevila B, Caballería L, Julve J, Puig-Jové C, Morillas R, Torán P, Expósito C, Puig-Domingo M, et al. Atherogenic dyslipidemia, but not hyperglycemia, is an independent factor associated with liver fibrosis in subjects with type 2 diabetes and NAFLD: a population-based study. *Eur J Endocrinol* (2021) 184:587-596. doi: 10.1530/EJE-20-1240.

# Métodos diagnósticos. Ecografía

Ángela Cervera Sánchez

Medica residente medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Jordi Nadal de Salt, Girona

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia y comunitaria del Centro de Salud Jordi Nadal de Salt, Girona

## RESUMEN

Aunque la biopsia hepática es el estándar de oro para diagnosticar NAFLD, es un método costoso e invasivo con posibles complicaciones graves y una gran variabilidad. Es por ello que debe reservarse para pacientes en los que el diagnóstico histopatológico repercute positivamente en un adecuado manejo terapéutico.

La ecografía en modo B permite estimar el grado de infiltración grasa en el hígado. La evaluación de la esteatosis hepática obtiene el brillo del hígado, el contraste entre el hígado y el riñón, la apariencia ecográfica de los vasos intrahepáticos, el parénquima hepático y el diafragma, clasificando la esteatosis en cuatro grados desde ausente hasta grave. El rendimiento de la ecografía en modo B para la detección de esteatosis leve es bajo, con una sensibilidad 55 al 65 %.

En la actualidad hay disponibles cientos de biomarcadores indirectos de fibrosis hepática, como FIB-4 y NAFLD fibrosis score que tienen valor pronóstico para los resultados a largo plazo. Una vez se establece la NAFLD, la estratificación del riesgo de fibrosis es esencial.

**Palabras clave:** esteatosis, diagnóstico, NAFLD, NASH, ecografía.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es común y afecta aproximadamente al 25 % de la población en muchos países desarrollados. La enfermedad varía desde la esteatosis hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y puede progresar a cirrosis y complicaciones relacionadas con el hígado, incluido el carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática<sup>1,2</sup>.

La creciente prevalencia de la NAFLD y los graves resultados de la NASH hacen necesario utilizar métodos efectivos para identificar la NAFLD. Para definir la NAFLD, debe haber: (1) evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imágenes o histología; y (2) ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, como un consumo significativo de alcohol, uso a largo plazo de un medicamento esteatogénico, o trastornos hereditarios monogénicos.

En la mayoría de los pacientes, la NAFLD se asocia comúnmente con comorbilidades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia. Recientemente, un consenso

internacional de expertos recomendó un cambio en el nombre de NAFLD a **enfermedad hepática metabólica (EHMet o MAFLD**, en sus siglas en inglés) por la historia natural y el vínculo fisiopatológico con las características del síndrome metabólico, y las complicaciones hepáticas y extrahepáticas<sup>3</sup>.

La biopsia hepática es la técnica definitiva para diagnosticar y clasificar la NAFLD, excluir otras causas de enfermedad hepática, caracterizar las lesiones hepáticas y correlacionar las lesiones con los posibles resultados clínicos en el contexto de la historia natural de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Aunque la biopsia hepática es el **estándar de oro** para diagnosticar, es un método costoso e invasivo con posibles complicaciones graves y una gran variabilidad intraobservador e interobservador<sup>4,5</sup>. Es por ello que debe reservarse para aquellos pacientes en los que el diagnóstico histopatológico repercute positivamente en un adecuado manejo diagnóstico terapéutico.

Histológicamente, el contenido normal de grasa en las biopsias de hígado se define comúnmente como esteatosis macroscópica

en menos del 5 % de los hepatocitos<sup>2</sup>. El fenotipo histológico de esteatosis de la NAFLD se diagnostica con exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas en más del 5 % de los casos<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, los rasgos histopatológicos característicos que se investigan cuando se diagnostica la NAFLD incluyen: (1) **grasa**: acumulación de triglicéridos hepatocelulares; (2) **lesión hepatocelular** en la ubicación centrolobulillar que es más grave en la zona acinar; (3) **daño del citoesqueleto** que se muestra como globo hepatocelular con o sin cuerpos de Mallory-Denk; (4) **inflamación** del parénquima donde predominan los linfocitos y los macrófagos, aunque los neutrófilos pueden estar presentes en los casos graves; y (5) **fibrosis** perisinusoidal observada como depósito de colágeno en el espacio de Disse<sup>1,5,6</sup>.

El grupo multidisciplinar de expertos para el estudio del hígado de la **Sociedad Británica de Gastroenterología** presenta unas recomendaciones evaluadas por evidencias por el Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Proporcionan un manejo estandarizado, con el objetivo final de reducir la variabilidad en la atención<sup>7</sup>:

- En este momento, **no se recomienda la detección de rutina de la NAFLD en grupos de alto riesgo en atención primaria (diabetes u obesidad)**. Esto es debido a la incertidumbre en torno a las pruebas de diagnóstico y las opciones de tratamiento, junto a la falta de conocimiento relacionado con los beneficios a largo plazo y su coste-eficacia<sup>6,7</sup>.
- En la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de NAFLD, se debe considerar cuidadosamente la presencia de comorbilidades como la obesidad, dislipidemia, resistencia insulínica o diabetes, hipotiroidismo, síndrome del ovario poliquístico y apnea del sueño.
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debe haber un alto índice de sospecha de NAFLD y NASH.
- Las bioquímicas hepáticas pueden ser normales en NAFLD, pero pueden no ser lo suficientemente sensibles para servir como pruebas de detección.
- Disponemos de ayudas para la toma de decisiones clínicas cómo el índice de fibrosis-4 (FIB-4) o la **elastografía transitoria** (FibroScan) que aporta resultados sobre la rigidez (kPa) y la infiltración hepática que se puede utilizar para identificar a las personas con bajo o alto riesgo de fibrosis avanzada<sup>5-8</sup>.
- En pacientes con sospecha de NAFLD, la ferritina sérica persistentemente elevada y el aumento de la saturación de hierro, especialmente en el contexto de mutación homocigota o heterocigota C282Y HFE, se debe considerar una biopsia hepática.

- También debe considerarse la biopsia hepática en pacientes con NAFLD que tienen un mayor riesgo de tener esteatohepatitis y/o fibrosis avanzada.

A pesar de esto, son necesarios nuevos métodos no invasivos que resulten seguros y de fácil acceso para diagnosticar y controlar con precisión la NAFLD así como la posible fibrosis asociada<sup>2</sup>.

## EVALUACIÓN NO INVASIVA<sup>3-5</sup>

La esteatosis hepática es un proceso dinámico que puede cambiar en períodos cortos de tiempo, lo que requiere una técnica no invasiva que pueda repetirse en múltiples ocasiones para evaluar con precisión la progresión o la regresión de la enfermedad. Se han sugerido pruebas no invasivas que miden la rigidez del hígado o utilizan imágenes por resonancia magnética como alternativas a la biopsia hepática para evaluar la gravedad de la fibrosis y la inflamación grasa del hígado en pacientes con NAFLD.

### Ultrasonido

#### Evaluación semicuantitativa<sup>9</sup>

La **ecografía en modo B** permite estimar subjetivamente el grado de infiltración grasa en el hígado. La evaluación de la esteatosis hepática se obtiene generalmente utilizando algunas características ecográficas que incluyen el **brillo del hígado, el contraste entre el hígado y el riñón, la apariencia ecográfica de los vasos intrahepáticos, el parénquima hepático y el diafragma**.



La esteatosis se clasifica de la siguiente manera:

- **Ausente (puntuación 0)**, cuando la ecotextura del hígado/riñón es normal.
- **Leve (puntuación 1)**, cuando hay un aumento leve y difuso de la ecogenicidad hepática con visualización normal del diafragma y de la pared de la vena porta.

- **Moderado (puntuación 2)**, en caso de aumento moderado de la ecogenicidad del hígado con aspecto ligeramente alterado de la pared de la vena porta y el diafragma.
- **Grave (puntuación 3)**, en caso de marcado aumento de la ecogenicidad del hígado con poca o ninguna visualización de la pared de la vena porta, el diafragma y la parte posterior del lóbulo hepático derecho.

El rendimiento de la ecografía en modo B para la detección de esteatosis leve es bajo, con una sensibilidad informada del 55 % al 65 %. Para la detección de hígado graso moderado-grave (contenido grasa superior al 20-30 % de esteatosis), la ecografía tiene un rendimiento similar a la tomografía computarizada o la resonancia magnética (RM), que permite detectar y cuantificar la esteatosis hepática, los depósitos de hierro y la fibrosis. Para calcular de manera objetiva los hallazgos ecográficos se ha empleado la puntuación de Hamaguchi. La puntuación va del 0 al 3 y tiene en cuenta los siguientes hallazgos ecográficos: contraste hepatorenal e hígado hiperecogénico, la atenuación profunda y la borrosidad de los vasos<sup>9</sup>.

También puede resultar de utilidad el **índice de esteatosis hepatorenal** que se calcula sobre la base de la relación entre la ecogenicidad del hígado y la corteza del riñón derecho.

Actualmente carece de validación en grandes series de pacientes por lo que la aplicabilidad de los hallazgos a la población general no está clara.

Sin embargo, se debe enfatizar que la ecografía en modo B está ampliamente disponible, no es invasiva, se puede repetir porque no hay exposición a la radiación ionizante, tiene un bajo costo y es bien aceptada por los pacientes a pesar de una variabilidad intra e interobservador significativa.

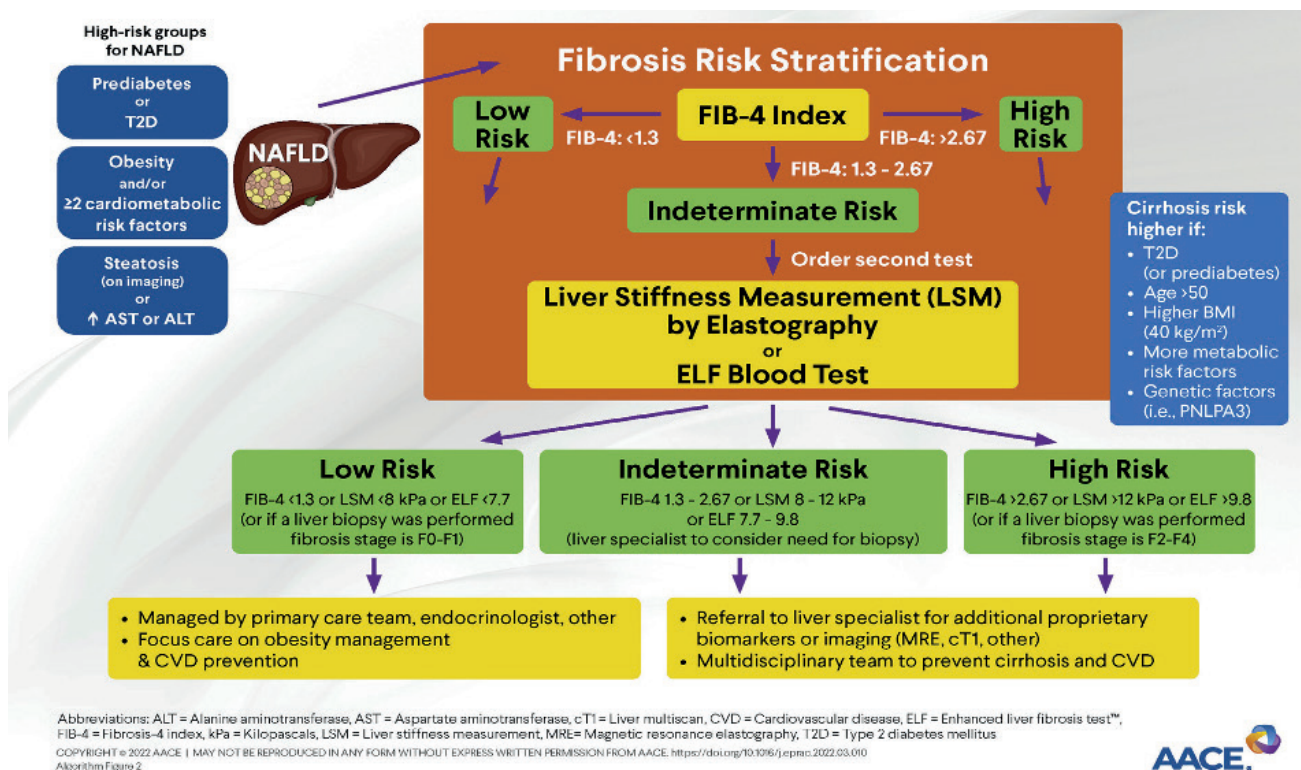
### Ultrasonido cuantitativo

La ecografía cuantitativa se basa en el análisis de los ecos de radiofrecuencia detectados por un sistema de ecografía y permite calcular: el coeficiente de retrodispersión y de atenuación o la velocidad del sonido.

### BIOMARCADORES NO INVASIVOS<sup>5-8</sup>

En la actualidad hay disponibles cientos de biomarcadores, algunos de ellos validados para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de los pacientes con NAFLD tanto con pruebas

Figura 1. Prevención de la cirrosis en NAFLD.



Fuente: Cusi *et al.*<sup>8</sup>

de imagen que los complemente como sin ellas. Este cambio de paradigma ha reducido el número de biopsias hepáticas.

Estos marcadores no invasivos incluyen **aquellos valores en sangre** que se basan en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aquellos que incluyen componentes del síndrome metabólico (MetS), que miden los niveles de fragmentos de queratina 18 circulantes, así como pruebas basadas en marcadores solubles como FibroMeter, paneles de microARN (miARN), y paneles lipidómicos<sup>2</sup>.

Otras pruebas se basan en **técnicas radiológicas**, son la elastografía transitoria (TE) o la elastografía por RM, que se utilizan para estimar la rigidez hepática<sup>8-9</sup>.

Se ha demostrado que biomarcadores indirectos de fibrosis hepática, como **FIB-4 y NAFLD fibrosis score**, tienen valor pronóstico para los resultados a largo plazo<sup>5-8</sup>.

- **FIB-4:** se utiliza para **evaluar la gravedad de la fibrosis** e incluye edad, recuento de plaquetas, AST y ALT.  $FIB-4 \text{ score} = \text{age (years)} \times AST \text{ (U/L)} / [PLT \text{ (} 10^9/L \times ALT \text{ 1/2 (U/L)}]$ .

- **Puntuación de fibrosis NAFLD (NFS):** el panel consta de edad, IMC, hiperglucemia, relación AST/ALT, plaquetas y albúmina.

Una vez que se establece la presencia de NAFLD, la estratificación del riesgo de fibrosis es esencial. La primera prueba recomendada es el FIB-4 (inferior a 1,3 de bajo riesgo —o inferior a 2 si > 65 años— y superior a 2,67 de alto riesgo). Sin embargo, una proporción significativa de personas con un riesgo indeterminado requiere de pruebas adicionales para decidir la derivación al hepatólogo. La segunda prueba recomendada es la elastografía (< 8,0 kPa para el grupo de bajo riesgo, y superior 12 kPa para el grupo de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada).

La NAFLD es un importante problema de salud pública que empeorará en el futuro, ya que está estrechamente relacionado con las epidemias de obesidad y DM2. Dado este vínculo, los médicos de atención primaria debemos identificar a las personas en riesgo para prevenir el desarrollo de cirrosis y comorbilidades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018 Jul;68(1):349-360.
2. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 21;25(11):1307-1326.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
4. Petäjä EM, Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 27;17(5):633.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357.
7. McPherson S, Armstrong MJ, Cobbold JF, Corless L, Anstee QM, Aspinall RJ, et al. Quality standards for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): consensus recommendations from the British Association for the Study of the Liver and British Society of Gastroenterology NAFLD Special Interest Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;7(8):755-769.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022 May;28(5):528-562.
9. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053-6062.

# Interacciones de NAFLD/NASH con DM2 y otras comorbilidades

Ana M.<sup>a</sup> Cebrián Cuenca

Médica de familia del Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena (Murcia)

## RESUMEN

La prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH) está aumentando mundialmente y, con ella, la carga sanitaria mundial. La NAFLD/NASH aumenta significativamente la incidencia de múltiples complicaciones extrahepáticas como la DM2, la ECV, la ERC y algunas neoplasias extrahepáticas. Los pacientes con NAFLD/NASH tienen un 64% de riesgo de ECV, y la incidencia de ECV es proporcional a la gravedad de la NAFLD/NASH. Los pacientes con NAFLD/NASH también desarrollan aterosclerosis coronaria, alteraciones miocárdicas y arritmias, que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. La NAFLD/NASH también aumenta significativamente el riesgo de cánceres extrahepáticos como los tumores colorrectales, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de útero y el cáncer de mama, así como la incidencia de depresión. En este artículo se repasa todo lo anterior, haciendo especial hincapié en su relación con la diabetes.

**Palabras clave:** esteatosis hepática, hígado graso, comorbilidad, diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática (hígado graso) es una de las enfermedades hepáticas crónicas más prevalentes en todo el mundo. Afecta a un cuarto de la población mundial, y se prevé que se convierta en la principal causa de trasplante de hígado en 2030, lo que supone una carga importante para la salud mundial. La enfermedad de hígado graso se clasifica en dos formas: enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol y el hígado graso/esteatohepatitis no asociada al alcohol (NAFLD/NASH). Mientras que la enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol se define por la presencia de esteatosis hepática asociada a un consumo significativo de alcohol, NAFLD es un término genérico que incluye una serie de enfermedades hepáticas con diferentes grados de lesión y la consiguiente fibrosis. Se denomina NASH a la esteatosis hepática cuando la composición de grasa ocupa el 5-10 % del peso del hígado. La NASH puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Alrededor del 20 % de los pacientes con NAFL desarrollan NASH, y más del 40 % de los pacientes con NASH progresan a fibrosis. Sin embargo, el CHC también puede desarrollarse sin cirrosis.<sup>1-5</sup>

## FASES DE LA NAFL/NASH

Aunque la NAFLD/NASH se desarrolla a ritmos diferentes según los individuos, suele seguir cuatro fases. La **primera fase**

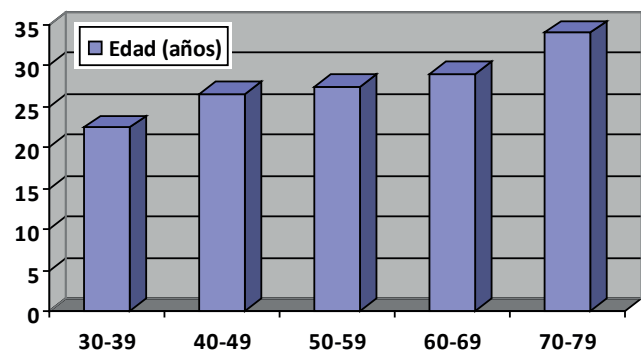
consiste en la acumulación de grasa en el hígado, también conocida como NAFLD. La **segunda fase** se denomina NASH temprana (F0 sin fibrosis y F1 con fibrosis insignificante) y se caracteriza por infiltración grasa e inflamación hepática. El diagnóstico de NASH requiere la presencia de esteatosis, abombamiento e inflamación lobular en la biopsia hepática. Se pueden ver en NASH otros cambios histológicos incluyendo inflamación portal, infiltrados polimorfonucleares, cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados claros, esteatosis microvacuolar y megamitocondrias, aunque no son necesarios para el diagnóstico. La **tercera fase**, conocida como fibrosis (fibrosis avanzada F2 y fibrosis puente F3), está provocada por inflamación y daño hepático, que provocan la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular. La **cuarta fase** es la cirrosis hepática (F4), un estadio grave de la NAFLD/NASH que puede llegar a convertirse en una hepatopatía terminal mortal si no recibe un trasplante.<sup>5,6</sup>

## COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA NAFL/NASH

La prevalencia de NAFLD/NASH es paralela a la edad, al desarrollo de obesidad y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y varía según el país y el origen étnico. A nivel mundial, se estima que la NAFLD/NASH representa aproximadamente el 25 % de la población general. Para 2030, se espera que este

porcentaje aumente, y la proporción de pacientes con NAFL/NASH en fases terminales será aún mayor.<sup>7,8</sup> En particular, en los pacientes con DM2, la prevalencia global de NAFL/NASH es dos veces superior a la de la población general, ya que asciende al 55,5 %, y la prevalencia más alta se registró en Europa (68 %). La prevalencia global de NASH entre los pacientes con DM2 es del 37,3 %. Aproximadamente, el 17 % de los pacientes con NAFL/NASH y DM2 han desarrollado fibrosis avanzada. La edad afecta a la incidencia de NAFL/NASH. La edad media de 70-79 años tiene la prevalencia más alta (33,9 %), seguida de la de 60-69 años (28,9 %), 50-59 (27,4 %) y 40-49 (26,5); y 30-39, la prevalencia más baja (22,4 %), como se muestra en la Figura 1.<sup>7</sup> Un estudio revela que el recambio lipídico, es decir, el equilibrio entre el almacenamiento y la eliminación de lípidos, en el tejido adiposo disminuye con la edad, tanto si se pierde como si se gana peso.<sup>9</sup> La disminución de la tasa de recambio lipídico se asocia con la resistencia a la insulina, la dislipemia y los trastornos metabólicos que podrían aumentar el riesgo de obesidad, NAFL/NASH y otras enfermedades crónicas.<sup>9</sup>

**Figura 1.** Porcentaje de distribución de NAFLD/NASH por grupos de edad.



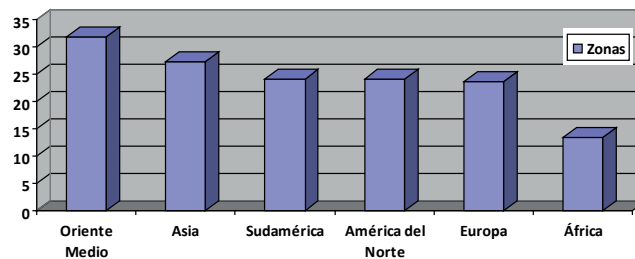
Fuente: Tomada de Younossi *et al.*<sup>7</sup>

La frecuencia y gravedad de la NAFL/NASH varían según la región geográfica y la etnia. En concreto, Oriente Medio es la región con mayor frecuencia de NAFL/NASH (31,8 %), seguida de Asia (27,4 %), Sudamérica (24,1 %), América del Norte (24,1 %) y Europa (23,7 %), mientras que África tenía la prevalencia más baja (13,5 %) (Figura 2). La prevalencia en diferentes regiones está estrechamente relacionada con sus antecedentes genéticos, estilo de vida y situación económica.<sup>5,7</sup>

La NAFLD/NASH aumenta significativamente la incidencia de múltiples complicaciones extrahepáticas como la DM2, la ECV, la ERC y algunas neoplasias. Los pacientes con NAFLD/NASH tienen un 64 % de riesgo de ECV, y la incidencia de ECV es proporcional a la gravedad de la NAFLD/NASH. Los pacientes con NAFLD/NASH también desarrollan aterosclerosis

coronaria, alteraciones miocárdicas y arritmias, que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. La NAFLD/NASH también aumenta significativamente el riesgo de cánceres extrahepáticos como los tumores colorrectales, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de útero y el cáncer de mama. Por otra parte, también aumenta la incidencia de depresión.<sup>10-20</sup>

**Figura 2.** Porcentaje de distribución de NAFLD/NASH por regiones geográficas.



Fuente: Tomada de Younossi *et al.*<sup>7</sup>

En particular, el desarrollo y la progresión de la NAFLD están estrechamente relacionados con la diabetes en relación con la resistencia a la insulina y las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Un metaanálisis reciente estimó que hasta la mitad de los individuos con NAFLD tienen diabetes y el impacto acumulativo de ambas enfermedades aumenta de forma sinérgica el riesgo de eventos hepáticos y extrahepáticos.<sup>7</sup> También se ha observado un aumento de 2,2 del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con NAFLD, lo que apoya una relación bidireccional entre ambas enfermedades.<sup>21</sup> El consenso actual de la American Diabetes Association recomienda que los pacientes con DM2 con elevación de las enzimas hepáticas o hígado graso en la ecografía deben someterse a pruebas de detección de NASH o fibrosis.<sup>22</sup>

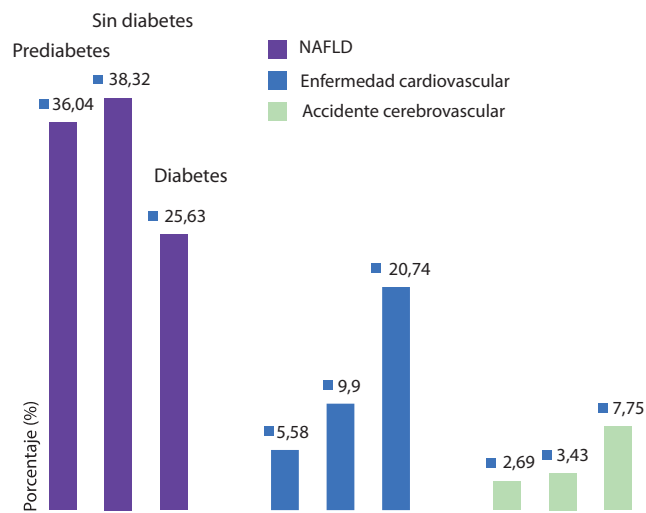
Varios estudios observacionales también han descubierto que la que la presencia de diabetes en la NAFLD aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con los pacientes diabéticos sin NAFLD.<sup>23,24</sup>

Aunque el conocimiento de la diabetes y la NAFLD está bien establecido, la prediabetes es una entidad menos conocida en la NAFLD. La prediabetes, un estado de disfunción, aunque en menor grado, de sensibilidad a la insulina, se asocia con la NAFLD y las complicaciones metabólicas que la acompañan.<sup>25</sup>

Un estudio examina la prevalencia y el impacto de la prediabetes y la diabetes en pacientes con NAFLD, respecto a sujetos sin diabetes con pacientes reclutados de forma retrospectiva entre 1999-2018 en la NHANES. Se incluyó en el análisis a un total de 32.234 pacientes, de los cuales 13.112 (28,92 %) tenían NAFLD. Un total de 20.139 personas no padecían

NAFLD ni diabetes. De las 13.112 personas con NAFLD, 12.932 tenían medidas de glucemia cuantificadas y, de ellas, 4.661 (36,04 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 35,2-36,8) no tenían diabetes, mientras que 4.956 (38,3 %; IC del 95 %, 37,5-39,2) y 3.315 (25,63 %; IC del 95 %, 24,9-26,4) eran pacientes con NAFLD con prediabetes y diabetes, respectivamente (Figura 3).

**Figura 3.** Porcentaje de NAFLD, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.



Fuente: Elaboración propia. Adaptada de Ng *et al.*<sup>26</sup>

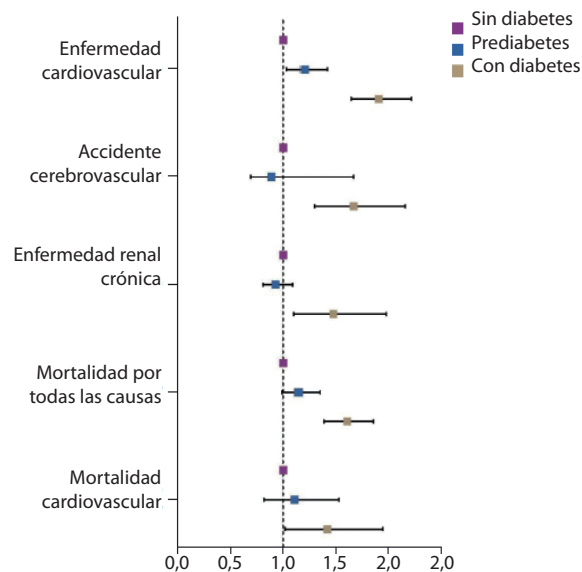
En el mismo estudio se realizó un modelo multivariante para examinar el riesgo de ECV, ictus y ERC en pacientes con NAFLD sin diabetes, con prediabetes y diabetes, donde se observa el aumento de forma significativa de la enfermedad cardiovascular, de accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica y mortalidad por todas las causas en paciente con diabetes y el aumento de forma significativa de la enfermedad cardiovascular en personas con prediabetes (Figura 4).

## BIBLIOGRAFÍA

- Xu X, Poulsen KL, Wu L, Liu S, Miyata T, Song Q, Wei Q, Zhao C, Lin C, Yang J. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Aug 13;7(1):287. doi: 10.1038/s41392-022-01119-3. PMID: 35963848; PMCID: PMC9376100.
- Charlton MR et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-1253.
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70:151-171.
- Estes C. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J. Hepatol.* 2018;69:896-904.
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5,6.
- Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut* 2021;70:1570-1579.
- Younossi ZM, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019;71:793-801.

Dado el mayor riesgo de resultados adversos, este estudio destaca la importancia del cribado periódico de la diabetes en la NAFLD y prescribir modificaciones del estilo de vida para reducir la progresión de la enfermedad. Ante la elevada carga cardiovascular, los pacientes con prediabetes y diabetes con NAFLD debemos abordarlos de forma precoz para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad.<sup>26</sup>

**Figura 4.** Forrest-plot de los resultados de pacientes con NAFLD en pacientes sin diabetes, prediabetes y diabetes.



Fuente: Adaptada de Ng *et al.*<sup>26</sup>

Por todo lo señalado anteriormente, es importante diseñar un tratamiento eficaz del síndrome metabólico y programas de *screening* de cáncer para pacientes con NAFL/NASH. También es necesario adoptar intervenciones eficaces para prevenir y controlar la prevalencia de NAFL/NASH y así reducir la carga económica y social.

8. Boutari C, Lefkos P, Athyros VG, Karagiannis A, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease vs. nonalcoholic steatohepatitis: pathological and clinical implications. *Curr. Vasc. Pharm.* 2018;16:214-218.
9. Arner P, et al. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat. Med.* 2019;25:1385-1389.
10. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19:2138-2147.e2110.
11. Musso G, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11, e1001680.
12. Cao Y, et al. The association between NAFLD and risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021(12),20406223211048649.
13. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients* 2021;13:1442.
14. Boutari C, Lefkos P, Athyros VG, Karagiannis A, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease vs. nonalcoholic steatohepatitis: pathological and clinical implications. *Curr. Vasc. Pharm.* 2018;16:214-218.
15. Mantovani A, et al. Risk of heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79:180-191.
16. Mantovani A, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018;87:1-12.
17. Lee JM et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and esophageal, stomach, or colorectal cancer: national population-based cohort study. *PLoS One* 15, e0226351 (2020).
18. Chang CF et al. Exploring the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pancreatic cancer by computed tomographic survey. *Intern Emerg. Med.* 2018;13:191-197.
19. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – a longitudinal cohort study. *J. Hepatol.* 2019;71:1229-1236.
20. Kwak MS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with breast cancer in nonobese women. *Dig. Liver Dis.* 2019;51:1030-1035.
21. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962-969.
22. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S34-S45.
23. Mallet V, Parlati L, Martinino A, Scarano Pereira JP, Jimenez CN, Sakka M, et al. Burden of liver disease progression in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hepatol* 2022;76:265-274.
24. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, McAllister DA, Colhoun HM, Farran B, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care* 2018;41:341-347.
25. Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, Gupta M. Fatty Liver. 2022 Oct 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28723021.
26. Ng CH, Chan KE, Chin YH, Zeng RW, Tsai PC, Lim WH, Tan DJH, Khoo CM, Goh LH, Ling ZJ, Kulkarni A, Mak LL, Huang DQ, Chan M, Chew NW, Siddiqui MS, Sanyal AJ, Muthiah M. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2022 Jul;28(3):565-574. doi: 10.3350/cmh.2022.0096. Epub 2022 May 19. PMID: 35585687; PMCID: PMC9293620.

# Tratamiento no farmacológico de la NAFLD/NASH

Marina Rojo

Médico de familia del Instituto de investigación del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona

Jorge Navarro Pérez

Médico del Departamento de Salud de Valencia-Clínico-Malvarrosa, Incliva, Valencia

## RESUMEN

El tratamiento primario de NAFLD es la pérdida de peso, mejores patrones de alimentación y ejercicio. El beneficio cardiometabólico y la reducción de la grasa hepática se pueden observar con una pérdida de peso > 5 %. Una mayor pérdida de peso proporciona mayores beneficios y puede revertir la esteatohepatitis o fibrosis hepática (10 % de pérdida de peso). Las recomendaciones dietéticas sugieren un déficit energético de 500-750 kcal/día, en combinación con ejercicio. La calidad de la dieta es clave.

Existe una relación dosis-respuesta entre NAFLD y actividad física. Cuánta más actividad física se realice, mejor. El mejor ejercicio a recomendar es aquel que el paciente sea capaz de hacer, disfrutar y mantener en el tiempo.

Por lo tanto, el tratamiento no farmacológico de la NAFLD se enfoca en un estilo de vida saludable con pérdida de peso, dieta saludable, ejercicio físico, disminuir el consumo de alcohol, control del estrés e higiene del sueño, así como el control de la diabetes, colesterol y triglicéridos.

**Palabras clave:** esteatosis, tratamiento no farmacológico, NASH, NAFLD, ejercicio, sueño, estrés, tratamiento dietético.

## INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano más importante en el metabolismo energético y, como consecuencia de la epidemia de obesidad a nivel mundial, las enfermedades hepáticas han aumentado<sup>1</sup>. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) también denominada más recientemente como enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) es una de estas manifestaciones, siendo la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) su forma progresiva, pudiendo culminar en cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC)<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA NAFLD/NASH

El tratamiento primario de NAFLD es la pérdida de peso con una dieta baja en calorías; restricción de grasas saturadas, almidón y azúcar; mejores patrones de alimentación (p. ej., dieta mediterránea y alimentos integrales mínimamente procesados); y ejercicio. El beneficio cardiometabólico y la reducción de la

grasa hepática se pueden observar con una pérdida de peso > 5 %. Una mayor pérdida de peso proporciona mayores beneficios y puede revertir la esteatohepatitis o fibrosis hepática (10 % de pérdida de peso). Algunos medicamentos para la diabetes y la obesidad pueden ser beneficiosos, y la cirugía bariátrica también es efectiva para perder peso y reducir la grasa del hígado en personas con obesidad severa<sup>3</sup>. Es importante señalar que las medidas descritas a continuación deben ir de la mano del control de los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en personas que presenten alteraciones en dichos parámetros.

## Reducción de peso

Se ha descrito que una pérdida de peso del 3 % al 5 % puede reducir la esteatosis, una pérdida de peso de entre el 5 % y 7 % puede resolver la esteatosis, mientras que mayores reducciones de peso ( $\geq 10$  %) pueden incluso mejorar la fibrosis hepática<sup>4</sup>. Desafortunadamente, menos del 50 % de los pacientes que se someten a tratamientos multidisciplinarios intensivos de reducción de peso logran conseguir la meta de bajar de peso<sup>5</sup>.

Si a esto se le suma el hecho de que grandes fluctuaciones de peso pueden exacerbar la lesión hepática, las estrategias implementadas para la reducción de peso deberían ser bien planificadas y poder ser sostenibles en el tiempo<sup>6</sup>.

Para promover la pérdida de peso se han probado diversas estrategias que incluyen la combinación de patrones dietéticos y distintos tipos de actividad física. Aunque existen patrones de alimentación con mayor evidencia de ser saludables, se ha observado que en general las dietas hipocalóricas bajas en carbohidratos y altas en grasas tienen los mismos efectos beneficiosos sobre la acumulación de lípidos intrahepáticos que las dietas hipocalóricas tradicionales bajas en grasas<sup>7</sup>.

Un reciente metaanálisis de 43 estudios que involucran 2.809 participantes encontró evidencia de una relación dosis-respuesta entre la magnitud de la pérdida de peso y el grado de mejora hepática de la esteatosis y resolución de NASH, pero no para fibrosis<sup>8</sup>.

### **Dieta**

Para promover la pérdida de peso, la mayoría de las recomendaciones dietéticas para NAFLD se centran en la restricción calórica, sugiriendo un déficit energético de 500-750 kcal/día, en combinación con ejercicio y hábitos de vida saludable<sup>4</sup>. Sin embargo, es importante señalar que la calidad de la dieta también juega un papel clave, en el tratamiento de esta patología.

### **Carbohidratos**

Una dieta rica en carbohidratos, especialmente alta en fructosa, es la principal causa de la obesidad, la resistencia a la insulina y el desarrollo de NAFLD<sup>9</sup>. En particular, se ha asociado el alto consumo de fructosa con la aparición de NAFLD, pero cabe resaltar que el tipo de fructosa al que se hace referencia es aquella proveniente de bebidas carbonatadas, bebidas endulzadas artificialmente, bollería, golosinas, frutas enlatadas, mermeladas, jaleas y productos lácteos endulzados, no la proveniente del consumo de la fruta natural, cuya matriz alimentaria confiere beneficios para la salud. Por tanto, se recomienda que el consumo de azúcar simple se mantenga por debajo del 10 % de la ingesta calórica total diaria<sup>10</sup>.

Aunque los porcentajes específicos de macronutrientes de la dieta no están bien establecidos, se recomienda que los carbohidratos constituyan entre el 45 y el 50 % de la dieta<sup>11</sup>, ya que se ha demostrado un aumento en la lipogénesis *de novo* de hasta cuatro veces tras el consumo de dietas con mayores proporciones de carbohidratos, especialmente en personas con sensibilidad a la insulina; y, cuando superan el 67 % del valor calórico total, puede observarse este fenómeno incluso en personas sin sensibilidad a la insulina<sup>12</sup>.

Si bien, las dietas muy bajas en carbohidratos están ganando popularidad como un enfoque eficaz para la pérdida de peso, aún existe una gran controversia con respecto a sus efectos metabólicos y la sostenibilidad a largo plazo, particularmente en el contexto de NAFLD<sup>13</sup>; adicionalmente un consumo de carbohidratos inferior al 40 % del valor calórico total se asociado con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.

Por otro lado, la calidad y el tipo de carbohidratos también pueden influenciar el desarrollo y la progresión de la esteatosis hepática. De este modo, se ha sugerido que las dietas bajas en índice glucémico (IG) y carga glucémica (GL) pueden reducir la masa grasa hepática y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en personas con NAFLD<sup>14</sup>, por lo que parece una buena estrategia recomendar el consumo de alimentos de bajo índice y carga glicémica. En pacientes en tratamiento con insulina habría que preferir alimentos con  $IG \leq 58$  ya que se ha demostrado que el consumo de alimentos con mayor IG tiene una asociación significativa con el desarrollo de esteatosis hepática<sup>15</sup>.

### **Lípidos**

Diversos estudios señalan una asociación entre la ingesta de colesterol (pero no del consumo total de grasas) y el desarrollo de NASH o cirrosis<sup>16</sup>. Asimismo, existe evidencia de que las dietas ricas en grasas saturadas (SFA) aumentan el contenido de lípidos intrahepáticos más que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados PUFA o ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) en personas con NAFLD<sup>17</sup>. El consumo tanto de los PUFA como de los MUFA han demostrado un papel protector en la acumulación de grasa e incluso reducción en la acumulación de la grasa hepática en pacientes con prediabetes, diabetes tipo 2 y NAFLD, a diferencia de dietas con una proporción muy alta de SFA<sup>18</sup>.

De acuerdo con las guías de práctica clínica para el manejo de NAFLD en España, la recomendación de consumo total de lípidos totales de la dieta es del 20 al 25 %<sup>19</sup>, de los cuales se debe privilegiar el consumo de grasas mono y poliinsaturadas, limitando el de las saturadas.

### **Proteínas**

El mantenimiento de la masa muscular es elemental para los pacientes con NAFLD, ya que la sarcopenia es un factor de riesgo independiente para su desarrollo. Aunque de forma genérica la recomendación de ingesta de proteínas actual para adultos es de 0,8 g/kg de peso corporal, una mayor ingesta de proteínas (1,0-1,6 g/kg de peso corporal) se asocia con una menor adiposidad y riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>, por lo que cabe considerar un aporte superior a los 0,8 g/kg de peso corporal, según las características del paciente.

### Dieta mediterránea

La implementación de la dieta mediterránea (MDiet) (35 % de carbohidratos de bajo índice glucémico, 45 % de grasas ricas en MUFA y 15-20 % de proteínas) como tratamiento del NAFLD ha mostrado una disminución de ALT más significativa y una reducción de la esteatosis hepática en comparación con otras dietas como la dieta de la Asociación Estadounidense de Diabetes (50-55 % de carbohidratos, 30 % de grasas y 20 % de proteínas), o la dieta de bajo índice glucémico (50-55 % de carbohidratos de bajo índice glucémico, 30 % de grasas, 15-20 % de proteínas<sup>20,21</sup>).

Uno de los principales beneficios atribuidos a la MDiet radica en el contenido en aceite de oliva (rico en MUFA) con independencia del consumo calórico total de la dieta, así como de la ingesta de alimentos ricos en omega-3, frutas, vegetales, frutos secos, fibra y, por otra parte, la reducción de grasas saturadas, azúcares simples y alimentos ultraprocesados<sup>19</sup>.

En este sentido, un reciente metaanálisis aporta sólidas evidencias de la MDiet en la mejora de los parámetros de riesgo cardiovascular y la reducción eficaz del contenido de grasa hepática<sup>22</sup>.

### Ejercicio

La realización de actividad física en personas con hígado graso es una recomendación determinante para el control metabólico. La práctica regular del ejercicio físico es capaz de reducir el contenido de grasa hepática aún sin presentarse una pérdida de peso importante<sup>2</sup>. El principal objetivo es disminuir el sedentarismo, para lo que vale tanto la realización de ejercicio físico (correr, musculación, pilates, yoga) como la actividad física (tareas domésticas, jardinería, subir y bajar escaleras), es decir, estar en movimiento de manera constante y permanecer la menor cantidad de tiempo posible sentado o en reposo.

Existe una relación dosis-respuesta entre la NAFLD y la actividad física, por lo tanto, cuánta más actividad física se realice a lo largo del día, mejor; sin importar si esta proviene de múltiples sesiones cortas de actividad física a lo largo del día o de largos períodos de actividad específicos<sup>23</sup>.

Respecto al tipo de ejercicio físico a preferir, se ha reportado que tanto la práctica de ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia son capaces de reducir de manera eficaz la esteatosis hepática<sup>23</sup>. Sin embargo, un metaanálisis encontró que el entrenamiento de resistencia mejora la esteatosis hepática con requerimientos de energía reducidos, en comparación con el ejercicio aeróbico<sup>24</sup>. No obstante, el mejor ejercicio a recomendar es aquel que el paciente sea capaz de hacer, disfrutar y mantener en el tiempo.

### Estilo de vida

Aunque se ha descrito previamente que parte elemental del tratamiento no farmacológico del hígado graso consiste en la reducción de la masa grasa corporal a través de una dieta y ejercicio adecuados, existen otros factores que se deben considerar tanto para la consecución de este objetivo de reducción de peso, como para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

### Consumo de alcohol

Las recomendaciones sobre los niveles seguros de consumo de alcohol varían en todo el mundo; en este sentido, aún no hay certeza ni una dirección clara acerca de los niveles seguros de consumo de alcohol para personas con NAFLD establecida<sup>25</sup>.

Una reciente revisión sistemática señala que cualquier nivel de ingesta de alcohol en NAFLD puede ser perjudicial para la salud del hígado por lo que los autores sugieren recomendar la abstinencia total del consumo de alcohol<sup>25</sup>. Aunque, un metaanálisis previo encontró una asociación inversa entre el consumo moderado de alcohol con la fibrosis hepática avanzada entre los pacientes con NAFLD<sup>26</sup>; en este sentido, otro metaanálisis apunta cierto papel protector del consumo moderado de alcohol (no más de 40 g/día) tanto en el desarrollo de NAFLD como en su progresión a NASH, efecto protector más alto en mujeres que en hombres<sup>27</sup>.

### Estrés

Se sabe que el estrés psicosocial está asociado con un aumento de las tasas de prevalencia de varias enfermedades cardiometabólicas, entre ellas la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión (HTA) y, en general, las enfermedades cardiovasculares (CVD). El estrés implica respuestas tanto conductuales como biológicas, que activan el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), dando como resultado niveles elevados de cortisol y biomarcadores proinflamatorios, los cuales podrían estar involucrados en el desarrollo de la NAFLD<sup>28</sup>.

Adicionalmente, se ha descrito que un mayor nivel de estrés percibido aumenta el riesgo de NAFLD<sup>29</sup>; incluso combatiendo otros factores de riesgo como el tabaquismo, el sedentarismo o el consumo de alcohol, mientras los niveles de estrés elevados se mantengan, la prevalencia de NAFLD permanece, lo que sugiere que el manejo del estrés debe incluirse en el tratamiento de NAFLD<sup>28</sup>.

## Sueño

La mala calidad del sueño y la privación del mismo están íntimamente asociadas con la obesidad, uno de los factores clave en la patogenia de la NAFLD. Se ha sugerido que la asociación entre la mala calidad del sueño y el desarrollo de NAFLD tiene que ver con el papel de las citocinas inflamatorias, la interleucina 6 y el TNF- $\alpha$ , dado que estas citocinas aumentan con los trastornos del sueño y desempeñan un papel en la patogenia de la NAFLD al aumentar la lipólisis de los adipocitos; asimismo, la privación del sueño puede afectar el eje suprarrenal del hipotálamo y la hipófisis, lo que a su vez afecta el metabolismo del cortisol y conduce a la acumulación de grasa hepática<sup>30</sup>.

Por otro lado, se ha reportado que el insomnio puede aumentar el apetito como resultado de cambios hormonales, como el aumento del nivel de grelina y la disminución del nivel de

leptina, lo que lleva a una mayor ingesta calórica; adicionalmente, la falta de sueño está asociado con la fatiga, por lo que las personas que lo padecen pueden ser menos activas físicamente aumentando con ello el riesgo presentar obesidad<sup>31</sup>. Así, la realización de recomendaciones de higiene de sueño resulta imprescindible para estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El tratamiento no farmacológico de la NAFLD se enfoca en la adopción de un estilo de vida saludable que incluye pérdida de peso, dieta saludable, ejercicio físico, disminuir o evitar el consumo de alcohol, técnicas de control de estrés e higiene del sueño, así como el control de la diabetes y los niveles de colesterol y triglicéridos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 20;15(1):11-20. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.109>
2. Raza S. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. 2021;26(2):4892. Disponible en: <https://imrpress.com/journal/FBL/26/2/10.2741/4892>
3. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice* [Internet]. 2022 May;28(5):528-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X22000908>
4. Hannah WN, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016 May 6;61(5):1365-74. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4153-y>
5. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Apr 27;55(4):885-904. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2446-4>
6. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Dec;28:81-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12244>
7. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* [Internet]. 2011 May;53(5):1504-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24242>
8. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2021 Feb;115:154455. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002604952030319X>
9. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Jun;48(6):993-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827808001645>
10. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 28;23(36):6549-70. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i36/6549.htm>

11. Gao Y, Hua R, Hu K, Wang Z. Carbohydrates deteriorate fatty liver by activating the inflammatory response. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2022 Dec 28;35(2):252-67. Disponible en: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422421000202/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422421000202/type/journal_article)
12. Worm N. Beyond Body Weight-Loss: Dietary Strategies Targeting Intrahepatic Fat in NAFLD. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 6;12(5):1316. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1316>
13. Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, Mucinski JM, Rector RS. A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. *Obesity* [Internet]. 2020 Oct 6;28(10):1843-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22964>
14. Parker A, Kim Y. The Effect of Low Glycemic Index and Glycemic Load Diets on Hepatic Fat Mass, Insulin Resistance, and Blood Lipid Panels in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2019 Oct 1;17(8):389-96. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2019.0038>
15. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, del Río D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycaemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006 Jun 1;84(1):136-42. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/84/1/136/4632970>
16. Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. *Hepatol Commun* [Internet]. 2022 Jan 24;6(1):12-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1801>
17. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Nov 13;18(11):770-86. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00472-y>
18. Lombardi R, Iuculano F, Pallini G, Fargion S, Fracanzani AL. Nutrients, Genetic Factors, and Their Interaction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 19;21(22):8761. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8761>
19. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;41(5):328-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570518300037>
20. Fraser A, Abel R, Lawlor DA, Fraser D, Elhayany A. A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Sep 3;51(9):1616-22. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-008-1049-1>
21. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Jul;59(1):138-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813001347>
22. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2021 Aug 19;41(03):225-34. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1723751>
23. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Reports* [Internet]. 2019 Dec;1(6):468-79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555919301302>
24. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jan;66(1):142-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304883>
25. Jarvis H, O'Keefe H, Craig D, Stow D, Hanratty B, Anstee QM. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jan 4;12(1):e049767. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-049767>
26. Wijarnpreecha K. Modest alcohol consumption and risk of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2021; Disponible en: [http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2021/ev-03-2021-15-AG\\_5585-0612.pdf](http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2021/ev-03-2021-15-AG_5585-0612.pdf)
27. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut* [Internet]. 2014 Mar;63(3):530-2. Disponible en: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2013-305718>
28. Shea S, Lionis C, Kite C, Atkinson L, Chaggar SS, Randeva HS, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Potential Links to Depression, Anxiety, and Chronic Stress. *Biomedicine* [Internet]. 2021;9(11). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1697>
29. Han AL. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Dietary Habits, Stress, and Health-Related Quality of Life in Korean Adults. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 27;12(6):1555. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1555>
30. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 21;23(47):8263-76. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i47/8263.htm>
31. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawan P, Ungprasert P. Insomnia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Postgrad Med* [Internet]. 2017;63(4):226. Disponible en: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2017/63/4/226/213895>

## Tratamiento farmacológico actual y futuro de la esteatosis hepática

Núria Alonso Pedrol

Médica especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

M.<sup>a</sup> Teresa Julián Alagarda

Médica especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

### RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo. El tratamiento de los pacientes con NAFLD debe ir dirigido a disminuir el grado de inflamación hepática, evitar o retrasar la progresión de fibrosis hepática y lograr el control de los diferentes factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiometabólica, con el objetivo final de reducir la morbimortalidad. La piedra angular de su tratamiento es la pérdida de peso que se asocia a una mejoría de la histología hepática de forma proporcional a la magnitud de la pérdida ponderal. Se aconseja la adherencia a hábitos de vida cardiosaludables (dieta y ejercicio), siendo la dieta mediterránea la recomendada. En sujetos con NAFLD intervenidos de cirugía bariátrica, la pérdida ponderal se asocia a una disminución del riesgo cardiovascular (CV) y de los eventos adversos de causa hepática. En la actualidad, no existe ningún fármaco aprobado de forma específica para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non-alcoholic steatohepatitis*).

La NAFLD se considera una enfermedad crónica multisistémica que se asocia a un número importante de comorbilidades, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, la enfermedad CV y la enfermedad renal crónica, las cuales también están interrelacionadas entre sí. En los sujetos con DM2 y NAFLD, se recomienda el uso de fármacos que hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel hepático y, además, a nivel cardiovascular y/o renal (arGLP-1, pioglitazona, iSGLT-2). Así mismo, se recomienda el control estricto de todos los factores de riesgo CV, incluida la dislipemia, considerándose el uso de estatinas seguro y recomendable en este grupo de pacientes. Es probable que en un futuro, el tratamiento más indicado para la NAFLD consista en una combinación de fármacos cuyas dianas sean la actividad metabólica y la actividad antiinflamatoria. La estrategia idónea para la evaluación y el tratamiento de la NAFLD consiste en su valoración integrada en unidades multidisciplinarias. En estas unidades, los profesionales de Atención Primaria tienen un papel clave ya que pueden detectar la NAFLD en sus estadios más iniciales e implementar actuaciones dirigidas a promover los hábitos de salud cardiosaludables, modificando así el curso evolutivo de la historia natural de la enfermedad.

**Palabras clave:** esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad por hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un término general que comprende un amplio espectro de lesiones asociadas al depósito de grasa en el hígado de causa metabólica, que va desde la esteatosis hepática benigna o esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non alcoholic steatohepatitis*), la fibrosis hepática y, finalmente, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Representa, en la actualidad, la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo. Los principales factores de riesgo de NAFLD incluyen la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial y la dislipemia; los cuales también se han descrito asociados al riesgo

de enfermedad cardiometabólica y enfermedad renal crónica. Los distintos datos epidemiológicos muestran que la prevalencia de NAFLD y de NASH ha incrementado de forma notable en los últimos años, hecho muy relacionado con la epidemia global de obesidad y de diabetes. Así, en sujetos que tienen más de un factor de riesgo, por ejemplo obesidad y diabetes, se estima que la prevalencia de NAFLD es casi universal (80-100%). En los sujetos con NAFLD es conocido que la fibrosis hepática, especialmente en sus estadios más avanzados (F3-F4), es el principal factor predictivo de mortalidad por cualquier causa, y también de causa hepática<sup>1</sup>.

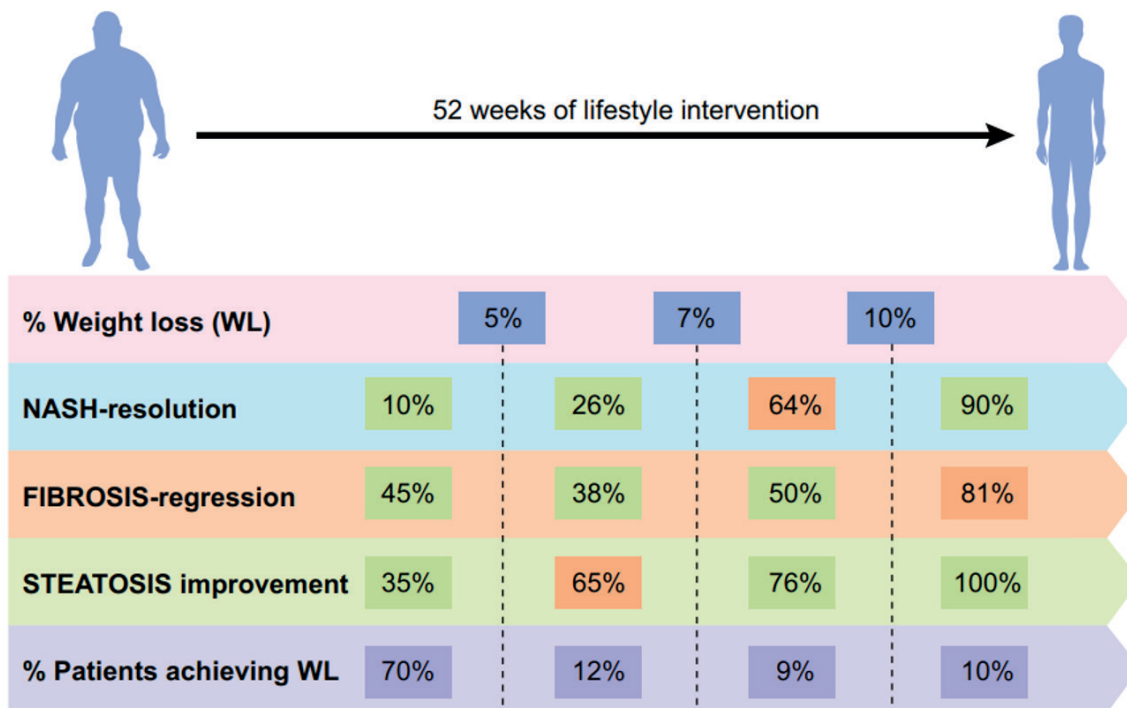
El tratamiento y manejo del paciente con NAFLD se fundamenta en tres pilares: 1) medidas orientadas a inducir una pérdida de peso significativa (cambios en el estilo de vida tanto de la alimentación como de ejercicio físico, fármacos para el tratamiento de la obesidad y, si es necesario, cirugía bariátrica o metabólica), 2) abordaje farmacológico y 3) cribado y prevención de las complicaciones hepáticas y extrahepáticas.

En la actualidad, la piedra angular del tratamiento de la NAFLD consiste en la pérdida ponderal. El motivo principal es que se ha descrito que la mejoría en la histología hepática es proporcional a la magnitud de pérdida ponderal. Así, la pérdida de un 5-7% del peso corporal se asocia a una reducción del grado de esteatosis hepática sin efectos beneficiosos sobre NASH, reducciones entre 8 y un 10% del peso reducen la esteatohepatitis o NASH, y reducciones superiores al 10% se asocian a una regresión significativa de la fibrosis hepática<sup>2</sup> (Figura 1). En este sentido, una de las acciones principales en el enfoque terapéutico de sujetos con NAFLD es la de promover la realización de programas estructurados orientados a favorecer y mantener cambios en el estilo de vida, en los que se debe hacer énfasis en la importancia de la adherencia a una dieta cardiosaludable así como en la práctica de ejercicio físico de forma regular. Conviene destacar la importancia del compartimento corporal en el que se deposita el tejido adiposo. Así,

está claramente establecido que la adiposidad de tipo central o visceral está claramente asociada a un mayor riesgo de comorbilidades, entre ellas la ECV, debido a que se trata de un tejido metabólicamente muy activo. En este sentido, se ha descrito recientemente que la pérdida de tejido adiposo subcutáneo profundo y visceral se asocia de forma clara a una mejoría en los parámetros histológicos de NASH<sup>3</sup>.

En relación a la dieta es importante tener en cuenta su calidad ya que esta repercute directamente en parámetros relacionados con el riesgo cardiometabólico. En la actualidad, la recomendación es que la dieta debe adaptarse a las preferencias culturales y personales de cada paciente. Existen datos con una clara evidencia científica que muestran una asociación protectora e independiente sobre el hígado graso de una dieta basada en un patrón de alimentación saludable como el recomendado en la dieta mediterránea. Este tipo de dieta se caracteriza por la ingesta alimentos mínimamente procesados, bajos en el contenido de azúcares libres y grasas saturadas y altos en polifenoles y grasas consideradas saludables. En la actualidad no se dispone de datos suficientemente robustos que demuestren que las dietas altamente restrictivas, como pueden ser las muy bajas en carbohidratos, las cetogénicas, las muy bajas en calorías o el ayuno intermitente se asocian a efectos beneficiosos directo sobre el hígado graso. Además, no se dispone de datos clínicos relacionados con el

**Figura 1.** Repercusión de la pérdida ponderal en la regresión de los diferentes parámetros de la esteatosis.



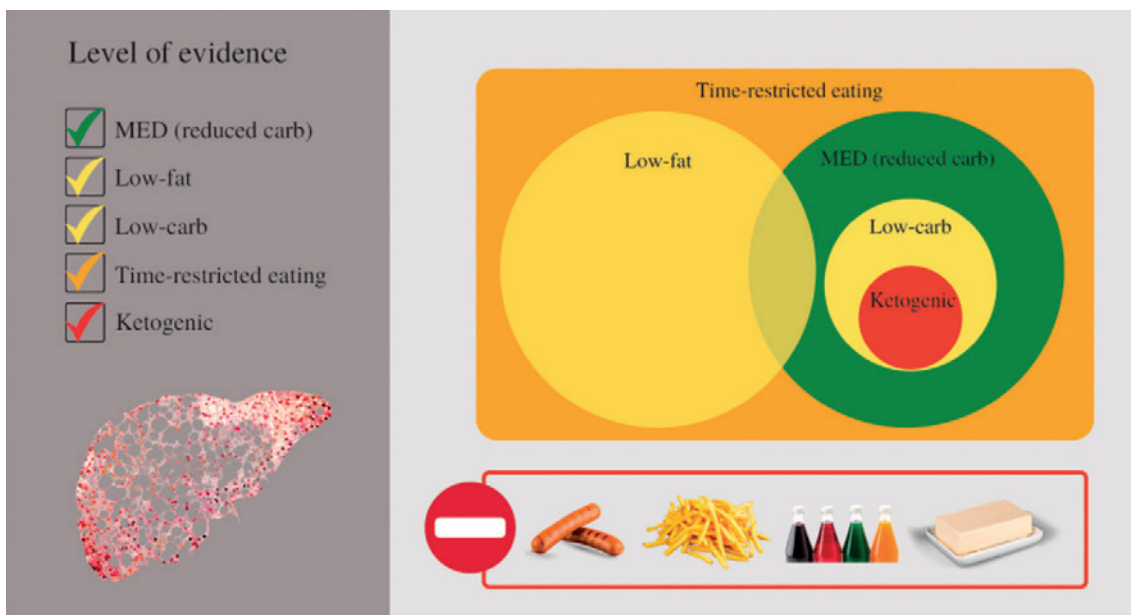
Fuente: Gastroenterol 2015;149:367.

seguimiento de este tipo de dietas a largo plazo<sup>4</sup> (Figura 2). Con respecto al efecto beneficioso de la actividad física en sujetos con NAFLD, se ha descrito que este se observa incluso en aquellos casos en los que dicho incremento de actividad no se asocia a una pérdida de peso. Para que se produzcan cambios significativos a nivel de la histología hepática se recomienda la práctica de un mínimo de 150 minutos a la semana de ejercicio físico de moderada intensidad distribuidos en 3-5 sesiones. Se recomienda que en las sesiones se combine el ejercicio aeróbico (caminar a paso ligero, andar en bicicleta, nadar) con el ejercicio anaeróbico o de resistencia (por ejemplo, levantamiento de pesas). Al igual que con la dieta, las recomendaciones efectuadas se deben adaptar a las necesidades, preferencias y habilidades de cada individuo con el objetivo de facilitar al máximo el cumplimiento de los mismos y que puedan mantenerse a largo plazo.

Sin embargo, es conocido que solo una minoría de sujetos consigue alcanzar y mantener la pérdida de peso con las medidas higiénico-dietéticas recomendadas. En este sentido, la cirugía bariátrica se ha descrito que se asocia a pérdidas importantes de peso, a una disminución del riesgo CV y de los eventos adversos de causa hepática en sujetos con NAFLD<sup>5</sup>. Más recientemente, un estudio aleatorizado muestra que en sujetos con un índice de masa corporal entre 30 y 55 kg/m<sup>2</sup>, con y sin DM2 asociada, la cirugía bariátrica metabólica, en comparación con un enfoque dirigido a cambios en el estilo de vida junto con la mejor práctica médica, es más efectiva para el tratamiento del NASH<sup>6</sup>.

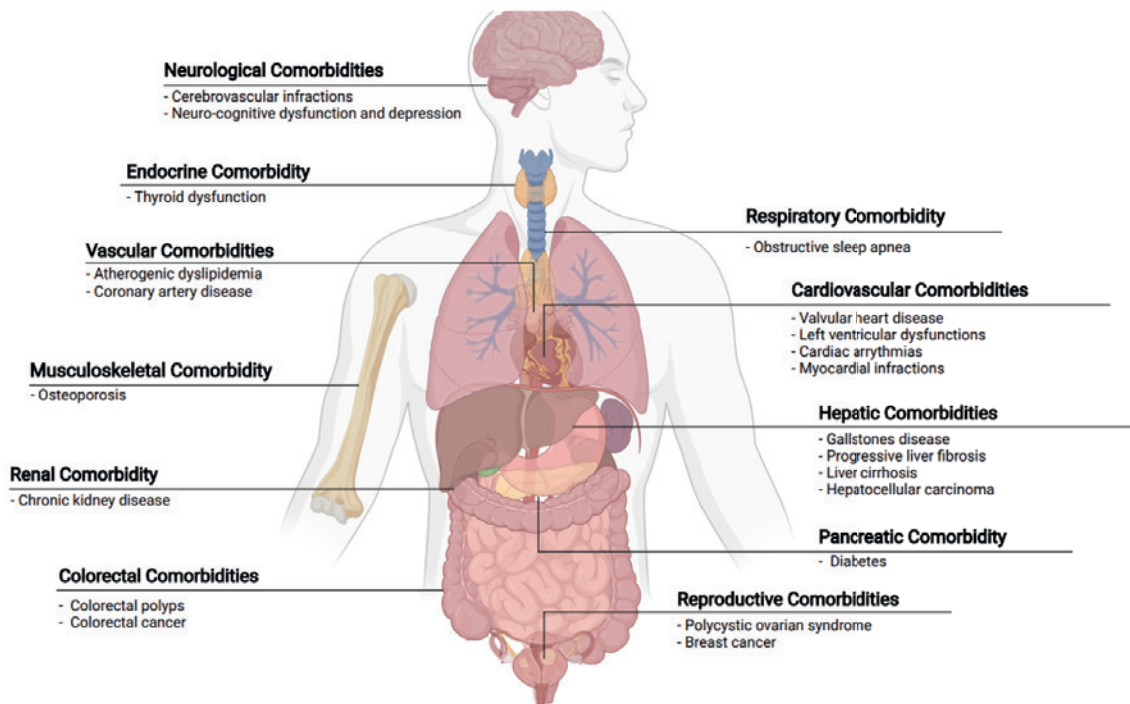
Las opciones no quirúrgicas de tipo farmacológico para favorecer la pérdida de peso en los sujetos con obesidad incluyen los fármacos antiobesidad. En relación a los fármacos orales, entre ellos orlistat, no existen en la actualidad datos suficientes que demuestran que su tratamiento se asocia a una mejoría histológica del NASH o de la fibrosis en sujetos con NAFLD<sup>7</sup>. Referente a los fármacos inyectables, se ha descrito que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) se asocia a una mejoría de los parámetros histológicos de NASH sin efectos beneficiosos sobre la fibrosis. En este sentido, se dispone del resultado de dos ensayos aleatorizados controlados efectuados con arGLP-1 en sujetos con el diagnóstico histológico de NASH. El primero de ellos evaluó el efecto del tratamiento con liraglutida (1,8 mg/día) durante 48 semanas en 52 sujetos con sobrepeso (30 % con DM2)<sup>8</sup>. El segundo de ellos se realizó con semaglutida subcutánea en distintas dosis (0,1 mg, 0,2 mg y 0,4 mg/semana) en 320 sujetos (62 % DM2) que fueron seguidos durante 72 semanas. En este caso, la mejoría de los parámetros histológicos fue mayor en aquellos casos tratados con la dosis más alta del fármaco<sup>9</sup>. Los datos disponibles en la actualidad no permiten identificar diferencias en relación a la respuesta al fármaco entre sujetos con y sin DM2 o con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, los resultados esperanzadores que se han obtenido en relación a NASH con esta familia farmacológica han motivado que se estén llevando a cabo estudios de fase III en los que se han incluido un número importante de sujetos para evaluar su efecto sobre NASH y fibrosis hepática en sujetos con NAFLD<sup>10</sup>.

**Figura 2.** Resumen conceptual del nivel de evidencia de cada tipo de dieta para el tratamiento de NAFLD y combinaciones sugeridas. Los colores representan el nivel de evidencia de cada tipo de dieta en el tratamiento de la NAFLD; el tratamiento con mayor evidencia está en verde, y el de menor, en rojo.



Fuente: Liver Int 2022;42:1731.

**Figura 3.** Hígado graso no alcohólico (NAFLD): comorbilidades sistémicas.



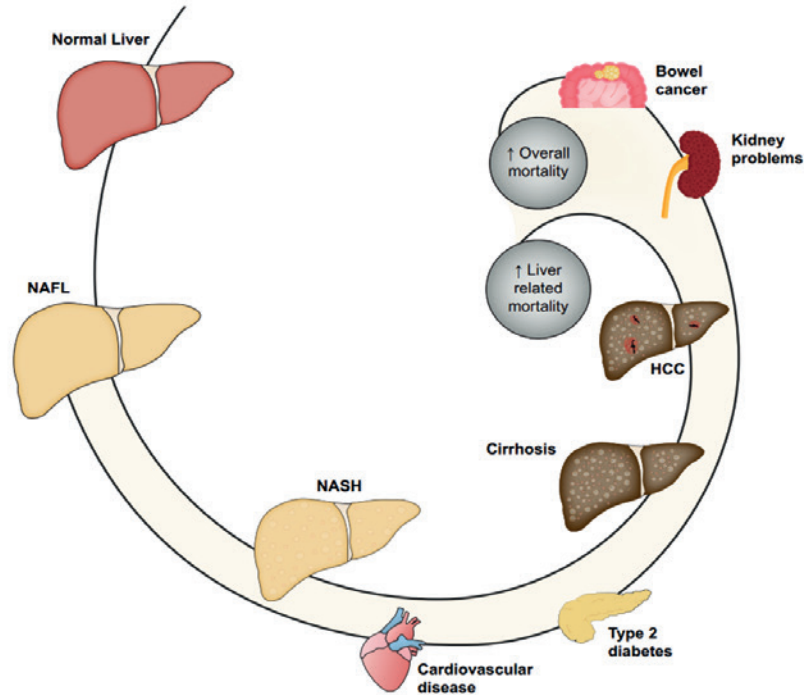
Fuente: Diabetes Obes Metab 2022; 24 Suppl 2:3.

En la actualidad, la NAFLD se considera una enfermedad multisistémica. Está ampliamente descrita su asociación con la enfermedad CV (arterosclerosis, arritmia cardíaca, disfunción diastólica), la enfermedad renal crónica, la obesidad y el riesgo incrementado de tumores extrahepáticos, principalmente aquellos localizados en el tracto digestivo<sup>11</sup> (Figura 3). En este sentido, se acepta que existe un vínculo estrecho entre obesidad, DM2, ECV y NAFLD. Sin embargo, cada una de estas enfermedades metabólicas tiene sus propias características, lo que implica que existen diferentes subtipos de pacientes que requieren un enfoque de tratamiento personalizado y multidisciplinario<sup>12</sup> (Figura 4).

Con respecto a la DM2, existen numerosos estudios que han analizado el efecto de diferentes fármacos hipoglucemiantes sobre la NAFLD. En este sentido, el fármaco que ha demostrado un efecto más beneficioso sobre la NAFLD es la pioglitazona. El tratamiento con pioglitazona (dosis de 30-45 mg/d) se asocia, en pacientes con y sin DM, a la resolución de los parámetros histológicos de NASH así como a una reducción en los estadios de fibrosis<sup>15</sup>. Además, la pioglitazona actúa disminuyendo la resistencia a la insulina, la cual se ha relacionado con el perfil lipídico aterogénico presente en dichos sujetos, y su tratamiento se asocia a una disminución del riesgo de eventos CV en pacientes con y sin DM<sup>14,15</sup>. Sin embargo, conviene tener presente

que el tratamiento con dicho fármaco se asocia a un incremento ponderal así como a un riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca y de pérdida de masa ósea. El tratamiento con inhibidores del co-transportador sodio-glucosa (iSGLT-2), con claros beneficios a nivel cardiovascular y renal en sujetos con y sin DM, únicamente ha demostrado un efecto beneficioso en la reducción del grado de esteatosis hepática<sup>16,17</sup>. Hasta la fecha, no se ha descrito un efecto beneficioso sobre la mejoría histológica de NASH o de fibrosis hepática con dicho grupo farmacológico. En relación al tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1, cuyo uso en pacientes con DM2 también se asocia a una protección cardiorrenal y a una pérdida ponderal, los únicos fármacos del grupo, tal y como se ha descrito previamente, en los que se ha demostrado un efecto beneficioso sobre NASH son liraglutida y semaglutida. Finalmente, en relación al tratamiento con agonistas duales, el uso de tirzepatida (agonista dual de GIP y de GLP-1) en sujetos con DM2 se ha descrito asociado a una mejoría de las concentraciones séricas de transaminasas y de marcadores séricos de esteatohepatitis<sup>18</sup>. Dicho tratamiento también ha demostrado una disminución en el contenido de grasa intrahepática y del tejido adiposo visceral relacionada con la pérdida de peso asociada al fármaco<sup>19</sup>. En la actualidad, está en curso un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado controlado en sujetos con NASH en los que se comparará el efecto sobre la histología hepática del tratamiento con tirzepatida con

Figura 4. Evolución natural del hígado graso no alcohólico (NAFLD).



Fuente: JHEP Reports 2021;3:100322.

el placebo. El tratamiento con otro agonista dual, en este caso de glucagón y de GLP-1 (cotadutida) en sujetos con DM2 y sobrepeso/obesidad se ha descrito asociado a una mejoría en los test séricos de fibrosis hepática (FIB-4) y en la concentración sérica de transaminasas<sup>20</sup>. No existen datos sobre la eficacia del tratamiento hipoglucemiante con metformina, acarbosa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 o la insulina sobre la NAFLD. Sin embargo, no se desaconseja su suspensión en sujetos con NAFLD si se considera que estos son necesarios para el control de la hiperglucemia<sup>21</sup>. De forma resumida, se podría afirmar que en los pacientes con DM2 y NAFLD, se recomienda el uso de fármacos que hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel hepático (resolución de NASH y del contenido de grasa intrahepático) y que además hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y/o renal (pioglitazona, arGLP-1, iSGLT-2). Es probable que en un futuro, el tratamiento más indicado para la NAFLD sea una combinación de los mismos.

En relación al efecto de la hiperglucemia sobre el NASH, existen pocos datos en la literatura de estudios que hayan analizado el efecto del control glucémico sobre los parámetros histológicos de NASH en sujetos con DM. A nivel clínico, está descrita la asociación entre el mal control glucémico y el incremento en las concentraciones séricas de transaminasas, cuyo valor disminuye con la optimización glucémica<sup>22</sup>.

Por último, debido al riesgo incrementado de enfermedad CV que presentan los sujetos con NAFLD, se recomienda el control estricto de todos los factores de riesgo CV. En relación a la dislipemia, se ha descrito que los pacientes con NAFLD presentan un perfil lipídico característico de dislipemia aterogénica, que es independiente del grado de obesidad y de lesión hepática<sup>23</sup>. En este sentido, es importante señalar que el uso de estatinas es seguro y recomendable en sujetos que presenten concentraciones de transaminasas séricas en rangos considerados aceptables (< 3LSN).

Respecto a la aprobación por las autoridades reguladoras de nuevos fármacos para el tratamiento del NASH, el requisito es que el tratamiento demuestre una resolución de NASH por histología sin un empeoramiento de la fibrosis o bien una regresión de la fibrosis sin un empeoramiento del NASH<sup>24</sup>. El número de fármacos que está siendo investigado en la actualidad para el tratamiento del NASH es importante. Entre ellos, la vitamina E es una de las que ha demostrado efectos más beneficiosos. Se trata de un compuesto con una potente actividad antioxidante. La dosis de 800 UI/día, se asocia a resolución de NASH<sup>25</sup>. Sin embargo, se ha descrito que su tratamiento se asocia a un probable aumento de la mortalidad por cualquier causa, a shock hemorrágico y a neoplasia de próstata. Entre los distintos fármacos que se están investigando se encuentran el

ácido obeticolico (agonista del receptor Farnesoid X), el resmetirom (agonista del receptor de TSH), el aramchol (inhibidor de la síntesis hepática de lípidos), la aldafermina (agonista de FGF-19), el lanifibranor (agonista PPAR $\alpha$ ) y el saroglitazar (agonista dual PPAR  $\alpha/\gamma$ ). En el futuro, será importante analizar, además de su efecto sobre la histología hepática, sus potenciales efectos beneficiosos a nivel extrahepático (control glucémico, lipídico, pérdida de peso). Otro factor importante que analizar será su tolerabilidad ya que esta determinará su adherencia y el potencial beneficio a largo plazo, entre ellos su efecto sobre la morbimortalidad CV<sup>24</sup>.

En conclusión, la NAFLD se considera una enfermedad crónica multisistémica. La estrategia idónea para su evaluación y tratamiento se considera que es la valoración integrada

en unidades multidisciplinarias de NAFLD constituida por profesionales de salud (médicos, enfermeras, dietistas, fisioterapeutas) que visitan a sujetos, que por su patología de base presentan una alta prevalencia de NAFLD y de sus comorbilidades asociadas. En estas unidades los profesionales de Atención Primaria tienen un papel clave ya que son los que pueden detectar la NAFLD en sus estadios más iniciales y pueden implementar actuaciones dirigidas a promover los hábitos de salud cardiosaludables y modificar así el curso evolutivo de la historia natural de la enfermedad. El tratamiento farmacológico y no farmacológico de la NAFLD debe estar centrado en alcanzar una pérdida de peso significativa. Es probable que en un futuro el tratamiento más indicado para la NAFLD consista en una combinación de fármacos cuyas dianas sean la actividad metabólica y la actividad antiinflamatoria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* (2015) 149:389-97.
2. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, González-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gómez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* (2015) 149:367-78.
3. Shen W, Middleton MS, Cunha GM, Delgado TI, Wolfson T, Gamst A, Fowler KJ, Alazraki A, Trout AT, Ohliger MA, Shah SN, Bashir MR, Kleiner DE, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Zhou J, Sirlin CB, Lavine JE. Changes in abdominal adipose tissue depots assessed by MRI correlate with hepatic histologic improvement in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* (2023) 78:238-246.
4. Zelber-Sagi S, Grinshpan LS, Ivancovsky-Wajcman D, Goldenshluger A, Gepner Y. One size does not fit all; practical, personal tailoring of the diet to NAFLD patients. *Liver Int.* (2022) 42:1731-1750.
5. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, Albaugh VL, Shariff FU, Rodriguez NA, Jin J, Brethauer SA, Dasarathy S, Alkhouiri N, Schauer PR, McCullough AJ, Nissen SE. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* (2021) 326:2031-2042.
6. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, Guidone C, Angelini G, Pennestri F, Sessa L, Vecchio FM, Riccardi L, Zocco MA, Boskoski I, Casella-Mariolo JR, Marini P, Pompili M, Casella G, Fiori E, Rubino F, Bornstein SR, Raffaelli M, Mingrone G. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* (2023) 20:S0140-6736(23)00634-7.
7. Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:70.
8. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson J, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* (2016) 387:679-690.
9. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* (2021) 384:1113-1124.
10. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* (2022) 107:29-38.
11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* (2015) 62:S47-64.

12. Schattenberg JM, Allen AM, Jarvis H, Zelber-Sagi S, Cusi K, Dillon JF, Caussy C, Francque SM, Younossi Z, Alkhoury N, Lazarus JV. A multistakeholder approach to innovations in NAFLD care. *Commun Med (Lond)* (2023);3:1.
13. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-López C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sánchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* (2016) 165:305-15.
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* (2007) 298:1180-8.
15. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* (2016) 374:1321-31.
16. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B, Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* (2018) 41:1801-1808.
17. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, Iijima M, Takekawa H, Usui I, Hiraishi H, Aso Y. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* (2019) 21:285-292.
18. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2020) 43:1352-1355.
19. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez A. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2022) 10:393-406.
20. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, Hirshberg B, Ambery P. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care* (2021) 44:1433-1442.
21. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JL, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* (2022) 28:528-562.
22. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care* (2017) 40:419-430.
23. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sánchez P, Biernacki D, Maximos M, Lomonaco R, Orsak B, Suman A, Weber MH, McPhaul MJ, Cusi K. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* (2016) 101:644-52.
24. Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhoury N, Sanyal AJ. Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2021) 18:373-392.
25. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* (2000) 342:154-60.

## Protocolos de la MAFLD (enfermedad hepática metabólica)

Liliana Mahulea

Médica de familia del Centro de Salud Barrio Jesús, Zaragoza

Daniel Escribano Pardo

Médico de familia del Centro de Salud Oliver, Zaragoza

### RESUMEN

Este artículo es una revisión de la bibliografía más reciente orientada hacia protocolos, algoritmos, guías clínicas y vías clínicas de la MAFLD.

Una propuesta interesante de algoritmo para el diagnóstico y tratamiento es del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Sociedad Catalana de Digestología<sup>1</sup>. El primer paso es identificar a los pacientes con riesgo, a los que se les realiza un cribado para la detección de la NAFLD, mediante el uso de FLI (*Fatty Liver Index*) y/o ecografía. En caso positivo, se continúa investigando la presencia de fibrosis, estratificando el riesgo en bajo y medio/alto. Según este, se realiza intervención (cambios de estilo de vida, control de las enfermedades asociadas) y reevaluación cada 2-3 años con analítica y marcadores de fibrosis, o, en el caso de riesgo moderado/alto, se recomienda proseguir con elastografía y posteriormente nos hacen unas recomendaciones para AP y hospital basadas en tratamiento de los factores de riesgo.

Se realiza un resumen de las guías de práctica clínica publicadas hasta la fecha con tablas de resumen de las principales recomendaciones.

**Palabras clave:** guías clínicas, esteatosis, NAFLD, MAFLD, recomendaciones.

Para la elaboración del presente capítulo se ha realizado una revisión de la bibliografía más reciente orientada hacia protocolos, algoritmos, guías clínicas y vía clínicas de la MAFLD (enfermedad hepática metabólica), dándose el mayor peso a las principales guías de sociedades nacionales e internacionales, y a los artículos publicados en revistas indexadas y de mayor impacto.

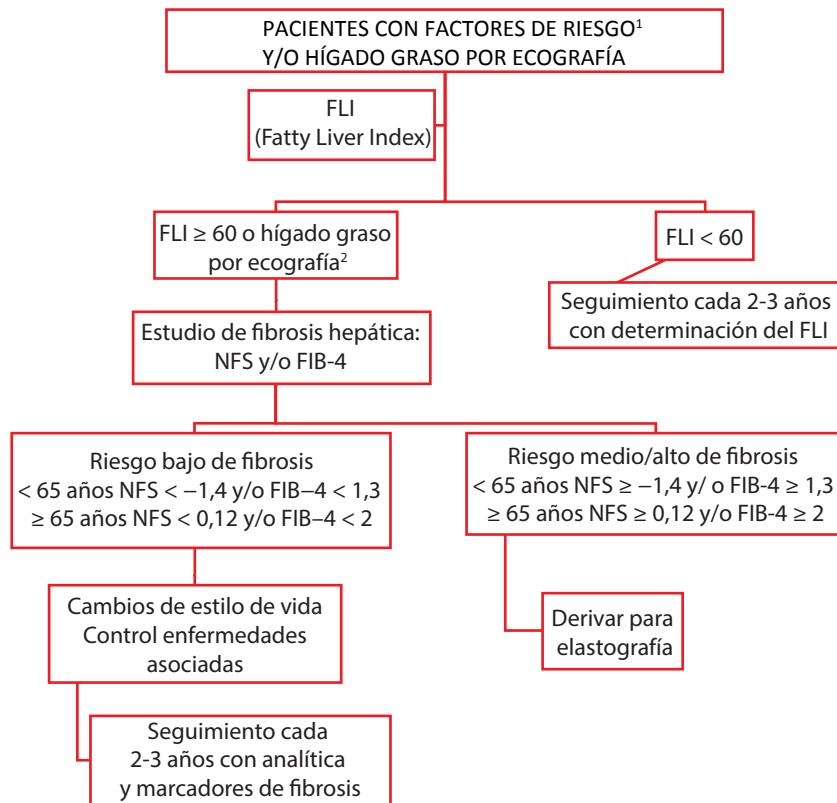
Una propuesta interesante de algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la MAFLD es la del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Sociedad Catalana de Digestología<sup>1</sup>. El primer paso del algoritmo es identificar a los pacientes con riesgo de MAFLD, a los que se les realiza a continuación un cribado para la detección de la NAFLD, mediante el uso de FLI (*Fatty Liver Index*) y/o ecografía. En caso de diagnóstico positivo, se continúa investigando la presencia de fibrosis, estratificando el riesgo en bajo y medio/alto. Según este, se realiza intervención (cambios de estilo de vida, control de las enfermedades asociadas) y reevaluación cada 2-3 años con analítica y marcadores de fibrosis, o, en el caso de riesgo

moderado/alto, se recomienda proseguir con la investigación, mediante elastografía (Figura 1).

A continuación, los autores de la guía conectan la atención del paciente con MAFLD en Atención Primaria con la Atención Hospitalaria. Para Atención Primaria, las recomendaciones son:

1. Informar al paciente y a sus familiares, empoderamiento del paciente.
2. Prescribir ejercicio físico y cambios de estilos de vida.
3. Ofrecer tratamiento no farmacológico para evitar la progresión de la enfermedad hepática.
4. Diagnosticar la presencia de factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia y HTA.
5. Tratamiento intensivo y optimizado de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, DM2, dislipemia y HTA. Si el paciente presenta obesidad grado III o con comorbilidades severas no controladas derivar a

Figura 1. Algoritmo para la detección y evaluación de MAFLD en Atención Primaria.



1: factores de riesgo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico (SM). 2: pacientes que presentan hígado graso en ecografía realizada por cualquier motivo. FIB-4: fibrosis 4 score; FLI: *Fatty Liver Index*; NFS: NAFLD fibrosis score.

Fuente: Adaptado de Caballería *et al.*<sup>1</sup>

la Unidad de Endocrinología específica para que valoren su inclusión en el programa de cirugía bariátrica y realizar el seguimiento del paciente en conjunto. Se debe valorar el riesgo metabólico y cardiovascular, e intervenir si hay riesgo moderado/alto, considerando derivación a las unidades correspondientes a aquellos pacientes en los que quedan agotados en el primer nivel las opciones diagnósticas y terapéuticas debido a restricciones del sistema (pruebas diagnósticas o tratamientos no autorizados en Atención Primaria).

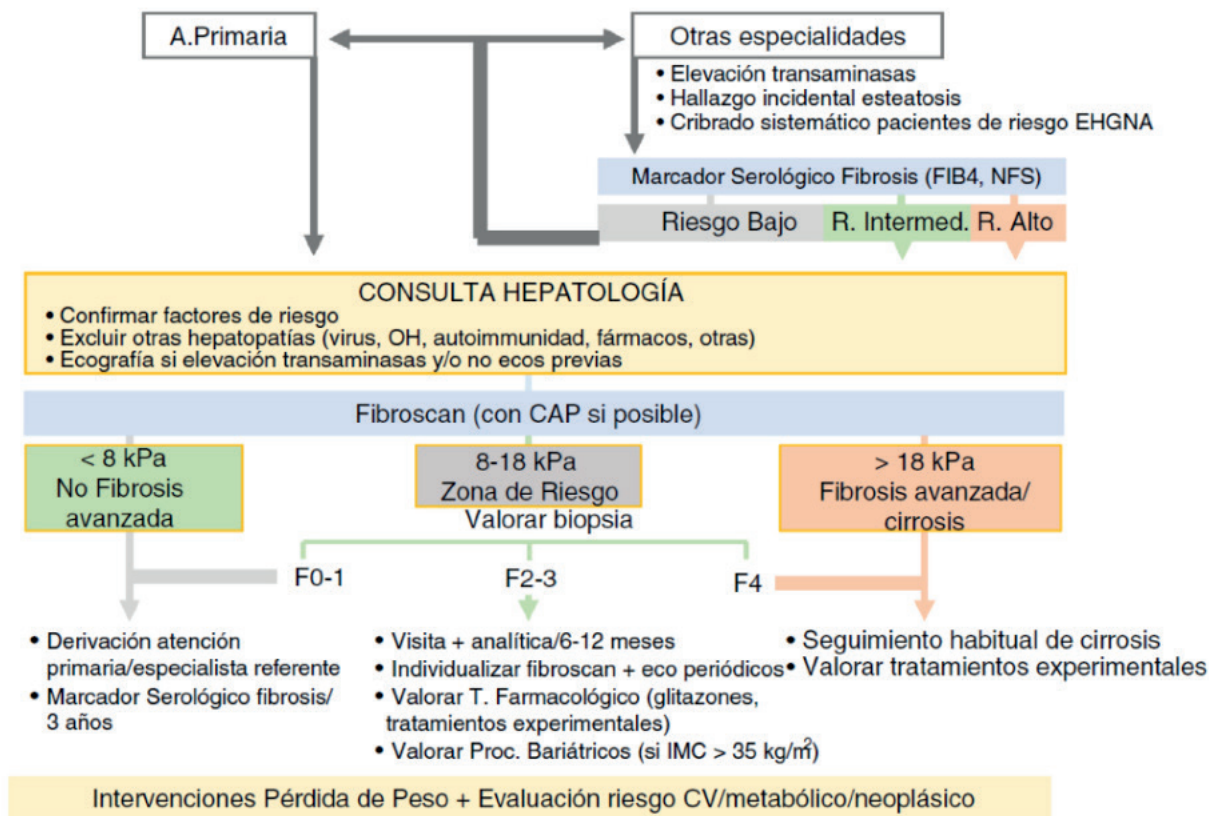
6. Cribado de cáncer extrahepático (individualizar).
7. Los autores insisten en la importancia del equipo multidisciplinar.
8. Seguimiento anual/bianual en el Centro de Salud (visita y analítica general).

9. Realizar cada tres años un test serológico para la estimación de la fibrosis y derivar a Hepatología si es necesario.

Los autores proponen un algoritmo de seguimiento del paciente con riesgo intermedio o alto de fibrosis (Figura 2).

En un trabajo realizado en Buenos Aires, Argentina y publicado en 2020<sup>2</sup> se evalúa la implementación de los algoritmos para la EnMet con fibrosis hepática en la práctica clínica. Se consideraron los siguientes puntos de corte para el FIB-4: riesgo indeterminado o alto  $\geq 1,3$  para pacientes entre 36 y 64 años y  $\geq 2$  para pacientes mayores de 64 años Para el score NAFLD de fibrosis el riesgo indeterminado o alto fue determinado como  $\geq 1,455$ . Los puntos de corte para el FIB-4 son los mismos que en la guía anterior<sup>1</sup>, pero los puntos de corte para el score NAFLD difieren de los publicados en Barcelona (para menores de 65 años: NFS (NAFLD)  $\geq -1,4$ ; para mayores de

Figura 2. Algoritmo para la detección y evaluación de MAFLD en Atención Hospitalaria.



CV: cardiovascular; FIB-4: Fibrosis 4 score; IMC: índice de masa corporal; NFS: NAFLD fibrosis score.

Fuente: Tomado de Caballería *et al.*<sup>1</sup>

65 años: NFS  $\geq 0,12$ ). Los autores coinciden en la idea de la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas (elastografía, biopsia) para catalogar a los pacientes de riesgo intermedio/alto de fibrosis, y los resultados del estudio demuestran que se están siguiendo los protocolos del momento solo en un 56 % (principalmente por falta de recursos).

En la mayoría de los países, la MAFLD es considerada una patología emergente en aumento. En una revisión de las guías y protocolos sobre MAFLD publicados entre el año 2005 y 2019<sup>3</sup>, los autores destacan los puntos en común y las discrepancias en los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de esta patología. Los autores han investigado las siguientes variables: factores de riesgo de la MAFLD, criterios de cribado y diagnóstico y los tratamientos conocidos con su nivel de recomendación.

Se han incluido siete grupos de guías y posicionamientos sobre la MAFLD (Tabla 1). Destacan tres guías basadas en revisiones sistemáticas: EASL (European Association for the Study of the Liver)<sup>4</sup>, NICE (National Institute for Health and Care Excellence)<sup>5</sup> y Asia-Pacific Working Party<sup>6,7</sup>. Solo

tres guías fueron basadas en la evidencia (sistema GRADE): EASL<sup>4</sup>, Asia-Pacific Working Party<sup>6,7</sup> y el Chinese National Consensus Workshop<sup>8</sup>.

Todos los grupos definen la población de riesgo excluyendo las otras causas de hepatitis (viral o por consumo excesivo de alcohol), definiendo la esteatosis hepática (EH) según el porcentaje de grasa hepática (mayor del 5 %), menos la NICE. Todos los grupos consideran el síndrome metabólico y la DM2 como factores de riesgo de la MAFLD. La obesidad está valorada como factor de riesgo por todos, excepto la NICE, que sin embargo considera el control del peso como un objetivo para las personas con obesidad. La resistencia a la insulina es considerada como factor de riesgo por la WGO (World Gastroenterology Organization), EASL y el Asia-Pacific Work Party.

Hay un consenso general sobre la falta de evidencia para el cribado en la población general, evitar en la medida de lo posible un método diagnóstico invasivo como la biopsia hepática y utilizar los índices serológicos en población de riesgo, para continuar con el árbol de decisiones (Tabla 2).

**Tabla 1.** Guías para el cribado, diagnóstico y tratamiento de la MAFLD en adultos, con sus principales características.

	Año de publicación	Región/país	Tipo	GRADE	Factores de riesgo	Diagnóstico
EASL	2016	Europa	Revisión sistemática	Sí	Sí (obesidad, SM, enzimas hepáticas)	Índices serológicos
NICE	2016	Inglaterra	Revisión sistemática	No	Sí (obesidad, DM2)	Ecografía
Asia-Pacific	2018	Asia-Pacífico	Revisión sistemática y consenso de expertos	Sí	Sí (obesidad, DM2)	Ecografía, elastografía
AISF	2017	Italia	Revisión simple	No	No consta	-
AASLD	2018	EE.UU.	Revisión simple y consenso de expertos	No	No	-
CSH	2019	China	Consenso de expertos	Sí	Sí (factores de riesgo)	Ecografía e índices serológicos
WGO	2014	Mundial	Consenso de expertos	No	Sí (factores de riesgo)	Ecografía e índices serológicos

AISF: Italian Association for the study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; CSH: Chinese Society of Hepatology; WGO: World Gastroenterology Organization.

Fuente: Adaptado de Schattenberg<sup>3</sup>.

**Tabla 2.** Comparativa entre los factores de riesgo para MAFLD considerados por todas las guías evaluadas.

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD	CSH	WGO
Región/país	Europa	Inglaterra/Gales	Asia-Pacífico	Italia	EE.UU.	China	Mundial
DM2	Verde	Verde		Verde	Verde		Verde
SM	Verde	Verde		Verde	Verde		Verde
Obesidad	Verde		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Resistencia a la insulina	Amarillo		Amarillo				Amarillo
Sobrealimentación			Rojo				
SAHS					Rojo	Rojo	
Dislipemia					Rojo		Rojo
SOP					Rojo	Rojo	
Hipopituitarismo					Rojo	Rojo	
HTA							Rojo
Etnia				Rojo			Rojo
Edad	Rojo			Rojo			
Aumento de peso			Rojo	Rojo			

Verde: presentes en al menos cuatro guías; amarillo: presentes en al menos tres guías; rojo: presente en dos guías o menos.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; SM: síndrome metabólico; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SOP: Síndrome del ovario poliquístico; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: Adaptado de Schattenberg<sup>3</sup>.

Los índices serológicos más empleados son: FLI (Fatty liver index), HSI (Hepatic esteatosis index), NAFLD-LFS (Liver fat score), NAFLD-HFS (NAFLD-hepatic fibrosis score) y el FIB-4 (Fibrosis-4).

En cuanto a la determinación de la gravedad de la MAFLD, la WGO recomienda, además de los marcadores serológicos, criterios antropométricos (peso, talla, IMC, circunferencia abdominal), tensión arterial y ecografía. La guía italiana (AISF) y la ASLD incluyen, además de los índices serológicos, la elastografía mediante FibroScan, pruebas recomendadas, por otro lado, por las otras guías, después del cribado serológico.

Las recomendaciones para realizar seguimiento en estos pacientes están bien definidas en las guías, salvo en la WGO, AASLD y el grupo Asia-Pacífico. EASD recomienda seguimiento por parte del nivel secundario (especialista en hepatología), y repetir la biopsia hepática a los cinco años para aquellos pacientes con riesgo alto de fibrosis. La guía NICE y la italiana recomiendan repetir en pacientes de riesgo los índices serológicos a los tres y dos años respectivamente, aumentando la frecuencia de las visitas a los seis meses si la cirrosis está presente.

Los criterios para el cribado del hepatocarcinoma son diferentes; mientras los grupos de EE.UU., Asia-Pacífico y China recomiendan cribado para los pacientes con cirrosis, en las demás guías los criterios no están definidos o son ausentes.

Todas las guías recomiendan cambios de estilo de vida, incluyendo la alimentación saludable y la prescripción del ejercicio físico. La pérdida ponderal se establece en la mayoría de las guías en un 5-10 %. La AASLD recomienda la pérdida de peso según gravedad: 5-7 % para la esteatosis hepática y 7-10 % para la esteatohepatitis (NASH). En cuanto a la reducción de la ingesta, los grupos de EE.UU. y China recomiendan disminuir un déficit de ingesta diaria de entre 500 y 1.000 kcal, mientras el grupo de Italia limita la ingesta diaria a 1.200-1.600 kcal y la WGO recomienda reducir en un 25 % la cantidad diaria de calorías.

A pesar de la falta de evidencia para el tratamiento farmacológico de la MAFLD, en todas las guías encontramos recomendaciones, en el caso de la NASH y de la fibrosis o con alto riesgo de progresión de la enfermedad (Tabla 3).

La literatura científica es generosa en cuanto a información rigurosa sobre la MAFLD, aunque de momento el único tratamiento con eficacia demostrada son los cambios de estilo de vida. Los tratamientos farmacológicos carecen de evidencia científica, pero se encuentran en las guías de práctica clínica, con sus respectivas recomendaciones de uso (fuera de ficha técnica). A pesar del gran número de publicaciones, la implementación en la práctica clínica se está retrasando, posiblemente por motivos dependientes del paciente (poca o nula conciencia

**Tabla 3.** Opciones terapéuticas farmacológicas y su evidencia.

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD	CSH	WGO
Metformina	X	X	X	-	X	V*	X
Pioglitazona	V	V	X	X*	V	V*	X
Estatinas	V*	V*	V*	V*	V*	V*	V
Ar-GLP1	X*	X	X	X*	X		
Vitamina E	X	V	X	X	V	X*	X*
PUFA	X	X	X	-	X	-	-
Pentoxifilina	X	-	X	-	-	X*	X*
UDCA	X	X	-	-	X	-	-
Fosfatidil-colina	-	-	-	-	-	-	X*
Acido obeticoólico	X	-	X**	X**	X	-	-
Silimarina	-	-	X*	-	-	X*	-
Omega-3	-	X	X	-	-	V*	X

X: fármacos con evidencia insuficiente o que no han demostrado beneficio; V: podrían ser beneficiosos para algunos grupos de pacientes; V\*: seguros, pero no han demostrado beneficio; X\*: evidencia insuficiente, potencialmente beneficiosos; X\*\*: sin ensayos. Color verde: recomendado (fuera de ficha técnica); amarillo: posible beneficio (no demostrado); rojo: no recomendado; blanco: sin datos.

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AUCD: ácido ursodesoxicólico.

Fuente: Traducido de Schattenberg<sup>3</sup>.

de la enfermedad, falta de adherencia a las medidas pautadas de cambio de estilo de vida y por causas determinadas por los mismos profesionales (infradiagnóstico, limitación de opciones terapéuticas). En estadios avanzados de la enfermedad

(cirrosis hepática o hepatocarcinoma), las opciones terapéuticas (cirugía bariátrica y el trasplante de hígado) no están lo suficientemente representadas en las publicaciones y se echan en falta estudios prospectivos para evaluar su efectividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caballería L, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169-177. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>
2. Marciano S, Dirchwolf M, Torres MC, et al. Evaluación de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico: adherencia a los algoritmos propuestos y barreras para cumplir con ellos. *Revista de Gastroenterología de México* 87 (2022) 4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.006>
3. Schattenberg JM, Anstee QM, Caussy C, Bugianesi E, Popovic B. Differences between current clinical guidelines for screening, diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and real-world practice: a targeted literature review, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2021(15):11, 1253-1266, doi: 10.1080/17474124.2021.1974295.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1121-40. doi: 10.1007/s00125-016-3902-y.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management (NG49). 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
6. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (1):70-85.
7. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (1):86-98-
8. Fan JG, Wei L, Zhuang H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis*. 2019;20(4):163-173.