

# Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD - EHmet): un abordaje integral desde la epidemiología hasta el tratamiento farmacológico

Luis Ávila Lachica

UGC Velez Norte, Málaga

Enrique Carretero Anibarro

Centro de Salud Puente Genil Herrera, Cordoba

Joan Barrot de la Puente

Centro de Salud Jordi Nadal (CAP Jordi Nadal) en Salt, Girona

en representación del grupo de esteatosis de la redGDPS\*

Joseph Franch Nadal

Centro de Salud Raval Sud, Barcelona

María Antonia Sánchez Calavera

Centro de Salud Las Fuentes Norte, Zaragoza

Liliana Bilbie Lupchian

Centro de Salud La Jota, Zaragoza

## RESUMEN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, y EHmet, en español), anteriormente conocida como hígado graso no alcohólico (NAFLD), se ha consolidado como la causa principal de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Este artículo revisa la nueva nomenclatura consensuada, la epidemiología global y local en España, con énfasis en poblaciones con diabetes (DM1 y DM2), la fisiopatología compartida con el riesgo cardiovascular, las estrategias diagnósticas en Atención Primaria y los avances terapéuticos más recientes, incluyendo la aprobación de nuevos fármacos como el resmetirom y el uso de agonistas receptor GLP-1 y coagonistas GLP-1/GIP.

**Palabras clave:** esteatosis hepática, EHmet, diabetes mellitus tipo 2, tratamiento Ehmet.

**Keywords:** Liver Steatosis, MASLD, Type diabetes Mellitus, MASLD treatment.

## INTRODUCCIÓN: EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO Y NUEVA NOMENCLATURA

La hepatología moderna ha experimentado un cambio de paradigma fundamental en la última década. El término hígado graso no alcohólico (**MASLD**, por su siglas en inglés) y su forma progresiva, la esteatohepatitis no alcohólica (**NASH**), fueron introducidos en los años 80. Sin embargo, estas definiciones se basaban en criterios de exclusión (ausencia de consumo de alcohol) y resultaban estigmatizantes<sup>1</sup>.

En 2023, un consenso multisocietario internacional propuso una nueva terminología más precisa e inclusiva: **Enfermedad Hepática Esteatósica (SLD)**. Dentro de este marco, está incluida la denominada **MASLD** (*Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) o **EHmet** (Esteatosis Hepática Metabólica según el consenso nacional)<sup>2,3</sup>, definida

por la presencia de esteatosis hepática junto con al menos un factor de riesgo cardiometabólico (obesidad, diabetes o dislipemia), descartando otras causas secundarias. Paralelamente, la forma inflamatoria pasa a llamarse **MASH** (*Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis*)<sup>1</sup> sin acrónimos definidos en el consenso nacional.

Esta nueva definición reconoce explícitamente la fisiopatología metabólica subyacente y permite clasificar a pacientes que presentan tanto factores metabólicos como un consumo moderado de alcohol (entre 20 y 50 g al día en mujeres y de 30 a 60 g al día en los hombres) bajo la categoría de **MetALD**, un grupo que parece tener un pronóstico clínico más desfavorable<sup>1,4</sup>.

\*Miembros del Grupo de esteatosis redGDPS: Enrique Carretero Anibarro, Ana Cebrían Cuenca, Daniel Escribano Pardo, José María Fernández Rodríguez, Carlos Hernández Teixidó, María Gema Montemayor Galán, Francisco J. Morales Escobar, Jaime Navarro Pérez, Jorge Navarro Pérez, Xiana Rodríguez Villalón, Manuel Ruiz Quintero, María Antonia Sánchez Calavera, Clementina Sánchez Pardo.

## EPIDEMIOLOGÍA: LA PANDEMIA SILENCIOSA

### Prevalencia global y en España

La EHmet afecta aproximadamente a una de cada cuatro personas adultas en el mundo, con estimaciones recientes que elevan la prevalencia global al 38 %<sup>5</sup>. En España, los datos son congruentes con las tendencias mundiales; estudios poblacionales en Cataluña reportan una prevalencia del 25,8% en la población general adulta, siendo significativamente mayor en hombres (33%) que en mujeres (20%)<sup>6</sup>.

### La carga en diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La intersección entre diabetes y EHmet es crítica. Se estima que entre el 50% y el 70% de los pacientes con DM2 padecen EHmet<sup>7</sup>. Metaanálisis recientes indican que aproximadamente 2 de cada 3 personas con DM2 tienen esta enfermedad hepática<sup>8</sup>.

Datos de registros de Atención Primaria en España, como la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), revelan una paradoja: aunque la prevalencia real estimada supera el 50%, la prevalencia documentada en historias clínicas ronda el 20%, lo que evidencia un **infradiagnóstico masivo** en la práctica clínica real (Franch Nadal, datos no publicados). Además, la DM2 actúa como un acelerador de la enfermedad: los pacientes con diabetes tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular que los que no tienen diabetes<sup>9</sup>.

### EHmet en diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Aunque tradicionalmente considerada inusual en DM1, la evidencia sugiere que el fenotipo de “doble diabetes” (DM1 + resistencia a la insulina/obesidad) conlleva riesgo de EHmet. En la cohorte SIDIAP, la prevalencia observada en adultos con DM1 fue del 10,1%, concentrándose en aquellos con mal control metabólico, obesidad y mayor edad. A diferencia de la DM2, la DM1 *per se*, en ausencia de obesidad, no parece conferir un riesgo aumentado significativo<sup>10</sup> (Franch Nadal, datos no publicados).

## FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La EHmet es la manifestación hepática del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina (RI) es el nexo central que une la DM2 y la esteatosis. En estados de RI, la lipólisis periférica descontrolada y la lipogénesis de novo hepática saturan la capacidad

del hígado para oxidar o exportar ácidos grasos, acumulándose como triglicéridos<sup>11</sup>.

Los factores de riesgo principales identificados incluyen:

- **Obesidad:** un IMC  $\geq 30$  multiplica por casi 7 el riesgo de hígado graso.
- **Diabetes y prediabetes:** la presencia de RI severa (HOMA-IR  $\geq 3,8$ ) multiplica el riesgo<sup>6</sup>.
- **Dislipemia aterogénica:** triglicéridos elevados y HDL bajo se asocian fuertemente no solo a esteatosis, sino a fibrogenesis<sup>12</sup>.
- **Genética:** variantes como *PNPLA3* explican la susceptibilidad en individuos delgados<sup>13</sup>, aunque el motor principal sigue siendo el estilo de vida.

## RIESGO CARDIOVASCULAR: MÁS ALLÁ DEL HÍGADO

Las tres causas principales de muerte en pacientes con enfermedad metabólica hepática en orden descendente son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades hepáticas. La evidencia es contundente al afirmar que la **enfermedad cardiovascular (ECV)** es la principal causa de muerte en pacientes con EHmet (**Tabla 1**), superando a las complicaciones hepáticas. Ahora está claro que el aumento del riesgo de complicaciones metabólicas, macrovasculares y microvasculares en la EHmet se debe a las características asociadas al síndrome metabólico<sup>14</sup>. EHmet no es un espectador inocente, sino un contribuyente activo a la aterogénesis a través de la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial.

### Aterosclerosis subclínica

Los estudios demuestran que incluso la esteatosis leve se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis subclínica (OR: 1,27)<sup>15</sup>. Marcadores como la calcificación de arterias coronarias (CAC) y el grosor íntima-media carotídeo (IMT-c) se encuentran elevados en pacientes con EHmet independientemente de otros factores de riesgo<sup>16,17</sup>.

### Eventos cardiovasculares y arritmias

La presencia de EHmet aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular. Un metaanálisis reciente indicó que la EHmet se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular (HR: 1,28) y eventos como ictus (HR: 1,55)<sup>18</sup>. Asimismo, existe una asociación con la fibrilación auricular (FA)<sup>19</sup>.

# Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD - EHMt): un abordaje integral desde la epidemiología hasta el tratamiento farmacológico

**Tabla 1.** Principales resultados de metaanálisis y estudios de cohortes sobre la asociación entre NAFLD/MASLD y el riesgo de eventos o mortalidad cardiovascular.

Autor (año)	Diseño / muestra	Diagnóstico de NAFLD / MASLD	Resultados principales	Asociación con ECV
Zhang et al. (2022)	Metaanálisis de 10 estudios de cohortes	NAFLD	RR ECV 1,95 (IC95%: 1,76-2,17); incidencia ECV RR 2,26; Mortalidad: RR 1,57	Sí
Wang et al. (2023)	Metaanálisis (8 prospectivos, 2 retrospectivos)	NAFLD	HR de IAM 1,26 (IC95%: 1,08-1,47); asociación en población asiática y americana, no en europea	Parcial
Quek J et al. (2022)	Revisión sistemática y metaanálisis de 17 estudios	MASLD	Mortalidad global (HR 1,24), cáncer (HR 1,27) y cardiovascular (HR: 1,28)	Sí
Fu T et al. (2026)	Metaanálisis que incluyó once estudios de cohorte	NAFLD, MASLD	MASLD (HR 1,46, IC del 95%: 1,40-1,51, I <sup>2</sup> = 0 %) NAFLD (HR 1,10, IC del 95 %: 0,95-1,28, I <sup>2</sup> = 0 %, p interacción < 0,01)	Sí
Ciardullo S et al. (2024)	Revisión sistemática y un metaanálisis de cinco estudios de cohortes	MASLD como MetALD	MetALD, mortalidad por cáncer (HR 2,10; IC del 95 %: 1,35-3,28); Mortalidad cardiovascular (HR: 1,17; IC del 95 %: 1,12-1,22).	Sí
Targher G et al. (2016)	16 estudios observacionales N 34.043, seguimiento 6,9 años	NAFLD	ECV fatales como no fatales (OR 1,64; IC del 95 %: 1,26-2,13), mayor riesgo en formas más graves (OR 2,58; IC del 95 %: 1,78-3,75)	Sí
Wu et al. (2016)	Metaanálisis de 34 estudios N 164.494 participantes	NAFLD	E CV incidentes (HR 1,37), sin asociación con mortalidad (HR 1,10)	Parcial
Liu et al. (2019)	Metaanálisis incluyó 14 estudios N 498.501 participantes y 24.234 muertes	NAFLD	Mortalidad por cualquier causa (HR 1,34; IC del 95 %: 1,17-1,54) No asociación con mortalidad cardiovascular ni oncológica	Parcial
Mantovani A et al. (2021)	36 estudios longitudinales N 5.802.226 individuos (edad media 53 años)	NAFLD	ECV fatales y no fatales (HR 1,45; IC del 95 %: 1,31-1,61) ECV con fibrosis (HR 2,50; IC del 95 %: 1,68-3,72)	Sí
Wongtrakul W et al. (2024)	Revisión sistemática y metaanálisis de 12 estudios N 368.528 pacientes	MASLD y DM2	Mortalidad por cualquier causa (HR 1,28; IC del 95 %: 1,05-1,58) Sin asociación con mortalidad cardiovascular (HR 1,05; IC del 95 %: 0,82-1,35; I <sup>2</sup> = 0 %) ni con mortalidad por cáncer (HR 1,21; IC del 95 %: 0,41-3,51; I <sup>2</sup> = 79 %)	Parcial
Wen W et al. (2022)	10 estudios de cohortes	MSLD	La incidencia de ECV (RR 2,26; IC del 95 %: 2,00-2,54) y mortalidad cardiovascular (RR = 1,57; IC del 95 %: 1,42-1,72)	Sí
Bhatia MK et al. (2025)	49 estudios que comprendían un total de 1.553.770	MASLD	ECV fatales (HR 1,46), no fatales (HR 1,54) y combinados (HR 1,60) Fibrosis avanzada, asociación solo con ECV combinados (HR 1,79), sin asociación para fatales o no fatales por separado	Sí
Abosheishaa H et al. (2024)	Metaanálisis incluyó 32 estudios con más de 5,6 millones	NAFLD	Eventos coronarios: angina (RR 1,45; IC del 95 %: 1,17-1,79), enfermedad coronaria (RR 1,21; IC del 95 %: 1,07-1,38), CAC > 0 (RR 1,39; IC del 95 %: 1,15-1,69) y placas coronarias calcificadas (RR 1,55; IC del 95 %: 1,05-2,27) Sin asociación con CAC > 100 (RR 1,16; IC del 95 %: 0,97-1,38) ni con IAM (RR 1,70; IC del 95 %: 0,16-18,32)	Parcial

## ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dado el carácter asintomático de la enfermedad, el médico de familia es esencial para la detección temprana de esta patología. Sin embargo, existen barreras significativas para el diagnóstico de EHmet, como la falta de concienciación y la limitación de recursos<sup>20</sup>.

### Herramientas de cribado

Las guías actuales (EASL, AASLD, ADA) recomiendan el cribado sistemático en poblaciones de alto riesgo: **personas con DM2, obesidad o síndrome metabólico**<sup>21</sup>.

- **Análítica y biomarcadores:** las transaminasas (ALT/AST) son insuficientes, ya que pueden ser normales hasta en fases avanzadas. Se recomienda el uso de índices serológicos predictivos.
- **Índices de esteatosis (Tabla 2):** el *Fatty Liver Index* (FLI) es útil para confirmar esteatosis metabólica (punto de corte > 60 y valores < 30 permiten razonablemente excluirla)<sup>22</sup>.
- **Índices de fibrosis (Crucial) (Tabla 3):** El objetivo principal del cribado es descartar la presencia de fibrosis. **FIB-4:** es la herramienta de primera línea. Utiliza edad, AST, ALT y plaquetas. Un valor < 1,3 tiene un alto valor predictivo negativo para excluir fibrosis. Un valor > 2,67 sugiere alto riesgo de fibrosis avanzada<sup>23</sup>.

Tabla 2. Índices de predicción de esteatosis.

Índice / Método	Parámetros incluidos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Población / Contexto
Fatty Liver Index (FLI)	IMC, circunferencia cintura, TG, GGT	87-92	86-93	Adultos y pediátricos
Hepatic Steatosis Index (HSI)	ALT, AST, IMC, sexo, diabetes	89-93	89-93	Adultos y pediátricos
Lipid Accumulation Product (LAP)	Circunferencia cintura, TG	74-80	70-75	Adultos (mayor en hombres)
TyG-WC / TyG-WHtR	TG, glucosa, circunferencia cintura/relación cintura-altura	80-85	75-80	Adultos (mayor en mujeres)
ZheJiang University Index (ZJU)	IMC, ALT, TG, sexo, diabetes	80-85	75-80	Adultos asiáticos
Liver Fat Score (LFS)	Metabolismo glucídico, TG, ALT, AST, IMC	72	70	Adultos con sobrepeso
STEATO-ELSA	Edad, IMC, TG, ALT, AST, glucosa	70-75	70-75	Adultos con sobrepeso
Ultrasonido abdominal	Imagen cualitativa	61-85	77-93	Adultos y pediátricos
Ultrasound Derived Fat Fraction (UDFF)	Imagen cuantitativa	85-90	80-85	Adultos obesos
Controlled Attenuation Parameter (CAP)	Elastografía transitoria	79-85	80-85	Adultos y pediátricos
MRI-Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF)	Imagen cuantitativa (estándar oro)	87	86	Adultos (biopsia referencia)

Fuente: Elaboración propia a partir de referencias<sup>34-42</sup>.

## Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD - EHMet): un abordaje integral desde la epidemiología hasta el tratamiento farmacológico

**Tabla 3.** Principales índices de fibrosis hepática.

Índice / test	Parámetros incluidos / método	Cut-off principal	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUROC (fibrosis avanzada)
<b>FIB-4</b>	Edad, AST, ALT, plaquetas	< 1,3 descarta fibrosis avanzada; > 2,67 alto riesgo	70-80	65-80	0,80
<b>ELF</b>	HA, PIIINP, TIMP-1 (biomarcadores)	> 9,8 fibrosis avanzada; > 11,3 cirrosis	~80-98	~70-80	0,77
<b>VCTE (FibroScan)</b>	Elastografía transitoria (LSM, kPa)	> 8 kPa fibrosis significativa; > 10 kPa avanzada; > 15 kPa cirrosis	85-90	80-90	0,84
<b>Agile 3+</b>	LSM, AST/ALT, plaquetas, diabetes, sexo, edad	Score específico (ver calculadora)	85-90	85-90	0,87
<b>Agile 4</b>	LSM, AST/ALT, plaquetas, diabetes, sexo, edad	Score específico (ver calculadora)	90-95	90-95	0,90
<b>MSI-F</b>	GDF15, decorina, GGT, ALP, WHtR	Score específico (ver publicación)	82-92	82-92	0,91-0,98
<b>DA-GAG</b>	Diabetes, edad, GGT, AST/plaquetas, globulina/proteína total	Score específico (ver publicación)	~80	~80	0,80

LSM: *liver measurement stiffness*; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; HA: ácido hialurónico; PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III; TIMP-1: inhibidor tisular de metaloproteinasas-1; ELF: *Enhanced Liver Fibrosis* o fibrosis hepática mejorada; WHtR: *waist to head ratio*, índice talla-cintura; VCTE: elastografía de transición por vibración controlada; GDF15: factor de diferenciación del crecimiento 15.

Fuente: Elaboración propia a partir de referencias<sup>40,43-48</sup>.

### Algoritmo propuesto para personas con DM2 en Atención Primaria (Figura 1)

El abordaje sugerido sigue una estrategia escalonada:

- Identificar al paciente con DM2 o factores de riesgo metabólico mediante tests no invasivos como FLI o mediante pruebas de imagen como la ecografía o la RNM.
- Calcular **FIB-4**.
  - **Riesgo bajo (< 1,3)**: seguimiento en Atención Primaria. Aunque las guías aconsejan realizar seguimiento cada dos años, por un sentido práctico (ahorro de tiempo en consultas para el médico, junto al bajo coste) nos lleva a aconsejar repetir anualmente.
  - **Riesgo indeterminado (> 1,31 y < 2,67)**: derivación para pruebas de segunda línea, idealmente **elastografía de transición (FibroScan®)**. La elastografía permite

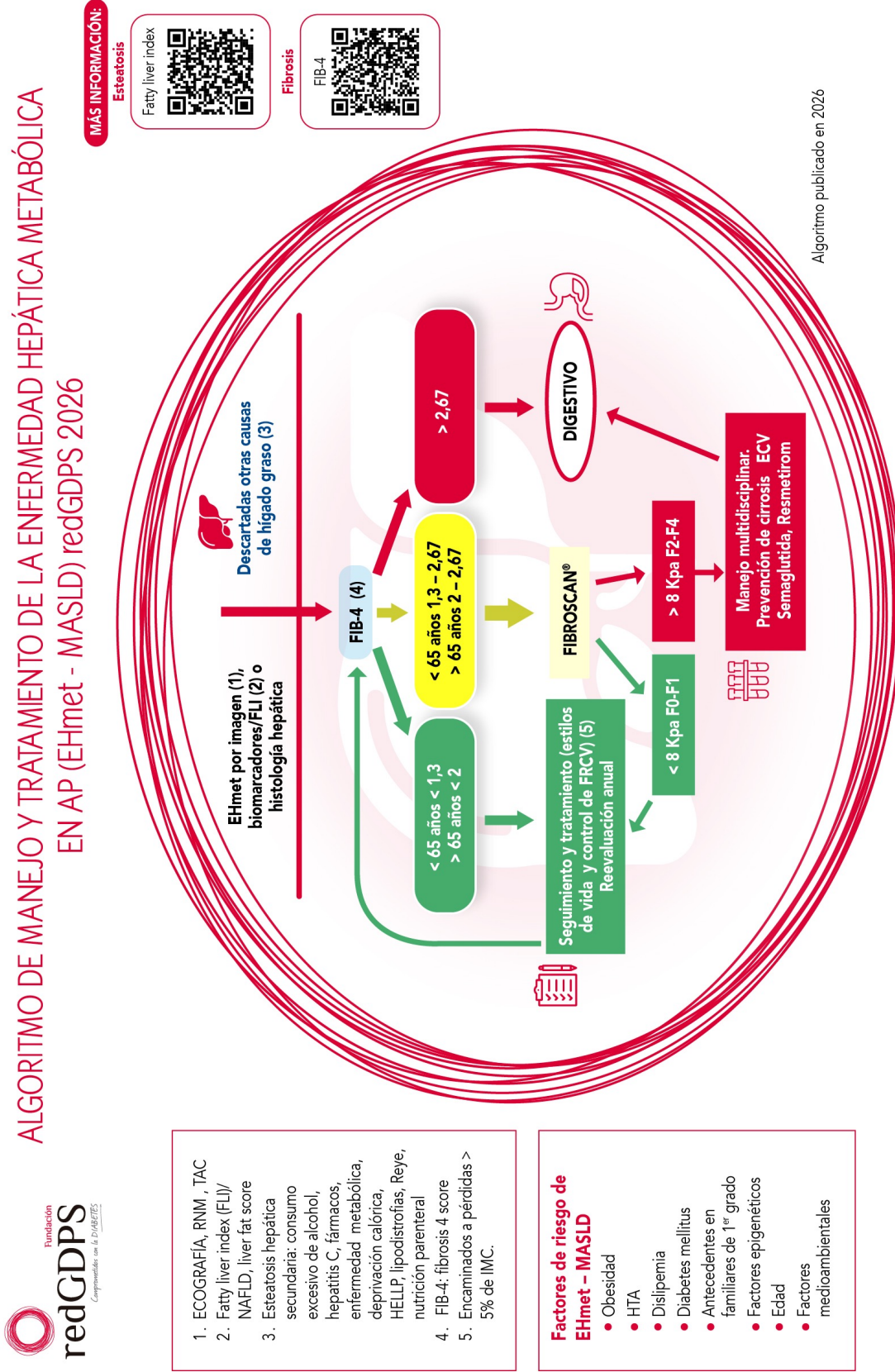
medir la rigidez hepática. Para evaluar el grado de **fibrosis** del hígado se utiliza el parámetro *Liver Stiffness Measurement (LSM)* y para cuantificar esteatosis, el parámetro de Atenuación Controlada, en inglés *Controlled Attenuation Parameter (CAP)*, mejorando la selección de los pacientes que requieren biopsia o atención por hepatólogo<sup>3</sup>.

- **Riesgo alto ( $\geq 2,67$ )**: derivar directamente a hepatólogo por alto riesgo de fibrosis en estadios avanzados (F2-F3),

### TRATAMIENTO: UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR

El manejo de la EHmet se basa en tres pilares: modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico y, en casos seleccionados, cirugía bariátrica.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento MASLD redGDPS.



RNM: Resonancia Magnética Nuclear; TAC: Tomografía Axial Computarizada; FLI: Fatty Liver index; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet; HTA: Hipertensión arterial; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; AHA: American Heart Association; ACC: American College of Cardiology; ESC: European Society of Cardiology; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: Low density lipoprotein

## Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD - EHMet): un abordaje integral desde la epidemiología hasta el tratamiento farmacológico

**Tabla 4.** Resumen de moléculas para el tratamiento de MASLD en investigación, Medidas terapéuticas recomendadas, resumen del contenido de alcohol de las bebidas más habituales y objetivos de control.



### Moléculas en desarrollo para el tratamiento de EHmet

Molécula	Clase/Familia
VK2809	Agonista de receptor beta de hormona tiroidea
Lanifibranor (IVA337)	Agonista pan-PPAR
Saroglitazar	Agonista dual PPAR alfa/gamma
Survodutide	Agonista dual receptor glucagón/GLP-1
Tirzepatida	Agonista dual GIP/GLP-1
Efruxifermin	Agonista FGF21
Aramchol	Inhibidor SCD1
Cenicriviroc	Antagonista CCR2/CCR5
Selonsertib	Inhibidor ASK1
Emricasan	Inhibidor de caspasa
Oltipraz	Inhibidor LXR-alfa
IMM-124e	Inmunoterapia oral (anticuerpos/orales)
GR-MD-02 (Belapectin)	Inhibidor de galectina-3

Medida HD recomendada	Descripción/Objetivo
Pérdida de peso	Perder ≥5% del peso corporal reduce grasa hepática (≥7-10% mejora inflamación y fibrosis)
Dieta saludable	Priorizar dieta mediterránea: frutas, verduras, granos integrales, aceite de oliva, pescado; reducir grasas saturadas, azúcar y procesados
Ejercicio físico	≥150 minutos/semana de actividad aeróbica moderada + ejercicios de fuerza 2 días/semana
Evitar alcohol	Eliminar o reducir el consumo (especialmente en MASLD avanzada/fibrosis)
Control de comorbilidades	Mantener control de diabetes, hipertensión y dislipidemia
Abandono de tabaco	Fomentar dejar de fumar para reducir el riesgo cardiovascular y hepático
Educación y apoyo conductual	Programas de educación nutricional, apoyo psicológico y seguimiento médico
Café (opcional)	El café puede tener efectos protectores hepáticos (consulta médica recomendada)



### Contenido de alcohol de las bebidas más habituales

Bebida	% Alcohol (vol.)	Volumen estándar (ml)	Gramos de alcohol	UBE
Cerveza	5%	330	13	1,3
Vino	13%	100	10	1
Licor (chupito)	40%	30	9,4	0,94

Objetivo < 20 g/día de alcohol en mujeres y < 30 g/día en hombres



### Objetivos de control de algunos FRCV

Parámetro	Objetivo recomendado	Notas específicas y situación individualizada
HbA1c	<7% (ADA/EASD/Guías nacionales/internacionales)	Menos estricto (7,5-8%) en ancianos o con comorbilidad; <6,5% en jóvenes sin complicaciones
Hipertensión arterial	<130/80 mmHg (AHA/ACC/ESC 2025)	<120 mmHg en alto riesgo si buen seguimiento; <140/90 mmHg en algunos casos y mayores de 60 años según JNC8
LDL colesterol	<70 mg/dl (riesgo alto); <55 mg/dl (muy alto riesgo)	Lograr reducción >50%; <100 mg/dl en riesgo moderado; intensificar según perfil de riesgo

Fuente: clinicaltrials.gov

**Tabla 5.** Efecto de los diferentes fármacos sobre la esteatosis y la fibrosis hepática.

Fármaco	Comparador	Mecanismo de acción	N.º de pacientes	DM2	Duración del estudio	Reducción de la esteatosis	Reducción de la fibrosis	Método de validación	Estudio
Resmetrom	Placebo	Agonista del receptor β de la hormona tiroidea	966	69 % (80 mg) / 65,5 (100 mg) / 65,4 8. (Pbo)	52 semanas	25,9 % (80 mg) / 29,9 % (100 mg) / 9,7 % (Pbo)	24,2 % (80 mg) / 25,9 % (100 mg) / 14 % (Pbo)	Biopsia	Maestro-NASH
Semaglutida 2,4	Placebo	arGLP-1	800	55,40 %	72 semanas	62,9% vs. 34,2	36,8%	Biopsia	Essence (continua hasta 240 semanas)
Tirzepatida	Placebo	IP y GLP-1	190	58 %	52 semanas	44 % vs. (5 mg) / 56 % (10 mg) / 62 % (15 mg)	44 % (5 mg) / 56 % (10 mg) / 62 % (15 mg)	Biopsia	SYNERGY-NASH
Empagliflozina 10 mg	Placebo	iSGLT-2	52	100 %	20 semanas	4 %	–	RNM	E-LIFT Trial
Dapagliflozina 10 mg	Placebo	iSGLT-2	54	44 %	48 semanas	53 % vs. 30 %	45 %	Biopsia	Essence
Pioglitazone	–	–	–	–	–	47-58 %	9-22 % NS	NAFLD fibrosis score	doi:10.3389/fendo.2021.615409

Fuente: Elaboración propia.

### Modificación del estilo de vida

Es la piedra angular del tratamiento.

- **Pérdida de peso:** se requiere una pérdida del  $\geq 5\%$  para reducir la esteatosis,  $\geq 7\%$  para resolver la esteatohepatitis y  $\geq 10\%$  para la regresión de la fibrosis<sup>24</sup>.
- **Ejercicio físico:** el ejercicio (aeróbico o de resistencia) reduce la grasa hepática incluso en ausencia de pérdida de peso significativa (Figura 2). Se recomiendan al menos 150 minutos semanales de actividad moderada<sup>25</sup>.

### Tratamiento farmacológico

El panorama farmacológico está cambiando rápidamente, al disponer de fármacos dirigidos tanto al metabolismo como a la fibrosis. Los efectos esperados de los diferentes fármacos quedan resumidos en la tablas 4 y 5.

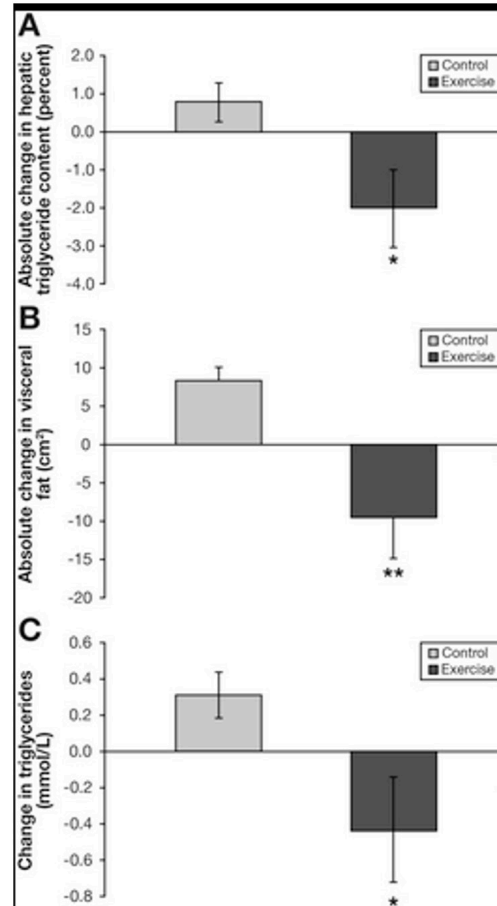
Los fármacos aprobados o en vías de aprobación para el tratamiento EHmet son:

- **Resmetirom:** aprobado por la FDA en 2024 y en Europa el 18 de agosto de 2025, es un agonista selectivo del receptor de hormona tiroidea-beta (THR- $\beta$ ). En el ensayo MAESTRO-NASH demostró resolución de MASH y mejoría de la fibrosis en pacientes con fibrosis moderada-avanzada<sup>26</sup>.
- **Agonistas GLP-1:**
  - **Semaglutida:** ha demostrado resolución de la esteatohepatitis en ensayos de fase 3 (ESSENCE). El 29 de enero de 2026 la EMA emitió **opinión positiva** recomendando una **autorización de comercialización condicional**, aunque su impacto directo antifibrótico es objeto de estudio, su beneficio en la pérdida de peso y la reducción del riesgo cardiovascular es indudable<sup>27</sup>.

### Otros fármacos en desarrollo clínico

- **Inhibidores SGLT-2 (iSGLT-2):** fármacos como la dapagliflozina, esenciales en DM2, muestran beneficios modestos en enzimas hepáticas y esteatosis, además de su protección cardiorrenal, aunque no tienen indicación específica aprobada para MASH histológico<sup>29</sup>.
- **Agonistas PPAR:** la pioglitazona (PPAR $\gamma$ ) tiene eficacia demostrada en esteatohepatitis, pero sus efectos secundarios (ganancia de peso) limitan su uso<sup>30</sup>. Nuevos moduladores como el pemafibrato (PPAR $\alpha$ ) están en investigación<sup>31</sup>.

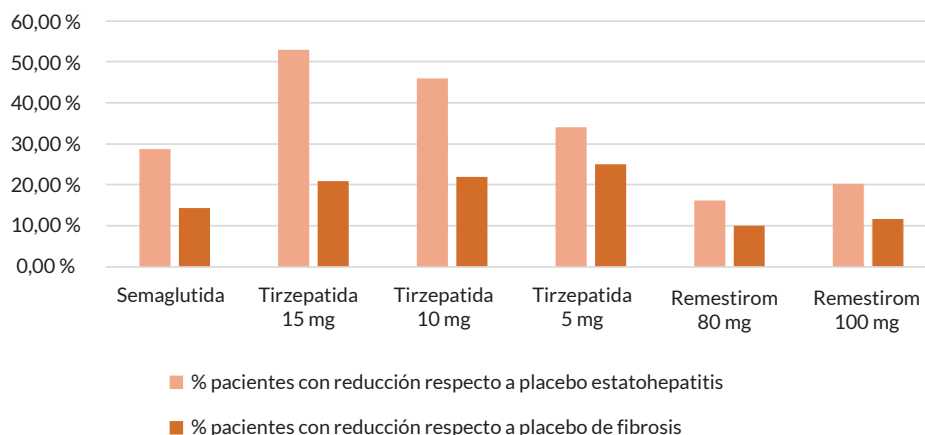
Figura 2. Efectos del ejercicio sobre la esteatohepatitis.



Fuente: Tomada de Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;15(1):96-102.e3.

- **Tirzepatida:** agonista dual que ha mostrado resultados potentes en la reducción de la grasa hepática y los marcadores de fibrosis en el ensayo en fase 2 SYNERGY-NASH, con normalización de ALT en hasta el 75 % de los pacientes<sup>28</sup>.
- **Otros tratamientos: pegozafermin**, un análogo recombinante de FGF21 modificado mediante “glycoPEGylation” y mutaciones específicas para prolongar su semivida de 55 a 100 horas (AUC: 91,75); **survodutide**, un agonista dual de los receptores de glucagón (GCGR) y GLP1 (GLP1R) diseñado para inducir una pérdida de peso intensa

**Figura 3.** Porcentajes de reducción de esteatohepatitis y fibrosis con respecto a placebo de resmetirom, semaglutida y tirzepatida.



Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias<sup>26,27,28</sup>.

y mejorar parámetros metabólicos como glucemia, lípidos y esteatosis hepática (AUC: 90,87), y **tirzepatida** (AUC: 84,70), agonista dual que ha mostrado resultados potentes en la reducción de grasa hepática y marcadores de fibrosis en el ensayo en fase 2 SYNERGY-NASH, con normalización de ALT en hasta el 75 % de los pacientes<sup>28</sup> se clasificaron como las intervenciones más eficaces para lograr la resolución del MASH sin empeorar la fibrosis<sup>32</sup>.

### Cirugía bariátrica

Indicada en pacientes con obesidad severa, ha demostrado mejorar la histología hepática y las comorbilidades metabólicas, reduciendo la mortalidad cardiovascular a largo plazo en pacientes con EHmet<sup>33</sup>.

### CONCLUSIONES

La EHmet representa un desafío sanitario de primer orden debido a su creciente prevalencia y su asociación intrínseca con la DM2 y la enfermedad cardiovascular. Ya no puede considerarse una entidad benigna o meramente hepática; es una enfermedad multisistémica que requiere una detección activa.

La implementación de cribados sistemáticos en Atención Primaria mediante el uso de **FIB-4** en pacientes con DM2 es una medida urgente y coste-efectiva y el fibroscan accesible puede adecuar mejor las derivaciones realizadas al hepatólogo/digestivo.

El futuro terapéutico es prometedor, con la llegada de fármacos específicos como el **resmetirom** y el uso expandido de terapias basadas en incretinas (**semaglutida**, **tirzepatida**), que permiten abordar simultáneamente la obesidad, la diabetes y el daño hepático.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79:1542-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
2. Romero-Gómez M, Escalada J, Nogueroles M, Pérez A, Carretero J, Crespo J, et al. Multidisciplinary clinical practice guideline on the management of metabolic hepatic steatosis. *Gastroenterol Hepatol* 2025;48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502442>.
3. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023;72:2138-48. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2023-330110>.
4. Ciardullo S, Mantovani A, Morieri ML, Muraca E, Invernizzi P, Perseghin G. Impact of MASLD and MetALD on clinical outcomes: A meta-analysis of preliminary evidence. *Liver Int* 2024;44:1762-7. <https://doi.org/10.1111/LIV.15939>.

5. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-47. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
6. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda 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. <https://doi.org/10.1097/MEG.0B013E32832FCDF0>.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84. <https://doi.org/10.1002/HEP.28431>.
8. Koenig AB, Tan A, Abdelaal H, Monge F, Younossi ZM, Goodman ZD. Review article: Hepatic steatosis and its associations with acute and chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:167-200. <https://doi.org/10.1111/APT.18059>.
9. Bian H, Zhu X, Xia M, Yan H, Chang X, Hu X, et al. Impact Of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis And Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract* 2020;26:444-53. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0342>.
10. Memaj P, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes: Prevalence and pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.1031633>.
11. Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:717-22. <https://doi.org/10.2337/DC11-1853>.
12. Souza MR de A, Diniz M de FF de M, de Medeiros-Filho JEM, de Araújo MST. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012;49:89-96. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032012000100015>.
13. Tilson SG, Morell CM, Lenaerts AS, Park SB, Hu Z, Jenkins B, et al. Modeling PNPLA3-Associated NAFLD Using Human-Induced Pluripotent Stem Cells. *Hepatology* 2021;74:2998-3017. <https://doi.org/10.1002/HEP.32063>.
14. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. *Semin Liver Dis* 2015;35:236-49. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1562944>.
15. Jamalnia M, Zare F, Noorizadeh K, Bagheri Lankarani K. Systematic review with meta-analysis: Steatosis severity and subclinical atherosclerosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:445-58. <https://doi.org/10.1111/APT.17869>.
16. Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010;55:1752-60. <https://doi.org/10.1007/S10620-009-0935-9>.
17. Abosheishaa H, Nassar M, Abdelhalim O, Bahbah AA, Abbas S, Morsi SM, et al. Relation between non-alcoholic fatty liver disease and carotid artery intimal media thickness as a surrogate for atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;36:592-607. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000002721>.
18. Quek J, Ng CH, Tang ASP, Chew N, Chan M, Khoo CM, et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of Systemic Complications and Mortality. A Meta-Analysis and Systematic Review of 12 620 736 Individuals. *Endocr Pract* 2022;28:667-72. <https://doi.org/10.1016/J.EPRAC.2022.03.016>.
19. Zhou B, Ju SY, Mei YZ, Jiang X, Wang M, Zheng AJ, et al. A systematic review and meta-analysis of cohort studies on the potential association between NAFLD/MAFLD and risk of incident atrial fibrillation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1160532>.
20. Islam KB, Brandman D, Chu JN, Goldman ML, Fox RK. Primary Care Providers and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Needs Assessment Survey. *Dig Dis Sci* 2023;68:434-8. <https://doi.org/10.1007/S10620-022-07706-2>.
21. Cusi K, F. Abdelmalek M, M. Apovian C, Balapattabi K, R. Bannuru R, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Statement of the American Diabetes Association. 2025. <https://doi.org/10.2337/FIGSHARE.28673327>.
22. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López RM, et al. Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease. *Advances in Laboratory Medicine* 2021;2:199-208. <https://doi.org/10.1515/ALMED-2021-0009>.
23. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel)* 2021;11:1-20. <https://doi.org/10.3390/LIFE11020143>.
24. 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;77:1797-835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
25. Stine JG, Dijoseph K, Pattison Z, Harrington A, Chinchilli VM, Schmitz KH, et al. Exercise Training Is Associated With Treatment Response in Liver Fat Content by Magnetic Resonance Imaging Independent of Clinically Significant Body Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2023;118:1204-13. <https://doi.org/10.14309/AJG.00000000000002098>.
26. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2024;390:497-509. [https://doi.org/10.1056/NEJM0A2309000/SUPPL\\_FILE/NEJM0A2309000\\_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJM0A2309000/SUPPL_FILE/NEJM0A2309000_DATA-SHARING.PDF).
27. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, Kliens I, Østergaard L, Vanni D, et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:1525. <https://doi.org/10.1111/APT.18331>.

28. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391:299-310. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2401943>.
29. Li H, Hou Y, Xin W, Ding L, Yang Y, Zhang Y, et al. The efficacy of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2025;213. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107647>.
30. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1675-85. [https://doi.org/10.1056/NEJM0A0907929/SUPPL\\_FILE/NEJM0A0907929\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJM0A0907929/SUPPL_FILE/NEJM0A0907929_DISCLOSURES.PDF).
31. Staels B, Butruille L, Francque S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors. *J Hepatol* 2023;79:1302-16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.004>.
32. Souza M, Al-Sharif L, Antunes VLJ, Huang DQ, Loomba R. Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: Systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2025;82:1523-33. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001254>.
33. Manolis AA, Manolis TA, Vouliotis A, Manolis AS. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the cardiovascular system. *Trends Cardiovasc Med* 2025;35:258-65. <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2025.01.001>.
34. Patil A, Mungase SB, Nadella M, Adela R. Diagnostic performance of non-invasive markers for distinguishing MASLD/MASH: insights from meta-analysis and real-world data. *Clin Chim Acta* 2025;582:120787. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2025.120787>.
35. Song K, Kwon YJ, Lee E, Lee HS, Youn YH, Baik SJ, et al. Optimal Cutoffs of Fatty Liver Index and Hepatic Steatosis Index in Diagnosing Pediatric Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2025;24. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.06.011>.
36. Forouzes P, Kheirouri S, Alizadeh M. Predicting hepatic steatosis degree in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using obesity and lipid-related indices. *Sci Rep* 2025;15. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-73132-1>.
37. Sun M, Zhong M, Luo F, Lan M, Zhang X, Nie W, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis grades by ultrasound derived fat fraction in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Sci Rep* 2024;14. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-83606-X>.
38. Van Son KC, Te Nijenhuis-Noort LC, Boone SC, Mook-Kanamori DO, Holleboom AG, Roos PR, et al. Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in a middle-aged population with overweight and normal liver enzymes, and diagnostic accuracy of noninvasive proxies. *Medicine* 2024;103:E34934. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034934>.
39. Tilg H, Petta S, Stefan N, Targher G. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review. *JAMA* 2026;335:163-74. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2025.19615>.
40. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2025;48:1057-82. <https://doi.org/10.2337/DCI24-0094>.
41. Boullion J, Husein A, Agrawal A, Xing D, Hossain MI, Bhuiyan MS, et al. Machine Learning-Based Biomarker Identification for Early Diagnosis of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:e3866-77. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAF111>.
42. Panagiotopoulos N, Wolfson T, Harris DT, Batakis D, Agni R, Ceriani L, et al. Proton density fat fraction for diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology* 2026;83. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001318>.
43. Younossi ZM, de Avila L, Petta S, Hagström H, Kim SU, Nakajima A, et al. Global performance of non-invasive tests in MASLD: Insights from the G-MASLD study. *Hepatology* 2025. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001564>.
44. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *N Engl J Med* 2025;393:683-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2412865>.
45. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet* 2024;404:1761-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01811-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01811-7).
46. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2025;48:1057-82. <https://doi.org/10.2337/DCI24-0094>.
47. Chang JS, Ahn JH, Kim MY, Park KS. Elevated serum growth differentiation factor 15 and decorin predict the fibrotic progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Sci Rep* 2024;14. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-77719-6>.
48. Long L, Wu Y, Tang H, Xiao Y, Wang M, Shen L, et al. Development and validation of a scoring system to predict MASLD patients with significant hepatic fibrosis. *Sci Rep* 2025;15. <https://doi.org/10.1038/S41598-025-91013-Z>.