

**Dr. Francisco J. Tinahones**

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Catedrático de la Universidad de Málaga



Esteatohepatitis como enfermedad metabólica

En el momento actual la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) (*NAFLD* en inglés) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, este hecho está vinculado con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico. Hace tiempo que los expertos están planteando modificar su denominación. En los últimos 2 años, el término “enfermedad del hígado grasa asociado a disfunción metabólica” (*MAFLD* en inglés) ha ganado terreno y a nivel nacional en una conferencia de consenso de la Asociación Española para el Es-

tudio del Hígado se propuso la denominación de esteatosis hepática metabólica (EHmet), definiéndola como una enfermedad clínicamente heterogénea que cursa con la acumulación de grasa en el hígado. Los principales motivos para proponer estas nuevas denominaciones son, por un lado, disponer de una definición que no sea por exclusión ya que el término “no alcohólico” enfatiza demasiado la ausencia de consumo de alcohol y por otro, dar relevancia a la disfunción metabólica que es el origen de esta enfermedad. A partir de ahora pasaremos a denominarla en este artículo como EHmet.

Dentro de la EHmet se incluyen varios momentos de esta enfermedad. El primer estadio es la esteatosis hepática simple (esteatosis sin inflamación), en segundo lugar, la esteatohepatitis (NASH) donde se observa: esteatosis, inflamación y balonización con grados variables de fibrosis y por último la cirrosis. Se estima que entre el 10-30 % de pacientes que tienen esteatosis hepática simple progresan a esteatohepatitis y, que de estos que tienen esteatohepatitis, un 20 % progresan a cirrosis y de estos últimos entre el 4-27 % a hepatocarcinoma. En este momento **la EHmet es la causa más frecuente de cirrosis y hepatocarcinoma.**

PREVALENCIA

Un metaanálisis ha estimado la prevalencia global de EHmet diagnosticada por imagen en el 25,24%. La prevalencia de NASH en población general estaría entre en 1,5% al 6,45%. En los obesos la prevalencia de EHmet puede llegar a ser del 75% o superior, igual que en pacientes con diabetes tipo 2. Teniendo en cuenta que la prevalencia de obesidad ha aumentado de 2 a 3 veces en las últimas 3 décadas en nuestro país, es asumible que la incidencia de EHmet haya aumentado de forma proporcional. Los resultados de un estudio reciente indican que en Estados Unidos los pacientes incluidos en lista de espera con EHmet aumentaron en un 170% entre 2004 y 2013, lo que sugiere indirectamente un aumento marcado en su incidencia. La diabetes es un factor de riesgo del desarrollo de NASH, los pacientes que la presentan tienen 2,6 veces más riesgo de progresar de esteatosis hepática simple a esteatohepatitis. Además, el riesgo relativo es dos veces mayor de desarrollar diabetes tipo 2 entre las personas con EHmet que entre aquellos sin EHmet. El papel del control glucémico deficiente sigue sin estar claro, algunos estudios que sugieren que aumenta el riesgo de progresión de la fibrosis y otro no.

La alarma que existe en la comunidad científica por el incremento de esta patología se justifica porque está asociada a un **incremento de la mortalidad**. La mortalidad en los pacientes con EHmet está asociada al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, complicaciones de la cirrosis hepática y de tumores.

Varios estudios han verificado que la presencia de fibrosis avanzada F3 y F4 se asoció a un »



LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA ES LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA

» aumento del riesgo de complicaciones de la cirrosis y una mayor mortalidad. Los pacientes con F3 presentan mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y neoplasias extrahepáticas, mientras que los pacientes con F4 sufren mayor mortalidad de causa hepática.

En relación con la mortalidad asociada a la ECV, esta está especialmente relacionada con la enfermedad coronaria, la disfunción e hipertrofia miocárdicas, la esclerosis valvular aórtica y las arritmias cardíacas. Aún no está claro si este mayor riesgo de ECV se debe a los trastornos metabólicos asociados a la EHmet o si esta confiere de forma independiente un riesgo adicional

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN

Tanto la esteatosis hepática simple como los grados más avanzados de EHmet necesitarían la biopsia hepática para la confirmación diagnóstica, pero es obvio que este procedimiento es muy invasivo y en una enfermedad tan prevalente necesitamos herramientas diagnósticas más simples. A continuación, se detallan procedimientos diagnósticos no invasivos que se pueden utilizar.

Los niveles de transaminasas tienen poca sensibilidad para el diagnóstico de EHmet. Sin embargo, se han desarrollado varios índices serológicos para predecir la existencia de esteatosis hepática: *Fatty liver index* (FLI), índice triglicéridos glucosa, *NAFLD-Liver Fat Score*, *Hepatic Steatosis Index* (HSI) y *SteatoTest*, entre otros. Los 4 primeros se pueden obtener en la calculadora online localizada en <https://www.mdapp.co/hepatology/>. Los más extendidos y mejor validados son el FLI y el HSI. La fibrosis hepática es un indicador de la progresión de la esteatohepatitis y también se han valorados marcadores séricos para predecirla entre ellos:

1.-Como marcadores indirectos se utilizan los siguientes scores: *Fibrosis-4* (FIB-

4), *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) y *Hepa-met Fibrosis Score* (HFS), entre otros. El FIB-4 es el que más estudios de validación tiene.

2.-Marcadores directos que cuantifican componentes de la matriz extracelular, como el ácido hialurónico, metaloproteinasas de matriz y los subtipos de colágeno. El más representativo es el *Enhanced Fibrosis Panel* (ELF).

La ecografía es la **prueba de imagen** de elección para la detección de EHmet debido a su amplia disponibilidad, bajo coste y seguridad. Sin embargo, sus principales limitaciones son que presenta una sensibilidad limitada para la detección de esteatosis leve (no detecta esteatosis si es <20%) o en individuos con mala ventana acústica por obesidad, y no es capaz de diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis. Aun así, forma parte de la evaluación de todo paciente con sospecha de enfermedad hepática. Como técnica de imagen muy utilizada para identificar fibrosis se utiliza la Elastografía transitoria (ET) (Fibroscan®) que puede evaluar esteatosis y fibrosis. La ET ha demostrado una gran utilidad diagnóstica para la predicción de fibrosis avanzada/cirrosis hepática y ha demostrado ser coste-eficaz en Atención Primaria.

La relación entre obesidad, diabetes y EHmet es tan directa que las sociedades científicas han valorado hacer cribado en estos pacientes. Ante la pregunta, ¿deberían someterse a pruebas de detección de fibrosis clínicamente significativa (etapas F2-F4) asociadas con EHmet todas las personas con diabetes mellitus?, un último consenso internacional contesta de la siguiente forma:

En personas con diabetes mellitus tipo 2 (DT2), los médicos deben considerar la detección de fibrosis clínicamente significativa (etapas F2-F4) utilizando el FIB-4, incluso si tienen enzimas hepáticas normales.

En personas con diabetes mellitus tipo 1, los médicos pueden considerar la detección de EHmet con fibrosis clínicamente significativa (etapas F2-F4) usando el FIB-4, solo si hay factores de riesgo como obesidad, características del síndrome metabólico, niveles elevados de aminotransferasa ALT en plasma (>30 U/L) o esteatosis hepática en las imágenes.

El **diagnóstico de confirmación** pasa necesariamente por la anatomía patológica. Los patólogos clasifican la esteatosis hepática simple en tres grados (grado 1 cuando la esteatosis está entre el 5% y el 33% del tejido hepático, grado 2 entre el 33% y el 66% y grado 3 superior al 66%). El grado de inflamación lobulillar se puntúa como 0 si no hay focos inflamatorios; 1 si hay <2 focos; 2 si hay de 2 a 4 focos, y 3 si hay >4 focos. La balonización hepatocitaria se estimará como 0 (no balonización), 1 (escasas células balonizadas) o 2 (prominente balonización). La fibrosis la clasifican en cuatro grados (grado 1 con fibrosis periportal o perisinusoidal, grado 2 fibrosis periportal y perisinusoidal, grado 3 con puentes de fibrosis y grado 4 cirrosis).

TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos en el manejo de EHmet han de confluir en la mejora de la supervivencia y de la calidad de vida, evitando la progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y la hepatocarcinoma, los eventos cardiovasculares o el desarrollo de neoplasias extrahepáticas. En este momento solo hay evidencia que la regresión de la fibrosis es el único cambio que se asocia a la mejora del pronóstico de estos pacientes. Por este motivo todas las alternativas terapéuticas tienen como objetivo demostrar que son capaces de producir una mejoría en el grado de fibrosis que tienen los pacientes.

Los **cambios en el estilo de vida** (dieta hipocalórica y ejercicio físico) constituyen el pilar básico del tratamiento de la »

» EHmet. La dieta DASH es una dieta baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras. DASH corresponde a las siglas en inglés de Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). La dieta se creó originalmente para ayudar a reducir la presión arterial alta pero se ha visto que es también eficaz en la pérdida de peso y en el abordaje dietético de pacientes con EHmet. Por otro lado, las dietas hipocalóricas basadas en la dieta mediterránea también se han mostrado eficaces. El ejercicio en combinación con la dieta hipocalórica consigue buenos resultados. No obstante, el ejercicio contribuye de manera independiente a la reducción del contenido intrahepático de grasa.

Dicho esto, para conseguir una mejora significativa del pronóstico de los pacientes con EHmet las pérdidas de peso deben ser significativas. Varios estudios han demostrado de forma fehaciente que una disminución del peso superior al 10% se asocia a una remisión de la esteatosis hepática de casi un 90%, este porcentaje disminuye al 50% de aquellos que tienen esteatohepatitis. En el caso de la cirugía bariátrica si las pérdidas de peso son superiores a 10 puntos del IMC se resuelve al NASH o esteatohepatitis en el 90% de los pacientes. A los 5 años de la cirugía bariátrica un 70% de los pacientes mejoraron su grado de fibrosis y sólo un 9% empeoró.

Los **fármacos** para el tratamiento de EHmet están en este momento en gran desarrollo y muchas moléculas están testándose para demostrar su eficacia en revertir la fibrosis. A la espera de estos nuevos fármacos algunos de los que disponemos en el momento actual han demostrado eficacia. La Pioglitazona es un fármaco del grupo de las tiazolidinadonas que ha demostrado inducir la resolución de la esteatohepatitis y mejoría de la fibrosis para cualquier estadio de fibrosis. Dentro de los análogos del receptor de GLP-1 (arGLP-1), Liraglutide demostró superioridad respecto a placebo en la resolución de la esteatohepatitis, y Semaglutide 0,4mg/día mejoró también la resolución de esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis.

Probablemente en poco tiempo tendremos muchas más alternativas, algunas de ellas estarán relacionadas con las nuevas moléculas que producen reducciones de peso muy significativas. **D**



CONCLUSIONES

La EHmet será un reto asistencial que tendremos que afrontar en los próximos años. Si no actuamos sobre la obesidad, las cifras seguirán creciendo de forma alarmante. Un estilo de vida saludable es sin duda el mejor garante para combatir esta epidemia, aunque también debemos recibir con entusiasmo nuevas estrategias terapéuticas que ayudarán a lograrlo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, Ningarhari M, Louvet A, Leteurtre E, Raverdy V, Dharancy S, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1290-1301.
- 2.- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, García-Monzón C, Caballería J, Berenguer M, Rodríguez-Perálvarez M, Miranda JL, Vilar-Gómez E, Crespo J, García-Cortés M, Reig M, Navarro JM, Gallego R, Genescà J, Arias-Loste MT, Pareja MJ, Albillos A, Muntané J, Jorquera F, Solà E, Hernández-Guerra M, Rojo MÁ, Salmerón J, Caballería L, Diago M, Molina E, Bataller R, Romero-Gómez M. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;41(5):328-349. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003. Epub 2018 Apr 7. Erratum in: *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug - Sep;41(7):475-476. PMID: 29631866.
- 3.- Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez 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.
- 4.- Cusi K, Isaacs S, Barb D, 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.
- 5.- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829-846.