



Enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica. Una nueva propuesta para una dolencia en auge

María Fernanda Saavedra-Chacón¹, Santiago Pérez², Luis Gonzalo Guevara³

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólica se caracteriza por la acumulación de grasa hepática que excede el 5 % de su peso. El espectro de esta condición incluye la esteatosis hepática, esteatohepatitis y fibrosis progresiva con cirrosis. Además, existe la posibilidad de desarrollar hepatocarcinoma sin el antecedente de cirrosis. Su fisiopatología se basa actualmente en el componente metabólico y se considera como la manifestación hepática de una disfunción metabólica sistémica.

La acumulación de grasa causa citotoxicidad, inflamación y fibrosis. Debido al auge en su investigación, se ha propuesto el término de enfermedad del hígado graso asociado con una disfunción metabólica, confiriéndole unos criterios diagnósticos claros y retirando el concepto como entidad de descarte.

El diagnóstico incluye la documentación de esteatosis hepática y fibrosis como marcador pronóstico mediante estudios imagenológicos y puntajes bioquímicos. El tratamiento consiste en la reducción del peso y mejorar la condición metabólica basal. Actualmente, se encuentran en estudio nuevos fármacos que buscan interferir con la inflamación hepática. El manejo incluye, además, el control del riesgo cardiovascular y de otras enfermedades concomitantes.

PALABRAS CLAVE

Cáncer Hepático; Cirrosis Hepática; Hígado Graso; Síndrome Metabólico

¹ Residente de medicina interna. Universidad CES. Medellín, Colombia.

² Fellow de gastroenterología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

³ Médico internista, gastroenterólogo, hepatólogo. Coordinador de posgrado de Gastroenterología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

Correspondencia: María Fernanda Saavedra-Chacón, mariafernandasaaavedrachacon@gmail.com

Recibido: agosto 31 de 2020

Aceptado: octubre 20 de 2020

Cómo citar: Saavedra-Chacón MF, Pérez S, Guevara LG. Enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica. Una nueva propuesta para una dolencia en auge. *Iatreia*. 2021 Jul-Sep;34(3):241-52. DOI 10.17533/udea.iatreia.101.

SUMMARY

Metabolic associated fatty liver disease. A new proposal for a disease on the rise

Nonalcoholic fatty liver disease is characterized by fat accumulation in the liver exceeding 5% of its weight. The spectrum of the disease includes fatty liver, steatohepatitis and progressive fibrosis leading to cirrhosis. It is also possible to develop hepatocellular carcinoma even without cirrhosis. Its physiopathology highlights the metabolic component of the disease, being acknowledged as a hepatic expression of a multisystemic metabolic disorder.

Fat accumulation causes apoptosis, inflammation and fibrosis. In the view of the rising research on the subject, a new terminology is being proposed, consisting in metabolic associated fatty liver disease, now perceived as a standalone condition not needing the exclusion of other entities to make a diagnosis.

The diagnosis includes the identification of liver steatosis and fibrosis, as a prognosis marker, using imaging studies and scoring models with biochemical markers. Treatment consists primarily in weight reduction and improving the metabolic baseline condition. New studies seeking pharmacologic interventions targeting hepatic inflammation are being conducted. Therapy also includes appropriate management of other medical comorbidities and cardiovascular risk control.

KEY WORDS

Cancer of Liver; Fatty Liver; Liver Cirrhosis; Metabolic syndrome

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso asociada con la disfunción metabólica, recientemente conocida en inglés como *metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD), es una entidad con prevalencia en aumento. A diferencia de otras causas de hepatopatía crónica, la MAFLD ha aumentado su frecuencia progresivamente a lo largo de los años (1). En la actualidad,

la MAFLD se ha posicionado como la primera causa de afección hepática crónica en el mundo (2). Recientemente, su definición y criterios diagnósticos han sido revisados por expertos internacionales con miras a unificar su terminología, mejorar la práctica clínica, la realización de ensayos clínicos y avanzar en su investigación (3). Esta revisión busca documentar la epidemiología, patogénesis, el diagnóstico, tratamiento y actualizar los últimos conocimientos acerca de esta importante entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en las bases de datos PubMed, Embase y Ovid. Se usaron los términos *non-alcoholic fatty liver disease*, *liver biopsy*, *metabolic associated fatty liver disease*, *hepatic cirrosis*. Se evaluaron títulos y resúmenes. Se seleccionaron los artículos que hacían referencia al estado del arte de la enfermedad del hígado graso publicados en inglés y español. Los escogidos fueron leídos en su totalidad antes de ser tomadas sus referencias. Además, se revisaron datos no publicados en ClinicalTrials.gov sobre los principales estudios de medicamentos en investigación.

Definición

Lo que tradicionalmente se conoce como enfermedad por hígado graso no alcohólica o, en inglés *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), ahora se pretende designar como enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica (MAFLD, sigla en inglés). Se define como aquellos cambios macro y microvesiculares grasos en el hígado que comprometen, al menos, el 5 % de los hepatocitos.

Actualmente, se procura atribuir esta entidad a la manifestación hepática de una afección sistémica, como lo es la disfunción metabólica (3). Esta nueva definición busca concientizar sobre esta enfermedad retirando el impacto negativo de la palabra “no” en su nombre, la cual trivializa su importancia. Además, se pretende replantear su diagnóstico al pasar de ser una entidad de descarte a tener criterios diagnósticos claros (3,4) (Figura 1).

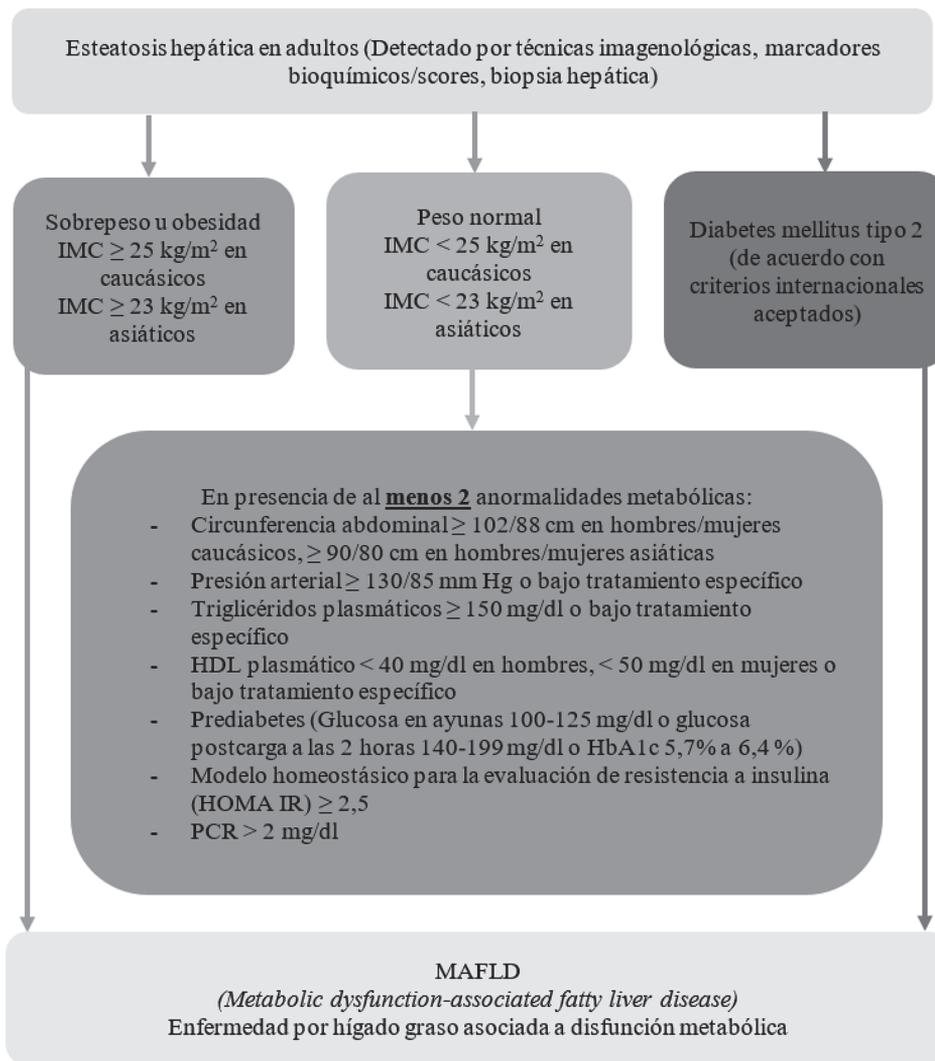


Figura 1. Criterios diagnósticos propuestos de la MAFLD. IMC: índice de masa corporal, HDL: lipoproteína de alta densidad, PCR: proteína C reactiva, HbA1c: hemoglobina glicosilada. Fuente: adaptado de Eslam et al. (3)

El espectro de la enfermedad abarca la presencia de esteatosis hepática únicamente, el desarrollo de la inflamación progresiva y, posteriormente, la fibrosis, que constituye esteatohepatitis y cirrosis, respectivamente (5,6). La principal diferencia entre las anteriores es su pronóstico. El curso de la esteatosis hepática es usualmente indolente, mientras que en el contexto de una inflamación es posible desarrollar fibrosis, cirrosis y

descompensación hepática en al menos del 10 al 30 % de los pacientes; lo que también puede llevar a hepatocarcinoma (7). En la nueva definición propuesta, los términos dicotómicos de esteatohepatitis y no esteatohepatitis (o esteatosis hepática) se agrupan en el término MAFLD, donde no solo es determinante la presencia de la inflamación, sino también el grado de actividad (o de esteatohepatitis) y el estado de la fibrosis (Figura 2).

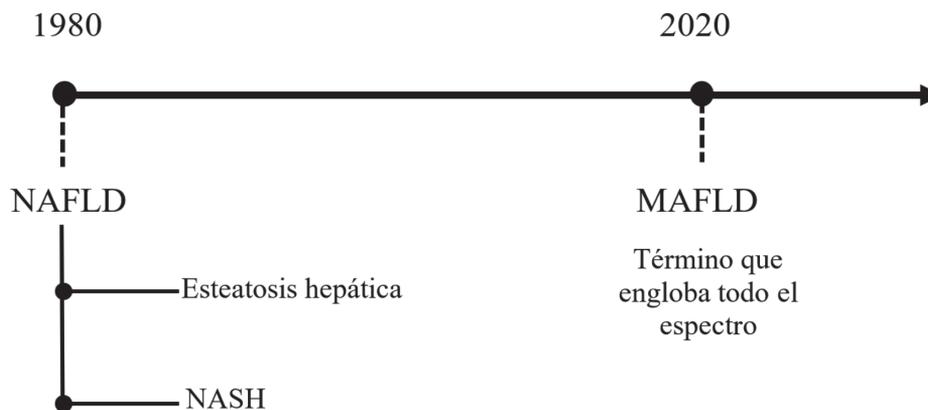


Figura 2. Terminología propuesta de la MAFLD. NAFLD: por sus siglas en inglés *nonalcoholic fatty liver disease*. NASH: por sus siglas en inglés *nonalcoholic steatohepatitis*. MAFLD: por sus siglas en inglés como *metabolic associated fatty liver disease*. Fuente: creación propia

La cirrosis relacionada con la MAFLD incluye pacientes con enfermedad cirrótica sin cambios histológicos de esteatosis, pero que sí cumplen con los criterios de la MAFLD. En el nuevo consenso el término implica el cumplimiento de, al menos, uno de los siguientes requisitos:

- Documentación de MAFLD en una biopsia previa
- Documentación histórica de esteatosis hepática en una imagen previa

En caso de cumplir con los criterios de otra enfermedad hepática, se consideran dos agentes etiológicos concomitantes. Es por ello que la cirrosis criptogénica y la cirrosis asociada con la MAFLD podrían considerarse dos entidades con pronósticos y desenlaces distintos (3,8).

Epidemiología

La prevalencia global de la enfermedad por hígado graso es del 24 al 45 %, llegando al 56-76 % en pacientes diabéticos (9). Su frecuencia es mayor en hombres hispanos blancos y, menor en la raza negra (10). Llamativamente, en Sudamérica la prevalencia es alta al compararla con otros lugares del mundo, posiblemente por los diferentes hábitos alimentarios y de ejercicio (11).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muertes en personas con la MAFLD, hasta en el 30 % de los casos (12), y el hepatocarcinoma está en segundo lugar como responsable del 28 % de las mismas. Otras causas de mortalidad incluyen entidades relacionadas con la enfermedad hepática, representando del 2,8-19 % de los casos (13). La cirrosis por NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) es actualmente la segunda causa de indicación de trasplante hepático y se proyecta como la causa líder en el futuro (14).

Los principales factores de riesgo para el hígado graso son la obesidad, la resistencia a la insulina (diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y el síndrome metabólico), los niveles elevados de triglicéridos y el aumento en la circunferencia abdominal. Asimismo, la aparición de la MAFLD tiene una relación directamente proporcional con la edad de los pacientes, posiblemente por la sarcopenia y el aumento de la grasa visceral asociada con el envejecimiento (7). Medicamentos como la amiodarona y los esteroides, así como algunas condiciones quirúrgicas como el *by-pass* yeyuno-ileal pueden también causar esteatosis hepática (6,15).

Los factores genéticos más importantes están relacionados con las mutaciones y polimorfismos de los genes PNPLA3 y TM6SF2. Estos codifican proteínas involucradas en el metabolismo de triglicéridos y retinoides, así como en el transporte de lípidos (16).

Adicionalmente, las mutaciones en el gen PNPLA3 se han visto asociadas con el desarrollo más temprano del hepatocarcinoma (17).

Fisiopatología

Un estilo de vida no saludable con un balance positivo de energía y una ingesta calórica aumentada, particularmente de glucosa, fructosa y grasas saturadas, aunadas a un comportamiento sedentario, aumentan la grasa total y visceral, la posibilidad de desarrollar DM tipo 2, disbiosis intestinal, resistencia a la insulina y aumento de la lipogénesis hepática *de novo*. La predisposición genética también interfiere en la patogenia (18).

En el contexto de la esteatosis hepática, los triglicéridos o los productos de su metabolismo son tóxicos para el hepatocito. Usualmente, el hepatocito debería iniciar un proceso de regeneración, sin embargo, cuando la ofensa se hace persistente y repetitiva, este se ve alterado. Con el tiempo se forma una cicatrización progresiva y se afecta la reparación tisular, perpetuándose el estímulo carcinogénico y aumentando el riesgo de hepatocarcinoma (16).

Historia natural

Al momento del diagnóstico puede ya existir fibrosis portal con septos, catalogándose como un estadio F2. Los estudios indican que la fibrosis avanza un estadio por década con variación interindividual. El riesgo anual de hepatocarcinoma es de 1-2 %, llegando incluso hasta el 9 % por año; también puede haber regresión a esteatosis de manera aislada o fibrosis progresiva que lleva a cirrosis (7,16). Se ha observado que entre el 0 y el 3 % de los casos de pacientes con NASH desarrollan hepatocarcinoma sin cirrosis, especialmente en el obeso. Esto puede deberse a la dificultad técnica del seguimiento ecográfico en ellos (16).

La MAFLD se asocia con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica o aceleración de su progresión (19). Recientes metaanálisis indican que los pacientes con MAFLD presentan una mayor aterosclerosis subclínica con presencia de placas carotídeas, rigidez arterial, calcificación coronaria y disfunción endotelial con un OR 1,60, (IC 95 %, 1,45-1,78) (20). Además, los eventos cardiovasculares son significativamente mayores en estos pacientes: OR 2,58 (IC 95 %, 1,78 - 3,75) y, a

medida que aumenta la fibrosis hepática, se aumenta la mortalidad de causa cardiovascular (21).

El paciente no obeso

El hecho de tener un peso normal no protege contra el desarrollo de la MAFLD. Estos pacientes tienen el mismo riesgo de progresión a inflamación, fibrosis y cirrosis que aquellos obesos o con sobrepeso. Entre el 6-20 % de los pacientes con MAFLD no son obesos. En estos individuos se encuentran alteraciones metabólicas que son independientes del IMC, incluyendo una mayor inflamación sistémica y una alta resistencia a la insulina (11,22). También, se ha evidenciado que los pacientes con la MAFLD no obesos tienen una mayor necesidad de trasplante hepático por el riesgo de desarrollar una enfermedad hepática grave, comparado con los obesos (HR 2,69 (IC 95 % 1,56-2,74) (23).

Diagnóstico

Los pacientes con MAFLD generalmente son asintomáticos. Algunos pueden presentar síntomas inespecíficos como la fatiga, malestar general y sensación de incomodidad en el hipocondrio derecho. En el examen físico se puede documentar el aumento del IMC, usualmente, mayor a 25, hipertensión arterial, hepatomegalia, acantosis nigricans (especialmente en el adulto joven) y estigmas de enfermedad hepática avanzada como el prurito, ictericia y sarcopenia (7).

Los criterios diagnósticos ahora propuestos corresponden con la identificación imagenológica, bioquímica o histológica de esteatosis hepática asociada a uno de los otros factores descritos en la Figura 1 (3).

Estos pacientes pueden presentar transaminasas elevadas 2 a 5 veces el valor normal en el patrón hepatocelular o colestásico. La elevación predominante de la AST sobre ALT sugiere un compromiso fibrótico (24). La elevación de las transaminasas es fluctuante, por lo que se recomienda su medición seriada. La ferritina y los anticuerpos antinucleares pueden elevarse, sin embargo, en el contexto clínico apropiado su elevación obliga a evaluar otra etiología concomitante y su documentación sería un indicador del peor pronóstico (25).

Con la nueva propuesta se considera que la presencia de la MAFLD puede coexistir con otras etiologías de enfermedad hepática crónica (Tabla 1).

Tabla 1. Etiologías concomitantes con la MAFLD

Enfermedad hepática grasa asociada a consumo de alcohol	Consumo de alcohol por guías AASLD: Hombres > 21 tragos estándar*/semana Mujeres > 14 tragos estándar*/semana En los últimos 2 años Consumo de alcohol alterado por NIAAA: Hombres > 3 tragos/día o > 5 tragos/ 2 horas (consumo excesivo) Mujeres > 2 tragos/día o > 4 tragos/ 2 horas (consumo excesivo)
Infecciones virales (VIH, Hepatitis C y Hepatitis B)	
Hepatitis autoinmune	
Lesión hepática inducida por drogas	
Otras: por ej., enfermedades hepáticas congénitas, enfermedad de Wilson, hemocromatosis	

MAFLD: por sus siglas en inglés como *metabolic associated fatty liver disease*. AASLD: por sus siglas en inglés *american association for the study of liver diseases*. NIAAA: por sus siglas en inglés *national institute on alcohol abuse and alcoholism*. * trago estándar de alcohol: 14 g del alcohol puro (24). Fuente: creación propia

Herramientas diagnósticas

En el abordaje diagnóstico es fundamental establecer la presencia de esteatosis y, posteriormente, evaluar esteatohepatitis y el grado de fibrosis. Para documentar esteatosis la ecografía posee una sensibilidad del 85 % y especificidad del 94 % para la detección de más de un 12,5 % de esteatosis hepática. Esta sensibilidad

puede verse disminuida en pacientes obesos. Otras ayudas diagnósticas incluyen la resonancia nuclear magnética (RNM), la tomografía no contrastada y la elastografía (12) (Tabla 2). Además, existen algunos biomarcadores útiles para diagnosticar esteatosis hepática como el *Fatty liver index* (FLI) que incluye IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos y GGT (26).

Tabla 2. Métodos no invasivos para documentación de esteatosis hepática

Método Diagnóstico	Rendimiento diagnóstico en %	Comentarios
Ecografía abdominal	Sensibilidad 85 % Especificidad 94 %	Detecta 12,5 % de esteatosis Sensibilidad disminuye en obesos
Tomografía computarizada no contrastada	Sensibilidad (82 %-97 %) Especificidad (72,7 %-88,5 %)	Detecta 5 % de esteatosis
Resonancia magnética	Sensibilidad 96 % Especificidad 100 %	Detecta 3 % de esteatosis Por dos métodos: CSI o MRS*
Elastografía por CAP	Sensibilidad 72 % Especificidad 86 %	Permite valoración simultánea de fibrosis

CAP: por sus siglas en inglés *controlled attenuation parameter*, CSI: técnicas de cambio químico, MRS: espectroscopia. *Dato tomado de Graffigna *et al* (26)
Fuente: adaptado de Stefan *et al* (12)

El grado de fibrosis se considera el principal determinante de mortalidad y, por ello, tiene implicaciones pronósticas (27). Histológicamente, estos grados se definen por el sistema NASH CRN (24):

- F1: fibrosis en la zona 3 o perivenular, perisinusoidal o periportal
- F2: fibrosis en zona 3 y periportal
- F3: fibrosis en puente con nodularidad
- F4: cirrosis

En el diagnóstico de fibrosis se han propuesto múltiples modalidades de biomarcadores e imágenes además de la biopsia hepática (Tabla 3). Estos usan dentro de sus variables la edad, el IMC, el recuento de plaquetas, transaminasas y la presencia de DM tipo 2. De ellos el *NAFLD fibrosis score* (NFS) y *Fibrosis 4 index* (FIB-4) tienen una sensibilidad y especificidad relativamente altas para el diagnóstico de grados F3 y F4 con un VPP del 80 % y VPN del 90 %. Estos dos últimos se desempeñaron mejor que otros índices como el BARD, APRI y razón AST/ALT en la precisión de la documentación de fibrosis mayor a F2.

Sin embargo, fueron menos precisos en diagnosticar grados más tempranos, comparados con los abordajes imagenológicos (28). Por su alto VPN pueden ser usados para excluir fibrosis significativa (29).

El fibroscan (o elastografía controlada por vibración), determina la velocidad de retorno de la onda que viene del hígado al transductor de manera pulsátil, con valores en kilopascales (kPa). Ha demostrado una adecuada exactitud diagnóstica en la determinación de fibrosis hepática mayor a F2, con una curva ROC de 0,88 usando un punto de corte de 11 kPa (30). Su uso es más limitado en el contexto de un IMC mayor a 40 kg/m² (12). La elastografía por RMN se desempeña mejor que el fibroscan en algunos estudios (30). Otros tipos de elastografía incluyen la de tiempo real o de onda supersónica y la elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica: ARFI. Recientemente, se llevó a cabo un estudio colombiano en población sana utilizando la elastografía en tiempo real y se encontraron valores de kilopascales promedio en 33 sujetos: 4,26 kPa, fueron compatibles con los datos internacionales y demostrando su utilidad en nuestro medio (31).

Tabla 3. Métodos de identificación de fibrosis hepática

Puntajes o scores bioquímicos	Evaluación imagenológica	Métodos invasivos
NFS Edad, IMC, pruebas de Glc, AST/ALT, plaquetas y albumina	Fibroscan o Elastografía transitoria	Biopsia hepática
FIB-4 Edad, AST, ALT y plaquetas	Elastografía por RMN	
Otros Fibrotest, BARD, APRI, AST/ALT, AST/plaquetas	Otros tipos de elastografía: • De onda supersónica* • ARFI	

NFS: por sus siglas en inglés *NAFLD fibrosis score*, FIB-4: por sus siglas en inglés *fibrosis 4 index*, IMC: índice de masa corporal, Glc: glicemia, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, ARFI: elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica. * Dato tomado de (31). Fuente: adaptado de Stefan *et al* (12)

El estándar de oro para evaluar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis sigue siendo la biopsia hepática, pero su uso se ve limitado por el riesgo de las complicaciones como el sangrado y neumotórax (0,5 % y 0,0078 %, respectivamente) (32,33). Además requiere de una cantidad de muestra suficiente de 2,5 cm con la presencia de, al menos, 11 triadas portales para considerarse adecuada y, aun con estas consideraciones, es posible que en 1/50.000

fragmentos analizados la muestra no sea representativa de la gravedad real de la enfermedad y la fibrosis (34).

Los consensos internacionales reservan la realización de la biopsia hepática a pacientes con síndrome metabólico y puntajes altos en las escalas de fibrosis mediante técnicas no invasivas y en aquellos pacientes en los que no se puede excluir con seguridad otras causas de la enfermedad hepática coexistente (24,35). Otras

indicaciones relativas son la relación AST/ALT mayor a 1, la elevación persistente de transaminasas por más de 6 meses y aquellos factores asociados con un mayor riesgo de progresión de fibrosis, como la edad mayor a 60 años, DM tipo 2 y sobrepeso u obesidad (36,37)

En la biopsia hepática es posible documentar los cambios de esteatosis, la presencia de balonización del hepatocito, si hay necroinflamación e inflamación lobular y fibrosis. Existen puntajes que permiten evaluar el grado de actividad de la enfermedad como el NAS score (38,39). Sin embargo, este no incluye el grado de fibrosis, por lo que este ítem deberá ser reportado adjuntamente en el resultado (24).

Tratamiento

El tratamiento de la MAFLD está fundamentado en todas las medidas farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas para lograr la reducción del peso, siendo esta la medida con mayor impacto en los cambios histológicos hepáticos (40).

Un estudio de cohortes realizado en pacientes con biopsia hepática con esteatohepatitis evaluó el impacto de una dieta hipograsa e hipocalórica junto con actividad física de 200 minutos semanales en un periodo de 52 semanas. Se evidenció que el 25 % de los pacientes presentó resolución de la esteatosis, 47 % mejoría en el NAS score y 19 % regresión de la fibrosis. Aquellos con una pérdida de peso ≥ 5 % tuvieron mayores tasas de resolución de la esteatohepatitis. Se concluyó que existe una asociación significativa entre la mejoría de los parámetros histológicos de esteatohepatitis y la pérdida de peso, especialmente, con pérdidas mayores al 10 % (41). Otros estudios han reforzado esta asociación y los consensos internacionales recomiendan la disminución, como mínimo, del 7 % del peso en los pacientes con la MAFLD (24,42) (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de reducción de peso asociado a mejoría en la histología hepática

% de reducción de peso	Mejoría en % de cambios histológicos
≥ 3 %	35-100 % de esteatosis
≥ 5 %	41-100 % de balonización/inflamación
≥ 7 %	64-90 % de resolución de esteatohepatitis
≥ 10 %	45 % de fibrosis

Fuente: adaptado de Hannaj Jr et al. (40).

En cuanto a los fármacos, no existe un agente específico hasta el momento para la MALFD. Sin embargo, algunos medicamentos han mostrado cierta efectividad en reducir algunos cambios histológicos, principalmente, en esteatosis, balonización e inflamación lobular con un efecto menos contundente en la fibrosis. La pioglitazona demostró la reducción de dos puntos en el score de NAS al compararse con un placebo en pacientes con esteatohepatitis, prediabetes y DM tipo 2, 58 % vs. 17 % ($P < 0,001$), y un impacto en el score de fibrosis -0,5 (-0,9-0) ($P 0,039$) (43).

La liraglutida mejoró la histología hepática sin empeorar la fibrosis en los pacientes con esteatohepatitis y sobrepeso en el LEAN trial (18) y, la vitamina E, ha sido evaluada en múltiples estudios por su efecto antioxidante; en el PIVENS trial demostró impacto en el NAS score sin efecto en la fibrosis, con un NNT de 4,1 al evaluarse junto con la pioglitazona en pacientes con esteatohepatitis confirmada por biopsia sin DM tipo 2 (44).

Hay que tener en cuenta los importantes efectos adversos de estos fármacos en la falla cardíaca, además del aumento de peso con las tiazolidinedionas y el mayor riesgo de cáncer urológico, ACV hemorrágico y mortalidad por todas las causas con dosis mayores a 800 UI de la vitamina E(7). Otra dificultad con estos medicamentos es la necesidad de una biopsia hepática previa en los criterios de inclusión de los estudios realizados (24). Otros agentes como las estatinas, metformina y el ácido ursodesoxicólico no han demostrado un efecto claro en los cambios histológicos hepáticos (24).

La cirugía bariátrica influye a través de la pérdida de peso con un efecto sostenible en el tiempo (45). Además, algunos estudios retrospectivos y observacionales han demostrado efecto en la fibrosis (46). La recomendación principal es en el paciente con un IMC mayor a 35 Kg/m² y sin evidencia de cirrosis descompensada (9).

Otros medicamentos en investigación buscan no solo mejorar las condiciones metabólicas basales, sino también actuar como hepatoprotectores influyendo sobre la inflamación y la fibrosis (47). Los dos más estudiados son el ácido obeticólico que actúa como agonista del receptor de *farnesoid X* (FXR) y el elafibranor que actúa como modulador del receptor

PPAR involucrado en la betaoxidación de ácidos grasos hepáticos. Estos medicamentos se encuentran en estudios fase 3 con miras a ser publicados en el futuro (48,49). Por último, el cenicriviroc un anti CCR5 y CCR2 ha demostrado un efecto antifibrótico en modelos murinos, en ensayos fase 2 ha mostrado un impacto en la fibrosis (50) y, está pendiente la realización de los de fase 3 para confirmar este impacto (51).

Es importante resaltar el manejo de las comorbilidades asociadas como la DM tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares en estos pacientes (9). Adicionalmente, aquellos con MAFLD deben abstenerse del consumo de alcohol (24).

Seguimiento

Los pacientes se deben monitorizar cada 6 meses con enzimas hepáticas, ecografía abdominal cada 5 años y realización anual de puntajes de fibrosis. Además, aquellos con esteatohepatitis requieren elastografía cada 3 a 5 años para el seguimiento de la fibrosis, o más frecuentemente dependiendo del estado basal de la misma. Los individuos con cirrosis asociada a la MAFLD deben seguirse de la misma manera que los pacientes con cirrosis de otro origen (7,24).

CONCLUSIONES

La enfermedad por hígado graso asociada con la disfunción metabólica ha ganado interés por su prevalencia en aumento y por asentarse como la primera causa de enfermedad hepática crónica en el mundo. Recientemente se han propuesto criterios diagnósticos que hacen énfasis en el compromiso metabólico como parte de su fisiopatología. La documentación del grado de fibrosis se ha identificado como el factor más relevante en el pronóstico. Las estrategias terapéuticas se fundamentan en la pérdida de peso por su impacto en los cambios histológicos hepáticos. Se encuentran en estudio nuevos medicamentos que buscan interferir en el proceso inflamatorio. Finalmente, es importante evaluar la coexistencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y adicionar dentro de su manejo el adecuado control de las comorbilidades y el riesgo cardiovascular. Por ello se hace cada vez más necesario realizar un abordaje multidisciplinario e integral de estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-530.e1. DOI 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
2. 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(1):73–84. DOI 10.1002/hep.28431.
3. 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;73(1):202–9. DOI 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
4. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD.' *Liver Int*. 2020 Jun 28;40(6):1254–61. DOI 10.1111/liv.14478.
5. Bhala N, Ibrahim Kamal Jouness R, Bugianesi E. Epidemiology and Natural History of Patients with NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013;19:5169–76. DOI 10.2174/13816128113199990336.
6. Idrovo V, Guevara G. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: nafld. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(1):44-9.
7. Wang XJ, Malhi H. In The Clinic: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):ITC65–80. DOI 10.7326/AITC201811060.
8. Thuluvath PJ, Kantsevoy S, Thuluvath AJ, Savva Y. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol*. 2018;68(3):519–25. DOI 10.1016/j.jhep.2017.11.018.
9. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Io 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;41(5):328–49. DOI 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.

10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–95. DOI 10.1002/hep.20466.
11. 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*. 2018 Jan;15(1):11–20. DOI 10.1038/nrgastro.2017.109.
12. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–24. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
13. Pagadala MR, McCullough AJ. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2012 Aug;16(3):487–504. DOI 10.1016/j.cld.2012.05.006.
14. Samji NS, Verma R, Satapathy SK. Magnitude of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Western Perspective. *J Clin Exp Hepatol*. Jul-Aug 2019;9(4):497–505. DOI 10.1016/j.jceh.2019.05.001.
15. Association for the Study of the Liver E, Association for the Study of Diabetes E, Association for the Study of Obesity E. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
16. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2063–72. DOI 10.1056/NEJMra1503519.
17. Liu YL, Patman GL, Leathart JBS, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >g polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. DOI 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90. DOI 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
19. Jang HR, Kang D, Sinn DH, Gu S, Cho SJ, Lee JE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep*. 2018 Mar 16;8(1):4718. DOI 10.1038/s41598-018-23014-0.
20. Zhou Y, Zhou X, Wu S, Fan D, Poucke S, Chen Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018 Apr;2(4):376–92. DOI 10.1002/hep4.1155.
21. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. DOI 10.1016/j.jhep.2016.05.015.
22. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, Bugianesi E, Petta S, Marchesini G, et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology*. 2020;71(4):1213–27. DOI 10.1002/hep.30908.
23. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun*. 2018;2(1):48–57. DOI 10.1002/hep4.1124.
24. 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):328–57. DOI /10.1002/hep.29367.
25. Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):57–69. DOI 10.1016/j.mcna.2018.08.005.
26. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017;54(1):37–46. DOI 10.1016/j.raem.2016.12.001.
27. Asrani SK. Incorporation of Noninvasive Measures of Liver Fibrosis Into Clinical Practice: Diagnosis and Prognosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2190–204. DOI 10.1016/j.cgh.2015.07.030.
28. Beltrán Galvis OA, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón MA et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica Clinical practice guideline for nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(1):89–96.

29. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–12. DOI 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
30. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626–637. e7. DOI 10.1053/j.gastro.2015.11.048.
31. Prieto Ortíz JE, Sánchez Pardo S, Prieto Ortíz RG, Garzón Orjuela N, Eslava Schmalbach J. Elastografía en tiempo real (supersonic): comportamiento de la prueba en sujetos sanos de Bogotá. *Rev colomb Gastroenterol*. 2014;32(4):332–6. DOI 10.22516/25007440.176.
32. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver Biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017–44. DOI 10.1002/hep.22742.
33. Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence and Risk Factors for Adverse Events Related to Image-Guided Liver Biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):329–35. DOI 10.1016/j.mayocp.2015.11.015.
34. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):277–92 DOI 10.1016/j.cld.2015.10.006.
35. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;13(4):196–205. DOI 10.1038/nrgastro.2016.3.
36. Tilg H. How to Approach a Patient With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(2):345–9. DOI 10.1053/j.gastro.2017.06.016.
37. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005 Jan;42(1):132–8 DOI 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
38. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. 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.
39. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1751–9. DOI 10.1002/hep.25889.
40. Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):339–50. DOI 10.1016/j.cld.2015.10.008.
41. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378.e5. DOI 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
42. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121–9. DOI 10.1002/hep.23276.
43. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15. DOI 10.7326/M15-1774.
44. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675–85. DOI 10.1056/NEJMoa0907929.
45. Liu Y, Li MY, Sun LY, Jin L, Qu W, Wang J, et al. Simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy: First reported case in East Asia. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 20;132(18):2259–60. DOI 10.1097/CM9.0000000000000421.
46. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015 Dec 1;25(12):2280–9. DOI 10.1007/s11695-015-1691-x.
47. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1398–405. DOI 10.1007/s10620-016-4128-z.
48. ClinicalTrials.gov. Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. EE. UU: NIH; 1980. [Consultado 2020 sep 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439254>

49. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) [internet]. EE: UU; 1980. [Consultado 2020 oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403>
50. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018 May 1;67(5):1754–67. DOI 10.1002/hep.29477.
51. ClinicalTrials.gov. AURORA: Phase 3 Study for the Efficacy and Safety of CVC for the Treatment of Liver Fibrosis in Adults With NASH [internet]. EE. UU: NIH; 1980. [Consultado sep 5 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740>

