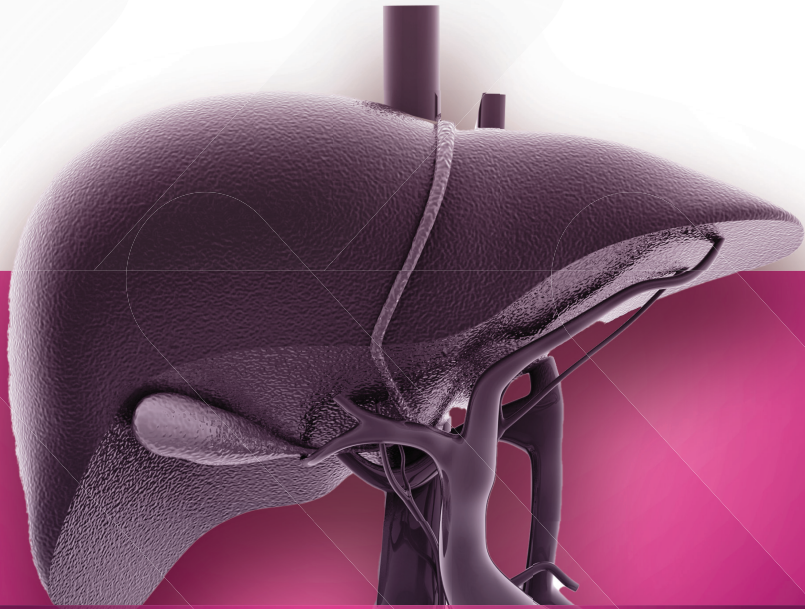


# HÍGADO GRASO



## Hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica (MASLD): **La Nueva Pandemia**

**Coordinador**

**Dr. Raúl Contreras Omaña**

Investigador en Jefe del Centro de Estudio e Investigación  
en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo, México  
Maestría en Investigación CPAS



# Hígado Graso

Hígado esteatósico  
asociado a disfunción metabólica (MASLD):  
**La Nueva Pandemia**

**Coordinador**

**Dr. Raúl Contreras Omaña**

Centro de Estudio e Investigación en  
Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET)

Derechos Reservados © 2023, por:  
**Grünenthal de México, S.A. de C.V.®**

**Coordinador**

Raúl Contreras Omaña

**Cuidado de la edición**

Fernando Arreola Coria

**Coordinación de arte, diseño y formación**

Marissa Elías Morales

Tania Mac Kinney Cortés

Este libro **“Hígado graso. Hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica (MASLD): La Nueva Pandemia”** se terminó de imprimir en Noviembre de 2023 en los talleres de **MBM Impresora, S.A. de C.V.**, ubicados en Mirador 77, Col. Ampl. Tepepan, 16020, Ciudad de México. La edición consta de 3150 ejemplares.  
**ISBN: 978-607-97926-3-3**

Impreso en México // *Printed in Mexico*

## Colaboradores

### **Dra. Mariana M. Ramírez Mejía**

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México  
Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

### **Dra. Jacqueline Córdova Gallardo**

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México  
Servicio de Hepatología, Hospital General "Dr. Manuel GEA González"

### **Dr. Nahúm Méndez Sánchez**

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México  
Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

### **Dra. Arely Gayosso Godínez**

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo

### **Dr. Raúl Contreras Omaña**

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo

### **Dra. Leslie María González Reyes**

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo, México, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

### **Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi**

Departamento de Neurología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

### **Dr. Ignacio García Juárez**

Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

### **Dra. María Del Barrio**

Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

### **Dra. Paula Iruzubieta**

Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España



### **Dra. María Teresa Arias Loste**

Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

### **Dr. Javier Crespo**

Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

### **Dr. Luis Montiel López**

Médico Internista (BUAP) y Maestro en Ciencias (IPN), Profesor de Pregrado y Posgrado (IPN, UNAM), Jefe de División de Medicina Especializada CMN "20 de Noviembre", Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del CMN "20 de Noviembre", Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna

### **Dr. Óscar Lara Palafox**

Médico Residente de 3er Año de Medicina Interna en el CMN "20 de Noviembre"

### **Dr. Alfredo Torres Vitoria**

Médico Internista (UNAM), Maestro en Ciencias (IPN), Profesor de Pregrado y Posgrado (IPN, UNAM), Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna

### **Dr. Rodrigo Vázquez Frías**

Gastroenterólogo y Nutriólogo Pediatra, Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México "Federico Gómez"  
Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México  
Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría  
Presidente Electo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Microbiota

### **Dra. Aleida Bautista Santos**

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, Ciudad de México

### **Dr. Josué Germán Junco Enciso**

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, Ciudad de México

### **Dra. Ilse Yazmin Uriarte Sánchez**

Médico del Servicio Social de Medicina, Universidad Anáhuac

### **Dra. Eira Cerda Reyes**

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar



**Dra. Mariel Lizzete Belem Resendiz**

Nutrióloga del Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas. Coordinadora del Área de Nutrición del Centro de Alta Especialidad *Weight for Well*. Adscrita a AMENAC Asociación Mexicana de Nutriología A.C.

**Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo**

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Hospital del Niño, DIF, Hidalgo

**Dra. Stephany Téllez Jaén**

Centro de Estudio en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas de Hidalgo (CEIHET)

**Dra. Beatriz Barranco Fragoso**

Servicio de Gastroenterología  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

**Dr. Nicolás J. Fernández Pérez**

Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología, Hospital Ángeles, León, Guanajuato

**Dra. Sandra P. Nolzco Contreras**

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato

**Dr. Isaac D. Barrera Chávez**

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato

**Dr. Jorge Emilio Lira Vera**

Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Hospital Ángeles San Luis Potosí, San Luis Potosí, México  
Clínica de Gastroenterología y Hepatología, División de Medicina Interna,  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México

**Dra. Alejandra Leveque Ozuna**

Hospital Español, Ciudad de México, México

**Dr. César Manuel Vargas Sahagún**

Cirugía Bariátrica, Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México

**Dr. Carlos Zerrweck López**

Cirugía Bariátrica, Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México

**Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera**

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México  
Profesora Titular de Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM  
Profesora Adjunta de Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM  
Investigadora Nacional Nivel 1, Sistema Nacional de Investigadores (SIN), CONAHCYT



**Dr. José Luis Pérez Hernández**

Coordinador de la Clínica de Hígado, Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Profesor Adjunto de Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM

Profesor Titular de Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM

Investigador Nacional Nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores (SIN), CONAHCYT

**Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño**

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Profesor de Medicina de la Universidad La Salle y de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

**Dra. Mónica del Rocío Reyes Bastidas**

Hospital Ángeles Cuicacán y General Regional No. 1 IMSS

**Dra. Aranzazu Guadalupe Pérez Castañeda**

Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**Dr. Carlos Zacapantzi Carrillo**

Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**Dr. Kevyn Medina Morales**

Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**Dr. Edgar Santino García Jiménez**

Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**Dr. Juan Carlos Basulto Alemán**

Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Servicio de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

**Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia**

Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Servicio de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México





# Contenido

<b>Prefacio</b> .....	9
<b>Capítulo 1</b> Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD): la nueva pandemia .....	10
Dra. Mariana M. Ramírez Mejía	
Dra. Jacqueline Córdova Gallardo	
Dr. Nahúm Méndez Sánchez	
<b>Capítulo 2</b> Perspectivas a futuro en MASLD: ¿qué sucederá en los próximos años con el impacto de la enfermedad? .....	18
Dra. Mónica del Rocío Reyes Bastidas	
<b>Capítulo 3</b> Aspectos moleculares en hígado graso .....	22
Dr. Raúl Contreras Omaña	
<b>Capítulo 4</b> Enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD) y su asociación con el riesgo cardiovascular .....	26
Dra. Arely Gayosso Godínez	
Dr. Raúl Contreras Omaña	
<b>Capítulo 5</b> Transición de NAFLD a MASLD: origen e impacto .....	34
Dra. Leslie María González Reyes	
<b>Capítulo 6</b> Enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet): una enfermedad compleja .....	38
Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi	
Dr. Ignacio García Juárez	
<b>Capítulo 7</b> Esteatosis hepática metabólica (EHMet) y resistencia a la insulina (RI) .....	44
Dra. María Del Barrio	
Dra. Paula Iruzubieta	
Dra. María Teresa Arias Loste	
Dr. Javier Crespo	



<b>Capítulo 8</b>	
Cirrosis hepática secundaria a MASLD: por qué sucede y puntos a considerar en su tratamiento .....	50
Dra. Aranzazu Guadalupe Pérez Castañeda	
Dr. Carlos Zacapantzi Carrillo	
Dr. Kevyn Medina Morales	
Dr. Edgar Santino García Jiménez	
<b>Capítulo 9</b>	
Cirrosis hepática descompensada: definición y clasificaciones .....	56
Dr. José Luis Pérez Hernández	
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera	
<b>Capítulo 10</b>	
¿Qué es la encefalopatía hepática y cuál es su manejo actual? .....	62
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera	
Dr. José Luis Pérez Hernández	
Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño	
<b>Capítulo 11</b>	
MASLD y diabetes. Una interacción bidireccional .....	68
Dr. Luis Montiel López	
Dr. Óscar Lara Palafox	
Dr. Alfredo Torres Vitoria	
<b>Capítulo 12</b>	
Actualidad y futuro del tratamiento farmacológico de MASLD .....	76
Dr. Juan Carlos Basulto Alemán	
Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia	
<b>Capítulo 13</b>	
Microbiota, disbiosis y evidencia de probióticos en enfermedad por hígado graso metabólico .....	80
Dr. Rodrigo Vázquez Frías	
<b>Capítulo 14</b>	
MASLD y síndrome metabólico .....	86
Dra. Aleida Bautista Santos	
Dr. Josué Germán Junco Enciso	
<b>Capítulo 15</b>	
Enfermedad hepática metabólica y riesgo de neoplasias digestivas y no digestivas .....	92
Dra. Ilse Yazmin Uriarte Sánchez	
Dra. Eira Cerda Reyes	



<b>Capítulo 16</b>	
Fundamentos del manejo nutricional de la enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet) .....	96
Dra. Mariel Lizzete Belem Reséndiz	
<b>Capítulo 17</b>	
Esteatosis hepática metabólica en población pediátrica: prevalencia, causas y evidencia de tratamiento .....	102
Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo	
<b>Capítulo 18</b>	
Papel del ejercicio en el paciente con esteatosis hepática metabólica (EHMet) .....	108
Dra. Stephany Téllez Jaén	
<b>Capítulo 19</b>	
Obesidad y esteatosis hepática metabólica (EHMet) .....	114
Dra. Beatriz Barranco Fragoso	
<b>Capítulo 20</b>	
MetALD: esteatosis hepática metabólica + consumo de alcohol. ....	124
¿Qué es la enfermedad hepática por daño dual?	
Dr. Nicolás J. Fernández Pérez	
Dra. Sandra P. Nolasco Contreras	
Dr. Isaac D. Barrera Chávez	
<b>Capítulo 21</b>	
MASLD en individuos delgados: ¿por qué sucede y cuáles son sus consideraciones especiales? .....	130
Dr. Jorge Emilio Lira Vera	
Dra. Alejandra Leveque Ozuna	
<b>Capítulo 22</b>	
Cirugía metabólica: ¿tiene algún papel en pacientes con esteatosis hepática metabólica? .....	136
Dr. César Manuel Vargas Sahagún	
Dr. Carlos Zerrweck López	





## Prefacio

**P**ara nadie es nuevo que el síndrome metabólico, junto con las comorbilidades que lo acompañan, se ha convertido en las últimas dos décadas en la principal causa de enfermedades crónicas degenerativas, mortalidad y costos en salud a nivel mundial, con un crecimiento exponencial de casos que rápidamente superan las expectativas más pesimistas.

El hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica (MASLD), antes llamado enfermedad por hígado graso no alcohólico o NAFLD, se considera en la actualidad la manifestación hepática del síndrome metabólico. En los últimos diez años se ha confirmado que esta no es una enfermedad aislada al hígado que pueda resolverse sólo con medicamentos dirigidos a este último, sino que su asociación directa con obesidad, sobrepeso, diabetes *mellitus*, dislipidemias (principalmente hipertrigliceridemia), hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, trastornos alimentarios y neoplasias malignas tanto hepáticas como extrahepáticas es ya innegable, por lo que el abordaje sistémico y multidisciplinario es la única manera adecuada de manejar a estos pacientes con el fin de mejorar su pronóstico y sobrevida.

En el presente manual intentamos abordar todas las aristas que implica este trastorno: desde su muy reciente cambio de nomenclatura y su visión como la nueva pandemia en enfermedades hepáticas, hasta su asociación con nutrición, dislipidemias, cirugía metabólica, diabetes, cirrosis descompensada con sus consecuencias como encefalopatía hepática y perspectivas futuras de tratamiento farmacológico.

Contamos con la colaboración de reconocidos investigadores en todos los campos, buscando no dejar de lado ninguno de los aspectos fundamentales para comprender esta enfermedad, incluyendo su desarrollo pasado, el estado actual del conocimiento y las expectativas en los años por venir.

Esperamos que nuestro texto sea de gran utilidad clínica y académica, en beneficio de nuestros pacientes.

**Dr. Raúl Contreras Omaña**

Investigador en Jefe

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas

(CEIHET), Hidalgo, México





# Capítulo 1

Enfermedad de hígado graso asociada a  
disfunción metabólica (MAFLD):  
la nueva pandemia

# 1. Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD): la nueva pandemia

Dra. Mariana M. Ramírez Mejía<sup>1,2</sup>  
Dra. Jacqueline Córdova Gallardo<sup>1,3</sup>  
Dr. Nahúm Méndez Sánchez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Unidad de Investigación del Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Servicio de Hepatología, Hospital General "Dr. Manuel GEA González"

## Introducción

Por mucho tiempo el término enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) ha sido empleado para describir la presencia de acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) en ausencia de otras causas alternativas de esteatosis hepática, específicamente de la ingesta excesiva de alcohol,<sup>1</sup> la ingesta de medicamentos (corticosteroides, ácido valproico, tamoxifeno, metotrexate y amiodarona), enfermedad celíaca, nutrición parenteral total, inanición, pérdida acelerada de peso, alteraciones en el metabolismo de los lípidos<sup>2</sup> y se asocia otras enfermedades endocrinas como hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, hipogonadismo y síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>3</sup>

En el siglo XIX Thomas Addison, un médico británico, reconocido por describir la enfermedad de las glándulas suprarrenales que lleva su nombre, describió por primera vez cambios histológicos relacionados a esteatosis hepática en pacientes que negaban antecedente de consumo excesivo de alcohol.<sup>4</sup> Posteriormente en 1980 Ludwig y cols. propusieron el término de esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) para describir estos hallazgos.<sup>5</sup> En 1986 Schaner y Thaler propusieron emplear el término NAFLD para describir un estado de esteatosis hepática sin inflamación ni fibrosis.<sup>6</sup> Cabe resaltar que la mayoría de los pacientes con NAFLD y NASH presentaban también enfermedades de origen metabólico, principalmente diabetes *mellitus* y obesidad; sin embargo, la naturaleza de esta asociación se desconocía.<sup>6</sup> A partir de ese momento y hasta hoy día se ha buscado cerrar las brechas en el conocimiento de esta enfermedad. Año con año ha aumentado la cantidad de información disponible sobre la etiología, epidemiología y fisiopatología de la enfermedad y se ha evidenciado su asociación con los componentes del síndrome metabólico, particularmente la resistencia a la insulina.<sup>7</sup>

A principios del siglo XXI las dudas en torno al término NAFLD empezaron a surgir. Debido a que se consideraba que este no

es el término más adecuado para definir la enfermedad. Por un lado, no representa la historia natural ni la fisiopatología de la enfermedad, ya que no se reconocía a la enfermedad como parte de un problema metabólico mayor. A nivel clínico usar esta definición dificulta el diagnóstico de la enfermedad.<sup>8</sup> De acuerdo con las guías desarrolladas por organizaciones internacionales enfocadas en el estudio de las enfermedades hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases* [AASLD], *European Association for the Study of the Liver* [EASL] y Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado [ALEH], entre otras), el diagnóstico de NAFLD se hace descartando cualquier causa de enfermedad hepática; es decir, que NAFLD propiamente es considerada un diagnóstico de exclusión, generando retraso en el diagnóstico de la enfermedad y altos costos para los sistemas de salud.<sup>9,10</sup>

Ante la inminente necesidad de un término más apropiado para esta enfermedad hepática, en el año 2020 mediante un consenso de expertos en el tema, se propuso el término enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) con el propósito de englobar toda la información existente sobre la enfermedad.<sup>2,11</sup> MAFLD es considerado como un término más apropiado, debido a que se ha observado que esta enfermedad es la manifestación hepática de un trastorno metabólico multisistémico, el cual es heterogéneo en sus causas subyacentes, su evolución, así como en su pronóstico.<sup>12</sup> Asimismo, reconoce la complejidad de los mecanismos que conducen al desarrollo de MAFLD y el impacto que los distintos factores de riesgo tienen en la susceptibilidad de las poblaciones y los individuos para el desarrollo de la misma.<sup>13</sup> Para satisfacer todas las necesidades en el área, también se propuso la implementación de nuevos criterios para un diagnóstico positivo de MAFLD. Estos criterios se basan en la evidencia histológica (mediante biopsia hepática), de imagen o



por biomarcadores séricos de esteatosis hepática, junto con la presencia de uno de los siguientes tres criterios: sobrepeso/obesidad, presencia de diabetes *mellitus* de tipo 2, o evidencia de desregulación metabólica. Con la implementación de estos criterios se busca capturar todo el espectro clínico de la enfermedad, desde el paciente con peso normal metabólicamente sano hasta el paciente con obesidad metabólicamente disfuncional.<sup>2,11,14</sup>

## Epidemiología

En los últimos años se ha observado una tendencia al alza de la prevalencia de MAFLD. En 2018 se reportaba una prevalencia global de 25%,<sup>15</sup> para 2019 y 2022 de 29.8%<sup>16</sup> y de 32.4%,<sup>17</sup> respectivamente. Esto ha dado como resultado que la MAFLD se posiciona como la primera causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, afectando de manera aproximada a un cuarto de la población adulta mundial.<sup>17</sup> Este aumento en la prevalencia de la enfermedad se ha visto influenciado por la creciente epidemia de obesidad y diabetes *mellitus*. Se estima que alrededor de 50% de los adultos que padecen sobrepeso y obesidad desarrollan MAFLD. La MAFLD no sólo se ha establecido como una enfermedad de adultos sino también como una enfermedad que afecta a niños y adolescentes. En la población pediátrica en general se ha estimado una prevalencia de MAFLD de 33.7%. En cambio, para los niños que tienen sobrepeso y obesidad es de 44%.<sup>18,19</sup>

Por otro lado, en los individuos con un peso normal, se ha visto que la prevalencia de MAFLD también es alta. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con sobrepeso y obesidad, la prevalencia varía ampliamente dependiendo la población, con un rango de 5-26%. Cabe resaltar que los pacientes con peso normal o un índice de masa corporal (IMC) dentro de rangos normales (18.5-25 kg/m<sup>2</sup>) constituyen 5-50% de los casos totales de MAFLD.<sup>14</sup> Esto sólo confirma la importancia del factor metabólico de la enfermedad, así como la necesidad de criterios diagnósticos que permitan capturar todo el espectro fenotípico de la enfermedad.

Hoy día es ampliamente conocido que la evolución de la historia natural de la enfermedad conduce al desarrollo de fibrosis, cirrosis y en algunos casos carcinoma hepatocelular. Estas etapas avanzadas de la enfermedad se han establecido como las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MAFLD.<sup>20</sup> A pesar de ello, la importancia de un diagnóstico temprano y oportuno de MAFLD no sólo radica en la prevención de las complicaciones a nivel hepático, sino también de todas aquellas que se manifiestan extrahepática-

mente. La enfermedad cardiovascular, la diabetes *mellitus*, la enfermedad renal crónica, el cáncer hepático y extrahepático son algunas de las complicaciones extrahepáticas que pueden desarrollar los pacientes con MAFLD.<sup>21</sup> Cabe resaltar que hasta el día de hoy no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, por ende, la prevención es la mejor herramienta para hacer frente a este problema creciente.

## Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo que se han asociado a MAFLD son la obesidad y la resistencia a la insulina.<sup>7,22</sup> La obesidad es una enfermedad compleja que surge de la interacción de factores ambientales, genéticos, socioeconómicos e internos de cada individuo. Esta enfermedad origina un estado constante de desequilibrio entre la captación y el gasto de energía, lo que da lugar a múltiples alteraciones metabólicas en distintos tejidos, principalmente en el tejido adiposo. La combinación de estas alteraciones junto con la presencia de factores ambientales, como el estilo de vida sedentario y el consumo de dietas con un alto aporte calórico, confiere susceptibilidad para el desarrollo de MAFLD.<sup>23</sup> La resistencia a la insulina (RI) surge como una consecuencia de la obesidad, sus efectos a nivel hepático se caracterizan por favorecer la esteatosis hepática mediante una serie de mecanismos que involucran la movilización de ácidos grasos libres hacia el hígado y el aumento de la *gluconeogénesis* y lipogenesis *de nova*, procesos que conllevan al desarrollo de esteatosis hepática.<sup>24</sup> La RI juega un papel fundamental en la relación que existe entre MAFLD y la diabetes *mellitus*. La diabetes *mellitus* ha sido identificada como un factor crucial para el desarrollo y progresión de MAFLD. Se ha observado que los pacientes con diabetes *mellitus* que tienen > 6 años de evolución, presentan un riesgo dos veces mayor de desarrollar MAFLD con posterior desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>25</sup> Asimismo, el hecho de que ambas enfermedades comportan mecanismos fisiopatológicos genera la mutua exacerbación y agravamiento de estas, dificultando su manejo y generando una mayor susceptibilidad al desarrollo de otras comorbilidades.<sup>26</sup>

La fisiopatología en el desarrollo de la MAFLD es compleja y están involucrados varios factores, entre ellos genéticos, metabólicos y ambientales. Se han descrito múltiples polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo, la progresión y la severidad de la MAFLD, entre ellos el PNPLA3 (rs738409 o T148M), TM6SF2 (rs58542926 G>A), MBOAT7 (rs641738 C>T) y GCKR (rs780094 C>T y rs1260326 C>T). De igual forma se ha descrito un polimorfismo protector, el HSD17B13 (rs72613567), que disminuye la inflamación y la fibrosis.<sup>27</sup>





Sin duda alguna el cambio en la terminología de la enfermedad de hígado graso ha tenido un gran impacto en la comunidad científica y médica de todo el mundo. La aceptación y el uso de MAFLD han sido respaldados por grupos de interés de diversas áreas de especialidad médica de más de 134 países.<sup>28</sup> En los últimos años se han llevado a cabo estudios para medir el impacto del cambio de NAFLD por MAFLD, observándose un efecto benéfico tanto para los médicos tratantes como para los pacientes. No obstante, este cambio ha traído consecuencias significativas en la epidemiología de la enfermedad. Estudios han demostrado que con la implementación de los nuevos criterios diagnósticos los casos de MAFLD son mayores a los reportados bajo el término de NAFLD, lo que supone que los datos de la carga mundial de la enfermedad son aún mayores, convirtiendo a esta enfermedad en un problema de salud pública a nivel mundial. También ha implicado mayores gastos para el sector salud tanto por la propia carga de la enfermedad como por la morbilidad y mortalidad generada por las complicaciones asociadas a ella; además de crear la necesidad de buscar nuevos abordajes terapéuticos que ayuden tanto al tratamiento como a la prevención de la enfermedad.<sup>29</sup>

## Fisiopatología

La fisiopatología de MAFLD es altamente compleja, en un principio se planteó que “*The two hits hypothesis*” explicaba de manera congruente el origen y la progresión de la enfermedad. Exponiendo que el primer “golpe” correspondía a la esteatosis hepática secundaria a un estilo de vida sedentario, una dieta alta en grasas, la obesidad y la RI. El segundo “golpe” ocurre una vez que el hígado está sensibilizado, activando vías proinflamatorias y cascadas de señalización de fibrosis, lo que favorece la progresión de MAFLD.<sup>30</sup> No obstante, conforme surgía más evidencia de la fisiopatología, se observó que esta teoría era obsoleta. En años más recientes, se desarrolló “*The multiple parallel-hit*”, una hipótesis que postula que múltiples factores actúan de manera paralela y sinérgica en el desarrollo y la progresión de MAFLD.<sup>31</sup>

Los factores involucrados en el desarrollo de MAFLD son múltiples y diversos. Se ha evidenciado que la disfunción del tejido adiposo tiene un papel fundamental en la fisiopatología de MAFLD. En condiciones fisiológicas, la insulina es la encargada de inhibir la lipólisis y gluconeogénesis en el tejido adiposo cuando hay niveles elevados de glucosa en la sangre. Sin embargo, en un estado de obesidad, el desarrollo de resistencia a la insulina trae consigo la afectación de la inhibición de la lipólisis. Esto genera un aumento de los AGL circulantes y, por ende, más RI. El exceso

de AGL es movilizado desmesuradamente hacia el hígado.<sup>32</sup> No obstante, la disfunción del tejido adiposo también afecta la producción de las adipocinas (adiponectina y leptina) y favorece la producción y liberación de citocinas y quimioquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y MCP-1) que causan una mayor RI.<sup>33</sup>

En el hígado, el acúmulo excesivo de AGL promueve la gluconeogénesis y la lipogénesis *de novo* y de igual manera funge como el principal desencadenante de la lipotoxicidad. La lipotoxicidad provoca alteraciones en la lipólisis de gotas lipídicas, ocasionando una mayor acumulación de gotas lipídicas intrahepáticas (esteatosis). La eliminación errada del exceso de AGL por parte de los hepatocitos conduce a la lipooptosis, proceso activo y característico de la esteatohepatitis.<sup>34</sup> El conjunto de estas alteraciones desencadenan estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo, activación de las células de Kupffer, disfunción mitocondrial y alteración de la cadena de transporte de electrones, generando una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno que favorecen un ambiente proinflamatorio.<sup>35</sup>

En años recientes se ha estudiado cómo influye la microbiota intestinal en el desarrollo de MAFLD mediante el eje intestino-hígado. La disbiosis intestinal provocada por el consumo de dietas altas en grasa, el daño de la barrera epitelial intestinal que propicia el aumento de la permeabilidad intestinal que a su vez facilita el paso de moléculas tóxicas y proinflamatorias hacia la circulación hepática, se han propuesto como los principales mecanismos que propician el desarrollo y agravamiento de MAFLD.<sup>36,37</sup>

## Diagnóstico

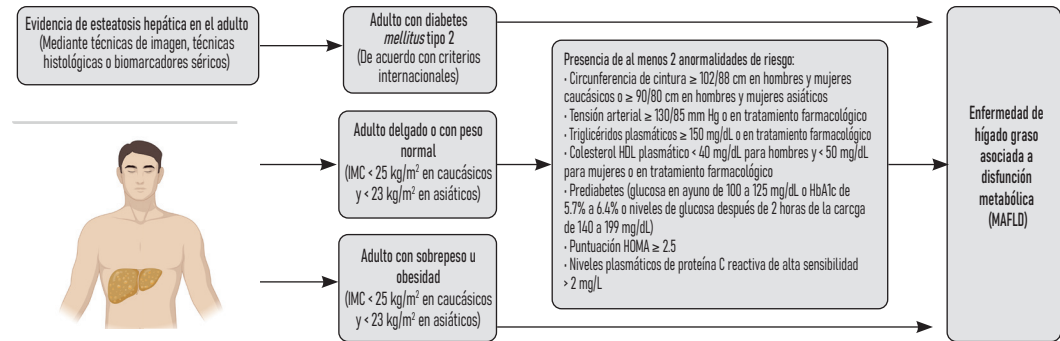
Como ya se mencionó al principio de este capítulo, hasta hoy día el diagnóstico de MAFLD era considerado como un diagnóstico de exclusión. No obstante, el cambio por MAFLD trajo consigo una nueva forma de hacer el diagnóstico de esta enfermedad. Los nuevos criterios diagnósticos propuestos se basan en la detección de esteatosis hepática mediante técnicas histológicas, de imagen o mediante biomarcadores séricos junto con la presencia de alguno de los siguientes criterios: diagnóstico de obesidad o sobrepeso, diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 o bien, evidencia de disregulación metabólica (figura 1).<sup>2,11</sup>

## Marcadores no invasivos de fibrosis

La historia natural de MAFLD eventualmente progresa al desarrollo de fibrosis, cirrosis y en algunos casos carcinoma hepatocelular. La fibrosis hepática impacta severamente en la mortalidad y



**Figura 1.** Criterios diagnósticos de enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD)



En el 2020 mediante un consenso de expertos se propusieron nuevos criterios diagnósticos para MAFLD, con el propósito de facilitar su diagnóstico y capturar todo el espectro clínico de la enfermedad, sin importar su índice de masa corporal (IMC).

MAFLD: Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD); HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; IMC: Índice de masa corporal.

morbilidad de los pacientes con MAFLD, motivo por el cual la detección oportuna y temprana de este estadio es fundamental en el manejo de los pacientes con MAFLD.<sup>38</sup> Durante mucho tiempo la biopsia hepática ha permanecido como el estándar de oro para el diagnóstico de la fibrosis hepática; sin embargo, este abordaje ha presentado diversas limitaciones, lo que ha propiciado la búsqueda de métodos no invasivos para el asesoramiento de la fibrosis hepática.<sup>39</sup>

Recientemente se han investigado características clínicas, biológicas y de imagen que permitan estimar el grado de fibrosis en los pacientes.<sup>40</sup> Los biomarcadores no invasivos se pueden dividir en dos categorías: los biomarcadores séricos y los biomarcadores de imagen. Dentro de los biomarcadores séricos se destaca el uso de APRI, FIB-4, NAFLD fibrosis *score*, FibroTest, ELF *score*, entre otros.<sup>41</sup> Sin embargo, uno de los biomarcadores más utilizado a nivel global es la elastografía hepática, un biomarcador de imagen que estima el grado de fibrosis hepática mediante la medición de la rigidez del hígado. Existen diferentes modalidades de elastografía: la elastográfica mediada por vibración conocida comercialmente como FibroScan, así como la elastografía hepática basada en resonancia magnética.<sup>42</sup>

En el algoritmo diagnóstico de la figura 2 se engloban todos los componentes que deben ser considerados durante el abordaje del paciente con hígado graso, así como el uso de herramientas que permiten la identificación de los pacientes con riesgo alto de desarrollar complicaciones (fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular) y comorbilidades asociadas (diabetes *mellitus*, obesidad, enfermedad cardiovascular,

etcétera) para brindar de manera oportuna el manejo adecuado y para mantener una vigilancia estrecha de cada paciente con MAFLD.

## Tratamiento y seguimiento

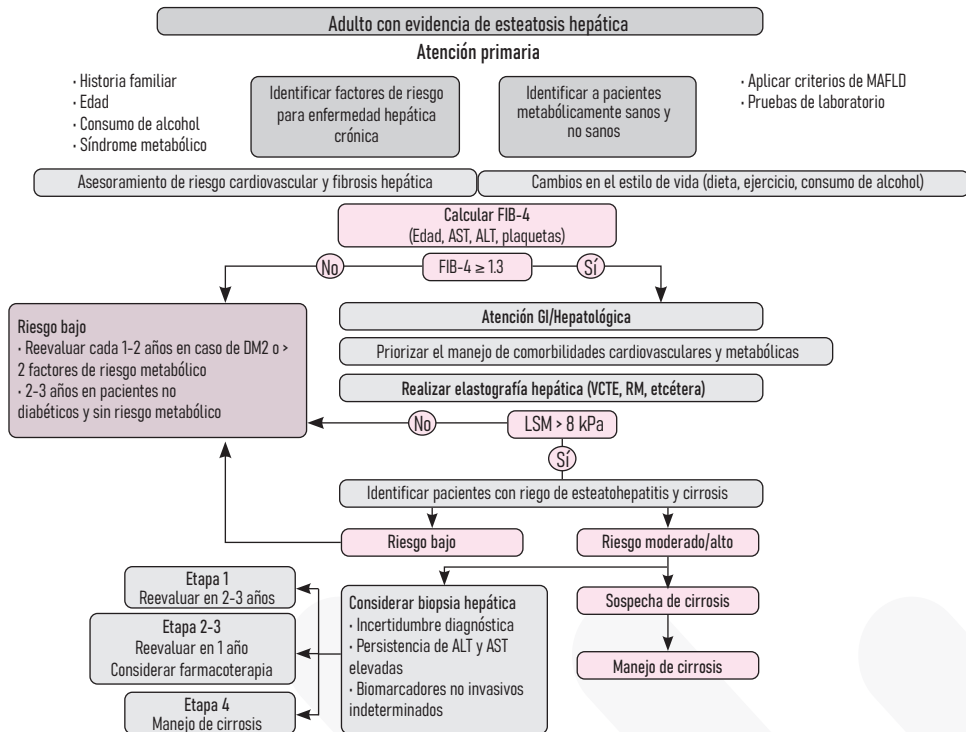
### 1. Cambios en el estilo de vida

La promoción de estilos de vida saludables caracterizados por la ingesta de dietas saludables y equilibradas, baja en carbohidratos y grasas, por lo que principalmente se recomienda la dieta mediterránea con la disminución de la ingesta calórica de 500-1,000 kcal al día; de igual forma se ha demostrado el papel benéfico de la ingesta de 2-3 tazas de café al día, en conjunto con la realización de actividad física de por lo menos 150 minutos por semana. Esto ha permanecido como una de las medidas terapéuticas esenciales para MAFLD, con pérdida de peso recomendada de 3-10% del peso corporal dependiendo del estadio de la enfermedad,<sup>13</sup> debido principalmente al efecto que tienen en la pérdida de peso y la movilización de la grasa hepática.

### 2. Cirugía bariátrica

Como se ha mencionado antes, la pérdida de 5-10% del peso corporal total es fundamental en el manejo de los pacientes con MAFLD.<sup>43</sup> La cirugía bariátrica se ha posicionado como el método más efectivo para lograr y mantener esta pérdida de peso a largo plazo. De manera adicional, se ha asociado con la mejoría del daño hepático, reducción de la fibrosis y remisión histológica de la esteatohepatitis, además de que tiene efecto benéfico sobre

**Figura 2.** Algoritmo para la atención del paciente con hígado graso



El abordaje del paciente con hígado graso inicia desde la atención primaria con la adecuada identificación de los factores de riesgo para la enfermedad hepática crónica y continúa hasta la atención por el médico especialista en el área, no dejando a un lado la atención oportuna de las comorbilidades asociadas, así como las medidas terapéuticas y preventivas de la enfermedad.

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; MAFLD: Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica; GI: Gastrointestinal; LSM: Liver stiffness measurement; VCTE: Vibration-controlled transient elastography; RM: Resonancia magnética.

la glicemia, la sensibilidad de la insulina y el metabolismo. No obstante, sólo debe realizarse en pacientes que cumplan con los criterios electivos para la realización de dicha cirugía.<sup>44</sup>

### 3. Tratamiento farmacológico

A pesar de que en los últimos años se han estudiado nuevos abordajes terapéuticos para MAFLD, hoy día son pocos los tratamientos farmacológicos aprobados para la enfermedad, entre ellos la pioglitazona 30-45 mg/día (para pacientes diabéticos), la vitamina E 800UI/día (para pacientes con NASH comprobada histológicamente no diabéticos evaluando riesgo-beneficio de su uso) y la semaglutida (para pacientes

diabéticos/obesos).<sup>3</sup> No obstante, múltiples organizaciones enfocadas en el estudio de las enfermedades hepáticas han recomendado diferentes fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de MAFLD.<sup>29</sup>

El uso de diversas familias de fármacos ha sido recomendado para el tratamiento de MAFLD, dentro de estos se destacan: los inhibidores de DDP4, agonistas pan-PPAR, agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT2 e incretinas, por mencionar algunos. No obstante, el uso de estos fármacos deberá basarse en las características individuales de cada paciente.<sup>34</sup>

De acuerdo con la AASLD, se recomienda el uso de pioglitazona y agonistas de GLP-1 en pacientes que tengan diagnóstico de



diabetes *mellitus* tipo 2 y MAFLD, debido a que tienen efectos en la sensibilización de la insulina y la pérdida de peso. Para el control crónico del peso en pacientes con un IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> y MAFLD, se recomienda el uso de semaglutida o liraglutida. Por último, la vitamina E tiene una función antioxidante lo que ha permitido que se posiciona como una buena opción en el tratamiento de la esteatohepatitis en pacientes no diabéticos.<sup>10</sup>

#### 4. Nuevos abordajes terapéuticos

MAFLD es una enfermedad altamente compleja a nivel clínico y fisiopatológico, por este motivo el tratamiento ideal debe satisfacer y tener efectos benéficos en distintos ámbitos, incluyendo la pérdida de peso, el sistema cardiovascular, la glucorregulación, la regulación de los lípidos y la propia enfermedad hepática. El abordaje multidisciplinario es esencial para el adecuado manejo de los pacientes con MAFLD.<sup>45</sup> La investigación sobre los beneficios que pueden tener otros fármacos en la enfermedad está a la orden del día. Los agonistas del receptor X fersenoide, el ácido obeticólico, los agonistas del receptor de proliferación del peroxisoma activado (PPRA), y los inhibidores de la lipogénesis *de novo*, el factor de crecimiento de fibroblastos 19 y 21 son algunos de los nuevos abordajes que se han planteado.<sup>29</sup>

#### Puntos para recordar

- La enfermedad por hígado graso metabólico es una enfermedad multisistémica compleja con manifestaciones hepáticas y extrahepáticas.
- La obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo asociados a MAFLD.
- En pacientes con marcadores no invasivos de fibrosis serológicos en rangos indeterminados se recomienda la realización de elastografía por imagen para la estratificación más precisa del paciente.
- En pacientes con MAFLD se recomienda evitar el consumo de alcohol puesto que se conoce que ambos factores pueden acelerar la progresión de la enfermedad.
- El tratamiento debe ser individualizado según las comorbilidades de cada paciente, pero se basa en cambios en estilo de vida que implica modificaciones en la dieta y la realización de actividad, se puede recomendar el consumo de café (2-3 tazas al día) y el manejo con pioglitazona, vitamina E, GLP1 o SGLT2 de acuerdo con las condiciones clínicas de cada paciente.

#### Preguntas

1. ¿Cuál es el propósito de renombrar la enfermedad de hígado graso?

2. ¿Qué impacto se espera tener con el renombramiento de la enfermedad de hígado graso?

3. Siendo alta la prevalencia del polimorfismo PNPLA3 en la población mexicana, ¿qué impacto tendrá esto en el desarrollo y la progresión de MAFLD en nuestros pacientes?

4. Con el aumento progresivo de la prevalencia de obesidad en la población adulta e infantil, ¿qué medidas deben tomarse para prevenir el desarrollo de cirrosis por hígado graso en la población?

#### Referencias bibliográficas

1. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2012; 1 (4): 99-103.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209.
3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, *et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1797-1835.
4. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, *et al.* History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (16).
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434-438.
6. Baratta F, Ferro D, Pastori D, *et al.* Open Issues in the Transition from NAFLD to MAFLD: The Experience of the Plinio Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (17).
7. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, *et al.* Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (8).
8. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis* 2005; 23 (1): 72-82.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1388-1402.
10. 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; 28 (5): 528-562.
11. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1999-2014.e1.
12. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (7): 387-388.



13. Méndez-Sánchez N, Díaz-Orozco LE. Editorial: International Consensus Recommendations to Replace the Terminology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit* 2021; 27: e933860.
14. Eslam M, El-Serag HB, Francque S, *et al.* Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19 (10): 638-651.
15. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, *et al.* Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69 (6): 2672-2682.
16. Le MH, Yeo YH, Li X, *et al.* 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (12): 2809-2817.e28.
17. Riazi K, Azhari H, Charette JH, *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (9): 851-861.
18. Le Garf S, Nègre V, Anty R, *et al.* Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines* 2021; 9 (12).
19. Liu J, Mu C, Li K, *et al.* Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Public Health* 2021; 66: 1604371.
20. Grabherr F, Grandner C, Effenberger M, *et al.* MAFLD: what 2 years of the redefinition of fatty liver disease has taught us. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13: 20420188221139101.
21. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, *et al.* MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 20420188221145549.
22. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, *et al.* The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48 (11-12): 1260-1270.
23. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (21).
24. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (2).
25. Teng PC, Huang DQ, Lin TY, *et al.* Diabetes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver* 2023; 17 (1): 24-33.
26. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep* 2020; 20 (11): 59.
27. Sulaiman SA, Dorairaj V, Adrus MNH. Genetic Polymorphisms and Diversity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Mini Review. *Biomedicines* 2022; 11 (1).
28. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, *et al.* Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (5): 388-390.
29. Méndez-Sánchez N, Pal SC, Córdova-Gallardo J. How far are we from an approved drug for nonalcoholic steatohepatitis? *Expert Opin Pharmacother* 2023: 1-18.
30. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114 (4): 842-845.
31. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65 (8): 1038-1048.
32. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (6): 1875-1887.
33. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22 (1): 23-37.
34. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules* 2022; 12 (6).
35. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, *et al.* New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (7).
36. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76 (8): 1541-1558.
37. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab* 2022; 34 (11): 1700-1718.
38. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, *et al.* Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis* 2021; 13 (1): e1499.
39. Kaur N, Goyal G, Garg R, *et al.* Potential role of noninvasive biomarkers during liver fibrosis. *World J Hepatol* 2021; 13 (12): 1919-1935.
40. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (4): 361-374.
41. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007; 381 (2): 107-113.
42. Zhang YN, Fowler KJ, Ozturk A, *et al.* Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2020; 51 (1): 25-42.
43. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric Surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (2): 408-422.
44. Xia Y, Ren M, Yang J, *et al.* Gut microbiome and microbial metabolites in NAFLD and after bariatric surgery: Correlation and causality. *Front Microbiol* 2022; 13: 1003755.
45. Filipovic B, Lukic S, Mijac D, *et al.* The New Therapeutic Approaches in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (24).





## Capítulo 2

Perspectivas a futuro en MASLD:  
¿qué sucederá en los próximos años  
con el impacto de la enfermedad?

## 2. Perspectivas a futuro en MASLD: ¿qué sucederá en los próximos años con el impacto de la enfermedad?

Dra. Mónica del Rocío Reyes Bastidas

Hospital Ángeles Culiacán y General Regional No. 1 IMSS

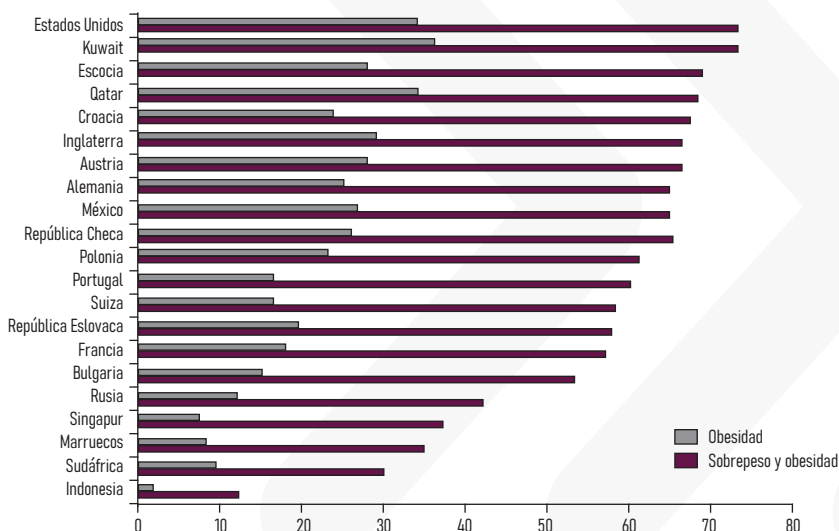
En el año 2020, un panel internacional de expertos de 22 países propusieron la nueva nomenclatura de MAFLD (enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica).<sup>1</sup> Este término enfatiza la importancia de la disfunción metabólica que puede observarse en las nuevas definiciones de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 o por lo menos dos factores de riesgo metabólico independientes de la etiología y comorbilidades como alcoholismo y hepatitis viral. Sin embargo, esto generó preocupación en cuanto a la progresión de la enfermedad hepática y a la estigmatización del término grasa. Recientemente, existe una nueva nomenclatura: SLD (enfermedad hepática esteatósica) que sustituye tanto el término de NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) como el de MAFLD.<sup>2,3</sup>

SLD separa a los pacientes en MASLD (enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica) si reúnen factores de riesgo cardiometabólicos y MetALD para aquellos que tienen MASLD y un consumo moderado de alcohol (> 140-350 g de alcohol en mujeres y > 210-420 g en hombres). MASLD también considera la progresión hepática con el término MASH (esteatohepatitis asociada al metabolismo).

Con una prevalencia en aumento, 38% en años recientes, MASLD se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático (figuras 1 y 2).<sup>4,5</sup>

De hecho, la prevalencia global de MASLD en población general aumentó de 25% en el periodo de 1990 a 2006 a 38% de 2016

**Figura 1.** Países con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en el mundo, en los que se espera que el hígado grasoso se convierta en un mayor problema de salud mundial a futuro



Fuente: Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective. *Jour Hepatol* 2019; 70: 531-544.



a 2019. Su prevalencia se ha estimado en 31% en América del Norte y Australia, 44% en Latinoamérica, 25% en el Oeste de Europa, 37% en el Medio Este y Norte de África, 34% en el Sur de Asia, 33% en el Sudeste de Asia y 28% en otros países.<sup>6</sup>

Esta prevalencia está aumentando en paralelo con la obesidad. De entre los grupos de riesgo metabólicos, la prevalencia de MASLD es aún mayor con < 70% de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y 90% en pacientes con obesidad mórbida que se someten a cirugía bariátrica.<sup>7</sup>

Ya se han observado cambios en la nomenclatura de esta enfermedad. Actualmente, 13% de los niños y adolescentes están afectados por MASLD. Esto es preocupante y se convertirá en una mayor prevalencia en la edad adulta.<sup>8</sup>

La transición en la terminología ha ayudado a que se diagnostiquen cada vez más pacientes y a que se alerten tanto a médicos como a pacientes.<sup>8</sup>

Se espera que impacte de modo positivo en la práctica clínica, sobre todo en el diagnóstico, tratamiento no farmacológico y en la detección de candidatos potenciales a tratamiento. También se espera que con los nuevos subtipos de SLD se identifique a más personas en riesgo no sólo de enfermedad hepática, sino extrahepática.

La nueva terminología también documenta la cantidad de

alcohol y con esto permite el desarrollo de estrategias para elegir un tratamiento adecuado y ayuda a comprender la influencia que puede tener el consumo de alcohol en la progresión de la enfermedad.<sup>9</sup>

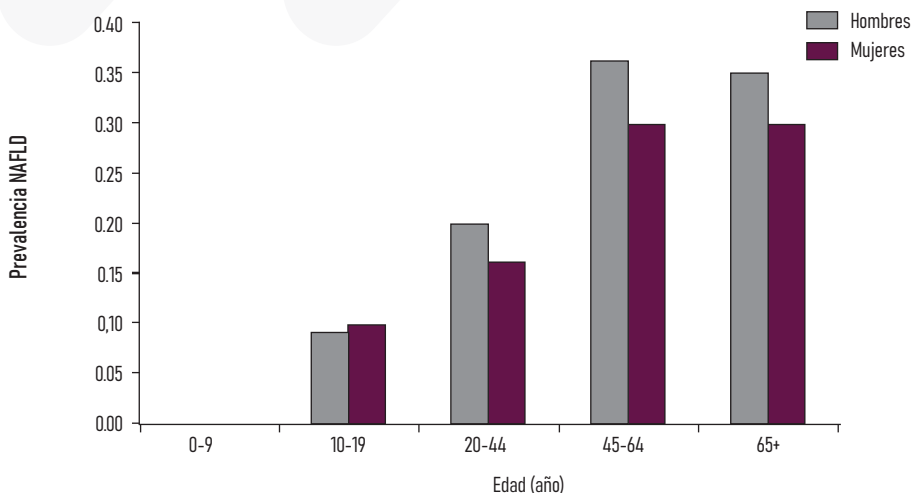
### Puntos para recordar

- Existe una nueva nomenclatura: enfermedad esteatósica hepática.
- MASLD es causa principal de enfermedad hepática crónica en el mundo, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático.
- La prevalencia de MASLD va en aumento.
- Es preocupante la prevalencia de MASLD en niños y adolescentes y esto repercutirá seguramente en el grupo de adultos en un futuro.
- Se espera que la nueva terminología ayude a diagnosticar mejor y tratar a los pacientes con esta enfermedad.

### Preguntas

1. ¿Considera que la prevalencia de MASLD va en aumento o descenso?
2. ¿Cuál es la causa más común de enfermedad hepática crónica hoy día?
3. ¿Cuál es la nueva nomenclatura de enfermedad esteatósica hepática?

Figura 2. Prevalencia actual de hígado graso por grupos de edad en hombres y mujeres



Fuente: Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective. *Jour Hepatol* 2019; 70: 531-544.





## Referencias bibliográficas

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023. Doi: 10.1097/HEP.000000000000520.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023. Doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77: 1335-1347.
5. Alqahtani SA, Chan WK, Yu ML. Hepatic outcomes of nonalcoholic fatty liver disease including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2023; 27: 211-223.
6. Allen AM, Lazarus JV, Younossi ZM. Healthcare and socioeconomic costs of NAFLD: A global framework to navigate the uncertainties. *J Hepatol* 2023; 79: 209-217.
7. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, *et al.* Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2019; 43: 283-289.
8. Sweeny KF, Lee CK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2021; 17: 579-587.
9. Younossi ZM, Ong JP, Takahashi H, *et al.* A global survey of physicians knowledge about nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:e1456-e1468.





## Capítulo 3

Aspectos moleculares en hígado graso

### 3. Aspectos moleculares en hígado graso

Dr. Raúl Contreras Omaña

Investigador en Jefe, Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET),

Hidalgo, México

#### Metabolismo hepático de los lípidos

Desde hace décadas, es bien sabido que el hígado juega un papel fundamental en el metabolismo de los lípidos, siendo el principal encargado de la síntesis de ácidos grasos y su circulación a través de la formación de lipoproteínas. Al enfocarnos en ácidos grasos y triacilgliceroles, sabemos que los primeros son la forma de energía más comúnmente almacenada, mientras que los segundos son la forma no tóxica más común de ácidos grasos. Estos pueden originarse a través de cuatro fuentes principales:

1. Lipogénesis *de novo*.
2. Reservas citoplasmáticas de triacilgliceroles.
3. Ácidos grasos derivados de remanentes de lipoproteínas captados por el hígado.
4. Ácidos grasos no esterificados (NEFA) liberados por el tejido adiposo.<sup>1</sup>

El metabolismo hepático de los lípidos está regulado por una combinación de captura y liberación de ácidos grasos, la lipogénesis *de novo* y el empleo de las grasas a través de la  $\beta$ -oxidación. Cuando el equilibrio entre estas tres vías se ve alterado, el acúmulo hepático de lípidos se presenta, y si continúa a largo plazo, se activan vías inflamatorias y fibrogénicas que eventualmente progresan a enfermedad hepática avanzada.<sup>2</sup> Mientras los NEFA no se acumulan fácilmente dentro del hepatocito, los triacilgliceroles sí lo hacen, a menos que sean exportados como constituyentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Así, el contenido de triacilgliceroles dentro del hígado está regulado por moléculas que facilitan la captura y síntesis de ácidos grasos por el hepatocito, así como de su oxidación y exportación.<sup>1</sup>

En general, los NEFA provienen de la hidrólisis de lípidos complejos por las lipasas digestivas, o de la hidrólisis de CoA de ácidos grasos por tioesterasas. El hígado captará los NEFA dependiendo de su concentración en la circulación a través de transportadores como la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP) o la translocasa de ácidos grasos (FAT). Una vez en el hepatocito, pasarán a los compartimentos intracelulares para su metabolismo, o directamente al núcleo donde interactúan con factores de transcripción.<sup>1</sup> Todo esto con la finalidad de mantener los niveles intracelulares de NEFA y de CoA de ácidos grasos lo más bajos que sea posible.

Otro de los transportadores implicados en este proceso es la proteína ligadora de ácidos grasos tipo 1 (FABP1), antes llamada FABP hepática ya que se expresa casi exclusivamente en el hígado. Su papel es transportar ácidos grasos entre los diversos organelos celulares y unirse a los ácidos grasos libres citotóxicos para facilitar su oxidación e incorporación en triglicéridos. Estudios en los que se bloquea la actividad de FABP<sup>1</sup> mediante adenovirus demuestran que sucede una mayor protección contra hipertrigliceridemia, esteatosis e inflamación hepática inducida por la dieta.<sup>2</sup>

El flujo lipogénico desde y hacia el hepatocito está íntimamente ligado a las condiciones hormonales y nutricionales del individuo. Las dietas altas en carbohidratos inducen la lipogénesis *de novo*, mientras que el ayuno o la alimentación a base de grasas la inhiben; esto dependiente de las concentraciones séricas de insulina y de la sensibilidad tisular a la misma. Dos son los sitios principales de producción de ácidos grasos en el organismo: el hígado y el tejido adiposo. Mientras que los ácidos grasos sintetizados en el hígado son mayormente exportados mediante la producción de lipoproteínas y, por tanto, proveen una fuente de energía junto con componentes importantes para la formación de membranas celulares, la síntesis *de novo* de ácidos grasos en el tejido adiposo contribuye directamente al acúmulo de grasa *in situ*, para almacenamiento de energía a largo plazo.<sup>1</sup> Dicha síntesis *de novo* se encuentra fundamentalmente regulada por dos factores de transcripción: la proteína ligadora de elementos reguladores de esteroides tipo 1c (SREBP1c) y la proteína ligadora de elementos reguladores de carbohidratos (ChREBP). Una sobreexpresión hepática en cualquiera de estos dos transportadores resulta en activación excesiva de enzimas clave en la lipogénesis *de novo*, lo que resulta en acumulación masiva de lípidos en el hepatocito.<sup>3</sup> La proteína CD36 también ha mostrado tener un papel determinante en la regulación de los niveles intrahepáticos de lípidos, y sus niveles aumentan en respuesta a una dieta de alto contenido en grasas, lo que se asocia con altos niveles intrahepáticos de lípidos.<sup>2</sup>



La síntesis de ácidos grasos está regulada por la actividad de la sintetasa de ácidos grasos (FAS), la que se expresa ampliamente en hígado y tejido adiposo, y los principales reguladores hormonales de su actividad son insulina y glucagón. Así, mientras que la insulina y sus substratos (citrato, isocitrato) activan a la enzima y promueven la formación y acúmulo de ácidos grasos, el glucagón y las catecolaminas inhiben su actividad. Además, FAS también se ve regulada por la concentración intracelular de ácidos grasos (a mayor acúmulo intracelular, menor actividad).<sup>1</sup>

Como se mencionó previamente, el hígado preferentemente utiliza los ácidos grasos para esterificarlos en fosfolípidos o en partículas de lipoproteínas de pre-alta densidad. Sin embargo, cuando las concentraciones de NEFA son excesivas y la producción de fosfolípidos se satura, el hepatocito comienza a sintetizar activamente triacilglicérolos que se acumulan y oxidan por las mitocondrias y los peroxisomas, pudiendo provocar daño celular.<sup>1</sup>

Por otro lado, los ácidos grasos de cadena muy larga son metabolizados también por el sistema de  $\omega$ -oxidación del citocromo P450 CYP4A, para convertirlos en ácidos dicarboxílicos y posteriormente hidroxilarlos. El proceso de  $\Omega$ -hidroxilación es seguido por una oxidación en el citoplasma, y posteriormente una  $\beta$ -oxidación por los peroxisomas para convertirlos en ácidos grasos. Estos últimos pueden pasar entonces al metabolismo mitocondrial para su oxidación final.<sup>1</sup>

Finalmente, en condiciones excesivas de ácidos grasos, el hígado produce grandes cantidades de cuerpos cetónicos (acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato), en un proceso conocido como cetogénesis. Este proceso, junto con la biosíntesis de colesterol, está regulado por la enzima mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa.<sup>1</sup> Sin embargo, dicha sobrecarga de ácidos grasos con excesiva oxidación de los mismos genera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que desemboca en daño hepático por oxidación, inflamación y progresión a esteatohepatitis y fibrosis.<sup>2</sup>

Una de las enzimas más involucradas en la entrada de ácidos grasos hacia la mitocondria para permitir su oxidación es la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), situada en la membrana externa de dicho organelo; y su principal regulador es el receptor activado para la proliferación de peroxisomas- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), cuya activación induce la transcripción de genes relacionados con dicha oxidación tanto en la mitocondria como en los peroxisomas y en la familia del citocromo P4A. La ausencia o baja actividad de PPAR $\alpha$  se asocia con marcada

esteatosis hepática, inflamación y reducción en los niveles de CPT1, sobre todo en obesidad inducida por la dieta.<sup>4</sup>

Además de la oxidación, el segundo destino final de los ácidos grasos tras su metabolismo hepático es la exportación en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los componentes clave en este proceso son la apolipoproteína B100 (apoB100) y la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTTP). Las VLDL son formadas en el retículo endoplásmico del hepatocito, donde MTTP cataliza la lipidación de apoB100. Posteriormente, las partículas de VLDL son transferidas al aparato de Golgi, donde maduran y luego son secretadas a la circulación a través de mecanismos regulados por apoB100. Una exposición moderada a los ácidos grasos incrementa la secreción de apoB100; sin embargo, el acúmulo excesivo de los mismos provoca estrés oxidativo del retículo endoplásmico, lo que inhibe la secreción de apoB100 y aumenta el acúmulo hepático de lípidos.<sup>5</sup> Los niveles bajos de apoB100 se traducen en pobre secreción de VLDL, menor transporte extrahepático de lípidos y mayores niveles de esteatosis. Todo esto sucede cuando la exposición hepática a lípidos se ve incrementada, principalmente a través de la dieta.<sup>6</sup> Mucho de lo arriba dicho se resume en la figura 1.

## Impacto molecular de la resistencia a la insulina en hígado graso

A la fecha, aún no se conocen por completo las vías que expliquen cómo la enfermedad hepática esteatótica y la diabetes tipo 2 progresan desde una resistencia a la insulina a nivel hepático hasta la resistencia a la insulina sistémica. Para explicar esto existen dos teorías: una de ellas sugiere que las alteraciones en el metabolismo hepático de los lípidos impacta de manera directa en las vías de señalización de la insulina, llevando a secreción alterada de esta última y, con ello, a un metabolismo anormal de la glucosa que lleva a diabetes tipo 2 (diabetes hepatógena);<sup>7</sup> la segunda considera que es inicialmente la resistencia sistémica a la insulina y la disminución en la secreción de insulina la que aumenta de manera significativa la lipólisis, aumentando el acúmulo hepático y llevando finalmente a desarrollar hígado graso, lo que además se asocia con señalización inadecuada de la insulina en los adipocitos, con mayor lipólisis y liberación de lípidos hacia el hígado.<sup>8</sup>

## Puntos para recordar

- El hígado es el principal órgano involucrado en el metabolismo de los lípidos, principalmente de los ácidos grasos derivados de los triglicéridos de la dieta.



**Figura 1.** En hígado graso, la captura de ácidos grasos y la lipogénesis *de novo* se ven marcadamente incrementadas (flechas verdes), mientras que la exportación de VLDL y su oxidación por mitocondrias y peroxisomas se encuentran disminuidas (flechas rojas)

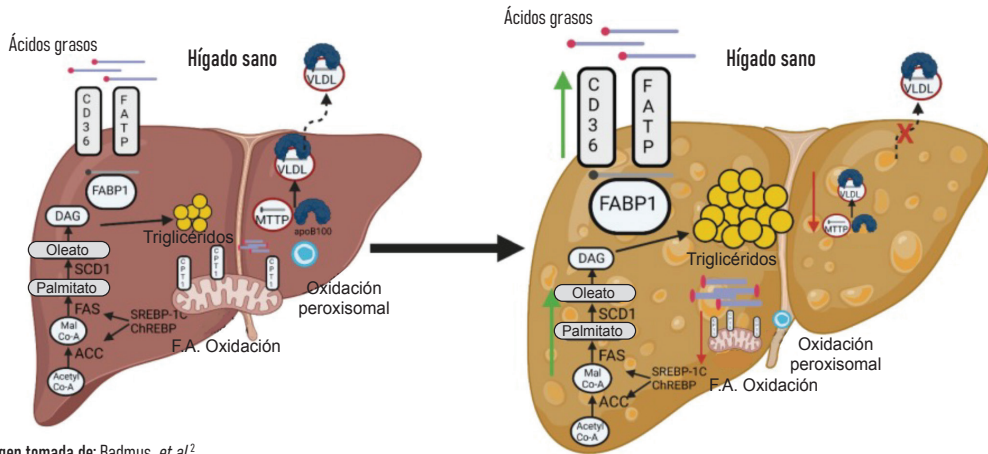


Imagen tomada de: Badmus, *et al.*<sup>2</sup>

- Las principales vías de aumento en el contenido intrahepático de los lípidos son la lipogénesis *de novo* y la captura de ácidos grasos provenientes de la circulación portal desde el intestino.
- Las principales vías hepáticas de eliminación de los lípidos son la oxidación (principalmente por las mitocondrias y los peroxisomas a través de PPARα) y la secreción en forma de VLDL a través de apoB100.
- El aumento en la exposición hepática a los lípidos provenientes de la dieta provoca importantes alteraciones en todas estas vías, con consecuente desarrollo de esteatosis, oxidación e inflamación.
- La relación entre esteatosis hepática y resistencia a la insulina es cíclica, influyendo una en la otra tanto a nivel local como a nivel sistémico en el desarrollo de diabetes tipo 2.

**Preguntas**

1. ¿Cuáles son las dos principales vías de acúmulo hepático de lípidos?
2. ¿Cuál es la principal enzima encargada de estimular la oxidación de los lípidos por las mitocondrias y los peroxisomas?
3. ¿Cuál es la apolipoproteína encargada de convertir ácidos grasos en VLDL dentro del hígado para su posterior secreción a la circulación?

**Referencias bibliográficas**

1. Nguyen P, Leray V, Diez M, *et al.* Liver lipid metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2008; 92: 272-283.
2. Badmus O, Hillhouse S, Anderson C, *et al.* Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways. *Clinical Science* 2022; 136: 1347-1366.
3. Knebel B, Haas J, Hartwig S, *et al.* Liver-specific expression of transcriptionally active SREBP-1c is associated with fatty liver and increased visceral fat mass. *PLoS ONE* 2012; 7: e31812.
4. Stec D, Gordon D, Hipp J, *et al.* Loss of hepatic PPARα promotes inflammation and serum hyperlipidemia in diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019; 317: R733-R745.
5. Hinds T, Creeden J, Gordon D, *et al.* Bilirubin nanoparticles reduce diet-induced hepatic steatosis, improve fat utilization, and increase plasma beta-hydroxybutyrate. *Front Pharmacol* 2020; 11: 594574.
6. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, *et al.* Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898-904.
7. Savage D, Petersen K, Shulman G. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007; 87: 507-520.
8. Smith G, Shankaran M, Yoshino M, *et al.* Insulin resistance drives *de novo* lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2020; 130: 1453-1460.





## Capítulo 4

Enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD) y su asociación con el riesgo cardiovascular

## 4. Enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD) y su asociación con el riesgo cardiovascular

Dra. Arely Gayosso Godínez

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo

Dr. Raúl Contreras Omaña

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Hidalgo

### Introducción

El hígado es el principal órgano encargado del metabolismo de la glucosa y lípidos; cuando la síntesis y/o absorción de ácidos grasos hepáticos supera la capacidad oxidativa del hígado o su capacidad de exportación, las gotas de lípidos son acumuladas dentro del parénquima hepático,<sup>1</sup> ocasionando la enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés), siendo este el más reciente término para hígado graso asociado a síndrome metabólico y quedando retirado el término NAFLD.<sup>2,3</sup> MASLD se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado, además de afectar órganos y sistemas extrahepáticos como el corazón y el sistema vascular;<sup>2,4,5</sup> también se asocia con comorbilidades metabólicas como obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad vascular cerebral (EVC).<sup>1,4</sup> Puede ser diagnosticado en pacientes con esteatosis hepática detectada por métodos de imagen, biomarcadores sanguíneos, histología hepática, pacientes con sobrepeso u obesidad que cursen con DMT2 o al menos dos factores de riesgo metabólicos.<sup>2,6</sup>

Esta condición afecta a más de 30% de la población adulta en todo el mundo, predominando en pacientes hispanos y dentro de estos en pacientes mexicanos; de 2016 a 2018 la prevalencia en México se encontró entre las más altas con 31%.<sup>7</sup>

En un estudio de cohorte observacional retrospectivo que incluyó a 41,005 pacientes con MASLD, de los cuales 15,758 eran hombres y 25,247 mujeres, se encontró que la hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente (68%), seguida de diabetes *mellitus* (62%), obesidad (40%), dislipidemia (37%), tabaquismo (30%) e insuficiencia renal (27%).<sup>1</sup>

### Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo; según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 representaron 31% de todas las muertes mundiales. Aproximadamente 40-45% de las defunciones en MASLD son debido a enfermedades cardíacas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares importantes como DMT2, obesidad e hipertensión.<sup>1,5</sup> En 2022 la Asociación Americana del Corazón (AHA) reconoció a MASLD como un factor de riesgo independiente a menudo poco apreciado para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).<sup>2</sup> De 10-25% de pacientes con MASLD se complicarán a su forma más grave, una esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) que consisten en la presencia de inflamación lobulillar y abombamiento de los hepatocito que puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular y falla hepática.<sup>2,7</sup>

Cabe mencionar que las tasas de mortalidad en pacientes con MASLD son sustancialmente más altas en comparación con la población en general; se estima que para la próxima década su incidencia en niños y adultos sea > 35%.<sup>4,7</sup>

Un estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con MASLD y biopsia hepática inicial encontró que la tasa de eventos cardiovasculares era de 2.03 por cada 100 personas al año, mientras que la tasa de eventos relacionados con el hígado era de 0.43 por cada 100 personas al año, los cuales ocurrieron sólo en pacientes con fibrosis hepática avanzada.<sup>2</sup>

### Definición

Histológicamente, MASLD ocurre cuando > 5% de las células del hígado contienen grasa y es severo cuando > 30% de los hepatocitos



contiene grasa en una biopsia hepática<sup>1</sup> Actualmente, se entiende como la manifestación hepática de una afectación sistémica como lo es la disfunción metabólica (figura 1).<sup>8</sup>

La severidad histológica de MASLD está fuertemente asociada a un perfil lipídico más aterogénico.<sup>5</sup>

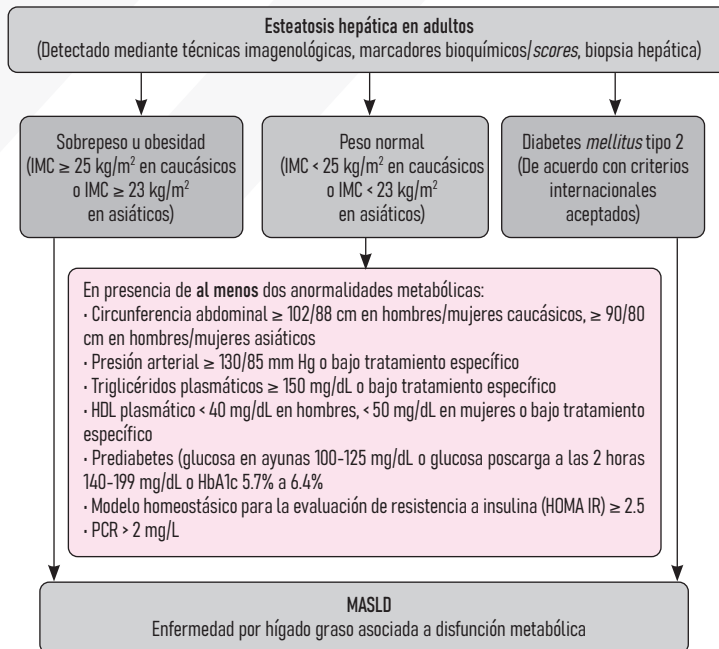
### Mecanismos fisiopatológicos entre MASLD y enfermedad cardiovascular (ECV)

El aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con MASLD está mediado por la asociación que se encuentra entre DMT2 y la grasa visceral, así como los depósitos ectópicos de grasa en el hígado, pericardio, páncreas, riñón y musculoesquelético.<sup>2,4</sup> Asimismo, se asocia a una resistencia a la insulina hepática y periférica, disfunción de la célula B pancreática induciendo una dislipidemia aterogénica, liberación

de factores proinflamatorios, agentes vasoactivos y moléculas trombogénicas que están involucrados con el desarrollo de hipertensión, ECV, enfermedad de arterias coronarias y alteraciones cardíacas como disfunción contráctil, hipertrofia del ventrículo izquierdo, falla cardíaca, calcificaciones valvulares, arritmias, prolongación de intervalo QT y defectos en la conducción cardíaca.<sup>2</sup>

MASLD es el resultado de un desequilibrio entre la adquisición de lípidos y su eliminación por alguna de estas vías: una absorción inadecuada de lípidos circulantes, aumento de la lipogénesis hepática *de novo* (DNL), oxidación insuficiente de los ácidos grasos y una exportación alterada de lípidos como componentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Todo esto conlleva a una sobreproducción de partículas grandes de VLDL enriquecidas en triglicéridos cuya función es movilizar

Figura 1. Enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica



Modificado de: 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* [Internet] 2021; 34: 241-252. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.101>





la grasa del hígado a los tejidos periféricos, pero de manera secundaria a este exceso de captación de lípidos y aumento de DNL termina por aumentar los niveles de triglicéridos séricos, además de disminuir las lipoproteínas de alta densidad (HDL) dando un fenotipo de lipoproteínas aterogénicas incluyendo un predominio de pequeñas partículas densas de lipoproteínas de baja densidad (sdLDL) y una acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).<sup>4</sup> Las partículas de sdLDL son conocidas por promover aterosclerosis más que las partículas de LDL.<sup>6</sup>

Por tanto, las partículas densas de lipoproteínas de baja densidad son el predictor más asociado entre los marcadores lipídicos de ECV.<sup>6</sup>

### Resistencia a la insulina: un factor de riesgo cardiovascular independiente

La acumulación de grasa ectópica en el páncreas desempeña un papel muy importante en la resistencia a la insulina (RI), así como la disfunción de la célula B del páncreas; dicha resistencia se acompaña por una persistente hiperinsulinemia compensatoria, mantenido un medio metabólico desfavorable (aumento de ácidos grasos libres y de la producción hepática de glucosa), que es empeorado por el hecho de que MASLD disminuye el aclaramiento de insulina hepática dando como consecuencia una acumulación de grasa intrahepática mucho mayor. Su importancia radica en que esta RI aumenta las lesiones ateroscleróticas, la vulnerabilidad de la placa, activación neurohumoral desregulada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el desarrollo de una neuropatía autonómica cardíaca que puede conducir a disfunción sistólica y diastólica, arritmias cardíacas y disfunción endotelial exacerbando el riesgo cardiovascular en estos pacientes; asimismo, la persistente hiperglucemia posprandial promueve un estrés oxidativo con activación de vías inflamatorias creando un ambiente proaterogénico.<sup>14</sup>

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias es aproximadamente tres veces mayor en personas con RI que en aquellas que no la tienen. La RI fue el factor de riesgo más importante de enfermedad arterial coronaria en adultos jóvenes, siendo responsable de alrededor de 42% de los infartos de miocardio.<sup>1</sup>

Un modelo de evaluación de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) es un método para evaluar la RI siendo buen predictor de ECV.<sup>1</sup> En resumen, alteraciones en el metabo-

lismo de la glucosa, así como la RI, son determinantes cruciales para la progresión de MASLD.<sup>4</sup>

### Relación de MASLD con otros factores de riesgo cardiovasculares

Pacientes con MASLD tienen también un riesgo aumentado para el desarrollo de ASCVD debido a un desequilibrio en la coagulación; generalmente estos pacientes tienen niveles elevados de los factores de coagulación FVIII, FIX, FXI y FXII, que se acompañan de un aumento en los niveles de fibrinógeno, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), mientras que la antitrombina III y la proteína C se encuentran disminuidos.<sup>4</sup>

Un aspecto que puede influenciar la aterogénesis y la inestabilidad de la placa en MASLD son las concentraciones alteradas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ya que sus altos niveles y datos de angiogénesis se traducen en un remodelamiento vascular; sin embargo, estos datos continúan en investigación.<sup>4</sup>

Con respecto al tejido adiposo epicárdico (EAT, por sus siglas en inglés), que son depósitos de grasa visceral en el corazón, en condiciones saludables y con bajo estrés oxidativo cumple la función de nutrir al miocardio adyacente, así como la secreción de sustancias protectoras como la adiponectina, que median efectos cardioprotectores antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos y antiaterogénicos. Sin embargo, cuando esta cantidad de tejido se excede como en el caso de pacientes con MASLD, sus características biológicas cambian, los niveles de adiponectina disminuyen, se sintetizan citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, leptina, factor de necrosis tumoral alfa [FNT- $\alpha$ ], IL 1-b, IL-6 y resistina), promoviendo la infiltración de macrófagos, destruyendo el sistema microvascular y activando vías profibróticas.<sup>4</sup> Aquellos pacientes con MASLD y un grosor de EAT (> 3.18 mm) tienen un mayor riesgo de calcificación coronaria; asimismo, se correlacionó con la severidad de la esteatosis hepática y fibrosis.<sup>1</sup>

### MASLD e hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más común para ECV. En pacientes con MASLD su prevalencia va de 40-70%, además se ha demostrado una fuerte asociación con la incidencia de prehipertensión (presión arterial sistólica 120/139 mm Hg y diastólica 80/89 mm Hg) e hipertensión.<sup>4</sup>



## MASLD y enfermedad arterial coronaria

Como ya se mencionó, MASLD es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis según lo definido por mediciones del espesor íntima-media carotídea (CIMT) y estenosis de la arteria coronaria superiores al 50%. Un metaanálisis de 26 estudios transversales con aproximadamente 85 mil individuos mostró una estrecha asociación entre MASLD y marcadores de aterosclerosis subclínica. Estos resultados indican principalmente una asociación con un mayor grosor de la capa íntima y media de la arteria carótida,<sup>5</sup> aumento de la rigidez arterial, calcificación de las arterias coronarias y disfunción endotelial circulatoria, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes de edad avanzada con infarto agudo al miocardio.<sup>1</sup>

Del mismo modo, MASLD se ha asociado con inflamación de la arteria carótida (que puede reflejar la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica).<sup>5</sup> Por tanto, estos pacientes más allá de desarrollar aterosclerosis coronaria, son más propensos a desarrollar placas ateroscleróticas cuya susceptibilidad a romperse es mayor.<sup>5</sup> Se ha demostrado que individuos con MASLD tienen dos veces el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares adversos y cuatro veces más aquellos con fibrosis hepática.<sup>1</sup>

## MASLD y arritmias cardiacas

Muchos estudios han encontrado una fuerte asociación entre MASLD y un riesgo aumentado de ciertas arritmias como fibrilación auricular (FA) en donde se tiene dos veces el riesgo de desarrollar esta arritmia, teniendo una prevalencia aumentada de FA persistente o permanente, principalmente relacionada a los depósitos de grasa pericárdica. Asimismo, MASLD se asocia a prolongación del intervalo QT corregido (QTc), que es un factor de riesgo para arritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) y muerte cardiaca súbita.<sup>1,4,5,9,10</sup>

La FA se asocia de forma independiente con la fibrosis hepática avanzada en pacientes con MASLD y tiene una prevalencia aumentada especialmente en pacientes con DMT2.<sup>1</sup>

Por otro lado, otra relación con MASLD que se ha encontrado es la aparición de ciertos tipos de defectos de la conducción cardiaca, principalmente bloqueo auriculoventricular de primer grado, hemibloqueo anterior izquierdo o bloqueo de rama derecha, que son factores de riesgo de mortalidad cardiaca.<sup>1</sup>

## Anormalidades en la estructura cardiaca y MASLD

Los cambios estructurales cardiacos son frecuentemente encontrados en MASLD, especialmente en el ventrículo izquierdo (VI), consistiendo en un aumento en el grosor de la pared de dicho ventrículo (hipertrofia del ventrículo izquierdo), además de asociarse con disfunción sistólica y diastólica que aumentan el riesgo de aparición de arritmias y una alteración en la perfusión miocárdica.<sup>14</sup> La remodelación estructural adversa del corazón se considera un proceso fundamental en el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardiaca.<sup>1</sup>

La evidencia sugiere que una elevación moderada de las enzimas hepáticas en ausencia de un consumo excesivo de alcohol está asociada con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca de nuevo inicio.<sup>5</sup>

Se encontró que MASLD se asocia con calcificación de la válvula aórtica y del anillo mitral en pacientes con y sin DMT2.<sup>14,5</sup>

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), así como del sistema nervioso simpático, es relevante ya que se asocia con un remodelado cardiaco, promoviendo la fibrosis cardiaca.<sup>10</sup> (Figura 2.)

## Hipobetalipoproteinemia

La hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza típicamente por niveles anormalmente bajos de lipoproteínas que contienen apolipoproteínas B y por la presencia de MASLD, resultado de un deterioro en la capacidad para exportar lípidos de los hepatocitos al torrente sanguíneo en ausencia de resistencia a la insulina.<sup>5</sup>

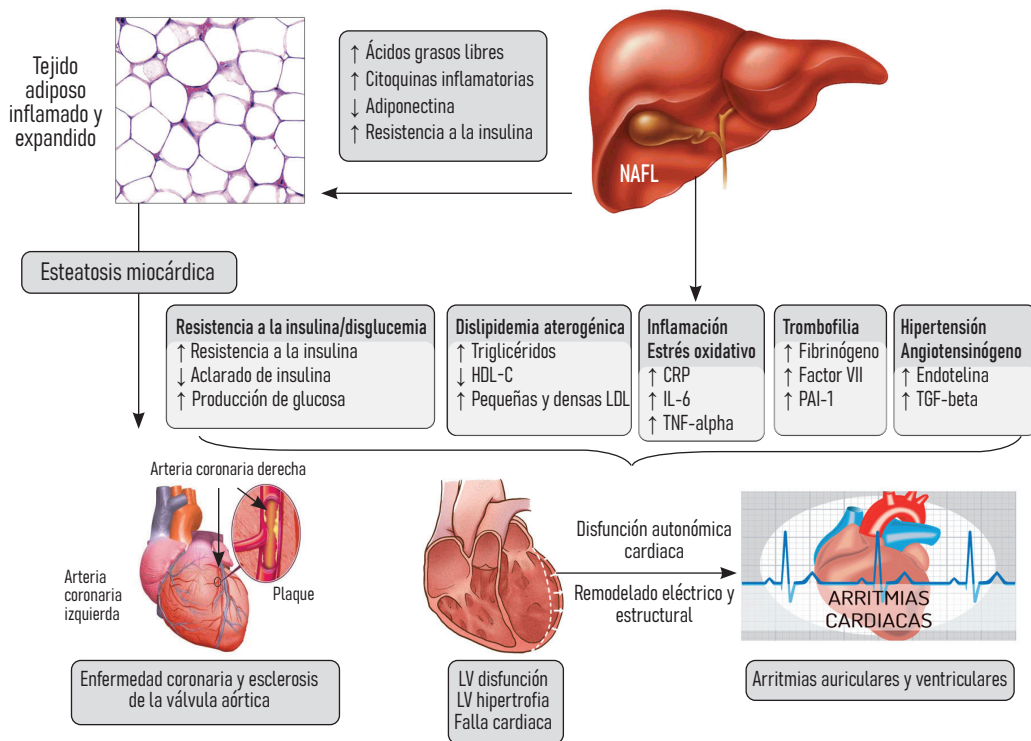
## Manejo de MASLD

Las guías internacionales recomiendan que todo paciente con MASLD sea estudiado de manera regular a fin de identificar los factores de riesgo cardiovasculares mencionados previamente. La biopsia hepática no es necesaria para estimar el riesgo cardiovascular en pacientes con MASLD e implica que las técnicas no invasivas, como la resonancia magnética que estima el contenido de grasa hepática con mucha precisión, podrían resultar más útiles.<sup>5</sup>

Actualmente no existen fármacos específicos para el tratamiento de MASLD;<sup>5</sup> sin embargo, un manejo óptimo de los factores de riesgo es crucial para reducir el riesgo cardiovascular.



**Figura 2.** Complicaciones cardíacas de MASLD



Modificado de: Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, *et al.* Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (7): 1724-1745. Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i7/1724.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1724>

### Intervenciones no farmacológicas en MASLD

Estas intervenciones van relacionadas al cambio en el estilo de vida, ya que se ha demostrado una resolución de MASLD de hasta 97%<sup>2</sup> con medidas tales como el cese de tabaquismo, una pérdida deseable de peso de alrededor de 7-10% en pacientes con sobrepeso y obesidad; se ha demostrado que una pérdida de 5% del peso total corporal reduce el contenido de grasa intrahepático en 30%, retrasando así las complicaciones vasculares y metabólicas en MASLD; sin olvidar que para que exista una regresión relevante de fibrosis hepática es necesario una pérdida de 10% del peso corporal.<sup>14</sup>

### Modificaciones dietéticas

Lo importante no es “qué” comemos, sino “cuándo” y “qué tan seguido”, ya que datos sugieren que comer antes de ir a la cama o consumir una gran cantidad de calorías en la cena se asocia con el desarrollo de MASLD; por tanto, se recomienda una dieta baja en carbohidratos, cetogénica, reducida en grasas, alta en proteínas y mediterránea, induciendo un efecto reductor de dislipidemia, esteatosis hepática y comorbilidades relacionadas. Se deben evitar bebidas y alimentos que contienen fructosa, las cuales se asocian a una mayor ganancia de peso.<sup>14</sup>



## Actividad física

Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia reduce la grasa intrahepática, la elección dependerá de las preferencias y función del paciente.<sup>4</sup> Se recomienda actividad física (30 minutos al día de ejercicio de moderada intensidad al menos 5 días a la semana o un total de 150 minutos a la semana o bien 20 minutos al día de ejercicio vigoroso por lo menos 3 días a la semana o un total de al menos 75 minutos por semana).<sup>2</sup> El ejercicio de resistencia está más asociado con mejoría en la sensibilidad a la insulina.<sup>5</sup>

## Terapia farmacológica

El ácido acetilsalicílico (ASA) es recomendado una vez que la enfermedad cardiovascular está establecida; es decir, como prevención secundaria, pudiendo ayudar a reducir la fibrosis hepática. Los mayores beneficios se han observado en pacientes con el uso de ASA en un periodo mayor a 4 años.<sup>14</sup>

Estatinas: la combinación de LDL y lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos es más aterogénica que cualquiera de las fracciones solas. Por lo que se recomiendan niveles de triglicéridos séricos < 150 mg/dL (< 1.7 mmol/L).<sup>2</sup>

La terapia con estatinas se considera seguro en MASLD debido a su efecto antiinflamatorio, antioxidativo, antifibrótico y de estabilizador de la placa; además de promover la síntesis de receptores de LDL y aumentar la expresión de receptores de membrana para LDL, reduciendo los niveles de colesterol y triglicéridos.<sup>14</sup> Sin embargo, el uso de fibratos en combinación con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular no está recomendado.<sup>2</sup>

En pacientes con alto riesgo de ECV, que son intolerantes o no responden a estatinas, se puede sugerir la prescripción de una terapia con estatinas de menor intensidad combinada con ezetimibe.<sup>5</sup>

Por otro lado, el uso de metformina continúa siendo la terapia de primera línea para pacientes con DMT2 y ha mostrado tener un efecto beneficioso en la bioquímica de pacientes con MASLD que no responden a intervenciones en el estilo de vida, mejorando la histología y los valores de ALT en aproximadamente un tercio de los individuos con hígado esteatósico, además de ayudar a la reducción de HbA1c y reducción/neutralidad del peso corporal.<sup>5,7</sup> Cabe mencionar que su uso en hígado graso no está actualmente recomendado.<sup>7</sup>

Ezetimibe: es seguro y eficaz para la prevención de ECV en MASLD. Ezetimibe inhibe selectivamente la absorción de

colesterol en el intestino uniéndose al borde en cepillo, reduciendo así el colesterol LDL.

La combinación del tratamiento de ezetimibe con una estatina puede disminuir aún más los niveles de LDL y triglicéridos en comparación con la monoterapia con estatinas y tiene efectos protectores cardiovasculares más fuertes en pacientes de alto riesgo con DMT2.<sup>2</sup>

Agonistas del receptor péptido similar al glucagón 1 (GLP1, GLP1-RA) se asocian con una reducción significativa del riesgo CV. De hecho, varios ensayos han demostrado un efecto beneficioso sobre los resultados CV utilizando diferentes AR-GLP1 como liraglutida, semaglutida, liraglutida y albiglutida.

Reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) sola puede reducir sustancialmente el riesgo cardiovascular en pacientes con DMT2, aunque sus beneficios son más evidentes para las complicaciones microvasculares. Los objetivos de HbA1c deben ser individualizados de acuerdo con el paciente; sin embargo, un objetivo general propuesto por la Asociación Americana de Diabetes es una HbA1c < 7% sin una hipoglucemia significativa. Las actuales guías recomiendan el uso de inhibidores SGLT2 y GLP1RA que pueden reducir el riesgo cardiorenal en pacientes con DMT2 y en aquellos que tienen un riesgo cardiovascular alto establecido, falla cardíaca y/o enfermedad renal crónica.<sup>2</sup>

Si el cambio en el estilo de vida y un tratamiento adecuado de las comorbilidades son insuficientes, la cirugía bariátrica es eficaz para el tratamiento de MASLD y MASH.

## Puntos para recordar

- El nuevo término para hígado esteatósico es hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD).
- La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial y en pacientes con MASLD.
- Los cambios en el estilo de vida son el pilar fundamental en el tratamiento de MASLD.
- MASLD está asociado a aparición de arritmias como FA, taquicardia ventricular, defectos de la conducción cardíaca, disfunción sistólica y diastólica, así como falla cardíaca.
- El uso de las estatinas está ampliamente recomendado en MASLD.

## Preguntas

1. ¿Cuál es la arritmia más frecuentemente asociada a MASLD?



2. ¿Cuál es la primera medida en el tratamiento de MASLD?
3. Histológicamente, ¿cuándo ocurre MASDL y cuándo se considera grave?

### Referencias bibliográficas

1. Gutiérrez Cuevas J, Santos A, Armendariz Borunda J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity: A link between MAFLD and NASH with cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021; 22 (21): 11629. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111629>
2. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr* [Internet] 2023; 32 (3): 197-213. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7570/jomes23052>
3. De A, Bhagat N, Mehta M, *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD. *J Hepatol* [Internet] 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.031>
4. Kasper P, Martin A, Lang S, *et al.* NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* [Internet] 2021; 110 (7): 921-937. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
5. Lonardo A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* [Internet] 2016; 65 (8): 1136-1150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.017>
6. Hirano T, Satoh N, Ito Y. Specific increase in small dense low-density lipoprotein-cholesterol levels beyond triglycerides in patients with diabetes: Implications for cardiovascular risk of MAFLD. *J Atheroscler Thromb* [Internet] 2023; (64271). Available from: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.64271>
7. Duell PB, Welty FK, Miller M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2022; 42 (6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/atv.000000000000153>
8. 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* [Internet] 2021; 34: 241-252. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.ia-treia.101>
9. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, *et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet] 2023; 77 (5): 1797-1835. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/hep.000000000000323>
10. Zhou J, Bai L, Zhang XJ, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiac remodeling risk: *Pathophysiological mechanisms and clinical implications*. *Hepatology* [Internet] 2021; 74 (5): 2839-2847. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.32072>





## Capítulo 5

Transición de NAFLD a MASLD: origen e impacto

## 5. Transición de NAFLD a MASLD: origen e impacto

Dra. Leslie María González Reyes

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET),  
Hidalgo, México, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en el mundo;<sup>12</sup> es considerada un espectro de patologías donde > 5% de los hepatocitos tienen esteatosis con inflamación y fibrosis, así como factores de riesgo, principalmente, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>1</sup>

A su vez, se divide en hígado graso no alcohólico (NAFL), donde todos los casos tienen esteatosis con o sin presencia de inflamación, y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en la que se añade daño hepático por hallazgo de degeneración en balón, inflamación lobular difusa y fibrosis. Aunque se considere una enfermedad benigna por la progresión de fibrosis, existe mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>1</sup>

NAFLD constituye la manifestación hepática del síndrome metabólico; por ello, entre los principales factores de riesgo se incluyen: sobrepeso, obesidad central, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>1</sup>

Se debe de considerar como un espectro de entidades y no un diagnóstico de exclusión, ya que aunque no es del todo clara la patogenia de las comorbilidades metabólicas, se relacionan entre sí con la resistencia a la insulina.

Actualmente se sugiere que la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática se deben a un exceso de ácidos grasos en un primer estadio; cuando los hepatocitos sufren daño, inflamación y fibrosis a consecuencia del estrés oxidativo y peroxidación lipídica están en el segundo estadio, siendo la explicación más adecuada del NAFLD.<sup>1</sup> Por medio de un mecanismo donde hay infiltración de los macrófagos al tejido adiposo, en consecuencia se secretan adipocinas que tiene un efecto tanto pro-inflamatorio y pro-fibrótico por medio del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6 a nivel intrahepático y sistémico, como resultado aumenta la lipólisis y existe liberación de ácidos grasos en la circulación que al ser captados por el hepatocito inducen lipotoxicidad; sin embargo, también se ven implicados mecanismos como estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y activación del sistema inmune y citocinas,

por ello, la razón de la progresión de la enfermedad es un desequilibrio entre lesión, reparación y fibrosis.<sup>2</sup>

En 2023 surge una nueva nomenclatura con el propósito de quitar estigma, mejorar la conciencia, la identificación temprana en el paciente y el desarrollo de una terapéutica y biomarcadores más certeros, en donde participaron alrededor de 236 expertos de 56 países en un panel internacional.<sup>3</sup>

Surgió el término disfunción metabólica asociada a enfermedad de hígado graso (MAFLD), donde el eje principal es la disfunción metabólica como factor de alto riesgo para eventos hepáticos y cardiovasculares, independientemente del grado de consumo de alcohol; en otras palabras, permitiendo la coexistencia de MAFLD y la ingesta significativa de alcohol.<sup>4</sup>

La disfunción metabólica acorde con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 es lo que se denomina como síndrome metabólico, que consiste en resistencia a la insulina, hiperglucemia en ayunas y alteraciones en dos de los siguientes: HDL, triglicéridos, presión arterial y obesidad.<sup>4</sup>

Fue esencial que en la nueva nomenclatura se incluyera el factor metabólico para acentuar el riesgo cardiovascular que conlleva, aunado a la esteatosis hepática propia de la enfermedad, con el propósito de generar conciencia y crear menos estigma, dejando de lado términos como "*fatty*" o "graso", ya que lo hacían ver como una condición indolente. Cuando se usaba el término esteatosis veían que al generar duda, los pacientes indagaban acerca de su afección con amigos o colegas.

Otro fin del cambio fue darle la calidad de un espectro, permitiendo la clasificación acorde a una etiología específica.<sup>3</sup>

Entre las consecuencias observadas fue que al dar un diagnóstico por la terminología empleada, la explicación fue más clara y entendible para el paciente, con el mensaje de que las anomalías cardiometabólicas están ligadas a la resistencia a la insulina; de igual manera, se genera conciencia tanto en el paciente como en el médico de la búsqueda de factores de riesgo que los hagan candidatos al tamizaje de la patología, no buscando intencionadamente el síndrome metabólico,



sino posibles pacientes con esteatosis. Los sujetos que estaban diagnosticados con NAFLD, al cambiar la terminología, seguían siendo pacientes con lesión hepática hasta en 98% al usar los criterios para MASLD.<sup>3</sup>

Se considera que en un futuro pueda tener modificaciones debido a que tiene limitaciones como que no todos los factores de riesgo predicen resistencia a la insulina, incluso puede haber presencia de esta con esteatosis sin que esté presente factor cardiometabólico alguno; este fenómeno se observa en adultos jóvenes, por lo que se denomina a su causa como criptogénica, poniendo en evidencia que la aplicación en pacientes pediátricos puede ser pobre.<sup>3</sup>

Al aplicar MAFLD se identifica una causa específica y se predice la severidad de la enfermedad; es decir, los pacientes que no cumplen con todos los criterios es menos probable que tengan esteatosis, a diferencia de aquellos que sí. La mortalidad se vio aumentada por causas cardiovasculares y/o oncológicas en comparación con la obtenida por NAFLD, debido a la constante exposición a hiperglucemia y altas concentraciones de insulina (figura 1).<sup>4</sup>

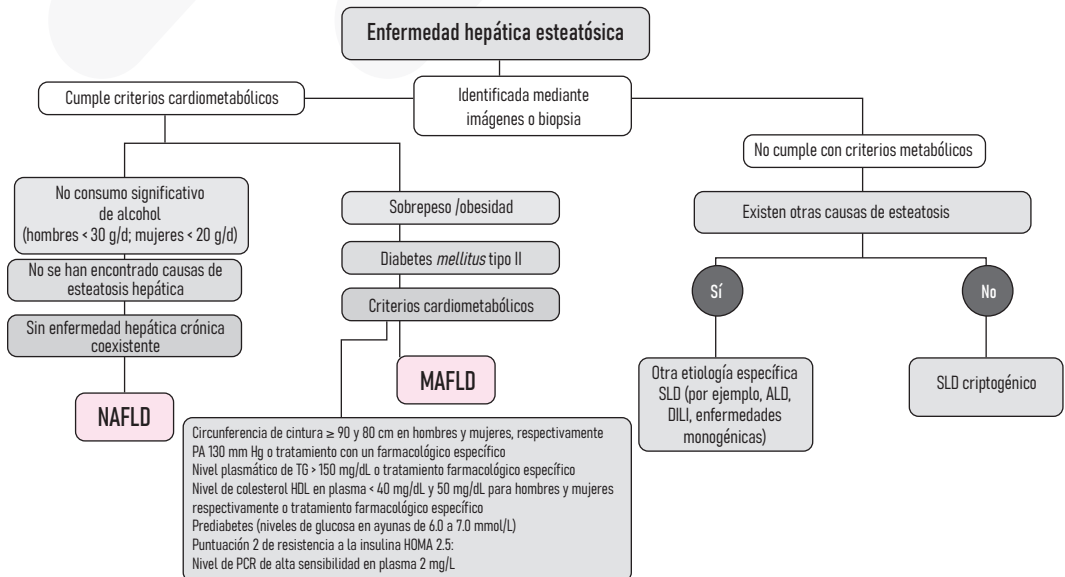
En el ámbito clínico la coexistencia de características meta-

bólicas nos ayuda a identificar los pacientes que tienen mayor probabilidad de lesión renal o hepática, en comparación con los que sólo tienen una condición. La edad de presentación varía dependiendo del género, en caso de ser un paciente masculino es en una edad mediana entre los 18-39 años, a diferencia de las pacientes femeninas quienes debutan más allá de los 40 años, específicamente entre los 50-54 años por un declive hormonal de estrógenos a causa de la menopausia. Los pacientes que debutan a una edad temprana con comorbilidades metabólicas tienen consecuencias más perjudiciales que cuando se presentan en una edad avanzada.<sup>4</sup>

En general, el cambio de nomenclatura ha dado resultados positivos aunque tiene limitantes, primordialmente los pacientes que antes estaban en el rubro de NAFLD, ahora se le denomina MASLD pero con un entendimiento más amplio de la lesión hepática.<sup>5</sup>

Al añadir el componente metabólico le da el peso de ser un problema de salud pública más frecuente de lo que se estimaba. El establecer una directriz clara de la etiología y, por ende, de la patogenia, hace posible el desarrollo de biomarcadores que serán la pauta para criterios de diagnóstico definitivos.<sup>5</sup>

Figura 1. Enfermedad hepática esteatótica





## Puntos para recordar

- MASLD se debe de considerar como un espectro de enfermedad, no un diagnóstico de exclusión.
- El componente metabólico ayuda a comprender de manera más clara que comprende la enfermedad y hacia dónde van sus avances.
- La resistencia a la insulina vista como la fisiopatología de los eventos cardiovasculares ligados a enfermedad hepática.

## Preguntas

1. ¿Cuál es el principal propósito de agregar el componente metabólico a la nueva nomenclatura?
2. ¿Se considera una nomenclatura estática o dinámica?
3. ¿Qué consecuencias tuvo el usar la nueva nomenclatura en pacientes con diagnóstico de NAFLD?

## Referencias bibliográficas

1. Guo X, Yin X, Liu Z, *et al.* Non-Alcoholic Fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and

treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23 (24): 15489. <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>

2. Castro S, Silva PG. HYGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.rm-clc.2015.09.006>

3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>

4. Tang S, Tan JS, Pang X, *et al.* Metabolic Dysfunction Associated Fatty liver Disease: the new nomenclature and its impact. *World Journal of Gastroenterology* 2023; 29 (3): 549-560. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i3.549>

5. Ma N, Bansal MB, Chu J, *et al.* Much more than a name change: Impact of the new steatotic liver disease nomenclature on clinical algorithms and disease classification in U.S. adults and adolescents. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.08.04.23293664>





## Capítulo 6

Enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet):  
una enfermedad compleja

## 6. Enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet): una enfermedad compleja

Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi

Departamento de Neurología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

Dr. Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

### Introducción

La enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es una de las principales causas de trasplante hepático ortotópico (THO).<sup>1-4</sup> Todo esto derivado de un incremento en la prevalencia de obesidad de 25% en 2000 a 36% en 2019.<sup>2</sup> Para 2019, se estimaron 1.2 billones de casos de MAFLD a nivel global,<sup>5</sup> con una mortalidad relacionada de 168,969 muertes por esta enfermedad. Se ha estimado que la tasa de muerte estandarizada para la edad por MAFLD es de 2.09 (IC 95% 1.61-2.60) por cada 100 mil habitantes.<sup>5</sup> Cuando se considera los criterios del ATP-III, hasta 36% de la población puede tener síndrome metabólico y esto es importante ya que hasta 1/3 de los pacientes con MAFLD van a progresar a una enfermedad activa, de los cuales 10-15% desarrollarán cirrosis.<sup>2</sup> Se estima que para 2030, cerca de 101 millones tendrán MAFLD, y se reporta un incremento en la tendencia de 178% de muertes asociadas a enfermedad hepática y de 137% de carcinoma hepatocelular (HCC).<sup>1</sup> Cabe recordar que el HCC se ha reportado de forma más frecuente en los pacientes con THO por esteatohepatitis (NASH), y se puede presentar en fases pre-cirróticas (46.2%) además de en cirrosis;<sup>1</sup> sin embargo, no todos los pacientes con MAFLD van a progresar a la enfermedad deletérea, por lo que se busca identificar a los sujetos con MAFLD que van a llegar a HCC a fin de tener una detección temprana más activa.<sup>3</sup>

En un estudio realizado en México que involucró a 4,584 pacientes en los últimos 20 años, se ha apreciado un incremento significativo en la prevalencia de cirrosis por causa metabólica (de 14% en 2000 a 36% en 2019),<sup>2</sup> lo que tiene implicaciones importantes tanto en donadores como en receptores de THO, ya

que, sin donadores, no existe trasplante y si el donador presenta MAFLD, esto puede suponer una dificultad para poder realizar este procedimiento que hasta el momento es la única cura potencial para esta enfermedad.

MAFLD se considera que es una expresión hepática de la enfermedad sistémica metabólica y es así que esta se acompaña de enfermedad cardiovascular (ECV), obesidad, alteraciones en la glucosa, dislipidemia y todos estos factores suponen retos en el manejo de los pacientes que van a trasplante (figura 1).<sup>1</sup>

### Evaluación pre-trasplante

En el caso de la fase pre-THO es importante considerar los factores como diabetes *mellitus* (DM) y la ECV, ya que estos son factores asociados a la muerte luego del THO e incluso pueden suponer una contraindicación absoluta o relativa a la cirugía.<sup>16</sup> Los pacientes con NASH pueden presentar obesidad y sarcopenia, factores considerados como predictores de mortalidad y pérdida del injerto.<sup>4,7</sup> Es importante una correcta evaluación ya sea por dinamometría, grosor de pliegue, impedancia o estudios de imagen como una tomografía, a fin de poder mejorar estos aspectos antes del trasplante o incluso de implementar una dieta intensiva y un programa de ejercicios con el fin de compensar la fragilidad.<sup>7</sup> Se debe recordar que producto de la sarcopenia se podría sobreestimar la tasa de filtrado glomerular, por lo que el uso de cistatina C o alguna medición directa de esta tasa es vital.<sup>4</sup>

En estos pacientes es importante evaluar la enfermedad arterial coronaria, misma que puede estar presente en hasta 25% de candidatos a THO, por lo que la evaluación apropiada por un equipo multidisciplinario es importante.<sup>14</sup> Factores de riesgo



tradicionales como género masculino, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, edad > 60 años, hipertrofia ventricular izquierda, antecedente de DM o ECV se deben considerar.<sup>1</sup> El fin es poder clasificar el riesgo de los pacientes (tabla 1).

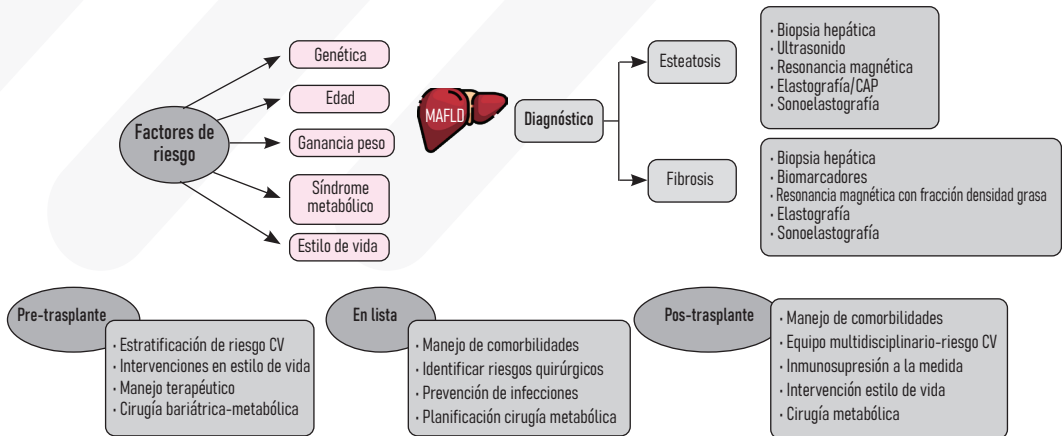
Al momento se han descrito 3 *scores* que pueden contribuir a la evaluación del riesgo CV: riesgo cardiovascular en trasplante hepático ortotópico (CAR-OLT), índice de riesgo de parada cardíaca, enfermedad arterial coronaria en trasplante hepático (CAD-LT) y si bien cada uno tiene sus limitaciones o aún no tienen validación externa, pueden suponer un punto de referencia para estos pacientes.

Otras evaluaciones a considerar son *score* de calcio de la arteria coronaria que presenta un valor predictivo negativo de 95-100% o el uso de pruebas no invasivas como ecocardiograma

con dobutamina, imagen de perfusión de miocardio o resonancia magnética CV; pruebas que se consideren en pacientes con más de dos factores de riesgo CV y pobre estatus funcional.<sup>14</sup> Se debe recordar que en pacientes con factores de riesgo alto (DM, NASH o > 2 factores de riesgo CV), una imagen anatómica de coronarias es mandatoria.<sup>14</sup>

En el caso de HCC, los factores como DM y dislipidemia pueden estar asociados a la progresión. En un análisis para evaluar el peso de los factores metabólico, en un modelo multivariable ajustado se encontró que DM2 (OR = 2.39, 95% CI: 2.04-2.79), síndrome metabólico (OR = 1.73, 95% CI: 1.49-2.01) y obesidad (OR = 1.62, 95% CI: 1.43-1.85) estaban asociados a un alto riesgo de HCC en personas con MAFLD, luego de ajustar para edad, género, raza/etnia, historia de tabaquismo, por lo que no se puede

**Figura 1.** Visión general de la evaluación y el manejo de pacientes con enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD)



**Tabla 1.** Estratificación de riesgo cardiovascular

Estratificación de riesgo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo (&lt; 40 años, &gt; 4 METs, no NASH o DM, no factores riesgo EC): si electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico son normales, no requiere estudios adicionales</li> <li>• Moderado: pruebas no invasivas (eco-stress, eco-dobutamina, tomografía con emisión de positrones)</li> <li>• Alto (DM, NASH o &gt; 2 factores): imagen anatómica de coronarias (angiotomografía de coronarias o angiografía coronaria invasiva)</li> </ul>



olvidar el tamizaje en estos pacientes.<sup>3</sup> En esta misma cohorte, no se encontró asociación entre hipertensión e hipotiroidismo en el riesgo de HCC, e incluso se ha considerado que la DM es el principal factor predisponente para el desarrollo de HCC en individuos con MAFLD,<sup>3</sup> y se deberá plantear el papel de esta asociación luego del trasplante.

### Lista de espera

Cuando ya se encuentran en lista de espera, estos pacientes requieren un seguimiento apropiado, ya que su riesgo de mortalidad a 90 días e incluso a 1 año es mayor. Entre los factores asociados a una progresión acelerada de la enfermedad se encuentran MELD-Na, enfermedad renal estadio > 3 e hiponatremia,<sup>1</sup> pero incluso un índice de masa corporal (IMC) elevado se ha asociado a un incremento en la descompensación,<sup>4</sup> sin embargo, dado que el efecto de retención de líquidos puede afectar el IMC, no se considera como un determinante para el THO<sup>4</sup> y, a su vez, no existe un límite superior de IMC desde el que el riesgo quirúrgico sea inaceptable o el paciente sea técnicamente inoperable.<sup>4</sup> Se deberá considerar si estos pacientes son candidatos a una cirugía bariátrica (manga gástrica, *bypass* gástrico) junto al THO,<sup>4,8,9</sup> a fin de determinar la necesidad de un tiempo quirúrgico prolongado o incluso personal especializado en este tipo de procedimientos.<sup>8</sup> Se debe recordar que dado el grado de hipertensión portal, realizar una cirugía metabólica antes del trasplante puede suponer un riesgo elevado y si bien existen reportes de esto, hasta el momento no se recomienda realizar este procedimiento antes del trasplante hepático.<sup>8,9</sup>

Todos estos factores pueden contribuir a que finalmente sean excluidos de la lista de espera (por mortalidad CV o bajos *scores* de MELD) o incluso se ha observado que en pacientes con HCC asociado a NASH, pueden tener más resecciones quirúrgicas primarias y menores tasas de THO.<sup>1</sup>

### Pos-trasplante

En cuanto al seguimiento pos-trasplante, se estima que 40% de las muertes ocurren en los primeros 30 días debido a complicaciones CV. Entre los factores asociados a la sobrevida en pacientes con NASH, se ha observado que una edad < 65 años, DM antes del THO, MELD > 23, el estado funcional, presencia de HCC, diálisis previa al THO, encefalopatía hepática pueden ser factores predictores de mortalidad.<sup>1</sup> Es así que al momento

contamos con puntajes de riesgo para predecir la sobrevida en receptores de THO por cirrosis asociada a NASH (NASH-LT *risk-benefit calculator*),<sup>10</sup> mismo que ha mostrado que factores como diálisis 1 semana antes del trasplante es de suma importancia,<sup>10</sup> pero se debe recordar que estos sistemas de puntaje no son directamente aplicables a los candidatos en lista de espera, ni reemplaza a la evaluación rigurosa de los centros de trasplante.<sup>10</sup>

Además, se debe considerar que técnicamente la obesidad puede representar un desafío para el equipo quirúrgico, que se puede notar tanto por un incremento en el tiempo operatorio, mayor requerimiento de transfusiones, incremento de complicaciones quirúrgicas (lesión vena cava inferior, malrotación, lesión arteria hepática), sangrado poco controlable e incluso mayores tasas de revisiones quirúrgicas.<sup>14,11</sup> Se ha descrito además que la obesidad y la DM contribuyen a 30 días a una mayor presencia de infecciones de herida, sepsis, falla renal e incluso prolongación de tiempo de ventilación mecánica.<sup>11</sup>

Incluso, en los pacientes con NASH se han descrito complicaciones como ascitis persistente, pruebas de función hepáticas anormales de forma persistente, disnea, fiebre, desequilibrio hidroelectrolítico o infecciones de heridas.<sup>1</sup>

Sin embargo, todo lo anterior parece no impactar en la sobrevida de injerto y del receptor a corto plazo, pero a largo plazo la presencia de DM, hipertensión arterial, dislipidemia, falla renal y NASH tienen un papel clave para el incremento del riesgo CV e incluso el desarrollo de eventos CV luego del THO.<sup>7,11,12</sup> En los pacientes con NASH se ha descrito una mayor tasa de mortalidad por complicaciones cardio como cerebrovasculares (observables en mayor medida en el primer año luego del THO). Para mitigar esta situación se ha propuesto el uso de equipos multidisciplinarios en el seguimiento con lo que se ha reportado reducciones de eventos CV de 14 a 6%.<sup>11,17</sup>

Y si bien, el THO supone una cura para la enfermedad hepática, al no corregirse de forma completa los factores de riesgo metabólico, el nuevo hígado puede presentar esteatosis en 78-88% de los casos, y NASH puede presentarse en 4-41%.<sup>11,13</sup> Se conoce que la ganancia de peso luego del THO es frecuente derivada de mejoría de la ingesta oral, la inmunosupresión (IS), factores genéticos, la obesidad pre-existente e incluso la transferencia de adicciones<sup>9</sup> y esta se va a presentar en los primeros dos a tres años luego del THO,<sup>9</sup> con una recurrencia de MAFLD incluso en los primeros 5 años del THO,<sup>1</sup> aunque se



ha reportado que una esteatosis en o sobre grado 2 se puede observar en 60% de los receptores al fin del segundo año posquirúrgico.<sup>4</sup> Una vez que ya ocurre esteatohepatitis, 11-14% presentará cirrosis en los siguientes cinco años. Pero un factor crítico a considerar es el uso de IS.<sup>4</sup>

La introducción de los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), supusieron un cambio en el paradigma del THO; sin embargo, sus efectos a largo plazo incluyen afectación renal (por vasoconstricción sistémica que puede derivar en hipertensión), CV e incluso toxicidad metabólica secundaria (por inhibición de la secreción de insulina y un incremento en la resistencia a la insulina) y si esto se combina con el uso de corticoides (asociados a intolerancia a glucosa, hipertensión, hiperlipidemia), este efecto puede ser potenciado.<sup>11</sup> Todo esto ha derivado en una IS a la medida, en la que, al considerar los factores de riesgo, los pacientes con NASH precisen una IS que cuide los desenlaces ya descritos, teniendo como estrategias la reducción o retiro temprano de los esteroides o el uso de micofenolato mofetil.<sup>1</sup> En el caso de los medicamentos que tienen acción en la diana de rapamicina en las células de mamífero (mTOR), debemos recordar que se pueden asociar a dislipidemia pos-THO, pero pueden dar menos eventos CV e incluso lesión renal, factores que a largo plazo podrían proteger a los pacientes; sin embargo, aún es necesario definir mejores estrategias para reducir las complicaciones luego del trasplante. Incluso se ha reportado que el uso de mTOR con dosis bajas de tacrolimus puede llevar a una reducción en peso corporal 1-2 años luego del THO.<sup>11</sup>

Pero este grupo de pacientes también se encuentra en riesgo incrementado de neoplasia *de novo* derivado de factores metabólicos y de un estado de inflamación persistente. Se debe recordar que estos pacientes pueden tener un riesgo más alto de cáncer colorrectal, por lo que un tamizaje adecuado es vital.<sup>11</sup>

El manejo incluye un seguimiento adecuado, dando una relevancia a la pérdida de peso e incluso a la consejería nutricional, pero dado que esta población no fue incluida en los ensayos pivotes para medicinas para manejo de obesidad o incluso en los propios ensayos clínicos para tratamiento de NASH, al momento no disponemos de un tratamiento farmacológico recomendado. Actualmente se conoce el ensayo clínico de saroglitazar magnésico 4 mg, un estudio fase 2<sup>o</sup> de 24 semanas que terminó su reclutamiento en junio de 2023.<sup>14</sup> Se conoce además el ensayo de semaglutide vs. sitagliptina 100 mg,

un estudio fase IV, de 26 semanas de tratamiento (termina reclutamiento en diciembre de 2024),<sup>15</sup> por lo que se esperan cambios en los próximos años. Pero también se ha descrito que el uso de programas de ejercicio luego del THO mejora el estado físico de los receptores, además de que combate el sedentarismo. Estos se deben comentar con el paciente y tener en cuenta las limitaciones físicas, el miedo a los efectos adversos e inclusive las comorbilidades.<sup>7</sup> Los pacientes con THO tienen una baja capacidad aeróbica (fatiga con un menor esfuerzo), asociado al reposo antes del trasplante, a las drogas que pueden producir miopatía, entre otros,<sup>7</sup> por lo que un programa personalizado es de utilidad, no sólo para combatir fragilidad antes del THO, sino también para combatir factores metabólicos e incluso mejorar la calidad de vida de los pacientes luego del THO. Aún esperamos los resultados de opciones endoscópicas novedosas como el uso de balón intragástrico (limitado por la hipertensión portal), *shuttle* intragástrico, inyección de ácido hialurónico, terapia de aspiración endoscópica o los procedimientos endoluminales restrictivos gástricos, entre otros.<sup>8,9</sup>

## Conclusiones

MAFLD se ha convertido en una etiología importante de la enfermedad hepática a nivel mundial y en países como México tiene diferentes implicaciones para la salud pública. Es importante la educación del personal médico y es necesaria la creación de equipos multidisciplinarios a fin de atacar todas las aristas que pueden contribuir a los factores genéticos, metabólicos e individuales de cada paciente y de ser posible diseñar un traje a la medida para el manejo antes como luego del trasplante. Se debe recordar que, si bien el THO es una cura para la enfermedad hepática, no modifica los factores metabólicos que desencadenaron la lesión en una primera instancia, por lo que la prevención, control y seguimiento adecuado es vital para la sobrevivencia a corto y largo plazo del receptor como del injerto.

## Puntos para recordar

- Los candidatos a trasplante hepático con MAFLD están en riesgo de descompensación hepática acelerada, por lo que una evaluación adecuada y oportuna es necesaria.
- Los pacientes en lista de espera con MAFLD pueden presentar fragilidad, descondicionamiento físico y sarcopenia; todos



factores que condicionan morbilidad y mortalidad luego del trasplante.

- La recurrencia luego del trasplante de MAFLD es inevitable, pero se puede controlar de forma adecuada los factores metabólicos a fin de conseguir una reducción en el riesgo cardiovascular de los receptores.
- La cirugía bariátrica se deberá considerar al momento del trasplante en pacientes con MAFLD, pero una evaluación concomitante por un equipo multidisciplinario es necesaria.
- Luego del trasplante, el manejo nutricional y el incentivo de la actividad física son importantes.

## Preguntas

1. ¿Cuáles son los factores asociados a la ganancia de peso luego del trasplante hepático?
2. ¿Qué tipo de cirugía metabólica recomendaría en un paciente con MAFLD?
3. ¿En qué momento realizaría una cirugía metabólica en un paciente con enfermedad hepática avanzada por MAFLD?

## Referencias bibliográficas

1. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, *et al.* Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29: S286-S301.
2. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, *et al.* Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022; 7: 100151.
3. Antwi SO, Craver EC, Nartey YA, *et al.* Metabolic Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Study. *Cancers* 2022; 14: 6234.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *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; 67: 328-357.

5. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, *et al.* The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metabolism* 2023; 35: 414-428.e3.
6. Song BG, Sinn DH. How to optimize the outcome of liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29: 411-413.
7. Farrugia MA, Le Garf S, Chierici A, *et al.* Therapeutic Physical Exercise Programs in the Context of NASH Cirrhosis and Liver Transplantation: A Systematic Review. *Metabolites* 2023; 13: 330.
8. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, *et al.* Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023; S1542356523002781.
9. Brandman D. Obesity Management of Liver Transplant Waitlist Candidates and Recipients. *Clinics in Liver Disease* 2021; 25: 1-18.
10. Karnam RS, Punchhi G, Mitsakakis N, *et al.* Predicting the outcome of liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: The NASH LT risk-benefit calculator. *Clinical Transplantation* 2023; 37: e14930.
11. Shalaby S, Battistella S, Zanetto A, *et al.* Changings and Challenges in Liver Transplantation for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 2023; 27: 225-237.
12. Villeret F, Dharancy S, Erard D, *et al.* Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Reports* 2023; 5: 100668.
13. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, *et al.* Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation* 2017; 101: 1867-1874.
14. Safety, Tolerability and Efficacy of Saroglitazar Mg 4 mg in Liver Transplant Recipients With NAFLD - Tabular View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03639623> (accessed 2 May 2023).
15. Semaglutide vs. Sitagliptin - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195944> (accessed 2 May 2023).





## Capítulo 7

Esteatosis hepática metabólica (EHMet) y  
resistencia a la insulina (RI)



## 7. Esteatosis hepática metabólica (EHMet) y resistencia a la insulina (RI)

Dra. María Del Barrio  
Dra. Paula Iruzubieta  
Dra. María Teresa Arias Loste  
Dr. Javier Crespo

Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

### Introducción

La esteatosis hepática metabólica (EHMet) se define por la presencia de un acúmulo de ácidos grasos (AG) en los hepatocitos conocido como esteatosis hepática. Esta enfermedad engloba un amplio espectro de lesiones, incluyendo la esteatosis simple, la esteatohepatitis, la esteatofibrosis y, finalmente, la cirrosis. La causa principal de EHMet es la asociada a la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y/o el síndrome metabólico; pero existen otras causas importantes de depósito de grasa en el hígado que también son consideradas causas secundarias de esteatosis, como el uso de fármacos esteatogénicos, algunas enfermedades metabólicas primarias o trastornos genéticos.

La EHMet es la primera causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental, con una prevalencia global en torno a 25% en la población general. Se está produciendo un incremento de la prevalencia íntimamente asociado a la epidemia de obesidad y diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

La fisiopatología subyacente de la EHMet aún no es del todo conocida. Inicialmente se propuso la teoría de los dos impactos: la primera condición sería el acúmulo de grasa intrahepatocitaria, en forma predominantemente de triglicéridos, consecuencia de la absorción de ácidos grasos libres (AGL), la lipogénesis *de novo* y la grasa proveniente de la dieta, lo que provoca la resistencia a la insulina (RI) [primer impacto], que a su vez desencadenaría la inflamación y la fibrosis (segundo impacto). Sin embargo, la teoría de impactos múltiples paralelos, aceptada en la actualidad, se acerca más a la realidad. Según esta teoría el depósito de grasa y la activación de diferentes respuestas inflamatorias se pueden dar de manera secuencial o paralela como consecuencia a la aparición de múltiples noxas procedentes fundamentalmente de: 1) Una dieta con elevado contenido en azúcares simples de rápida

absorción y grasas saturadas que favorecen la síntesis de lípidos en el hepatocito; 2) Algunos polimorfismos genéticos que favorecen la síntesis de lípidos o dificultan su eliminación a nivel del hepatocito; 3) La presencia de resistencia a la insulina que desequilibrará el metabolismo lipídico y glicémico favoreciendo el acúmulo de lípidos en el hígado; 4) Las señales de un tejido adiposo disfuncionante (lípidos, citoquinas inflamatorias, adipocinas), y 5) Las señales procedentes del intestino (figura 1).<sup>2,3</sup>

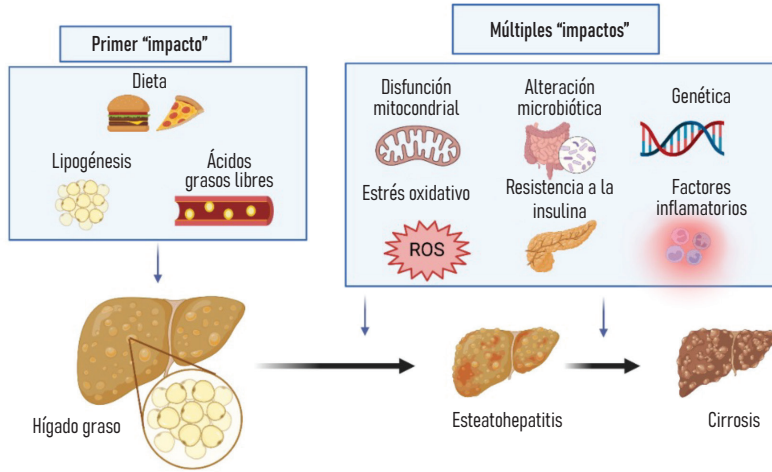
### Papel de la resistencia a la insulina en la EHMet

La insulina es una hormona anabólica que participa tanto en el metabolismo lipídico como en el de la glucosa. Por un lado, media el almacenaje de los triglicéridos en el tejido adiposo e inhibe la lipólisis, que disminuye los AGL circulantes almacenándolos en gotitas de lípidos; por otro lado, suprime la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis) y favorece el consumo de glucosa periférica y la síntesis de glucógeno. La RI se define como la respuesta inapropiada de diversos tejidos a los niveles fisiológicos de insulina. Esta RI conlleva a un aumento de la secreción de insulina que incrementa la lipogénesis hepática, aumentando el contenido de grasa en el hígado. De forma paralela, se estimula la lipólisis y circulación de AGL, así como de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática. Además, la hiperinsulinemia secundaria estimula el recambio de triacilglicerolos y la secreción de lipoproteínas de muy-baja-densidad (VLDL). Por otro lado, los propios AGL pueden promover la gluconeogénesis y contribuir a la RI, al ser captados por el hígado y convertidos a Actil-CoA, que activa la piruvato carboxilasa.<sup>4,5</sup>

La forma principal de almacenamiento de lípidos en el hepatocito es en forma de triglicéridos, que se sintetizan a partir de AGL. Esta acumulación depende de la disponibilidad de AGL



**Figura 1.** Teoría de los múltiples “impactos” en el desarrollo de la enfermedad hepática metabólica



en el hepatocito, que proceden de tres fuentes. La primera y mayoritaria proviene de AG plasmáticos no esterificados, que a su vez derivan de la lipólisis del tejido adiposo. Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se sobrepasa, situación frecuente en la obesidad, se produce un aumento en la movilización de AGL hacia el torrente sanguíneo que van hacia el hígado. Esta situación se puede ver agravada en los casos de RI, pues la insulina es la encargada de inhibir la lipólisis en el adipocito, pero ante una situación de RI existe un aumento de lipólisis y de flujos de AG hacia el hígado. La segunda fuente de AGL proviene de la lipogénesis *de novo* intrahepatocitaria, origen de 5% de los triglicéridos hepáticos en condiciones normales. Recientemente se ha demostrado que el hiperinsulinismo provoca un aumento de lipogénesis *de novo* en estos pacientes, lo que supone la fuente de 25% de AG en este contexto. Por último, 15% de los ácidos grasos proceden directamente de la dieta. Estos AGL van a seguir tres rutas en el hepatocito: 1) Oxidación mitocondrial; 2) Síntesis de triglicéridos y almacenamiento en forma de vacuolas lipídicas, y 3) Acoplamiento y eliminación como VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Por tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de hígado graso pueden responder no sólo a un aumento en las diferentes fuentes de aporte de AGL en el hepatocito, sino también a una disminución en su oxidación mitocondrial o en su eliminación en forma de

VLDL. A pesar de representar la forma predominante de almacenamiento de grasa, los triglicéridos han demostrado tener un efecto citoprotector, al contrario de otros lípidos, como el colesterol o los AGL, que al metabolizarse pueden dar lugar a especies lipotóxicas.

El tipo de dieta juega un papel clave en la EHMt. Las dietas hipercalóricas se asocian a hipertrofia del tejido adiposo y a la resistencia a la insulina, favoreciendo la esteatosis hepática. Por otro lado, las dietas ricas en fructosa suponen un riesgo añadido, dado que la fructosa se absorbe a nivel intestinal a través de la circulación portal y llega al hígado, donde estimula directamente la lipogénesis *de novo*. Además, la fructosa inhibe la producción y secreción de adiponectina, promoviendo la RI. Por último, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados estimulan la obesidad y la esteatosis hepática, mientras que las que presentan ácidos grasos poliinsaturados promueven la sensibilización a la insulina.<sup>6</sup>

### Resistencia a la insulina y microbiota

La RI también juega un papel clave en la disbiosis que con frecuencia acompaña a la EHMt. La microbiota intestinal interactúa con el hígado a través del llamado "eje hígado-intestino". En los pacientes con EHMt se produce un incremento de la permeabilidad de la mucosa y un desequilibrio microbiano



intestinal que hace que los productos del metabolismo bacteriano y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) lleguen al hígado a través de la circulación portal, activando varias vías de inflamación y provocando lesiones hepáticas y fibrosis. Sus interacciones con el sistema inmune a nivel intestinal son claves en el metabolismo energético, en el almacenamiento de grasa y en los fenómenos de inflamación sistémica asociados a la obesidad que conllevan el desarrollo de RI. Tanto las dietas ricas en grasa como en fructosa se han relacionado con un aumento en la concentración plasmática de LPS, que es reconocido por el sistema inmune innato a través del receptor TLR4 que da lugar a respuesta inflamatoria que se asocia tanto al desarrollo de RI como de EHMet. Se ha propuesto que la modulación de los ácidos biliares por la microbiota desempeña un papel clave en el desencadenamiento de enfermedades metabólicas como EHMet. Recientemente, ha sido propuesta una teoría en la que el etanol endógeno producido por el microbioma intestinal puede estar implicado en el desarrollo y progresión de NASH, mostrando sus similitudes con el síndrome de "auto-cervecería".<sup>7</sup>

### Resistencia a la insulina y tejido adiposo

La RI es un elemento clave en la patogenia de la esteatosis, pero el aumento en los depósitos de grasa hepatocitaria también es capaz de promover RI, y se genera de este modo un círculo vicioso. Hoy día, el tejido adiposo (TA) es reconocido como un órgano clave involucrado en el metabolismo de los AG y la homeostasis debido a su papel mediador de la respuesta inmune a través de la excreción de diferentes quimiocinas y citoquinas. En individuos sanos, TA interactúa con el hígado para controlar la homeostasis energética.<sup>8</sup> Otras situaciones como la obesidad o el síndrome metabólico promueven un estado de inflamación local a través de la secreción de varios mediadores del TA que aumentan y perpetúan la inflamación sistémica y deterioran la función hepática. En este contexto, el tejido adiposo visceral se comporta como un órgano metabólicamente activo con actividad endocrina y paracrina que secreta citoquinas proinflamatorias, característicamente IL-6, interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ) y TNF- $\alpha$ . Además, en el paciente obeso se produce una desregulación en la liberación de diferentes péptidos bioactivos conocidos como adipoquinas, que regulan la homeostasis dentro de este tejido y pueden actuar a distancia a nivel hepático. Así, exis-

te una disminución de las adipoquinas con efecto antiinflamatorio, como la adiponectina, mientras que se produce un aumento de la secreción de leptina. La leptina desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica a través de su interacción con diferentes elementos de la inmunidad innata y adaptativa, además de ejercer un efecto anorexizante. Sin embargo, en el paciente obeso, los niveles permanentemente elevados de leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del sistema nervioso central, y se pierde este efecto sobre el apetito. Además, en la obesidad se produce un desequilibrio entre el tejido adiposo blanco (encargado del almacenamiento) y tejido adiposo pardo (especializado en la producción de energía), siendo el primero refractario a la acción de la insulina en muchos pacientes obesos.<sup>9,10</sup>

### Resistencia a la insulina en pacientes con EHMet y normopeso

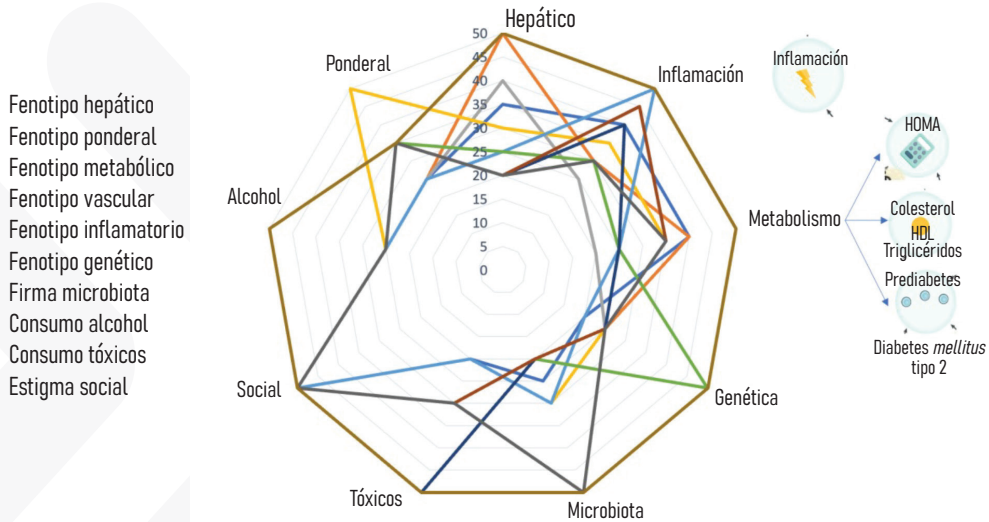
Aunque la EHMet se asocia fuertemente al sobrepeso/obesidad, cerca de 20% de los pacientes con EHMet tienen índice de masa corporal (IMC) normal, lo que no es sinónimo de estar metabólicamente sano.<sup>11</sup> En efecto, estos sujetos tienen un mayor porcentaje de grasa ectópica, un inadecuado perfil metabólico, siendo con frecuencia hipertensos y con niveles elevados de triglicéridos, lipoproteína de baja densidad, glucosa y HbA1C y con un menor nivel de lipoproteína de alta densidad.<sup>12</sup> La RI parece estar detrás de estas alteraciones fisiopatológicas, con hallazgos muy similares a las de los pacientes con obesidad: alto contenido en AGL que fomenta la lipólisis y el acúmulo de triglicéridos en los adipocitos. El aumento de la lipotoxicidad provoca estrés oxidativo, mientras que la inflamación crónica se ve alimentada por la liberación de adipoquinas desde la grasa visceral, la disminución de la adiponectina y la disfunción mitocondrial (figura 2).<sup>13</sup>

### Puntos para recordar

- La resistencia a la insulina es un factor clave en la fisiopatología de la enfermedad hepática metabólica.
- La resistencia a la insulina hepática afecta al metabolismo lipídico y de la glucosa, con un aumento de la lipogénesis y lipólisis hepática, aumento de la circulación de AGL, así como de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática.
- El tejido adiposo blanco visceral está asociado a un aumento a la resistencia a la insulina.



**Figura 2.** Fenotipos de la enfermedad hepática metabólica. Independiente pero directamente relacionado con la patogenia de esta enfermedad, la EHMet se expresa con diferentes fenotipos que, en muchas ocasiones, determinan una diferente evolución clínica



- La resistencia a la insulina está asociada con la mortalidad global en los pacientes con enfermedad hepática metabólica.
- Los sujetos con normopeso con una enfermedad hepática metabólica presentan una resistencia a la insulina similar a los pacientes con obesidad.

### Preguntas

1. En los pacientes con normopeso y enfermedad hepática metabólica, una de las siguientes aseveraciones no es correcta:

- El porcentaje de grasa ectópica es similar a los de los sujetos sin enfermedad hepática.
- Presentan niveles elevados de triglicéridos, lipoproteína de baja densidad, glucosa y HbA1C.
- Suelen tener bajos niveles de lipoproteína de alta densidad.
- La inflamación crónica se ve alimentada por la liberación de adipocinas desde la grasa visceral, la disminución de la adiponectina y la disfunción mitocondrial.

2. El tejido adiposo de la enfermedad hepática metabólica se caracteriza por:

- La secreción de citocinas proinflamatorias como IL-6, interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ) y TNF- $\alpha$ .
- El incremento en la producción de adipocinas como la adiponectina.
- La resistencia a la acción de la leptina.
- El incremento en el porcentaje de grasa parda.

3. Respecto al papel de la microbiota en la patogenia de la enfermedad hepática metabólica, es cierto que:

- La RI también influye en la aparición de disbiosis.
- Tanto las dietas ricas en grasa como en fructosa se han relacionado con un aumento en la concentración plasmática de LPS.
- El etanol endógeno producido por el microbioma intestinal puede estar implicado en el desarrollo y progresión de NASH.
- Todas son ciertas.



## Referencias bibliográficas

1. Le MH, Yeo YH, Li X, *et al.* 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2022; 20 (12). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
2. Santos-Laso A, Gutiérrez-Larrañaga M, Alonso-Peña M, *et al.* Pathophysiological Mechanisms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Drivers to Targets. *Biomedicines* 2021; 10 (1). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10010046>
3. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010; 52 (5): 1836-1846. <https://doi.org/10.1002/HEP.24001>
4. Santoleroi D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. Cellular and Molecular *Gastroenterology and Hepatology* 2019; 7 (2): 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>
5. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, *et al.* The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes *Mellitus* (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Diabetes Research* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
6. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10290): 2212-2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
7. Medina JM, Fernández-López R, Crespo J, *et al.* Propionate Fermentative Genes of the Gut Microbiome Decrease in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10 (10). <https://doi.org/10.3390/JCM10102176>
8. Azzu V, Vacca M, Virtue S, *et al.* Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1899-1912. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.12.054>
9. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2020; 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
10. Cheng L, Wang J, Dai H, *et al.* Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes *mellitus*. *Adipocyte* 2021; 10 (1): 48-65. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
11. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, *et al.* Metabolically healthy *versus* metabolically unhealthy obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2019; 92: 51-60. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.11.009>
12. Cheng YM, Kao JH, Wang CC. The metabolic profiles and body composition of lean metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology International* 2021; 15 (2): 405-412. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10147-0>
13. Bilic-Curcic I, Berkovic MC, Virovic-Jukic L, *et al.* Shifting perspectives - interplay between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in lean individuals. *World Journal of Hepatology* 2021; 13 (1): 80-93. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i1.80>





## Capítulo 8

Cirrosis hepática secundaria a MASLD: por qué sucede y puntos a considerar en su tratamiento

## 8. Cirrosis hepática secundaria a MASLD: por qué sucede y puntos a considerar en su tratamiento

Dra. Aranzazu Guadalupe Pérez Castañeda

Dr. Carlos Zacapantzi Carrillo

Dr. Kevyn Medina Morales

Residentes del Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

El hígado graso se caracteriza por la acumulación de lípidos en las células hepáticas (esteatosis); hablamos de un hígado graso cuando se encuentra más allá de 5% de infiltración grasa en tejido hepático, aunado a esto puede existir inflamación y diversos grados de fibrosis. Es una afección potencialmente grave, y aproximadamente 10-25% de los pacientes con esteatosis hepática pueden desarrollar cirrosis. Además, el hígado graso puede progresar hacia el carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis aparente.<sup>1</sup>

Se estima que la enfermedad del hígado graso no alcohólico afecta a aproximadamente 25-30% de los adultos entre la población general. Esta prevalencia varía dependiendo del entorno clínico, raza/etnia y región geográfica en estudio, y a menudo pasa desapercibida. La carga económica asociada al hígado metabólico y sus etapas consecutivas es significativamente alta.<sup>12</sup>

La cirrosis hepática representa una carga importante como problema de salud pública en el mundo y, por ende, en México; sus causas varían según el área geográfica estudiada y si hablamos o no de un país en vías de desarrollo. En nuestro país la etiología principal sigue siendo el consumo de alcohol y posteriormente la disfunción metabólica asociada a hígado graso.<sup>3</sup>

La fisiopatología de la enfermedad por hígado graso metabólico y sus diversos grados de inflamación (especialmente los procesos que causan la formación de tejido cicatricial que conlleva a cirrosis), es el resultado de una compleja interacción entre eventos que engloban una complicada interacción y entrelazamiento de factores ambientales y la genética del individuo. Esta interacción puede dar lugar a la aparición de esteatosis aislada, la activación del sistema inmunológico innato, procesos inflamatorios, muerte celular o la progresión del daño hepático.<sup>4,5</sup>

La resistencia a la insulina y la inflamación en el tejido adiposo conducen a un aumento en la secreción de adipocinas y citoquinas inflamatorias que generan un estado de inflamación crónica. Esta inflamación en el hígado se combina con la lipotoxicidad debido a la acumulación de lípidos, lo que promueve la activación de quinasas de estrés y vías relacionadas con la muerte de hepatocitos. A continuación, se activan los mecanismos de reparación, incluyendo la proliferación y la fibrosis, lo cual será determinante para que la enfermedad evolucione hacia la cirrosis hepática o el carcinoma hepatocelular.<sup>4,6,7</sup>

Las células hepáticas no parenquimatosas, como las células endoteliales sinusoidales hepáticas, las células estrelladas hepáticas y los macrófagos residentes, desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la función normal del hígado y cualquier alteración en estas células es un factor clave en todas las enfermedades del hígado. El entorno dentro del hígado, llamado "entorno sinusoides hepático", es complejo y está definido por funciones específicas de cada tipo de célula.<sup>4</sup>

La activación del sistema inmunológico es un rasgo crucial en el desarrollo del hígado graso; las células de Kupffer, los macrófagos y las células T NK son los actores tradicionales en la inflamación hepática. Varios elementos, como ácidos grasos, endotoxinas bacterianas que llegan al hígado desde el intestino y patrones moleculares liberados por las células hepáticas dañadas (DAMP), pueden desencadenar la inflamación al activar receptores tipo Toll (TLR) e inflamomas en células inmunitarias, lo que a su vez estimula la producción de diversas citoquinas y quimioquinas que llevarán a un proceso de cicatrización.<sup>8,9</sup>

La pieza central en el proceso de formación de fibrosis hepática es la activación de las células estrelladas hepáticas, que pueden activarse a través de los patrones moleculares



asociados al daño (DAMP), los cuales interactúan con los receptores tipo Toll (TLR) en la superficie celular. Además, compuestos como el colesterol libre pueden intensificar la fibrosis hepática al incrementar la expresión de TLR en las células estrelladas. El estrés oxidativo también puede desencadenar la activación de las células estrelladas, productos avanzados de glicación, comunes en personas con diabetes, inducen la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células estrelladas.<sup>8,10</sup>

En la enfermedad del hígado graso, todas las células en el entorno sinusoidal hepático se vuelven disfuncionales y se ha visto que las células endoteliales sinusoidales hepáticas se diferencian rápidamente cuando se les administra una dieta alta en grasas, lo que las hace disminuir su tamaño y volverse proinflamatorias. Esta disfunción del endotelio activa y agrava el daño en las células estrelladas.<sup>6</sup> A medida que avanza la enfermedad del hígado graso (MASLD) y junto con la disfunción y muerte de los hepatocitos, la disfunción del entorno sinusoidal hepático se agrava aún más, lo que resulta en efectos perjudiciales como la disfunción microcirculatoria hepática, hipertensión portal, inflamación hepática y sistémica, así como la producción excesiva de componentes de la matriz extracelular que conduce a la fibrosis hepática.<sup>7,11</sup> (Figura 1.)

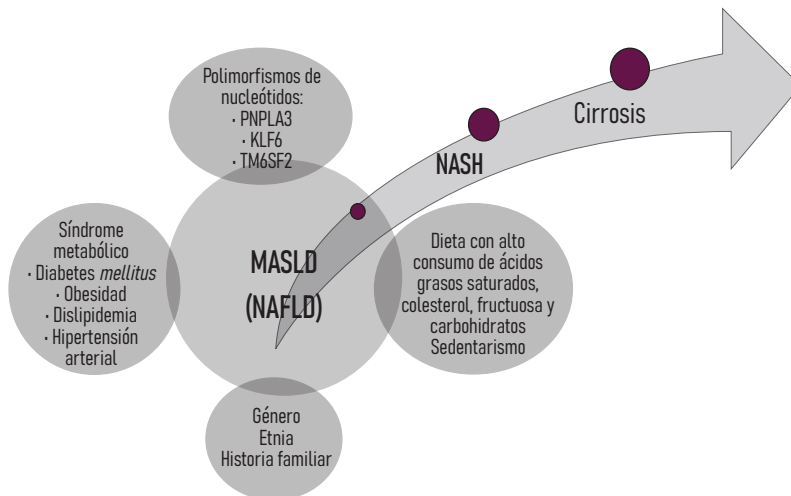
## Puntos a considerar para el tratamiento

El hígado graso metabólico, como su nombre lo dice, está estrechamente relacionado con resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad central, hipertensión, enfermedad tiroidea e incremento del riesgo cardiovascular. Tener múltiples anomalías metabólicas aumenta aún más el riesgo de progresión histológica a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y mortalidad por cualquier causa. Esta conexión entre el MASLD y las comorbilidades metabólicas podría también reflejar interacciones en ambas direcciones entre el hígado y otros órganos endocrinos.<sup>5</sup> Al tratarse de una enfermedad metabólica desde luego que existen distintas dianas terapéuticas y puntos a mejorar en la vida del paciente; por ello, es primordial centrarse en las patologías que integran cada caso y echando mano de un equipo interdisciplinario es posible lograr con éxito la mejoría en nuestros pacientes, evitando que caigan en complicaciones con resultados catastróficos.

## Cambios en el estilo de vida

**Pérdida de peso.** La pérdida de peso en el rango de 3-5% es efectiva para mejorar la acumulación de grasa en el hígado, pero generalmente se necesita una pérdida de peso más importante, superior a 10%, para obtener mejoras significativas

Figura 1. Enfermedad del hígado graso (MASLD)





en casos donde el paciente ya presenta esteatohepatitis y/o fibrosis.<sup>12,13</sup>

**Actividad física.** El ejercicio, independientemente de la pérdida de peso, aporta beneficios hepáticos y cardiometabólicos; este debe adaptarse a las habilidades físicas de cada paciente. Se recomienda al menos cinco veces por semana durante un total de 150 minutos por semana, y con esto prevenir y mejorar la esteatosis hepática y fibrosis. Los estudios que combinan la dieta con el ejercicio demuestran de manera consistente reducciones en la grasa hepática proporcionales a la intensidad de la intervención. Los pacientes con cirrosis requieren un enfoque ligeramente diferente que prioriza la ingesta de proteínas y reconoce posibles limitaciones físicas. El ejercicio también puede mejorar la fragilidad, la sarcopenia y la calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Se debe alentar a los pacientes a hacer ejercicio tanto como sea posible.<sup>13,14</sup>

### Terapéutica médica

Fármacos como los agonistas de GLP-1 (semaglutide, liraglutide) favorecen la pérdida de peso en aquellos pacientes que a pesar de la dieta y ejercicio no logran llegar al objetivo y ofrece el control de la diabetes *mellitus*.<sup>15,16</sup>

La suplementación con vitamina E a dosis altas (800 UI día) en pacientes sin diabetes mellitus y con un estadio F2 de fibrosis ha tenido resultados controversiales debido a que algunos estudios aportan mejoras histológicas en cuanto a inflamación y grado de esteatosis; sin embargo, en un metaanálisis que incluyó a cinco ensayos no encontró mejoría histológica y hubo mucha heterogeneidad de los resultados.<sup>13,17</sup>

Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona, han demostrado una mejora en la fibrosis, inflamación y esteatosis. Sin embargo, es importante considerar que los posibles beneficios de estos medicamentos deben sopesarse frente a sus efectos secundarios potenciales. El uso de pioglitazona se ve restringido debido a su asociación con un mayor riesgo de aumento de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas.<sup>18</sup>

Finalmente, el tratamiento farmacológico debe centrarse en el control de las comorbilidades, el control y las metas de la glucemia y HbA1C%, el apoyo conjunto de endocrinólogos, el manejo de la dislipidemia, control y metas de la presión arterial, mejoras en el riesgo cardiovascular en conjunto a cardiólogos y servicios de nutrición.

### Puntos para recordar

- El evento central en la formación de la fibrosis hepática es la activación de las células estrelladas hepáticas. Las células estrelladas pueden ser activadas por patrones moleculares asociados al daño (DAMP); otros compuestos, como el colesterol libre, también pueden amplificar la fibrosis hepática al aumentar la expresión de ciertos receptores (TLR) en las células estrelladas. Los productos avanzados de la glicación, los cuales son comunes en personas con diabetes, inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células estrelladas.<sup>4,6,7</sup>
- La piedra angular del tratamiento son los cambios en el estilo de vida, además de que se necesita una pérdida de peso significativa, superior a 10%, para mejorar casos de esteatohepatitis y fibrosis. El ejercicio, independientemente de la pérdida de peso, ofrece beneficios hepáticos y cardiometabólicos. Se recomienda realizar ejercicio al menos cinco veces a la semana durante un total de 150 minutos para prevenir y mejorar la esteatosis hepática y fibrosis. Los estudios combinando dieta y ejercicio muestran reducciones en la grasa hepática en función de la intensidad de la intervención. Los pacientes con cirrosis requieren un enfoque ligeramente diferente, priorizando la ingesta de proteínas y reconociendo limitaciones físicas. El manejo farmacológico debe centrarse en el control de las comorbilidades metabólicas y mantener las metas de un paciente con diabetes, hipotiroidismo, dislipidemias, etcétera. La clave del éxito es el apoyo de un equipo multidisciplinario.<sup>5,13,17</sup>

### Preguntas

1. ¿Cuáles son los principales detonantes del desarrollo de la fibrosis hepática?
2. ¿Cuál es la mejor recomendación médica que le daría a un paciente con hígado graso?
3. ¿A qué área médica o de la salud compete el manejo de este grupo de pacientes?

### Referencias bibliográficas

1. Le P, Chaitoff A, *et al.* Population-Based Trends in Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in US Adults With Type 2 Diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17 (11): 2377-2378.



2. Estes C, Razavi H, Loomba R, *et al*. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123-133.
3. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, *et al*. Consumo mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (1): 69-99.
4. Wree A, Broderick L, Canbay A, *et al*. From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (11): 627-636.
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, *et al*. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1797-1835.
6. Gallego-Durán R, Albillos A, Ampuero J, *et al*. Metabolic-associated fatty liver disease: From simple steatosis toward liver cirrhosis and potential complications. Proceedings of the Third Translational Hepatology Meeting, organized by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol* 2022; 45 (9): 724-734.
7. Cicuéndez B, Ruiz-Garrido I, Mora A, *et al*. Stress kinases in the development of liver steatosis and hepatocellular carcinoma. *Mol Metab* 2021; 50: 101190.
8. Syn WK, Htun Oo Y, Pereira TA, *et al*. Accumulation of natural killer T cells in progressive nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51 (6): 1998-2007.
9. Brunt EM, Wong VWS, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1 (1): 15080.
10. Wallace M, Friedman S, Mann D. Emerging and Disease-Specific Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Semin Liver Dis* 2015; 35 (02): 107-118.
11. Leiva M, Matesanz N, Pulgarín-Alfaro M, *et al*. Uncovering the Role of p38 Family Members in Adipose Tissue Physiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11.
12. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15 (4): 474-485.
13. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 163 (3): 764-774.e1.
14. Fan JG, Kim SU, Wong VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67 (4): 862-873.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375 (19): 1834-1844.
16. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, *et al*. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (4): 524-536.
17. Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al*. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52 (1): 79-104.
18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, *et al*. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 2010; 362 (18): 1675-1685.







## Capítulo 9

Cirrosis hepática descompensada:  
definición y clasificaciones

## 9. Cirrosis hepática descompensada: definición y clasificaciones

Dr. José Luis Pérez Hernández  
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

La cirrosis es una enfermedad muy prevalente en el mundo y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Es consecuencia de la inflamación crónica hepática que induce fibrosis hepática, en la que la arquitectura hepática normal es reemplazada por nódulos hepáticos regenerativos, lo que eventualmente conduce a insuficiencia hepática.<sup>2</sup> La fase asintomática (inicial) de la cirrosis puede ser seguida por una fase sintomática relativamente corta de meses a años. La fase sintomática, por lo general designada como cirrosis descompensada, se asocia con diversas complicaciones que resultan en ingreso hospitalario frecuente, deterioro de la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, así como muerte del paciente en ausencia de trasplante hepático.<sup>3</sup> Las complicaciones como ascitis, tales como sangrado por várices, encefalopatía hepática o ictericia no obstructiva, que pueden desarrollarse con cirrosis de cualquier origen, son parte de la cirrosis descompensada. En presencia de cirrosis, la lesión hepática superpuesta (debido a hepatitis viral, inducida por medicamentos o asociada al alcohol) u otras complicaciones, particularmente infecciones bacterianas, pueden provocar insuficiencia orgánica hepática y extrahepática, una complicación conocida como insuficiencia hepática aguda sobre crónica, que se asocia con una alta mortalidad a corto plazo.<sup>4</sup> La mayoría de las muertes en pacientes con cirrosis descompensada son el resultado de insuficiencia orgánica hepática y extrahepática. Las muertes durante la etapa compensada se deben en gran medida a enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas y enfermedades renales. La evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de cirrosis depende de la fase de la enfermedad. En pacientes con sospecha de cirrosis compensada, el objetivo es cuantificar el grado de fibrosis hepática<sup>5</sup> evaluar la presencia de hipertensión portal<sup>6</sup> y determinar la causa de la enfermedad. Las anomalías estructurales histológicas de la cirrosis conducen a una distorsión de la angioarquitectura hepática, que aumenta

la resistencia a la sangre portal y es el factor inicial que conduce a la hipertensión portal.<sup>7</sup>

Además, un desequilibrio en la circulación intrahepática de agentes vasoconstrictores y vasodilatadores da lugar a una vasoconstricción que conduce a un componente dinámico en la resistencia hepática que puede inducir cambios rápidos en la presión portal. El agente vasoactivo más estudiado es el óxido nítrico.<sup>8</sup> La vasodilatación en los lechos capilares espláncnicos y las arteriolas da lugar a un aumento del flujo sanguíneo portal que, en combinación con un aumento de la resistencia vascular intrahepática, aumenta la presión portal (conocida como hipertensión portal). Debido a que el lecho vascular espláncnico representa aproximadamente 25% de la resistencia vascular sistémica total, la vasodilatación espláncnica progresiva da como resultado una disminución en el volumen sanguíneo arterial efectivo que causa hipotensión sistémica, llenado arterial insuficiente y activación de sistemas vasoconstrictores neuro-humorales (es decir, sistema nervioso simpático), sistema renina-angiotensina-aldosterona y liberación no osmótica de vasopresina). Estos sistemas tienen como objetivo contrarrestar la vasodilatación y conducir a la retención de sodio y agua, lo que resulta en un aumento en el volumen plasmático. Parte del volumen plasmático excesivo está compartimentado al espacio peritoneal como ascitis, como resultado de la hipertensión portal. Con la progresión de la cirrosis, la vasodilatación aumenta y la presión arterial sistémica disminuye progresivamente, con la activación máxima de factores vasoconstrictores. El resultado es una intensa vasoconstricción en la circulación renal, que culmina en el síndrome hepatorenal, una forma de lesión renal aguda.<sup>9</sup> El aumento del volumen plasmático provoca un aumento del gasto cardíaco, lo que conduce a un estado circulatorio hiperdinámico y, junto con la vasodilatación espláncnica, aumenta el flujo sanguíneo portal y perpetúa la hipertensión portal. El aumento de la presión portal provoca una inversión en



el flujo y la dilatación de los canales colaterales preexistentes en los sitios donde la circulación sistémica y portal se unen (como en la unión gastroesofágica) y la activación de la angiogénesis, lo que promueve la formación de nuevas colaterales. Los colaterales portosistémicos clínicamente más relevantes son las várices gastroesofágicas. Cuando la presión en estas várices excede la capacidad elástica de la pared del vaso, se produce sangrado por várices. La derivación portosistémica, junto con el deterioro de la función hepática, contribuye a la encefalopatía hepática al disminuir el aclaramiento del amoníaco derivado del intestino.

El aumento de la resistencia hepática (debido a anomalías estructurales y cambios dinámicos) conduce a un aumento inicial de la presión portal, lo que resulta en una cascada de alteraciones en la circulación esplácnica y sistémica caracterizada por vasodilatación, retención de sodio y agua, y expansión del volumen plasmático, que tienen un papel clave en la causa de la ascitis y el síndrome hepatorenal. Estas alteraciones también conducen a un aumento en el flujo sanguíneo portal, lo que contribuye a mantener y agravar la hipertensión portal a pesar del desarrollo de colaterales (es decir, várices). Los colaterales pueden convertirse en várices gastrointestinales y causar sangrado por várices y derivación portosistémica que, junto con la disfunción hepática, causan encefalopatía hepática.

El deterioro de la función hepática y la disfunción inmune existente en la cirrosis descompensada, que conduce a una mayor predisposición a las infecciones bacterianas. Los hallazgos físicos sugestivos de cirrosis se observan casi exclusivamente en pacientes con enfermedad descompensada. Las manos pueden mostrar eritema palmar (coloración roja de las eminencias tenar e hipotenar); uñas de Terry (un marcador muy específico de cirrosis, caracterizado por palidez del lecho ungueal proximal que afecta predominantemente el pulgar y el índice); otros signos de cirrosis incluyen: ictericia escleral, ginecomastia, pérdida de características sexuales secundarias y angiomas de araña visibles como una arteriola central con vasos radiantes. El examen abdominal puede, en ocasiones, mostrar cabeza de medusa (venas abdominales distendidas por el flujo sanguíneo que irradia desde el ombligo). Los pacientes con cirrosis descompensada generalmente mueren por complicaciones de la hipertensión portal o del carcinoma hepatocelular.

## La hipertensión portal y sus complicaciones

La ascitis se manifiesta como un aumento de la circunferencia abdominal con molestias abdominales. La ascitis se clasifica como ascitis de grado 1 (leve), que sólo se detecta en la ecografía; ascitis de grado 2 (moderada), caracterizada por distensión abdominal moderada, malestar y embotamiento cambiante; y ascitis de grado 3 (grave), que se manifiesta como distensión abdominal tensa con una onda fluida.<sup>10</sup> La ascitis se clasifica además como no complicada o complicada (es decir, recurrente o refractaria), cuyo desarrollo se asocia con un mal pronóstico (mediana de supervivencia desde el diagnóstico 6 meses). Por tanto, los pacientes con ascitis refractaria deben ser evaluados para el trasplante de hígado. La ascitis recurrente consiste en la reaparición de ascitis de grado 2 o grado 3 dentro de las 4 semanas posteriores a la movilización inicial. Después de la ascitis, el sangrado gastrointestinal es la segunda complicación más común en pacientes con cirrosis. El sangrado por várices es la causa más común de sangrado, es manifiesto y constituye una emergencia médica. La hemorragia por várices se asocia con un riesgo de mortalidad de aproximadamente 20% a las 6 semanas después del inicio; la mortalidad es aún mayor en presencia de infección. La prevención y el tratamiento de las infecciones bacterianas se asocian con una mejor supervivencia. El riesgo de sangrado por várices se relaciona principalmente con el tamaño de las várices, pero el riesgo aumenta aún más por la gravedad de la disfunción hepática y la presencia de signos rojos de alto riesgo en la endoscopia. La profilaxis primaria (para prevenir la hemorragia por várices) y la profilaxis secundaria (para prevenir la hemorragia por várices recurrentes) son esenciales para mejorar los resultados de los pacientes con cirrosis.<sup>11</sup> El sangrado de la gastropatía, enteropatía o colopatía relacionada con la hipertensión portal puede ser más insidioso que el de las várices y generalmente se manifiesta como anemia.

La lesión renal aguda es prevalente en hasta 30-50% de los pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada<sup>12</sup> y se asocia con un aumento de la mortalidad. La lesión renal aguda en la cirrosis se define como un aumento de la creatinina sérica igual o superior a 0.3 mg/dL ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ) dentro de las 48 horas, o como un aumento porcentual de la creatinina sérica igual o superior a 50% desde el inicio, conocido o presunto que ocurrió dentro de los 7 días anteriores. La lesión renal aguda se clasifica en diferentes estadios (1A, 1B, 2 o 3) según la magnitud



del aumento de la creatinina sérica; las etapas 2 y 3 se asocian con el peor pronóstico.<sup>10</sup> Otra complicación es la encefalopatía hepática que se abordará en otro capítulo de esta obra.

Los pacientes con cirrosis pueden clasificarse ampliamente como cirrosis compensada (con un bajo riesgo de mortalidad) o cirrosis descompensada (con un mayor riesgo de mortalidad). En comparación con la población general, los pacientes con cirrosis compensada tienen un riesgo cinco veces mayor de muerte, mientras que los pacientes con cirrosis descompensada tienen un riesgo 10 veces mayor. Los pacientes con cirrosis compensada tienen una mediana de supervivencia de 9-12 años desde el diagnóstico, que disminuye 2 años con el inicio de la descompensación hepática.<sup>13</sup> En un estudio poblacional realizado en Dinamarca, que incluyó a 15 mil pacientes con cirrosis predominantemente asociada al alcohol, la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis fue de 66% a 1 año, de 38% a 5 años y de 22% a 10 años.<sup>14</sup>

## Clasificaciones

Los modelos de pronóstico son útiles en la estimación de la gravedad de una enfermedad y de la supervivencia esperada, se usan para tomar decisiones respecto a las intervenciones médicas específicas. En hepatología, estos modelos se han desarrollado usando métodos analíticos que incluyen variables relevantes en la evolución de la cirrosis. Las puntuaciones numéricas simples que se pueden calcular al lado de la cama se

pueden usar para medir el riesgo de mortalidad. La puntuación de *Child-Turcotte* fue descrita desde 1964, y posteriormente modificada por *Pugh* en 1972, utilizada en forma inicial para evaluar a los pacientes cirróticos que debían entrar a algún procedimiento quirúrgico, posteriormente se adaptó para calcular la sobrevida en pacientes con insuficiencia hepática crónica; utiliza las siguientes variables: albúmina sérica, bilirrubina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática para clasificar a los pacientes en clases A, B o C (tabla 1). Los pacientes de clase A generalmente tienen cirrosis compensada y bajo riesgo de mortalidad; estos pacientes pueden someterse a procedimientos quirúrgicos con un bajo riesgo de mortalidad. Los del grupo B (de 7-9 puntos) la sobrevida a un año es de 85% y a 2 años 57% y los del grupo C (10 a 15 puntos) tienen una sobrevida de un año de 45% y a 2 años 35%.<sup>15</sup>

La puntuación MELD, por sus siglas en inglés (*Model for End-stage Liver Disease*), fue inicialmente desarrollada para predecir la muerte dentro de 3 meses de cirugía en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*) y posteriormente utilizado para determinar el pronóstico y priorizar a los pacientes en espera de trasplante; este modelo pronóstico utiliza las variables objetivas de bilirrubina sérica, razón internacional normalizada y creatinina sérica<sup>16</sup> para calcular una puntuación que oscile entre 6-40. Cuanto mayor sea la puntuación MELD, mayor será el riesgo de mortalidad; por ejemplo, es poco probable que los pacientes con

**Tabla 1.** Clasificación *Child-Pugh*

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina mg/dL	< 2	2-3	> 3
Albúmina g/dL	3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (s)	< 4	4-6	6
%	> 60	60-40	< 40
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Ascitis	Ausente	Moderada	Tensa
Encefalopatía	Ausente	Moderada (I-II)	Grave (III-IV)
<b>En caso de cirrosis biliar primaria</b>			
Bilirrubina mg/dL	< 4	4-10	> 10

Clase A: 5-6 puntos; Clase B: 7-9 puntos; Clase C: 10-15 puntos.



una puntuación MELD de 40 sobrevivan durante más de 3 meses sin trasplante de hígado. Los pacientes con una puntuación MELD de hasta 12 tienen un riesgo muy bajo de mortalidad a los 3 meses, incluso con procedimientos quirúrgicos mayores.<sup>17</sup> La mortalidad según el puntaje se presenta en la tabla 2.

Posteriormente aparece la puntuación MELD-Na que incluye el sodio sérico, evaluado como un predictor independiente de mortalidad, como variable.<sup>18</sup> La puntuación MELD-Na se utiliza en varias partes del mundo para priorizar la asignación de órganos para el trasplante de hígado. La relación entre las puntuaciones MELD y MELD-Na y la mortalidad se puede determinar ingresando variables en los respectivos sitios web disponibles públicamente.<sup>19</sup> Se debe considerar que las puntuaciones MELD pueden subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, especialmente en presencia de insuficiencia circulatoria o respiratoria, en pacientes con carcinoma hepatocelular y en sujetos con complicaciones como el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar.

En 2021 aparece MELD 3.0 que es una versión mejorada del MELD y MELD Na, ya que evalúa mejor a mujeres y hombres desnutridos que podrían ser subestimados, agregando variables de género y albumina sérica, asociadas a bilirrubina, INR, creatinina y Na, considerando un límite superior de creatinina de 3.0. El modelo final (MELD 3.0) tiene mejor discriminación que MELD Na (estadística C, 0.869 vs. 0.862;  $P < 0.01$ ). MELD 3.0 reclasificó correctamente 8.8% de los fallecidos a un nivel MELD más alto, lo que les brinda una probabilidad significativamente mayor de trasplante, particularmente en mujeres. En el análisis del modelo de asignación simulada hepática, MELD 3.0 resultó en menos muertes en lista de espera en comparación con MELD Na (7,788 vs. 7,850;  $P 1/4 0.02$ ), por lo que MELD 3.0 permite una

predicción de mortalidad más precisa en general que MELDNa y aborda los determinantes de resultados de la lista de espera, incluida la disparidad entre géneros.<sup>20</sup>

### Puntos para recordar

- La cirrosis es la fase avanzada de la fibrosis hepática.
- La cirrosis se clasifica en compensada y descompensada.
- La cirrosis descompensada presenta diferentes complicaciones, como encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia variceal, hepatocarcinoma, etcétera.
- La mortalidad es más alta en cirrosis descompensada.
- Para clasificar a los pacientes con cirrosis los índices pronósticos más utilizados son: Child Pugh, MELD, MELDNa y MELD 3.0.

### Preguntas

1. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de cirrosis?
2. ¿Cuáles son los métodos no invasivos para evaluar fibrosis?
3. ¿Cuáles son los cambios estructurales en cirrosis?
4. ¿Cuáles son los datos clínicos de cirrosis compensada?
5. ¿Cuáles son las alteraciones bioquímicas en cirrosis compensada?
6. ¿Cuáles son las alteraciones bioquímicas en cirrosis descompensada?
7. ¿Cómo se clasifica la ascitis?
8. ¿Cómo se clasifican las várices esofágicas?
9. ¿Cuál es la vigilancia del hepatocarcinoma?
10. ¿Cuál es la supervivencia de un paciente cirrótico a un año?
11. ¿Cuál es la supervivencia de un paciente cirrótico a 5 años?
12. ¿Cuál es la supervivencia de un paciente cirrótico a 10 años?
13. ¿Cuántos estadios tiene la escala *Child Pugh*?
14. ¿Cuál es el rango de MELD?
15. ¿En qué grupos es mejor MELD 3.0?

### Referencias bibliográficas

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245-266.
2. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, *et al.* Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194.

**Tabla 2.** Interpretación de puntaje MELD

Valor	Mortalidad a los 3 meses
40 o más	71.3%
30-39	52.6%
20-29	19.6%
10-19	6.0%
< 9	1.9%





3. Solà E, Watson H, Graupera I, *et al.* Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol* 2012; 57: 1199-1206.
4. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137-2145.
5. Parker R, Aithal GP, Becker U, *et al.* Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review. *J Hepatol* 2019; 71: 586-593.
6. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68: 563-576.
7. Wantless IR. The role of vascular injury and congestion in the pathogenesis of cirrhosis: the congestive escalator and the parenchymal extinction sequence. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19: 40-53.
8. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491.
9. Ginès P, Solà E, Angeli P, *et al.* Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 23.
10. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460.
11. De Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.
12. Huelin P, Piano S, Solà E, *et al.* Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 438-445.
13. Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-487.
14. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, *et al.* Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008; 48: 214-120.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoch M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
17. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA clinical practice update on surgical risk assessment and perioperative management in cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 595-606.
18. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026.
19. Kim WR. MELDNa/MELDNa score for liver cirrhosis. <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis> (accessed July 26, 2021).
20. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* 2021; 161: 1887-1895.





## Capítulo 10

¿Qué es la encefalopatía hepática y  
cuál es su manejo actual?

## 10. ¿Qué es la encefalopatía hepática y cuál es su manejo actual?

**Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera**

Jefa de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México  
Profesora Titular de Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM  
Profesora Adjunta de Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM  
Investigadora Nacional Nivel 1, Sistema Nacional de Investigadores (SIN), CONAHCYT

**Dr. José Luis Pérez Hernández**

Coordinador de la Clínica de Hígado, Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México  
Profesor Adjunto de Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM  
Profesor Titular de Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM  
Investigador Nacional Nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores (SIN), CONAHCYT

**Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño**

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México  
Profesor de Medicina de la Universidad La Salle y de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

### Introducción

La encefalopatía hepática (EH) se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática aguda o crónica y/o cortocircuitos portosistémicos. En una condición potencialmente reversible tras controlar el factor precipitante e instaurar la terapéutica apropiada, que se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas heterogéneas y con diversos grados de gravedad.<sup>1-3</sup>

En el contexto del paciente con insuficiencia hepática crónica debida a cirrosis, la EH es un marcador clínico que denota descompensación de la enfermedad hepática y que se asocia por tanto con un mal pronóstico, donde la mortalidad relacionada se estima en más de 50% en el primer año.<sup>4</sup> De forma similar, en pacientes con insuficiencia hepática aguda, la ocurrencia de EH que frecuentemente se relaciona con edema cerebral, es un marcador asociado a elevada mortalidad.<sup>5</sup>

Para fines de este capítulo abordaremos la EH más frecuente, que es aquella relacionada con insuficiencia hepática crónica debida a cirrosis e hipertensión portal asociada.

### Aspectos fisiopatológicos y clasificación actual de la EH

Para lograr un adecuado abordaje, diagnóstico y manejo de la EH, es conveniente indagar en aspectos como: tipo, grado de acuerdo con las manifestaciones clínicas o alteraciones

subclínicas que se presenten, curso en el tiempo y factores precipitantes (tabla 1).<sup>3</sup>

Aunque su correlación con la gravedad del deterioro neurológico se cuestiona regularmente, uno de los factores cardinales en la fisiopatología de la EH en pacientes cirróticos es la hiperamonemia y más recientemente se ha demostrado el efecto sinérgico de la hiperamonemia y la inflamación sistémica.<sup>1-6</sup>

Múltiples factores contribuyen a la hiperamonemia: **1)** Aumento de la producción intestinal de amoníaco; **2)** Insuficiencia hepática responsable de una función reducida del ciclo de la urea, y **3)** Presencia de derivaciones portosistémicas. Una vez que el metabolismo del amoníaco en el hígado está deteriorado, sólo las células musculares y los astrocitos pueden metabolizar el amoníaco en glutamina a través de la enzima glutamina sintasa. Este aspecto fisiopatológico probablemente explica por qué la EH es más frecuente en pacientes con sarcopenia. Los astrocitos eliminan compuestos osmóticos, como el mioinositol y la taurina, para compensar el poder osmótico de la glutamina y prevenir el edema. Un aumento en los niveles de glutamina asociado con neuroinflamación conduce a un aumento en los tonos glutamatérgicos y GABAérgicos. Otras sustancias como aminoácidos aromáticos, mercaptanos, manganeso, ácidos biliares y compuestos similares a las benzodiazepinas también pueden contribuir a la ocurrencia de EH.<sup>6</sup>



## Encefalopatía hepática mínima y encefalopatía hepática manifiesta

La disfunción cognitiva frecuentemente precede a otros síntomas de la EH y puede ser detectable sólo mediante pruebas psicométricas. Los dominios cognitivos afectados incluyen la atención, las habilidades visuconstructivas y la velocidad psicomotora y la precisión.<sup>17</sup> La detección temprana de la EHM se ha vuelto fundamental con el descubrimiento de su asociación con mayor riesgo de caídas y lesiones,<sup>8</sup> deterioro en la atención que se traduce en infracciones y posibilidad de mayor riesgo de accidentes<sup>9</sup> y mayor mortalidad.<sup>10</sup> Además, la prevalencia de la EHM en pacientes con cirrosis varía de 23.7-56.6%, dependiendo de los criterios de diagnóstico y la población estudiada. La EHM predispone a los pacientes al desarrollo de EH manifiesta (del inglés *overt*, OHE), se ha reportado que 50% de los pacientes con EHM desarrollan OHE en un plazo de 3 años.<sup>11</sup>

No existe un estándar de oro para diagnosticar la EHM; sin embargo, se han desarrollado varias modalidades de pruebas validadas para detectar esta complicación neurocognitiva.<sup>7</sup>

En la práctica clínica diaria se requieren pruebas sencillas y accesibles de aplicar; entre los ejemplos más utilizados se encuentran el puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (PHES), la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) y la prueba de interferencia semántica (*Stroop test*). El puntaje PHES se obtiene tras realizar cinco pruebas de lápiz y papel; por tanto, es accesible, costo-efectivo y sensible para el diagnóstico de EHM; también está estandarizado y ajustado por edad y nivel de instrucción, y explora la atención y habilidad motora fina. Cada paciente puede obtener una calificación entre -15 y +3. El límite que define la existencia de EHM es -4 puntos. La FCP y la prueba de interferencia semántica son pruebas objetivas que pueden ser también útiles para el diagnóstico de EHM. Si la FCP en el promedio de 10 mediciones es menor a 39 Hz se considera anormal. La prueba de interferencia semántica requiere de un dispositivo donde se descarga la aplicación (*EncephalApp\_strooptest*); al final se obtiene una puntuación que se carga en la página <https://www.encephalapp.com/test1.html>, en donde se ingresan los datos del paciente para obtener una calificación final y, si es el caso, el diagnóstico de EHM.<sup>12</sup>

El diagnóstico de la OHE sigue siendo eminentemente clínico, si bien existen varias escalas para identificar y graduar la gravedad en estos pacientes, se considera que la más validada y útil es la escala de *West-Haven* (véase la tabla 1).<sup>7,11,12</sup>

## Manejo actual de la EH

Primeramente, es indispensable corregir el factor precipitante siempre y cuando este se haya identificado.<sup>3</sup>

La fibra dietética podría resultar útil ya que como prebiótico es un componente de los alimentos no digerible que tiene un efecto positivo al estimular el crecimiento y la actividad de las bacterias en el colon. La adición de fibra insoluble puede potenciar los efectos de los disacáridos mediante la acidificación del lumen del colon a través del proceso de fermentación, lo que a su vez disminuye la producción de amoníaco. El aumento de la fibra dietética se ha propuesto como una alternativa para el tratamiento de pacientes con MHE; se ha informado de la reversión de la EHM en 50% de los pacientes tratados con simbióticos y fibras fermentables o simplemente fibras fermentables, y en sólo 13% de los pacientes tratados con placebo.<sup>11</sup>

Algunos probióticos parecen prometedores; por ejemplo, la administración de *Bifidobacterium longum* más fructooligosacáridos demostró reducir la amonemia en 42.7% con respecto a la concentración basal, *versus* tan sólo en 10.4% en el grupo de placebo.<sup>13</sup>

La lactulosa es el disacárido no absorbible más utilizado y validado para el tratamiento de la EH.<sup>14</sup> Su mecanismo de acción es multifactorial, al ser un prebiótico suprime las bacterias proteolíticas al favorecer un aumento de las bacterias acidófilas (p. ej. *Lactobacillus sp.*), acidifica la luz intestinal, favorece la captación del ion amonio gracias a la acidificación del contenido colónico, también aumenta el ritmo deposicional y tiene un efecto osmótico. Además, altera el metabolismo del nitrógeno de las bacterias, estimulando que estas utilicen el amonio para la síntesis proteica. Todos ellos mecanismos que explican su eficacia.<sup>15,16</sup> Lactulosa se administra como jarabe por vía oral (15-30 mL) con dosis tituladas para un objetivo de 2-4 deposiciones blandas por día. La lactulosa también se puede administrar por vía rectal (300 mL en 700 mL de solución salina), lo que se prefiere en aquellos en quienes la administración oral se ve dificultada (EH grados III o IV). Sus principales efectos adversos son flatulencia, distensión, malestar abdominal y diarrea.<sup>17</sup>

La rifaximina- $\alpha$  (550 mg dos veces al día) es un bacteriostático de baja absorción con amplio espectro de actividad antimicrobiana, incluidas bacterias entéricas productoras de amoníaco. La rifaximina- $\alpha$  además es un eubiótico capaz de promover el crecimiento de bacterias benéficas como los lactobacilos.



Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hepática

Tipo	Grado	Escala de West-Haven	Manifestaciones clínicas	Curso en el tiempo	Factor precipitante
A	Encubierta	Mínima	Detectable por alteraciones en pruebas psicométricas o neurofisiológicas	Episódica	Espontánea
		I	Alteración trivial del estado de conciencia Euforia o ansiedad Lapsos de alteración en la atención Dificultad para sumar o restar Alteración ciclo sueño/vigilia		
B	Manifiesta	II	Letargia o apatía Desorientación en tiempo Cambio evidente en personalidad Comportamiento inapropiado Asterixis, dispraxia Somnolencia, estupor	Recurrente	
		III	Responde a estímulos Confusión Desorientación evidente (espacio, persona) Conducta bizarra	Persistente	
C		IV	Coma		

Fuente: Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.

También reduce la respuesta inflamatoria al disminuir la expresión de citocinas proinflamatorias, y al reducir la translocación bacteriana. La adición de rifaximina- $\alpha$  a la lactulosa es una estrategia más efectiva que la monoterapia para lograr la remisión y evitar la recurrencia de OHE; además de disminuir la mortalidad en estos pacientes.<sup>18</sup>

Una sal estable de L-ornitina y L-aspartato (LOLA), se disocia fácilmente en sus aminoácidos constituyentes que son absorbidos fácilmente por transporte activo, distribuidos y metabolizados. La L-ornitina detoxifica amonio al servir como intermediario en el ciclo de la urea a nivel renal y en los hepatocitos periportales y como activador de la carbamoil-fosfato sintetasa; por su parte, la L-aspartato detoxifica amonio mediante la

transaminación a glutamato a través de la glutamina sintetasa en los hepatocitos perivenosos, así como por el musculoesquelético y el cerebro.<sup>19</sup> En el tratamiento de la EH, la LOLA ha demostrado ser eficaz. Ahmad I y cols. realizaron un ensayo clínico donde incluyeron pacientes cirróticos con hiperamonemia y OHE. Se asignaron aleatoriamente 80 pacientes a dos grupos de tratamiento, LOLA (20 g/día) o placebo, ambos disueltos en 250 mL de solución de dextrosa al 5% e infusionados por vía intravenosa durante 4 horas al día durante 5 días consecutivos con una ingesta de proteínas dietéticas de 0.5 g/kg al final del periodo de tratamiento diario. Las variables de resultado fueron la concentración sanguínea de amoniaco posprandial y el grado del estado mental. Aunque hubo mejoría en ambos grupos, se



observó una mayor mejoría en el grupo de L-ornitina-L-aspartato con respecto a ambas variables.<sup>20</sup>

Sidhu SS y cols. evaluaron la eficacia de la infusión intravenosa de 30 g intravenosos de LOLA en la reversión de EH episódica grave (grados III y IV) en pacientes con cirrosis en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El tiempo medio para la recuperación fue menor en el grupo de LOLA en comparación con el grupo de placebo ( $1.92 \pm 0.93$  versus  $2.50 \pm 1.03$  días,  $p = 0.002$ ). El amoníaco venoso en el día 5 y la duración de la estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo de LOLA.<sup>21</sup>

Más recientemente, Jain A y cols. realizaron un ensayo controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado en donde incluyeron pacientes con cirrosis y OHE grados III y IV, se asignaron al azar 140 pacientes a una combinación de LOLA, lactulosa y rifaximina ( $n = 70$ ) o placebo, lactulosa y rifaximina ( $n = 70$ ). LOLA se administró como una infusión intravenosa continua a una dosis de 30 g durante 24 horas durante 5 días. Se observaron tasas más altas de mejora en el grado de EHM (92.5% vs. 66%,  $p < 0.001$ ), un menor tiempo de recuperación ( $2.70 \pm 0.46$  vs.  $3.00 \pm 0.87$  días,  $p = 0.03$ ) y una menor mortalidad a los 28 días (16.4% vs. 41.8%,  $p = 0.001$ ) en el grupo de LOLA en comparación con el placebo. Los niveles de marcadores inflamatorios se redujeron en ambos grupos. Se observaron reducciones significativamente mayores en los niveles de amoníaco en sangre, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  en el grupo de LOLA.<sup>22</sup>

Respecto al tratamiento de la EHM la lactulosa se considera una estrategia eficaz. Pacientes con cirrosis que desarrollan EHM mejoran la calidad de vida relacionada con la salud, las variables neurofisiológicas y el rendimiento psicométrico después de la terapia con lactulosa, de acuerdo con diversos ensayos clínicos; sin embargo, no mostraron disminución en la mortalidad. En un análisis en red de 25 ensayos y 1,563 participantes, la lactulosa fue un tratamiento efectivo para revertir la EHM, reducir niveles de amonio, mejorar la calidad de vida con efectos adversos tolerables.<sup>23</sup> De acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis por Butterworth R y cols., LOLA también parece superior a placebo para tratamiento de la EHM.<sup>24</sup>

### Puntos para recordar

- La encefalopatía hepática es la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática aguda o crónica, y/o cortocircuitos portosistémicos.

- En la insuficiencia hepática crónica debida a cirrosis, la EH es un marcador de descompensación, donde la mortalidad relacionada se estima en más de 50% en el primer año.
- La hiperamonemia y la inflamación sistémica son factores muy relevantes en la fisiopatología de la EH en pacientes con cirrosis.
- El diagnóstico de EH manifiesta sigue siendo clínico, la escala de *West-Haven* es la más recomendada.
- Además de controlar el factor precipitante, lactulosa, rifaximina-a y LOLA son estrategias terapéuticas eficaces para tratar la EH.

### Preguntas

1. ¿Cómo se define y se clasifica la encefalopatía hepática?
2. ¿Qué estrategias de diagnóstico se tienen disponibles y accesibles en la práctica clínica diaria para identificar la encefalopatía hepática mínima y manifiesta?
3. ¿Qué estrategias terapéuticas específicas han resultado útiles?

### Referencias bibliográficas

1. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 5-9.
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73 (6): 1526-1547.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
4. Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Cordoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers* 2011; 31: 171-179.
5. Wijdicks EFM. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1660-1670.
6. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2021; 25 (2): 393-417.
7. Karanfilian BV, Park T, Senatore F, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24 (2): 209-218.
8. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (3): 476-482.



9. Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, *et al.* Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (10): 1135-1065.
10. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (10): 1809-1816.
11. Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, *et al.* Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (22): 3050-3063.
12. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, *et al.* Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2023; 88 (2): 155-174.
13. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, *et al.* Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (11): 3259-3265.
14. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60 (6): 1353-1370.
15. Wei F, Tan H, He Y, *et al.* Impact of Optimizing the Emergency Care Process on the Emergency Effect and Prognosis of Patients with Hepatic Encephalopathy. *Emerg Med Int* 2022; 2022: 4446215.
16. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, *et al.* Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (7): 989-1002.
17. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, *et al.* Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8 (1): 43.
18. Pandico F, Citarella A, Cammarota S, *et al.* Rifaximin Use, Adherence and Persistence in Patients with Hepatic Encephalopathy: A Real-World Study in the South of Italy. *J Clin Med* 2023; 12 (13): 4515.
19. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): 23-29.
20. Ahmad I, Khan AA, Alam A, *et al.* L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18 (11): 684-687.
21. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, *et al.* L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67 (2): 700-710.
22. Jain A, Sharma BC, Mahajan B, *et al.* L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology* 2022; 75 (5): 1194-1203.
23. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, *et al.* Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 800-12.e25.
24. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis* 2020; 35 (1): 75-81.





# Capítulo 11

MASLD y diabetes.  
Una interacción bidireccional



## 11. MASLD y diabetes. Una interacción bidireccional

Dr. Luis Montiel López

Médico Internista (BUAP) y Maestro en Ciencias (IPN), Profesor de Pregrado y Posgrado (IPN, UNAM), Jefe de División de Medicina Especializada CMN "20 de Noviembre", Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del CMN "20 de Noviembre", Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna

Dr. Óscar Lara Palafox

Médico Residente de 3<sup>er</sup> Año de Medicina Interna en el CMN "20 de Noviembre"

Dr. Alfredo Torres Vilorio

Médico Internista (UNAM), Maestro en Ciencias (IPN), Profesor de Pregrado y Posgrado (IPN, UNAM), Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna

### Introducción

El hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es un término que se acuñó por primera vez hace 35 años, y se definió como un infiltrado graso en el hígado en ausencia de consumo de alcohol. Actualmente, este término sufrió un cambio, en 2023 un grupo de expertos, mediante un consenso de Delphi realizado en dos etapas, propuso cambiar el nombre a hígado graso esteatósico asociado a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), proponiendo un cambio de criterios para el diagnóstico de la enfermedad, caracterizada por disfunción metabólica, obesidad o sobrepeso en individuos con diabetes tipo 2; en la cual, la disfunción metabólica es el pilar en la patología de la enfermedad. Se eliminó la connotación negativa del hígado esteatósico (no alcohólico) para darle una connotación positiva (asociación) de disfunción metabólica.

### Epidemiología de MASLD en pacientes con diabetes tipo 2

El hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica representa, por mucho, la enfermedad hepática más común a nivel mundial; se ha demostrado que aproximadamente una de cada tres personas y uno de cada cuatro adolescentes padecen esta enfermedad. Su desarrollo y progresión están íntimamente ligados a alteraciones metabólicas y resistencia a la insulina; por lo que no es difícil de comprender que en pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia sea aún mayor, alcanzando una prevalencia entre 60-75%.

Los datos respecto a la prevalencia de MASLD varían en función de la población estudiada (edad, género, raza, comorbilidades), de las diferencias geográficas y de los métodos diagnósticos utilizados. La mayoría de los datos sobre la prevalencia de MASLD proceden de estudios que han usado técnicas no invasivas, especialmente ecografía o resonancia magnética. La prevalencia de MASLD aumenta en paralelo a la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes, en especial la obesidad y la diabetes *mellitus* (DM). Entre los pacientes con DM la prevalencia de MASLD se estima en 40-70%. Aproximadamente 25% de la población mundial padece de enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica (MASLD). La prevalencia estimada de MASLD en la población general de Estados Unidos está actualmente en el rango de 20%, y la de MASH (*Metabolic Associated Steatohepatitis*, por sus siglas en inglés) es de aproximadamente 3.5-5%. Se ha estimado que la prevalencia en la población con obesidad mórbida es de 75-92%.

En un estudio realizado en China, en donde se estudiaron a 6,873 pacientes, con un seguimiento durante 4.6 años, se encontró una prevalencia de MASLD en 46.7% de la población estudiada (CI 95%, 45.6-47.9%), en donde MASLD fue asociado con un mayor riesgo de padecer diabetes (RR 2.08; 95% CI, 1.72-2.52), afectando principalmente a personas con disfunción metabólica y teniendo una mayor prevalencia en el género masculino. En un estudio reciente se encontró que pacientes con diabetes tipo 2 presentan un riesgo relativo de 70% de progresar a fibrosis; mientras que 15-38% de los pacientes se encontró con fibrosis o cirrosis (F3-F4).



Es importante destacar que el grado de fibrosis se correlaciona directamente con efectos adversos relacionados al hígado, incrementando tres veces el riesgo de fallecer por enfermedad hepática en pacientes portadores de DT2, lo cual se atribuye principalmente a hígado graso.

La MASLD se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico, y es una causa creciente de enfermedad hepática avanzada en Europa. En los próximos años, la MASLD y la enfermedad hepática alcohólica se convertirán en las causas más prevalentes de hepatopatía crónica en nuestro medio y en la primera causa de trasplante de hígado a nivel mundial.

### Fisiopatología

El nuevo término de MASLD hace énfasis en la relación bidireccional que existe entre el hígado graso y sus componentes: diabetes, obesidad y sobrepeso, enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo; asimismo, la obesidad y la resistencia a la insulina hacen extremadamente difícil distinguir la relación causal entre MASLD y el riesgo cardiovascular. Se han estudiado múltiples mecanismos para describir esta relación, la cual se entiende como un componente clave en la fisiopatología del MASLD. Se destacan cuatro mecanismos principales: la acumulación de grasa en el hígado, la alteración en la regulación del metabolismo lipídico, la inflamación crónica y el estrés oxidativo.

El hígado, de manera natural, es uno de los principales órganos responsables de la regulación de la glucosa en el cuerpo y puede captar glucosa de la sangre para almacenarla como glucógeno o liberarla nuevamente a la circulación según las necesidades metabólicas del cuerpo. La captación hepática de glucosa está influenciada por la acción de la insulina, que estimula la entrada de glucosa en el hepatocito y promueve su almacenamiento como glucógeno o su transformación en lípidos.

El mecanismo de la acumulación de grasa en el hígado se genera cuando existe resistencia a la insulina por un incremento considerable en la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y el consecuente aumento en la captación de glucosa por parte del hígado, lo que a su vez genera una mayor síntesis y acumulación de grasa hepática, característica del MASLD.

Existen diversas vías que se asocian con la esteatosis hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: **1)** ERK1/2 de la vía de señalización de MAPK promueve la autofagia de los hepatocitos para atenuar la esteatosis hepática; **2)** P38 de la vía de señalización de MAPK inhibe simultáneamente la autofagia e induce resistencia a la insulina; **3)** JNK1/2, otro subgrupo de MAPK, aumenta la concentración de triglicéridos mediante la regulación a la baja de la expresión de FGF21 inducida por PPAR $\alpha$ , JNK1 también media la fosforilación inhibitoria del sustrato inhibidor de insulina (IRS), lo que conduce a la resistencia a la insulina; **4)** Vía de señalización de la insulina coopera con la vía de señalización PI3K/PKB para regular al alza el nivel de TG, mientras que la insulina hepática se cree que la resistencia implica la fosforilación de serina de IRS. Además, los receptores nucleares de LXR y FXR regulan el contenido de triglicéridos hepáticos de manera positiva y negativa, respectivamente. El GLP-1R activado por la ligando funciona para prevenir la acumulación de triglicéridos en el hígado. La integración de estas vías finalmente resulta en esteatosis hepática por resistencia a la insulina, inhibición de la autofagia y aumento del nivel de triglicéridos (figura 1).

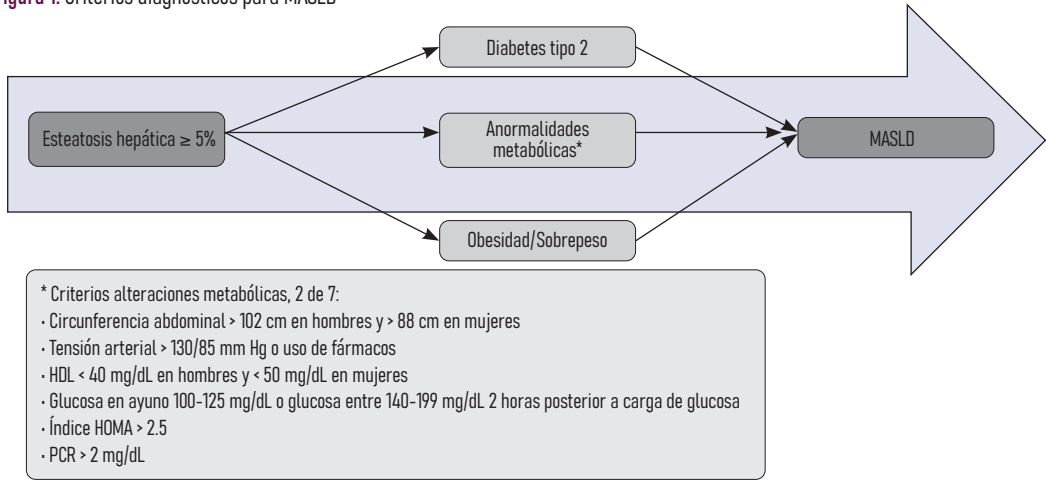
### Metabolismo lipídico

La alteración en el metabolismo lipídico también juega un papel importante tanto en la generación como en la progresión del MASLD, contribuyendo directamente en la acumulación de grasa hepática (esteatosis hepática), característica del MASLD, el aumento en la síntesis y la acumulación de triglicéridos hepáticos, esto a su vez puede llevar a la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentar la exportación de lípidos desde el hígado hacia la circulación sanguínea, contribuyendo a la hipertrigliceridemia observada en algunos pacientes con MASLD. El aumento de la lipólisis en el tejido adiposo, el incremento de la síntesis de triacilgliceroles en el hígado, un descenso en la oxidación de ácidos grasos, la generación de barreras para la exportación de grasa desde el hígado y el mismo estrés oxidativo, aunado al proceso inflamatorio hepático, son las vías por las cuales se da esta disfunción lipídica, secundaria a la resistencia a la insulina.

**1. Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo.** La resistencia a la insulina reduce la capacidad de la insulina para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo. Esto conduce a una mayor liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde el tejido adiposo a



**Figura 1.** Criterios diagnósticos para MASLD



la sangre. Los AGL circulantes pueden ser llevados al hígado y contribuir a la acumulación de grasa hepática.

**2. Aumento de la síntesis de triglicéridos hepáticos.** La resistencia a la insulina estimula la síntesis de nuevos triglicéridos en el hígado, a lo cual se le conoce como lipogénesis hepática. La elevada disponibilidad de AGL en el hígado, junto con una mayor síntesis de ácidos grasos, promueve la formación de triglicéridos hepáticos, que se acumulan como gotas de grasa en las células hepáticas, fenómeno al que histológicamente se le conoce como balonización.

**3. Disminución de la oxidación de ácidos grasos.** La resistencia a la insulina reduce la capacidad del hígado para oxidar los ácidos grasos como fuente de energía. Esto conduce a una acumulación adicional de ácidos grasos en el hígado, ya que al no utilizarse de manera eficiente se acumulan.

**4. Barreras para la exportación de grasa desde el hígado.** La forma en que las moléculas de lípidos son enviadas del hígado a la circulación puede entorpecer este proceso, la glándula hepática suele tener mayor afinidad por los triacilglicerolos, evitando que estos dejen el hígado, los cambios en la síntesis y secreción de lipoproteínas, como las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), pueden contribuir a la hipertrigliceridemia y a una mayor acumulación de grasa en el hígado.

En pacientes obesos ocurren diversos cambios en el microambiente del tejido adiposo, sufriendo una expansión con-

siderable, caracterizada por un agrandamiento masivo de los adipocitos existentes, angiogénesis limitada e hipoxia, lo que resulta en la activación de HIF-1 $\alpha$  (factor inducido por hipoxia), causando resistencia a la insulina acompañada de activación de macrófagos; mientras la insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, la resistencia a la insulina aumenta la liberación de ácidos grasos libres causando lipodistrofia y acumulación de grasa en el parénquima hepático, la cantidad de ácidos grasos libres es directamente proporcional a la cantidad de grasa visceral, se ha visto que en pacientes con ácido graso hay una cantidad importante de ácidos grasos libres, siendo identificado como un predictor independiente de progresar a fibrosis. Los ácidos grasos circulantes inducen la activación del factor nuclear *kappa beta* hepático causando regulación a la alza de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ) que no sólo promueve la lipólisis de los adipocitos, sino que contribuye a la resistencia a la insulina mediante la inhibición de sustratos de receptores de la insulina (Irs1).

Asimismo, el tejido graso induce la secreción de adipocinas como la leptina y la adiponectina. La leptina está asociada con el consumo de alimento, la homeostasis energética, metabolismo, cognición, funciones inmunes y metabolismo óseo, siendo directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo, en pacientes obesos se ha observado resistencia a la leptina con supresión del apetito y ganancia de peso.



## Resistencia a la insulina en el musculoesquelético

El musculoesquelético juega un rol importante en la regulación de los niveles séricos de glucosa mediante los receptores GLUT4; la glucosa que es tomada por el músculo es usada para la síntesis de glucógeno y glicolisis, diversos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina en el musculoesquelético juega un papel primordial en pacientes con diabetes tipo 2; el exceso de AGL promueve la resistencia a la insulina junto a un incremento de lípidos intramiocelulares, lo que lleva a una alteración de la señalización de la insulina inducida por metabolitos derivados de lípidos como el diacylglicerol. La glucosa que no es utilizada en el musculoesquelético funciona como sustrato para lipogénesis *de novo* hepática aunado a una baja síntesis de glucógeno. Algunos estudios han demostrado que en adultos mayores, este riesgo de lipogénesis hepática se triplica a comparación de sujetos jóvenes; al contrario, en sujetos con actividad física se ha demostrado que existe un incremento en la producción de glucógeno posprandial y una reducción en la síntesis de triglicéridos.

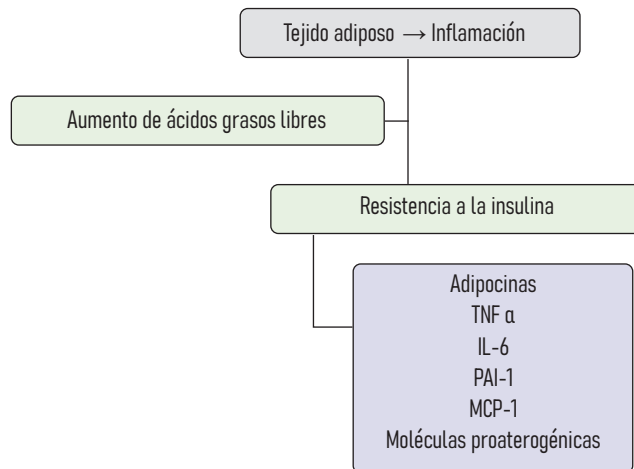
En relación a la sarcopenia definida como masa muscular reducida en calidad y cantidad, está asociada a eventos adversos tales como caídas, fracturas, discapacidades físicas y mortalidad; en un estudio prospectivo se encontró que pacientes con una masa muscular reducida cuentan con mayor

riesgo de padecer MASLD, incluyendo resistencia a la insulina e inflamación, y debe considerarse como un factor de riesgo independiente (figura 2).

## Inflamación y estrés oxidativo

La inflamación y el estrés oxidativo en el hígado son dos procesos estrechamente interrelacionados que desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la esteatosis hepática inducida por la resistencia a la insulina, en donde se presentan diversos mecanismos como la activación de las células de Kupffer en respuesta a los lípidos y los ácidos grasos libres que se acumulan en las células hepáticas. Las células Kupffer liberan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras interleucinas, las cuales promueven la inflamación local en el hígado y pueden contribuir a la lesión hepática. Cuando se perpetúa el proceso inflamatorio en el hígado, genera la progresión de la esteatosis hepática hacia estados más graves, como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y finalmente la fibrosis hepática. El estrés oxidativo en el hígado a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres, como el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y los radicales superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Estas moléculas altamente reactivas generan daño directo en la estructura celular: las ERO pueden provocar daño a las membranas celulares, a las

Figura 2. Impacto de la resistencia a la insulina



proteínas y al ADN en las células hepáticas, lo cual compromete la integridad y la función de los hepatocitos, lo que contribuye al desarrollo de la inflamación y la esteatosis. El estrés oxidativo activa una respuesta de defensa que genera que el hígado produzca antioxidantes naturales, como el glutatión, para neutralizar las ERO y limitar el daño oxidativo; sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo crónico, la capacidad antioxidante se ve sobrepasada.

## Disbiosis intestinal

La disbiosis intestinal se refiere a un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, que puede tener un impacto significativo en la salud metabólica y la función hepática. Los mecanismos por los cuales la disbiosis intestinal puede contribuir a la resistencia a la insulina y al desarrollo de MASLD incluyen: **1.** Producción de toxinas microbianas: algunas bacterias intestinales pueden producir productos metabólicos tóxicos, como el ácido lipopolisacárido (LPS), que pueden inducir inflamación y resistencia a la insulina; **2.** La alteración de la barrera intestinal: la disbiosis puede dañar la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal con fuga de endotoxinas bacterianas hacia el torrente sanguíneo, lo que desencadena respuestas inflamatorias y contribuye a la resistencia a la insulina; **3.** La modulación de la respuesta inflamatoria sistémica: la microbiota intestinal puede influir en la inflamación sistémica a través de la producción de citocinas proinflamatorias, lo que afecta negativamente la función metabólica y hepática.

## Factores genéticos y epigenéticos en la resistencia a la insulina y MASLD

Los factores genéticos y epigenéticos también desempeñan un papel importante en la relación entre la resistencia a la insulina y MASLD. Algunos de los mecanismos genéticos asociados con la resistencia a la insulina y la enfermedad del MASLD son numerosos y complejos:

**1. Polimorfismos en el gen IRS1 (*Insulin Receptor Substrate 1*).** IRS1 es una proteína clave en la vía de señalización de la insulina. Se han identificado polimorfismos en el gen IRS1 que pueden estar asociados con una mayor resistencia a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y MAFLD.

**2. Variantes en genes relacionados con el metabolismo de los lípidos.** Genes involucrados en el metabolismo de los lípidos,

como PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7, han sido objeto de investigación debido a su asociación con MASLD. Por ejemplo, el polimorfismo rs738409 en el gen PNPLA3 está fuertemente relacionado con la acumulación de grasa hepática y la progresión de MASLD.

**3. Variantes relacionadas con el metabolismo de la glucosa.** Polimorfismos en genes que regulan la homeostasis de la glucosa, como TCF7L2 y GCKR, han sido vinculados con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y pueden estar relacionados con la resistencia a la insulina observada en pacientes con MASLD.

**4. Polimorfismos en genes de transporte de ácidos grasos.** Genes que codifican proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos y la captación de lípidos por el hígado, como CD36, también han sido objeto de estudio en relación con MASLD.

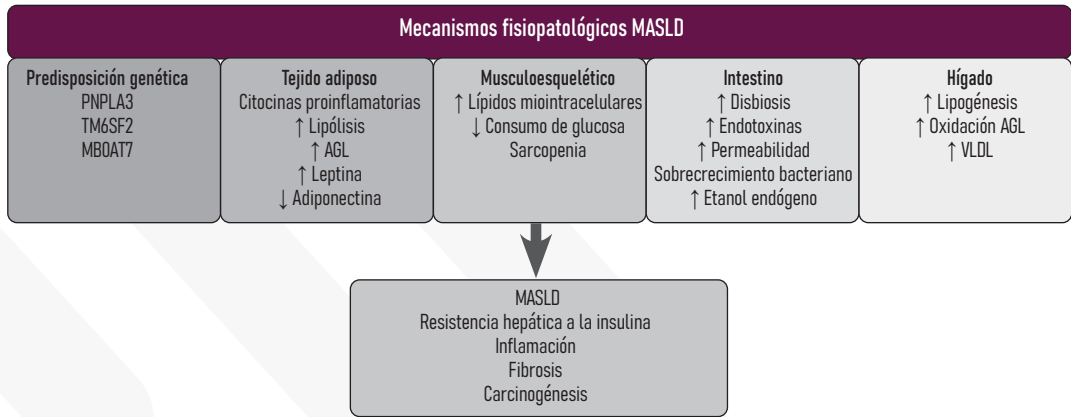
A manera de resumen, la fisiopatología representa la acumulación de lípidos tóxicos en el hígado, se producen debido a una importación excesiva de ácidos grasos libres del tejido adiposo, una conversión excesiva de carbohidratos y proteínas en triglicéridos y una disminución de la exportación hepática de ácidos grasos libres, en donde la suma de resistencia a la insulina, inflamación y factores genéticos contribuyen al desarrollo de MASLD (figura 3).

## Diagnóstico y tratamiento

Tanto el diagnóstico como el manejo del MASLD asociado con diabetes no forman parte del alcance de este capítulo, el cual está destinado a intentar mostrar y explicar los mecanismos por los cuales la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de MASLD; asimismo, es un factor de mal pronóstico y, cuando está descontrolada, un factor de rápida progresión y de desenlaces adversos, y probablemente se convierta en una de las alteraciones hepáticas crónicas más importantes a nivel mundial. Una combinación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos podrían permitir la detección de pacientes que se encuentren en alto riesgo de eventos adversos. Otro de los retos importantes de la enfermedad es su heterogeneidad y su compleja patogenia, lo que lleva a un entendimiento deficiente de los diversos fenotipos de la enfermedad; tomando en cuenta todos estos factores, no cabe duda que a pesar de los métodos diagnósticos actuales y el tratamiento farmacológico, un estilo de vida saludable, aunado a pérdida de peso, se mantiene como un pilar preventivo y de tratamiento para MASLD.



Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos MASLD



### Conclusión

El complejo ir y venir de la interacción bidireccional entre la diabetes y MASLD revela una verdad inquietante: estas dos condiciones crónicas no son simples comorbilidades, una de la otra, en realidad son cómplices en el deterioro metabólico. Más que una simple coexistencia, son dos fuerzas que se alimentan mutuamente, impulsando un ciclo de deterioro metabólico de consecuencias devastadoras (cirrosis, carcinoma hepatocelular, desenlaces cardiovasculares y muerte). La diabetes y el MASLD, cada uno a su manera, desencadenan una cascada de eventos que se retroalimentan: la resistencia a la insulina, la inflamación crónica, la disbiosis intestinal y la carga genética contribuyen a una tormenta metabólica que hace que se deterioren y progresen mutuamente. A medida que una progresa, la otra se prepara para manifestarse.

No obstante, el triste panorama presentado, no tienen por qué ser sentencia de muerte ni la una ni la otra, sino más bien una oportunidad de cambio. Al comprender la naturaleza de esta relación bidireccional y aplicar estrategias de manejo integral, podemos romper este ciclo vicioso. La dieta, el ejercicio, el control glucémico y el seguimiento de las comorbilidades de manera adecuada son las acciones dirigidas para cambiar el pronóstico.

**Abreviaturas:** ERK: Quinasa regulada por señal extracelular; FGF21: Factor de crecimiento de fibroblastos 21; FXR: Receptor

farsenoide X; GLP-1R: Similar al glucagón receptor de péptido-1; GPCR: Receptor acoplado a proteína G; IRS: Sustrato del receptor de insulina; JNK: Quinasa N-terminal c-Jun; LXR: Receptor X hepático; PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa; PKB: PI3K/proteína quinasa B; PPARα: Receptor activado por proliferador de peroxisomas; MASLD: Hígado graso esteatótico asociado a disfunción metabólica; NASH: Esteatohepatitis no alcohólica; NAFLD: Hígado graso no alcohólico; DT2: Diabetes tipo 2; AGL: Ácidos grasos libres; ERO: Especies reactivas de oxígeno.

### Puntos para recordar

- La relación entre diabetes y MASLD es bidireccional, impactando el uno en el otro y creando un círculo vicioso que afecta significativamente el pronóstico.
- Se ha demostrado que los pacientes con MASLD asociada a diabetes *mellitus* presentan un mayor riesgo de neoplasias malignas tanto intra como extrahepáticas.
- Tanto factores genéticos como ambientales se ven involucrados en el desarrollo de pacientes con MASLD y diabetes.
- Estrés oxidativo, microbiota e incluso el tipo de medicamentos empleados en el manejo del paciente con diabetes se ven involucrados en el desarrollo y la progresión de MASLD.

### Preguntas

1. ¿Qué porcentaje de pacientes que sufren diabetes *mellitus* tienen riesgo de presentar MASLD?



2. ¿Qué polimorfismos genéticos se ven involucrados en el aumento de la resistencia a la insulina?
3. ¿Cuáles son los pilares en los que se debe fundamentar el tratamiento de los pacientes con MASLD asociado a diabetes mellitus?

### Lecturas recomendadas

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; S0168-8278(23)00418-X.
2. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, *et al.* Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multi-center Study. *Gastroenterology* 2023; 165 (2): 463-472.e5. Doi: 10.1053/j.gastro.2023.04.025. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37127100.
3. Zoppini G, Fedeli U, *et al.* Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (7): 1020-1025. Doi: 10.1038/ajg.2014.132. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24890439.
4. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094-2101. Doi: 10.1172/JCI45887. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21633177; PMCID: PMC3104761.
5. Tor J, Muga R. El hígado graso y el síndrome metabólico Fatty liver and metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2013; 141 (6): 252-253.
6. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature.
7. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 (1): 68-76.
8. Pan Q, Fan JG, Yilmaz Y. Pathogenetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Incomplete Jigsaw Puzzle. *Clin Liver Dis* 2023; 27: 317-332.
9. Targher G, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular disease, and the diabetic phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106 (2): e700-e707.
10. Younossi ZM, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2019; 64 (1): 73-84.
11. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2017; 56 (2): 622-628.
12. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation* 2016; 126 (1): 12-22.
13. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019; 16 (6): 377-338.
14. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52 (5): 1836-1846.
15. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65 (8): 1038-1048.
16. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2016; 150 (4): 711-723.
17. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114 (4): 842-845.
18. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: Revisited after a decade. *Hepatology* 2020; 62 (5): 1498-1509.
19. Boursier J, Diehl AM. Implication of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS Pathogens* 2016; 12 (2): e1005901.
20. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63 (9): 1513-1521.
21. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2017; 56 (2): 622-628.
22. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation* 2016; 126 (1): 12-22.
23. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019; 16 (6): 377-386.
24. Anstee QM, Day CP. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease* 2013; 33 (02): 140-154.





## Capítulo 12

Actualidad y futuro del tratamiento farmacológico de la  
enfermedad hepática esteatósica asociada a  
disfunción metabólica



## 12. Actualidad y futuro del tratamiento farmacológico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Dr. Juan Carlos Basulto Alemán  
Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México  
Servicio de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

Hasta el momento, no existe tratamiento farmacológico aprobado para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés), previamente denominada enfermedad de hígado graso no alcohólica. La piedra angular del tratamiento es la dieta y el ejercicio. La pérdida de 5-10% del peso corporal disminuye el porcentaje de grasa intrahepática e incluso revierte la fibrosis. En 2016 se realizó un estudio prospectivo en pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) y fibrosis a los que se administró dieta con restricción calórica durante 52 semanas; se encontró que la cantidad de pérdida de peso está asociada de manera independiente con la mejoría histológica. En el grupo de pacientes con pérdida de peso  $\geq$  10%, todos tuvieron reducción del índice de actividad de MASLD, 90% resolución de la MASH y 45% regresión de la fibrosis.

Se ha demostrado la utilidad de algunos fármacos que actúan en las distintas vías patogénicas de la enfermedad. El tratamiento farmacológico, quirúrgico o endoscópico debe de ser individualizado y depende de las comorbilidades, factores de riesgo y etapa de la enfermedad en que se encuentre el paciente, y debe ser realizado por un grupo multidisciplinario.<sup>1</sup>

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*), sugiere tomar en cuenta las comorbilidades asociadas a la MASLD y utilizar fármacos aprobados para dichas entidades.<sup>1</sup>

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe de estar enfocado en la optimización de las comorbilidades metabólicas asociadas para reducir la morbimortalidad cardiovascular y hepática. Algunos medicamentos aprobados para el tratamiento de diabetes *mellitus* 2 (DM2) y/u obesidad, podrían estar asociados a la mejoría de la esteatosis o de la histología hepática y deben de ser considerados en el tratamiento.

Se debe considerar en el tratamiento farmacológico en pacientes con MASLD y fibrosis, o en pacientes con MASLD con alto riesgo de progresión de fibrosis (> 50 años, síndrome metabólico, DM2, alanina aminotransferasa elevada o actividad necroinflamatoria elevada) [tabla 1].<sup>1,2</sup>

### Sensibilizadores de insulina

**Metformina.** Disminuye la gluconeogénesis en el hígado, estimula

Tabla 1. Fármacos situacionales para la MASLD/MASH

<b>Pioglitazona</b>	Ligando sintético para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- $\gamma$ )	Disminuye la esteatosis y la actividad de la esteatohepatitis. Mejora la sensibilidad a la insulina
<b>Vitamina E</b>	Antioxidante	Mejora la esteatosis y el estrés oxidativo
<b>Liraglutida</b>	Análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Disminuye la esteatosis. Mejora la sensibilidad a la insulina
<b>Semaglutida</b>	Análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Disminuye la esteatosis, actividad de la esteatohepatitis y el peso. Mejora la sensibilidad a la insulina



la captación de glucosa en el músculo y aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo los niveles séricos de glucosa. Por tanto, se ha propuesto para su tratamiento; sin embargo, no se ha demostrado beneficio histológico a nivel hepático y sólo se puede recomendar su uso para tratamiento de DM2 en pacientes con MASLD.<sup>2</sup>

**Pioglitazona.** Es un agonista del receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas. Un metaanálisis demostró que la administración de pioglitazona 30-45 mg al día está asociada con mejoría de fibrosis avanzada (OR 3.15; IC 95% 1.25 a 7.93;  $P = 0.01$ ; I<sup>2</sup> = 0%), fibrosis en cualquier estadio (OR 1.66; IC 95% 1.12 a 2.47;  $P = 0.01$ ; I<sup>2</sup> = 0%) y resolución de MASLD (OR 3.22; IC 95% 2.17 a 4.79;  $P < 0.001$ ; I<sup>2</sup> = 0%), los efectos adversos reportados incluyeron el aumento de peso y edema en extremidades inferiores. Su uso está aprobado para el tratamiento de DM2, se sugiere en pacientes con MASLD y fibrosis F1 a F3. Los efectos adversos más importantes incluyen aumento de peso y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Existen datos que sugieren aumento del riesgo de cáncer de vejiga.<sup>2,3</sup>

## Antioxidantes

**Vitamina E.** Las guías de la AASLD han sugerido su uso en pacientes con MASLD comprobada por biopsia y sin DM2. Se recomienda evitar dosis altas (> 800 UI al día) por tiempo prolongado, ya que existen dudas acerca de la seguridad de su uso a largo plazo. Se ha reportado aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica, cáncer de próstata y aumento de la mortalidad por cualquier causa.<sup>1</sup>

**Pentoxifilina.** Es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, actúa inhibiendo la expresión del factor de necrosis tumoral alfa y la activación del factor nuclear  $\kappa$ B. Un metaanálisis demostró la reducción de esteatosis (OR 5.92; IC 95% 1.98 a 17.73) e inflamación lobular (OR 3.52; IC 95% 1.15 a 10.76) al comparar el uso de pentoxifilina contra placebo durante un seguimiento de 3-12 meses.<sup>4</sup> La evidencia aún es limitada, por lo que no se recomienda su uso.<sup>2</sup>

## Agentes hipolipemiantes

**Estatinas.** La evidencia del uso de estatinas para la resolución del hígado graso no alcohólico es limitada. Los pacientes con MASLD tienen riesgo cardiometabólico aumentado en comparación con el resto de la población, siendo las enfermedades car-

diovasculares la primera causa de muerte en esta población, por lo que se recomienda utilizar estatinas para tratamiento de dislipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado en pacientes con esta enfermedad.<sup>1,2</sup>

## Agonistas del receptor farnesoide X

**Ácido obeticólico.** El ácido obeticólico es un agonista altamente selectivo del receptor farnesoide X, que modula la expresión de genes que participan en el transporte y metabolismo de ácidos biliares, además del metabolismo de la glucosa y lípidos, así como propiedades antiinflamatorias y antifibróticas.

Un estudio que incluyó pacientes con fibrosis estadio F1 a F3 que comparó ácido obeticólico 25 mg al día contra placebo, demostró que en el grupo de ácido obeticólico hubo mejora de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis en 23% de los pacientes (RR 1.9 IC 95% 1.4 a 2.8,  $P = 0.0002$ ).

Se ha reportado que el efecto secundario más frecuente fue el prurito, hasta en 51% de los pacientes. También se ha reportado aumento de lipoproteínas de baja densidad, lo cual es preocupante ya que su aumento se relaciona con la MASLD y el síndrome metabólico, por lo que su uso no está recomendado.<sup>5</sup>

## Agonistas de los receptores de hormona tiroidea

**Resmetirom.** Es un agonista selectivo del receptor de la isoforma  $\beta$  de la hormona tiroidea, el receptor predominante de hormona tiroidea en el hígado. El resmetirom es 28 veces más selectivo que la triyodotironina. Un estudio en pacientes con MASLD y fibrosis F1 a F3 comparando resmetirom 80 mg/día contra placebo durante 12 semanas, demostró reducción relativa de la esteatosis hepática (ajuste de datos por cuadrados mínimos -22.5%, IC 95% -32.9 a -12.2;  $p < 0.0001$ ) en el grupo con resmetirom, el efecto se mantuvo hasta la semana 36; los efectos adversos reportados incluyeron diarrea leve transitoria y náuseas.<sup>6</sup> Actualmente se están realizando estudios fase 3 y los resultados parecen prometedores.

## Agonistas de GLP-1

**Liraglutida.** La liraglutida es un análogo del péptido 1 similar al glucagón que aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la DM2. Un estudio fase 2 doble ciego aleatorizado comparado con placebo demostró que la administración de liraglutida 1.8 mg de forma subcutánea durante 48 semanas logró resolución de la



MASLD en un tercio de los pacientes (39% versus 9%;  $P = 0.019$ ), los principales efectos adversos fueron gastrointestinales. Se necesitan más estudios para poder hacer recomendaciones sobre su uso.<sup>2</sup>

**Semaglutida.** Al igual que liraglutida, es un análogo del péptido 1 similar al glucagón. La semaglutida subcutánea está aprobada para tratamiento de la DM2 y obesidad, los efectos principales de este fármaco son pérdida de peso, reducción en la hemoglobina glicosilada y disminución del riesgo cardiovascular. Un estudio aleatorizado controlado comparando semaglutida subcutánea 0.4 mg una vez al día con placebo, no encontró diferencia en la rigidez hepática (ETR = 0.96, IC 95% 0.89 a 1.03;  $P = 0.2798$ ) pero sí en la esteatosis (ETR = 0.50 95%; IC = 0.39 a 0.66,  $P < 0.0001$ ). Actualmente se están realizando estudios para evaluar la eficacia de semaglutida en la MASLD.<sup>2,7</sup>

### Puntos para recordar

- Actualmente, no se han aprobado fármacos exclusivamente para el manejo de la MASLD.
- Las medidas higiénico-dietéticas son el eje central de la terapéutica.
- El tratamiento farmacológico está recomendado en pacientes con MASLD con enfermedades crónico-degenerativas.
- Cada paciente debe ser manejado individualmente, enfocándonos principalmente en disminuir los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad y el riesgo cardiovascular.
- Los principales fármacos utilizados en la MASLD son la pioglitazona, la vitamina E y los agonistas GLP-1.

### Preguntas

1. ¿Cuál es el principal manejo del padecimiento por enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica?
2. ¿A qué pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica está considerado el tratamiento farmacológico?
3. ¿Cuál es el efecto de la pioglitazona en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica?

### Referencias bibliográficas

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, *et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1797-1835. Doi: 10.1097/HEP.000000000000323. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36727674.
2. Duell PB, Welty FK, Miller M, *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022; 42 (6): e168-e185. Doi: 10.1161/ATV.000000000000153. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35418240.
3. Musso G, Cassader M, Paschetta E, *et al.* Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (5): 633-640. Doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9607. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2017; 177 (5): 747. PMID: 28241279; PMCID: PMC5470366.
4. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, *et al.* Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26 (6): 646-653. Doi: 10.1097/MEG.000000000000068. PMID: 24743504.
5. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394 (10215): 2184-2196. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *Lancet* 2020; 396 (10247): 312. Erratum in: *Lancet* 2021; 397 (10292): 2336. PMID: 31813633.
6. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019; 394 (10213): 2012-2024. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727409.
7. Flint A, Andersen G, Hockings P, *et al.* Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54 (9): 1150-1161. Doi: 10.1111/apt.16608. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34570916; PMCID: PMC9292692.





## Capítulo 13

Microbiota, disbiosis y evidencia de probióticos  
en enfermedad por hígado graso metabólico

### 13. Microbiota, disbiosis y evidencia de probióticos en enfermedad por hígado graso metabólico

Dr. Rodrigo Vázquez Frías

Gastroenterólogo y Nutriólogo Pediatra, Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría

Presidente Electo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Presidente de la Sociedad Mexicana de Microbiota

Como se ha dicho a lo largo de este libro, la enfermedad por hígado graso asociada a alteraciones metabólicas es una nueva definición de enfermedad y reemplaza al nombre previo. De forma reciente, sociedades gastroenterológicas de todo el mundo, tanto de pacientes adultos como pediátricos, han decidido adoptar este nuevo nombre. Esto se tiene que tomar en cuenta al momento de buscar la información relacionada con las alteraciones de la microbiota, ya que mucha de la información que se generó y sigue generando tendrá la nomenclatura previa. A partir de este momento, cuando se refiera el término de enfermedad por hígado graso metabólico, está en el entendido de que la inmensa mayoría de la evidencia y como se localiza en los buscadores, corresponde a la terminología previa de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

En diversos estudios clínicos existe una gran cantidad de evidencia que da soporte acerca de que las alteraciones en la microbiota pueden jugar un papel en el desarrollo de enfermedad por hígado graso metabólico.<sup>1</sup> El sobrecrecimiento bacteriano es más prevalente en pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico. Además, se han identificado altos niveles de lipopolisacáridos (LPS) como factor de riesgo independiente para la incidencia de hígado graso metabólico. El enriquecimiento de la microbiota con *Escherichia* en pacientes con hígado graso metabólico es capaz de producir etanol, con lo cual se induce estrés oxidativo involucrado en la progresión del daño.<sup>2</sup> De forma adicional, cambios disbióticos en la microbiota intestinal están asociados con la actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis.<sup>3</sup> A lo anterior, se suma el hecho de que hay evidencia creciente, aunque limitada hasta el momento, sobre la eficacia de ciertas cepas probióticas que por definición son moduladores de la microbiota, con lo que se puede conseguir mejorar el daño hepático, las anomalías

metabólicas, así como los niveles de citocinas inflamatorias en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico.<sup>4</sup> A pesar de todo esto es importante precisar que hasta el momento no se puede definir una composición distintiva en la microbiota intestinal de pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico, debido quizá por diferencias geográficas, hábitos de alimentación, etcétera.

Un metaanálisis reciente de 15 estudios publicados entre 2012-2020, en los que se comparó la microbiota de pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico (o enfermedad por hígado graso no alcohólico) detectado por ultrasonido o por evidencia histológica y sujetos sanos, agrupa la información de 1,265 individuos (577 pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico y 688 controles), seis estudios realizados en China, dos en Estados Unidos de América, dos en Canadá y uno en España, Italia, Corea y Turquía. Todos los estudios recolectaron muestras de heces tanto de pacientes como de controles sanos, las cuales fueron analizadas mediante secuenciación de rRNA 16S. Acorde a la calidad de los estudios, evaluados mediante la escala de Newcastle-Ottawa, en general los estudios fueron puntuados como de calidad moderada y ninguno fue excluido por pobre calificación.

Los estudios incluidos analizaron diferentes taxones de la microbiota intestinal de pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico a varios niveles. Los géneros *Escherichia* (1.55 [IC95: 0.57, 2.54]); *Prevotella* (1.89 [IC95: 0.02, 3.76]) y *Streptococcus* (1.33 [IC95%: 0.62, 2.05]), estuvieron proporcionalmente más abundantes en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico en comparación con sujetos sanos, con una heterogeneidad significativa de los estudios para los tres géneros con I<sup>2</sup> por arriba de 50% y valores de *p* menores de 0.1. En contraparte, los géneros *Coprococcus* (- 1.75 [IC95%: - 3.13, - 0.37]),



*Faecalibacterium* (- 13.23 [IC95%: - 17.59, - 8.87]) y *Ruminococcus* (- 1.84 [IC95%: - 2.41, - 1.27]), estuvieron proporcionalmente deficientes en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico. También se observó heterogeneidad significativa. Con respecto a los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Clostridium*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Parabacteroides* y *Roseburia*, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico y los sujetos controles sanos. En un subanálisis, la abundancia del género *Bacteroides* estuvo disminuido en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico “del mundo de occidente”, pero disminuido en los países del este. Además, *Parabacteroides* y *Roseburia* presentaron una disminución en la abundancia en pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico del occidente y del este, respectivamente, en contraparte con controles sanos.

El análisis de sensibilidad mostró que omitiendo cada uno de los estudios no se producía un cambio significativo en el análisis de los resultados de *Escherichia*, *Streptococcus*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*; cosa que no sucedió con los géneros *Prevotella* y *Coprococcus*.

En un modelo de metarregresión univariado, al trazar el *log odds ratio* de la diferencia media de abundancia de los géneros bacterianos para enfermedad por hígado graso metabólico versus controles sanos con niveles séricos alaninaaminotransferasa (ALT), índice de masa corporal (IMC) y edad, se encontró una asociación significativa entre el IMC y *Faecalibacterium* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 2.38$ ,  $P = 0.00001$ ), así como IMC y *Prevotella* (coeficiente de regresión  $\beta = 1.0554$ ,  $P = 0.0005$ ). Los niveles de ALT correspondieron con abundancia de *Faecalibacterium* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 1.11$ ,  $P = 0.001$ ), *Prevotella* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 0.2018$ ,  $P = 0.031$ ) y *Streptococcus* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 0.09$ ,  $P = 0.041$ ).

Después del ajuste multivariado, el IMC mantiene su relación con *Prevotella* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 1.20$ ,  $P = 0.031$ ), así como IMC y ALT con *Faecalibacterium* (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = - 6.2$ ,  $P = 0.00001$ ) y (coeficiente de regresión logarítmica  $\beta = 2.51$ ,  $P = 0.00001$ ), respectivamente.

Todos los demás estudios que no contaron con control sano no formaron parte de esta revisión sistemática; se entiende la razón de la misma. Sin embargo, es posible que información valiosa de los otros estudios no esté plasmada en el resul-

tado final. Otra gran limitante es que no incluye ningún país latinoamericano. Se sabe que existen diferencias regionales e incluso dentro de un mismo país. Sin embargo, da un panorama adecuado de los cambios que existen en la microbiota de los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico.

De los hallazgos de corrobora el papel que tienen *Ruminococcaceae* y *Faecalibacterium*, ya que se ha demostrado que producen ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación de fibras dietéticas solubles, que pueden activar los receptores de ácidos grasos libres, incluido el receptor acoplado a proteína G43 y G41 (GPR43, GPR41).<sup>5</sup> Estas vías inhiben las funciones proinflamatorias DE neutrófilos, monocitos y macrófagos, reduciendo así la generación del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y proteína quimiotáctica de monocitos-1.<sup>6</sup> Dichos géneros de la microbiota, al estar proporcionalmente disminuidos en los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico podrían, en parte, explicar el papel que desempeñan en la fisiopatología de la enfermedad por hígado graso metabólico.

Lo que parece desconcertar un poco es, por qué la abundancia del género *Prevotella* está asociado con la enfermedad por hígado graso metabólico, ya que este género está asociado con especies asociadas a una dieta rica en vegetales y frutas y la producción de ácidos grasos de cadena corto,<sup>7</sup> lo cual sirve de ejemplo para entender que en cuestiones de microbiota no hay un blanco y negro, ni buenos ni malos. Además, de que no necesariamente se puede atribuir causalidad.

Con lo anterior se puede afirmar que sí existe una disbiosis en el contexto de la enfermedad por hígado graso metabólico, la cual podría ser susceptible de impactarse y poderse modificar mediante el uso de estrategias que modifiquen la microbiota incluidas la dieta y los bióticos, específicamente, ciertos probióticos. Una revisión sistemática reciente muestra los resultados de diversas intervenciones sobre el estilo de vida en el contexto de pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico. Utilizando la evidencia para cada intervención y ranqueándola mediante el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa o SUCRA, y en el entendido de que valores altos de SUCRA indican una verosimilitud alta de lograr un mejor efecto terapéutico, mostró que los probióticos tienen un SUCRA de 80.3% para mejorar los niveles de ALT, por arriba de otras intervenciones como dieta especial (mediterránea) de 65.2% y placebo 35.8.<sup>8</sup> Lo mismo sucede con el efecto sobre los lípidos séricos, ya que los probióticos tienen un SUCRA de 89.4% para reducir el colesterol



total y el 84.2 para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Otras revisión sistemática recientemente publicada explora la utilidad del uso de prebióticos, probióticos y sinbióticos en el contexto de la enfermedad por hígado graso metabólico.<sup>9</sup> Esta revisión sistemática muestra el resultado de 41 ensayos clínicos controlados, 26 de los cuales tienen bajo riesgo de sesgo y cuatro alto riesgo de sesgo. Los resultados varían acorde con la variable de desenlace que se analice. De tal forma que, si se utiliza el efecto de los bióticos en la esteatosis hepática mediante graduación ultrasonográfica, la cual fue evaluada en 13 estudios (5 de probióticos, 6 de sinbióticos y 2 de prebióticos), hubo un total de 365 pacientes en el brazo experimental y 361 controles. En general, el uso de bióticos se asoció con una disminución significativa en la esteatosis hepática en comparación con los controles (OR: 4.87; IC95%: 3.27, 7.25) y con baja heterogeneidad  $I^2 = 2\%$ . Analizándolos por separado, los resultados fueron similares en el caso de probióticos (OR: 6.58; 95%: 2.79, 15.55) y sinbióticos (OR: 4.65; IC95%: 2.71, 8.00). En el caso de prebióticos no hubo diferencia (OR: 2.87; IC95%: 0.78, 10.62) en comparación con los controles.

Con base en resultados obtenidos por elastografía, la cual fue medida en seis ensayos (uno con probióticos, cuatro con sinbióticos y uno con prebióticos), correspondiendo a 170 en el grupo experimental y 171 en el grupo control, no se mostró diferencia en la esteatosis hepática de los sujetos del brazo experimental vs. controles (DME: 0.53; IC95%: - 1.15, 0.09) ni analizando los bióticos por separado.

Evaluando el efecto de los bióticos en la fibrosis hepática mediante elastografía, esto fue evaluado en 10 ensayos (cuatro con probióticos y seis con sinbióticos), correspondiendo a 301 en el grupo experimental y 303 en el grupo control, se mostró una reducción significativa en la disminución de la fibrosis con una diferencia media estándar de - 0.67 KPa (IC95%: - 1.12, - 0.09 KPa). Sin embargo, cuando se estratifica por grupo de biótico, la diferencia no fue significativa en el grupo de probióticos ni en el de sinbióticos (DME: 0.48 kPa; IC95%: 0.99, 0.03 kPa) y (DME: 0.70 kPa; IC95%: 1.53, 0.13 kPa), respectivamente.

Si se evalúa el efecto de los bióticos sobre los niveles de ALT, medida en 30 ensayos (14 con probióticos, 13 con sinbióticos y tres con prebióticos), correspondiendo a 77 en el grupo expe-

rimental y 754 en el grupo control, se mostró una diferencia en la disminución de ALT de los sujetos del brazo experimental vs. controles (DME: - 0.86 U/L; IC95%: - 1.16, - 0.56). Incluso se mantiene en cada uno de los grupo de bióticos: probióticos (DME: 0.40 U/L; IC95%: 0.56, 0.24 U/L), sinbiótico (DME: 1.37 U/L; IC95%: 2.00, 0.74 U/L), y prebiótico (SMD: 0.81 U/L; IC95%: 1.68, 0.07 U/L). Resultados similares se encuentran con respecto a los niveles de aspartatoaminotransferasa y de gamma-glutamilttransferasa.

Sin embargo, la información es muy preliminar para poder emitir recomendaciones al respecto, ya que existe una alta heterogeneidad en los estudios y no prevalece el concepto de cepa especificidad; es decir, están mezcladas todas las cepas en el análisis, lo cual, en general, no es lo más adecuado al momento de emitir una decisión. No obstante, refuerza el papel promisorio que pueden tener diferentes cepas probióticas para el manejo adyuvante de la enfermedad por hígado graso metabólico.

### Puntos para recordar

- La enfermedad por hígado graso metabólica es de origen multifactorial y la disbiosis intestinal forma parte de la fisiopatología de esta.
- Los géneros *Escherichia*, *Prevotella* y *Streptococcus* se encuentran en una abundancia proporcional mayor en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico en comparación con sujetos sanos.
- Los géneros *Coprococcus*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* están proporcionalmente deficientes en los pacientes con enfermedad por hígado graso metabólico.
- En general, el uso de los bióticos, principalmente los probióticos y sinbióticos, se asocian con una disminución significativa en la esteatosis hepática y en la ALT en comparación con los controles.
- Se requieren de más estudios basados en la cepa especificidad antes de poder emitir recomendaciones fuertes.

### Preguntas

1. ¿Qué cambios disbióticos se observan en la enfermedad por hígado graso metabólico?
2. ¿Qué evidencia existe sobre el uso de bióticos, específicamente, probióticos, prebióticos y sinbióticos en el manejo de la enfermedad por hígado graso metabólico?



## Referencias bibliográficas

1. Li F, Ye J, Shao C, *et al.* Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2021; 20 (1): 22.
2. Zhu L, Baker SS, Gill C, *et al.* Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57 (2): 601-609.
3. Boursier J, Mueller O, Barret M, *et al.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63 (3): 764-775.
4. Avelar-Rodríguez D, Peña-Vélez R, Popov J, *et al.* Probiotics and non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2023; 115 (8): 418-427.
5. Li F, Ye J, Shao C, *et al.* Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2021; 20 (1): 22.
6. Zhang J, Guo Z, Xue Z, *et al.* A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J* 2015; 9 (9): 1979-1990.
7. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, *et al.* Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev* 2020; 100 (1): 171-210.
8. De Filippis F, Pasolli E, Tett A, *et al.* Distinct Genetic and Functional Traits of Human Intestinal *Prevotella copri* Strains Are Associated with Different Habitual Diets. *Cell Host Microbe* 2019; 25 (3): 444-453.e3
9. Wang X, Jin X, Li H, *et al.* Effects of various interventions on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1180016.









## Capítulo 14

MASLD y síndrome metabólico

## 14. MASLD y síndrome metabólico

Dra. Aleida Bautista Santos  
Dr. Josué Germán Junco Enciso

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional  
"Siglo XXI", IMSS, Ciudad de México

### Introducción

El hígado graso se define como la acumulación de grasa en más de 5% de los hepatocitos y es la manifestación hepática del síndrome metabólico; esto se ha incrementado por la obesidad que cada vez es más frecuente en nuestro país. Las primeras descripciones se hicieron en el siglo XIX pero fue Jurgen Ludwig y cols. quienes en 1980 describieron por primera vez el término "esteatohepatitis no alcohólica" (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*, por sus siglas en inglés), que es la inflamación asociada a hígado graso. En 1986 se introdujo el término "enfermedad por hígado graso no alcohólico" (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*, por sus siglas en inglés).<sup>1</sup> En el 2020 Eslam M. y cols. propusieron MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), "enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica" y se publicó en el *Journal of hepatology*. En el 2023 se realizó un consenso por múltiples sociedades internacionales, estableciéndose el término "enfermedad hepática esteatótica" (SLD, *steatotic liver disease*, por sus siglas en inglés) y se sustituyó el término NAFLD por enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, por sus siglas en inglés).<sup>2</sup>

El síndrome metabólico es un grupo de trastornos que aumentan el riesgo cardiovascular, siendo considerado una epidemia silenciosa por su alta prevalencia en niños y adultos. Este grupo de alteraciones metabólicas comprende cuatro entidades principales: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y las dislipidemias, y su presencia se relaciona con un incremento de hasta cinco veces el riesgo de presentar diabetes *mellitus* (DM) y dos veces el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en un lapso de 5-10 años desde su presentación.

Se han asociado múltiples complicaciones al síndrome metabólico, destacando su papel principal en el desarrollo de la enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (EHMet),<sup>3</sup> describiéndose una prevalencia asociada entre la EH-

Met y el SMet aproximada de 42% y una asociación de hasta 70% con esteatohepatitis no alcohólica.<sup>4</sup>

La EHMet se define como la presencia de esteatosis hepática detectado por histología, estudios de imagen o biomarcadores no invasivos, más la presencia de al menos uno de los siguientes tres criterios: la presencia de sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 25 kg/m<sup>2</sup> en caucásicos), diabetes *mellitus* tipo 2 (de acuerdo con los criterios internacionales) o la presencia de disfunción metabólica, que se define como la presencia de dos o más de las siguientes alteraciones: circunferencia abdominal  $\geq$  90 cm en hombres o  $\geq$  80 cm en mujeres caucásicas, presión arterial  $\geq$  135/85 mm Hg o en tratamiento farmacológico específico, triglicéridos  $\geq$  150 o en tratamiento farmacológico específico, colesterol HDL  $\leq$  40/50 mg/dL en hombres y mujeres o en tratamiento farmacológico específico, prediabetes, puntaje de resistencia a la insulina  $\geq$  2.5, PCR  $\geq$  2.5 mg/dL. En los pacientes con cirrosis hepática en los que la grasa hepática se encuentra ausente se incluyen en una categoría especial dentro de los nuevos criterios.<sup>5</sup>

La prevalencia global de la EHMet es de 26%, siendo mayor en Medio Oriente y Sudamérica. En México no es conocida con exactitud pero se considera que está en relación con la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico,<sup>6</sup> estimando así una prevalencia aproximada de 41% en la población mexicana.<sup>7</sup>

De acuerdo con la NASH *Clinical Research Network*, las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo de hasta 40% de presentar enfermedad hepática metabólica,<sup>8</sup> y su presencia a la vez es la causa más frecuente de hepatopatía crónica, con un gran incremento a nivel mundial; como ejemplo, los datos disponibles en América Latina reportan una de las tasas de prevalencia más altas de MAFLD en todo el mundo, estimándose aproximadamente en 30% de la población, la forma de presentación comprende desde una esteatosis simple, hasta la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con una incidencia aproximada de 61% en América del Sur; lo anterior



asociado al aumento de personas con obesidad,<sup>9</sup> niveles elevados de glucosa plasmática, lipoproteínas de muy baja densidad que se presentan como resultado de un incremento de depósitos grasos en el hígado y siendo estas alteraciones componentes del síndrome metabólico (figura 1).

La enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica y el síndrome metabólico comparten alteraciones metabólicas en su fisiopatología, por lo que a continuación se describirán las más relevantes.

### Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

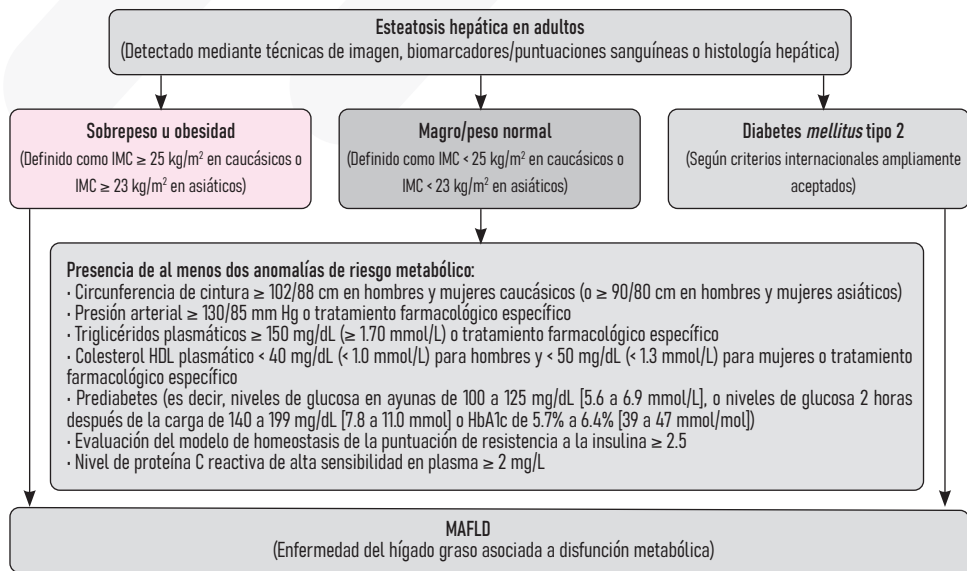
Dentro de las investigaciones sobre síndrome metabólico y EHM se han identificado hasta en 80% de los pacientes con EHM, al tener un alta prevalencia en estos trastornos se han incluido en los criterios diagnósticos de ambas entidades, esto no sólo por su alta prevalencia, también se ha demostrado que su coexistencia incrementa el riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma

hepatocelular en pacientes con EHM, por lo que su identificación oportuna, influye en el pronóstico de estos pacientes.<sup>10</sup>

Se ha propuesto que la presencia de RI en pacientes con EHM y SMet es secundaria a la presencia de obesidad, o ser debido a una modificación en la capacidad de obtener glucosa por parte de los músculos, lo que produce un incremento de la lipogénesis de *nova*; además, al presentarse un depósito incrementado de agentes lipotóxicos hepáticos se disminuye la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, dando como resultado la aparición de RI.<sup>11</sup> De manera secundaria al incremento en la RI la secreción de adiponectina se ve disminuida, lo que produce un incremento en el nivel de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1, que son producidas por el tejido graso.<sup>12</sup>

Múltiples herramientas se han estudiado para valorar la presencia de RI, la actualmente incluida en los criterios diagnósticos se determina en el modelo homeostático para evaluar la RI (HOMAR-IR, por sus siglas en inglés), en un estudio realizado

Figura 1. Criterios diagnósticos de esteatosis hepática metabólica



Fuente: Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209.



por la Dra. Barbara Ferreira y cols. se determinó que valores > 2.5 identifica a pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad; en cuanto al diagnóstico de DM, se determina de acuerdo con los criterios actuales establecidos por la Asociación Americana de la Diabetes.<sup>13</sup>

## Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una enfermedad con alta incidencia en México y a nivel mundial, identificándose como una de las principales causas de muerte y siendo el segundo factor de riesgo modificable cardiovascular más importante únicamente superado por el tabaquismo; su alta incidencia se asocia a la presencia de enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral y enfermedad renal en etapa terminal.<sup>14</sup> En relación a la EHMet, se estima una incidencia aproximada de 50% en pacientes que tienen hipertensión arterial y se ha encontrado una asociación entre el grado de esteatosis hepática y las alteraciones cardiovasculares, incremento de la rigidez arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, remodelación y disfunción miocárdica; sin embargo, sigue siendo dudoso si la presencia de estos cambios apoyan la asociación de MAFLD y la hipertensión arterial.<sup>15</sup> El sistema renina-angiotensina-aldosterona se ha sugerido como factor fundamental en el desarrollo de la hipertensión arterial, así como en la presencia de fibrosis hepática, y es importante que esta alteración se ha observado aún en pacientes normotensos. Entre otros factores, el polimorfismo del receptor tipo 1 de la angiotensina II, se ha estudiado debido a la interacción de este receptor como un importante regulador en el desarrollo de fibrosis hepática observado en animales.<sup>15</sup> Actualmente existe evidencia que considera la elevación de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica como factores de riesgo independientes para la presencia de EHMet.<sup>16</sup>

## Obesidad y dislipidemia, componentes del SMet y EHMet

La obesidad está ampliamente asociada al síndrome metabólico y la EHMet, se ha demostrado que la obesidad periférica o central se asocia con la EHMet con una prevalencia estimada de 51-82% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica; sin embargo, en 3-30% la EHMet puede existir en pacientes con IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup>, a pesar de esto los componentes de dislipidemia y la RI suelen persistir, por lo que se ha dado gran

importancia al análisis lipídico, conociendo las principales rutas metabólicas, sus asociaciones y ayudando a predecir el desarrollo de complicaciones asociadas a estas dislipidemias. El análisis lipídico ha logrado descifrar las principales alteraciones en pacientes como NASH, describiendo al colesterol libre, las esfingomielinas y a las ceramidas como las principales involucradas en la aparición de NASH y en el desarrollo de placas inestables de ateroma con el riesgo cardiovascular ya conocido, convirtiéndolas en un punto de investigación y objetivo de tratamiento. Las investigaciones han demostrado que los adipocitos omentales y mesentéricos presentan una tasa de lipólisis mayor que los tejidos subcutáneos, como consecuencia existe un incremento de ácidos grasos no esterificados a nivel portal, correlacionando así las grasas de tejido visceral con la proporción de grasa a nivel hepático (figura 2).<sup>17-19</sup>

En el estudio del curso natural de la EHMet se ha logrado identificar como principales factores de riesgo para su aparición, la edad y la circunferencia de la cintura; asimismo, se describieron como factores modificables, la disminución del colesterol LDL, triglicéridos y presión arterial diastólica, teniendo un papel protector de la enfermedad.<sup>20</sup>

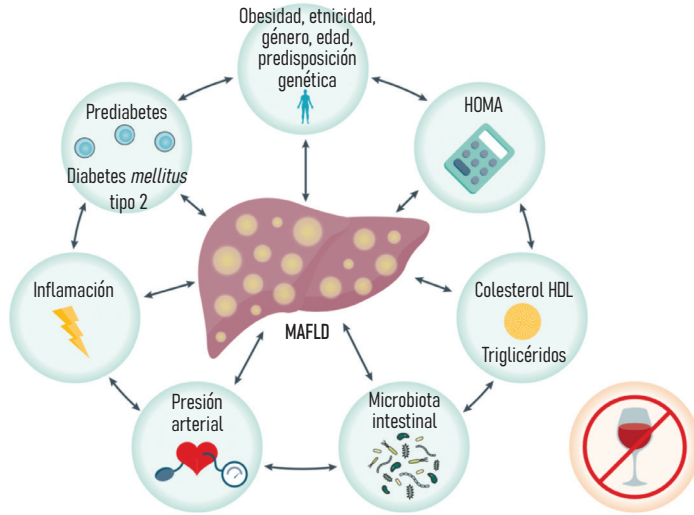
Diversos estudios prospectivos se han realizado para determinar el número de componentes del SMet que se asocian con alto riesgo de presentar EHMet y se ha identificado que la presencia de un componente del SMet aumentó 2.6% el riesgo de presentarlo y que la presencia de más de tres, aumenta el riesgo a más de 52%; asimismo, se asoció significativamente con la edad avanzada, el antecedente de eventos cardiovasculares, IMC, hipertrigliceridemia, hiperglucemia en ayuno, elevación del ácido úrico, aumento en la presión arterial sistólica y diastólica. Concluyendo que el riesgo de desarrollar EHMet en presencia previa de SMet fue 4.7 veces mayor.<sup>21</sup> Por lo anterior, la terapia actual de EHMet es acompañada tanto de hipoglucemiantes como de hipolipemiantes.

## Conclusión

Con este nuevo enfoque y considerando la presencia de disfunción metabólica como un punto clave en el diagnóstico de EHMet, la identificación de esta entidad ha pasado de ser un diagnóstico de exclusión a un conjunto de criterios diagnósticos positivos, permitiendo diagnosticar una coexistencia con otras enfermedades hepáticas subyacentes como la infección crónica por los virus B y C, la enfermedad hepática alcohólica,



Figura 2. MAFLD



Fuente: Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17 (7): 387-388.

la colangitis biliar primaria y la hemocromatosis. Esta reciente nomenclatura deja de utilizar la palabra “alcohol” en su nombre, siendo significativo por el importante estigma social que esto conlleva. Como ventaja destacada en la nueva definición de EHMet y al comprender la estrecha relación que tiene con el SMet, se pretende obtener un incremento en la identificación de personas con características de alto riesgo de enfermedad hepática progresiva, dando oportunidad a un diagnóstico oportuno y un tratamiento precoz.<sup>22-24</sup>

### Puntos para recordar

- La enfermedad por hígado graso ha cambiado de nombre en el año 2023 a MASLD (por sus siglas en inglés), enfermedad hepática esteatósica asociado a disfunción metabólica.
- En pacientes con diabetes se debe hacer tamizaje para documentar la MASLD cada 1-2 años.
- La principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes son cardiovasculares.
- El factor de progresión más importante es la fibrosis hepática.
- Debemos diagnosticar síndrome metabólico y sus componentes para poder hacer prevención.

### Preguntas

1. ¿Cuáles son los componentes del síndrome metabólico?
2. ¿Qué significan las siglas en inglés MASLD?
3. ¿Cuánto aumenta el riesgo de MASLD en pacientes con diabetes mellitus?
4. ¿Cuál es la principal causa de mortalidad en los pacientes con MASLD?

### Referencias bibliográficas

1. Oyekoya TA. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *J HEP Reports* 2021; 3 (3).
2. Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 10.1097/HEP.000000000000520.
3. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, et al. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med* 2021; 42 (3): 199-214.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evaluación metaanalítica de prevalencia, incidencia y resultados. *Hepatoología* 2016; 64: 73-84.



5. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, *et al.* The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14 (6): 889-919.
6. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente [Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2019; 56 (6): 544-549.
7. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolic syndrome and related disorders* 2018; 16 (8): 395-405.
8. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-820.
9. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, *et al.* The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (1): 65-72.
10. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, *et al.* Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87 (7): 3023-3028.
11. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, *et al.* Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (13): e0214.
12. Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M, Najafipour F, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13.
13. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir* 2012; 80 (2): 128-133.
14. Barreto BFM, Punaro GR, Elias MC, *et al.* Is homeostasis model assessment for insulin resistance > 2.5 a distinguished criteria for metabolic dysfunction associated fatty liver disease identification? *Arq Gastroenterol* 2022; 59 (3): 402-407.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): e13-e115.
16. López-Suárez A, Guerrero JM, Elvira-González J, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23 (11): 1011-1017.
17. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, *et al.* Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34 (4 Pt 1): 745-750.
18. Qian LY, Tu JF, Ding YH, *et al.* Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: Normal is not the new normal. *Medicine* 2016; 95 (29): e4293.
19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73-84.
20. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227 (2): 429-436.
21. Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* 2016; 225: 387-391.
22. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, *et al.* Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *Journal of digestive diseases* 2012; 13 (3): 153-160.
23. Wang Y, Li YY, Nie YQ, *et al.* Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and therapeutic medicine* 2013; 6 (1): 77-84.
24. C G, Y U, M-H Z, *et al.* MAFLD: What is Different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* 2022





## Capítulo 15

Enfermedad hepática metabólica y riesgo de neoplasias digestivas y no digestivas



## 15. Enfermedad hepática metabólica y riesgo de neoplasias digestivas y no digestivas

Dra. Ilse Yazmin Uriarte Sánchez

Médico del Servicio Social de Medicina, Universidad Anáhuac

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

La enfermedad esteatósica hepática (SLD, por sus siglas en inglés) es la causa más común de enfermedad hepática a nivel mundial. Actualmente tiene una prevalencia de 25% en adultos, 10% en niños y 67-75% en población con obesidad. Por esta razón, dado que la SLD es una enfermedad metabólica, en el consenso internacional en este año 2023 se propuso el término de “Enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica” (MASLD, por sus siglas en inglés), ya que se considera un término más apropiado.<sup>12</sup>

La MASLD no sólo es una enfermedad hepática, sino que es posible que coexista con otras enfermedades hepáticas y no hepáticas, lo que es un factor importante para la predisposición o presencia de diversas enfermedades multiorgánicas y multifacéticas, en donde se pueden apreciar interacciones genéticas y participación del medio ambiente, generando un entorno metabólico disfuncional el cual puede evolucionar a neoplasias hepáticas como el carcinoma hepatocelular (HCC) y neoplasias no hepáticas, como el cáncer de tiroides, entre otros.<sup>3-5</sup>

### Neoplasias asociadas a NAFLD

La obesidad y los trastornos relacionados con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) como el síndrome metabólico, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, tienen un riesgo mayor para desarrollar diferentes neoplasias, tanto digestivas como extradigestivas. El género tiene cierta influencia, ya que dependiendo del mismo se es más propenso a desarrollar diferentes tipos de cáncer, como por ejemplo, en hombres se relaciona con el cáncer de esófago, colon, hígado, páncreas y próstata, mientras que en mujeres se encuentra el cáncer de colon, vesícula, endometrio, mama y páncreas.<sup>6,7</sup> Así que en orden descendente,

la mayoría de las muertes por NAFLD en primer lugar son por eventos cardiovasculares, en segundo lugar por neoplasias (como se menciona anteriormente) y en tercer lugar, por enfermedad hepática terminal.<sup>8</sup>

La obesidad propicia un proceso inflamatorio crónico, el cual suele estar acompañado de una resistencia a la insulina, también se ha relacionado con una microbiota alterada. La presencia de un desequilibrio entre varios sistemas biológicos como las (adipo)-citocinas, la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), tienen un rol importante para el desarrollo y evolución de algunos tipos de cáncer.<sup>6</sup> El cáncer colorrectal, gástrico, endometrial, de próstata y de mama se asocian con niveles de adiponectina circulantes reducidos o bajos.<sup>9</sup>

### Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) representa alrededor de 90% del cáncer primario de hígado.<sup>10</sup> La NAFLD se encuentra entre las principales etiologías del HCC, está conformada por el síndrome metabólico asociado a la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia. Todos estos componentes se ven involucrados para el desarrollo de inflamación crónica y alteración en el metabolismo de los lípidos, lo cual da como resultado estado pro-carcinogénico.<sup>11</sup>

El HCC asociado a NAFLD tiende a presentarse en adultos mayores (media de 73 años) y suele ser diagnosticado en estadios avanzados, por lo que se relaciona a una supervivencia baja. Este también se puede desarrollar en ausencia de cirrosis hepática, lo que lo hace diferente a otras entidades hepáticas, como la enfermedad hepática autoinmune y la hepatopatía relacionada con el consumo de alcohol.<sup>11</sup>



## Factores de riesgo de HCC asociados a NAFLD

Los factores de riesgo para el HCC relacionados a NAFLD incluyen edad avanzada, género masculino, origen étnico (latino) y presencia de cirrosis. La diabetes y la obesidad también forman parte de estos, no obstante, pueden participar de forma aislada o de manera conjunta con NAFLD, lo que aumenta el riesgo de desarrollar el HCC. Existen otros factores de riesgo como la disbiosis intestinal y la inflamación; estos últimos en estudios en modelos de ratón<sup>12,13</sup> demostraron que NASH provoca la supresión de células T CD4+ y CD8+, por tanto, reduce la vigilancia inmunitaria y promueve la hepatocarcinogénesis.<sup>14</sup>

Se ha encontrado que tanto la diabetes como la obesidad son los dos factores de riesgo más importantes para el desarrollo de HCC; la diabetes se asoció a mayor riesgo, por lo que se sugiere que los pacientes con NAFLD se sometan a pruebas de detección de diabetes o prediabetes. Por otro lado, la obesidad participa constantemente en crear un ambiente proinflamatorio y hepatocarcinogénesis secundario a la producción de citocinas promotoras de tumores, como la IL-6 y TNFB. La inflamación se vuelve crónica por la acumulación de lípidos y esto a su vez, promueve el aumento de IL-6 y FNT. La IL-6 participa en la activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), que estimula la proliferación de hepatocitos y, con ello, la transformación maligna; cabe mencionar que los estrógenos inhiben la producción de IL-6, lo que explica una mayor incidencia en hombres.<sup>12,15</sup>

La obesidad acompañada de hipertensión, diabetes e hiperlipidemia aumentó aún más el riesgo de desarrollar HCC. También se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de HCC tanto en pacientes con NAFLD no cirróticos como en NAFLD cirróticos.<sup>16</sup>

## Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más prevalentes en el mundo y es la segunda causa de muerte en el mundo occidental y la tasa de mortalidad se relaciona al índice de masa corporal (IMC).<sup>6</sup> Se ha encontrado cierta relación entre el síndrome metabólico y el riesgo de neoplasia colónica. El desarrollo de los CCR esporádicos evolucionan a partir de los pólipos adenomatosos, por tanto, se consideran precursores del adenocarcinoma colorrectal invasivo.<sup>6,17,18</sup>

A lo largo del estudio del CCR se han establecido factores de riesgo significativos para el desarrollo de pólipos colóni-

cos y adenomas avanzados, estos son la obesidad y un IMC elevado.<sup>19</sup>

El tejido adiposo produce una gran cantidad de (adipo)-citocinas, algunos mediadores inflamatorios/inmunes son liberados por diferentes células como los adipocitos y macrófagos; de esta manera, el tener un IMC elevado y obesidad tienen un rol muy importante en la carcinogénesis. La obesidad visceral está relacionada con la hipoadiponectinemia, la cual también es un factor de riesgo para el CRR. Los biomarcadores inflamatorios plasmáticos aumentan en pacientes con NAFLD; los mediadores patógenos del hígado, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS), IL-6, PAI-1, entre otras citocinas proinflamatorias, se asocian con la presencia de pólipos adenomatosos colorrectales. Se ha demostrado que los niveles bajos de adiponectina y concentraciones elevadas de leptina, inhibidor del activador del plasminógeno y la IL-6 se asocian a un mayor riesgo de presentar CCR.<sup>7</sup>

El IGF-1 inhibe la apoptosis y permite la progresión a través del ciclo celular. La insulina estimula el crecimiento de las células colorrectales y aumenta el IGF-1 bioactivo a través de la regulación de los receptores de la hormona de crecimiento hepáticos y la reducción de la secreción hepática de IGFBP-1. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están relacionadas con el desarrollo de cáncer colorrectal. La NAFLD asociada con la resistencia a la insulina puede influir en la carcinogénesis mediante el aumento de la proliferación celular y la reducción de la apoptosis.<sup>7,20</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology* 2020; 73 (1): 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatal* 2023; S0168-8278(23)00418-X.
3. Xie X, Zheng M, Guo W, *et al.* Correlation analysis of metabolic characteristics and the risk of metabolic-associated fatty liver disease - related hepatocellular carcinoma. *Scientific reports* 2022; 12 (1): 13969. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18197-6>
4. Ho J, Kim E, Lee M, *et al.* Impact of thyroid cancer on the cancer risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease or dyslipidemia. *Sci Rep* 2023; 13: 1076. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28112-2>



5. Chun HS, Lee M, Lee JS, Lee, *et al.* Metabolic dysfunction associated fatty liver disease identifies subjects with cardiovascular risk better than non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2023; 43 (3): 608-625. <https://doi.org/10.1111/liv.15508>
6. Da Silva LCM, de Oliveira JT, Tochetto S, *et al.* Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. *Radiologia brasileira* 2020; 53 (1): 47-55. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0028>.
7. Hagström H, Kechagias S, Ekstedt M. Risk for hepatic and extra-hepatic outcomes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of internal medicine* 2022; 292 (2): 177-189. <https://doi.org/10.1111/joim.13343>
8. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2021; 18 (4): 223-238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
9. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules* 2022; 12 (6): 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
10. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2021; 18 (4): 223-238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
11. Ma C, Kesarwala AH, *et al.* NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016; 531 (7593): 253-257. <https://doi.org/10.1038/nature16969>
12. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2013; 10 (6): 330-344. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41>
13. Shalapour S, Lin XJ, Bastian IN, *et al.* Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature* 2017; 551 (7680): 340-345. <https://doi.org/10.1038/nature24302>
14. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, *et al.* Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) 2022; 173: 250-262. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.051>
15. Sanna C, Rosso C, Marietti M, *et al.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *International journal of molecular sciences* 2016; 17 (5): 717. <https://doi.org/10.3390/ijms17050717>
16. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28 (4): 599-610, ISSN 1521-6918. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.006>.
17. Constantinescu C, Săndulescu L, Săftoiu A. The Role of Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current health sciences journal* 2020; 46 (3): 255-269. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.03.07>
18. Hwang ST, Cho YK, Park JH, *et al.* Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010; 25 (3): 562-567. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06117.x>
19. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine* (London, England) 2018; 18 (3): 245-250. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>
20. Taru MG, Neamti L, Taru V, *et al.* How to Identify Advanced Fibrosis in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Using Ultrasound Elastography-A Review of the Literature and Proposed Multistep Approach. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2023; 13 (4): 788. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040788>





## Capítulo 16

Fundamentos del manejo nutricional de la enfermedad  
por hígado graso metabólico (EHMet)

## 16. Fundamentos del manejo nutricional de la enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet)

Dra. Mariel Lizzete Belem Reséndiz

Nutrióloga del Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas  
Coordinadora del Área de Nutrición del Centro de Alta Especialidad *Weight for Well*. Adscrita a AMENAC Asociación Mexicana de Nutriología A.C.

### Introducción

En la actualidad es de amplio conocimiento que la enfermedad por hígado graso metabólico (EHMet) coexiste con otras alteraciones metabólicas,<sup>1-3</sup> incluidas la diabetes tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico e hipertensión arterial, así como con factores genéticos predisponentes.<sup>4</sup> Y hoy sabemos que no es exclusiva de complejiones "grandes" ya que también se puede presentar en personas con complejión "delgada", por lo que es pilar el asesoramiento multidisciplinario de la enfermedad y cambios en el estilo de vida.<sup>5</sup>

Como es sabido, el cambio de la nomenclatura de las enfermedades del hígado es reciente,<sup>6</sup> por lo que el cambio a EHMet permitiría una comunicación más eficiente y asesoramiento del paciente sobre la modificación del riesgo en todas las etapas de la enfermedad y potencialmente aumentar la conciencia sobre la misma.

El tratamiento nutricional es importante desde que se diagnostica la enfermedad para mejorar el pronóstico, el principal objetivo es lograr una pérdida de peso de 7-10%, lo cual disminuye la esteatosis y mejora las características histopatológicas de la enfermedad y la bioquímica hepática.<sup>2</sup>

En la actualidad no están bien definidas las guías de tratamiento nutricional para la EHMet específicamente; sin embargo, es de gran apoyo todo lo que se conoce en referencia al tratamiento nutricional de las enfermedades metabólicas asociadas y al tratamiento de la antes llamada enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Como toda condición metabólica, existe un agente iniciador que suele presentarse desde las etapas más tempranas de la vida y que es promovido por el consumo preparturo de alimentos que propician estados inflamatorios a nivel metabólico y factores genéticos predisponentes, y que suelen dar sintomatología clínica que, sin embargo, se normalizan o se obvian; hablamos de la resistencia a la insulina que es uno

de los principales iniciadores de esta disfunción metabólica por lo que es de vital importancia identificarla y asesorarla desde el inicio.

### Restricción energética y patrones dietéticos

Actualmente varios estudios demuestran la asociación entre el incremento de la ingesta calórica y el nivel de acumulación de grasa del hígado.<sup>4,7,8</sup> La evidencia muestra que los pacientes con EHMet ingieren significativamente más calorías.<sup>9,10</sup>

Se recomienda usar dietas hipocalóricas para promover una pérdida de peso corporal más rápida y, en consecuencia, una reducción significativa del tejido adiposo.<sup>11</sup> Esto para que la ingesta baja en calorías pueda ejercer una programación metabólica diferente y promover un gasto más eficaz de las reservas de energía corporal, disminuyendo el daño oxidativo a las células.<sup>12</sup>

Sin embargo, no se debe olvidar que la restricción energética tiene que ser gradual y adaptada a cada individuo, por lo que es importante definir de cuántas calorías estamos hablando al referirnos a dietas hipocalóricas:<sup>13</sup>

- Dieta baja en calorías: va de las 801 a 1,600 kcal/día.
- Dieta muy baja en calorías: menos de 800 kcal/día.

Las dietas hipocalóricas pueden tener diferentes distribuciones de macronutrientes entre sí y presentar resultados distintos, por lo que podemos utilizar diferentes patrones dietéticos como por ejemplo la dieta mediterránea. La dieta mediterránea tradicional es el patrón dietético más estudiado en el tratamiento de la EHMet y muestra un papel beneficioso en el perfil metabólico reduciendo el riesgo de comorbilidades asociadas con la EHMet.<sup>14</sup> Una característica de la dieta mediterránea es que el consumo de carbohidratos no es mayor a 40% del ingreso calórico diario, es alta en verduras, frutas, granos enteros, aceite de oliva, pescado y pollo, limita el consumo de carnes



rojas.<sup>14</sup> Lo más parecido a la dieta mediterránea en México es la dieta de la milpa, en donde encontramos gran cantidad de similitudes entre ambas. También se puede usar el patrón dietético DASH, por sus siglas en inglés, que significa enfoques alimentarios para detener la hipertensión (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), que aunque tiene un enfoque específico al tratamiento de la hipertensión, su alto aporte en verduras y frutas lo hace un patrón dietético ideal para el tratamiento de la EHMt.

En cuanto a las proteínas la recomendación de ingesta diaria debe ser igual o superior a 1.2-1.5 g/kg/día. Una dieta baja en carbohidratos podría ser más eficaz para reducir el peso corporal que una dieta baja en grasas. Sin embargo, los pacientes tienen dificultades para mantener su peso a largo plazo y esta pérdida de peso no es sostenida.<sup>15,16</sup> En algunos casos restringir la ingesta de carbohidratos (< 20 g/día) y mantener un déficit calórico de 30% (500-750 kcal/día) mejora las enzimas hepáticas séricas y los lípidos hepáticos; es decir, un déficit calórico puede considerarse un enfoque terapéutico inicial para la EHMt.<sup>4,17</sup>

## Suplementación

La suplementación cobra especial relevancia ya que existe cada vez más evidencia sobre el uso adecuado de suplementos con dosis terapéuticas específicas y de su efecto protector.

El omega 3 tiene un efecto protector en el desarrollo y la progresión de la EHMt y puede ser útil en su tratamiento ya que muestra una mejoría en la esteatosis y el daño hepático.<sup>18,19</sup>

La suplementación recomendada de 4.000 mg/día de una mezcla de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) tiene una reducción significativa de la grasa hepática después de 15-18 meses.<sup>19</sup> No se recomienda que los suplementos de omega vengan con silenciadores del sabor o edulcorantes y saborizantes.

La vitamina E es otro suplemento antioxidante que puede contribuir a la mejora metabólica de la EHMt, ya que disminuye el estrés oxidativo que es considerado uno de los mecanismos clave en el daño de los hepatocitos. Se recomienda suplementar con 800 UI al día en personas sin diabetes.<sup>2</sup>

## Actividad física y ejercicio

Actividad física y ejercicio no son lo mismo, son conceptos diferentes. Actividad física comprende todo movimiento que

realiza el cuerpo en la acción de cualquier actividad cotidiana, por ejemplo, caminar, barrer, andar, moverse. Por su parte, ejercicio es la ejecución de movimientos corporales con cierto objetivo físico o de salud, así como con una intensidad y tiempos definidos.

La lipogénesis está constantemente elevada en pacientes con EHMt, lo que contribuye a la acumulación de lípidos intrahepáticos y una alta concentración de triglicéridos circulantes, que exacerban la EHMt al crear un círculo vicioso en el que la alta concentración de lípidos intrahepáticos impide la acción de la insulina, elevando la concentración de insulina portal lo que a su vez aumenta los lípidos intrahepáticos. Por lo que el ejercicio físico (aeróbico o de resistencia) rompe este círculo vicioso mejorando la oxidación de lípidos y el control de la glucosa en sangre debido al aumento del transportador de glucosa GLUT-4 y de los receptores de insulina en el musculoesquelético.<sup>20</sup>

Se recomienda realizar a la semana de 150-200 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada (por ejemplo, bicicleta estacionaria, caminata a paso rápido) que se pueden dividir en 3-5 sesiones, siendo importante incluir entrenamiento de resistencia y fuerza. Se ha encontrado que hay una relación dosis-efecto, por lo que la actividad vigorosa (como por ejemplo, correr, desplazamientos rápidos en bicicleta, ascensos a paso rápido) tiene mayor beneficio.<sup>2,4,20</sup>

## Microbiota intestinal

La microbiota intestinal (antes llamada flora intestinal) es un ecosistema dinámico y complejo de bacterias, células, protozoos, virus y genes que ayudan a la proliferación, el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales para combatir infecciones, mejorar la inmunidad y otras funciones que van desde la síntesis de vitaminas y ácidos grasos, hasta la correcta comunicación del eje intestino-cerebro. Su desequilibrio compromete un componente etiológico para la progresión de muchas enfermedades metabólicas y hepáticas, incluida la EHMt.<sup>21</sup>

La dieta y los suplementos nutricionales son un factor importante para la modulación de la microbiota intestinal en personas con EHMt.<sup>22</sup> El consumo de probióticos se asocia con una reducción de la inflamación hepática, una disminución de las concentraciones de factores de inflamación y de los niveles de aminotransferasas.<sup>21,23</sup> La suplementación con *Lactobacillus*



*curvatus* HY7601 y *Lactobacillus plantarum* KY1032 aumenta la expresión de genes implicados en la oxidación hepática y el consumo de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* mejora la tolerancia a la glucosa, el estado inflamatorio y la esteatosis hepática.<sup>22,24</sup> Asimismo, se presenta una reducción del colesterol total, enzimas hepáticas, mejora de la resistencia a la insulina y baja el TNF- $\alpha$ . Además, el uso de probióticos también se ha asociado con una disminución de LDL en la hipercolesterolemia.<sup>25</sup>

Los probióticos son componentes alimenticios no digeribles, que son utilizados de manera selectiva por ciertos microorganismos para generar cambios específicos en la composición o actividad de la microbiota intestinal ofreciendo beneficios a la salud y al bienestar del huésped, entre ellos encontramos fructooligosacáridos, galactooligosacáridos e insulina.

Los probióticos son bacterias vivas que estimulan el crecimiento bacteriano y traen beneficios al huésped.<sup>26</sup>

### Puntos para recordar

- Existen diversos factores que predisponen a los individuos a presentar disfunciones metabólicas diversas y no debemos olvidar a los factores no modificables como la genética, herencia, medio ambiente y ambiente obesigénico.
- La dieta mediterránea es el mejor patrón dietético para el tratamiento de la EHMet; sin embargo, algunos de sus componentes no se encuentran en este punto geográfico por lo que tropicalizar este patrón dietético a una dieta de la milpa será lo mejor.
- Ciertos patrones dietéticos no son sostenibles de llevar en el tiempo, por lo que la restricción energética siempre tiene que ser gradual y adaptarse a cada individuo.
- La microbiota intestinal juega un papel fundamental en todas las enfermedades metabólicas y no sólo en la EHMet.
- La suplementación de omega 3, vitamina E y probióticos siempre se tiene que valorar en el tratamiento médico nutricional de la EHMet.

### Preguntas

1. ¿Cuál es el mejor patrón dietético para el tratamiento de la EHMet?
2. ¿Por qué es importante la suplementación en la EHMet?
3. ¿Es importante cuidar a la microbiota intestinal en la EHMet?

### Referencias bibliográficas

1. Eslam M, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* 2020; 73 (j): 202-209.
2. García I. Tratamiento nutricional de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *REDCieN* 2020; 3 (4).
3. Rusu E, Enache G, Jinga M, *et al.* Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease—a review of literature. *Journal of medicine and life* 2015; 8 (3): 258-262.
4. Stefano JT, Duarte SMB, Ribeiro Leite Altikes RG, *et al.* Non-pharmacological management options for MAFLD: a practical guide. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2023; 14: 20420188231160394. <https://doi.org/10.1177/20420188231160394>
5. Mundi MS, Velapati S, Patel J, *et al.* Evolution of NAFLD and Its Management. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2020; 35 (1): 72-84. <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>
6. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*; 10.1097/D0I: 10.1097/HEP.0000000000000520
7. Wehmeyer MH, Zyriax BC, Jagemann B, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine* 2016; 95 (23): e3887. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003887>
8. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, *et al.* Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *Journal of hepatology* 2012; 56 (5): 1145-1151. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.011>
9. Bezerra Duarte SM, Faintuch J, Stefano JT, *et al.* Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutricion hospitalaria* 2014; 29 (1): 94-101. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.1.7068>
10. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2016; 63 (6): 2032-2043. <https://doi.org/10.1002/hep.28392>
11. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, *et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *The New England journal of medicine* 2009; 360 (9): 859-873. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804748>



12. Anderson RM, Weindruch R. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. *Trends in endocrinology and metabolism*. TEM 2010; 21 (3): 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.005>
13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-S138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
14. Anania C, Perla FM, Olivero F, et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 2018; 24 (19): 2083-2094. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2083>
15. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 312 (9): 923-933. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>
16. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *The New England journal of medicine* 2009; 360 (9): 859-873. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804748>
17. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 2016; 64 (6): 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
18. Yuan F, Wang H, Tian Y, et al. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study. *Lipids in health and disease* 2016; 15: 20. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0190-y>
19. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\* study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014; 60 (4): 1211-1221. <https://doi.org/10.1002/hep.27289>
20. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 2018; 75 (18): 3313-3327. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
21. Martín-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Frontiers in immunology* 2021; 12: 660179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660179>
22. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2020; 71 (4): 1213-1227. <https://doi.org/10.1002/hep.30908>
23. Wong VW, Tse CH, Lam TT, et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis-a longitudinal study. *PLoS one* 2013; 8 (4): e62885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062885>
24. Zhao Z, Chen L, Zhao Y, et al. Lactobacillus plantarum NA136 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota, improving intestinal barrier integrity, and attenuating inflammation. *Applied microbiology and biotechnology* 2020; 104 (12): 5273-5282. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10633-9>
25. Mofidi F, Yari Z, Poustchi H, et al. Effects of Synbiotics Supplementation in Lean Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Study Protocol of a Pilot Randomized Double-blind Clinical Trial. *Archives of Iranian medicine* 2016; 19 (4): 282-284.
26. Shah NB, Allegretti AS, Nigwekar SU, et al. Blood Microbiome Profile in CKD: A Pilot Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2019; 14 (5): 692-701. <https://doi.org/10.2215/CJN.12161018>









## Capítulo 17

Esteatosis hepática metabólica en población pediátrica:  
prevalencia, causas y evidencia de tratamiento

## 17. Esteatosis hepática metabólica en población pediátrica: prevalencia, causas y evidencia de tratamiento

Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Hospital del Niño, DIF, Hidalgo

### Introducción

En las últimas décadas, la prevalencia de esteatosis hepática metabólica (EHMet) ha aumentado como consecuencia de la epidemia mundial de obesidad infantil y se ha relacionado con la aparición de enfermedades metabólicas.

Actualmente representa la principal causa de enfermedad hepática crónica en la infancia, se considera una enfermedad multisistémica que afecta a muchos órganos extrahepáticos.

La EHMet es el componente hepático del síndrome metabólico (SMet) y su prevalencia se ha incrementado a la par de la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), la dislipidemia y el propio SMet. El daño hepático que ocurre puede variar desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis; la evidencia reciente refiere que también está relacionada con aterosclerosis temprana y disfunción cardíaca, incluso en la población pediátrica. Anteriormente estas condiciones se limitaban a los adultos; sin embargo, ahora generan una preocupación en el grupo pediátrico.

La definición de EHMet es un trastorno metabólico que se caracteriza por infiltración de grasa (vacuolas de grasa) de más de 5% de los hepatocitos en ausencia de enfermedades genéticas, metabólicas, infecciosas, uso de etanol, medicamentos o desnutrición.

### Prevalencia y factores de riesgo

La prevalencia en niños y los factores de riesgo asociados dependen del método de detección que se utilice: determinación de ALT (alanino aminotransferasa), imagen con esteatosis o biopsia hepática.

De manera general se estima a nivel mundial una prevalencia de 3-10% en la población pediátrica, con diferencias importantes según las distintas regiones. En estudios realizados en América del Norte, la prevalencia varía en rangos de 0.7% en niños de 2-4 años (confirmados con autopsias) a 29-38% en niños con obesidad (ALT y estudio de autopsia). Las estimaciones

para las poblaciones de Europa oscilan entre 1.3-22.5% en niños de 3-18 años. La prevalencia también varía por características raciales, por ejemplo: estudios realizados en Estados Unidos revelaron un aumento de cuatro veces el riesgo de esteatosis hepática en hispanos comparados con adolescentes no hispanos (11-22 años). El principal factor de riesgo genético es el polimorfismo descrito PNPLA3, variante común en población mexicana, asociada a mayor riesgo de daño hepático y modificador general de la progresión de la enfermedad especialmente en niños (< 18 años). Varios estudios muestran mayor prevalencia en el género masculino.

Se estima que 9.6% de todos los niños entre 2-19 años y 38% de los niños con obesidad tienen hígado graso; se define como obesidad un IMC (índice de masa corporal) > percentil 95 para la edad. Sin embargo, hay nueva evidencia de alteraciones metabólicas en pacientes delgados descrito como un nuevo fenotipo de enfermedad hepática en donde las características comunes que se encontraron fueron hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, resistencia a la insulina, factores que por sí mismos aumentan el riesgo de padecer este problema y se ha reportado una prevalencia a nivel mundial que va de 5-8% en adolescentes delgados.

La obesidad ha sido identificada como el principal factor de riesgo para el desarrollo de EHMet asociada a disfunción metabólica en niños como en adultos y es un factor de riesgo cardiometabólico importante fuertemente relacionado con comorbilidades.

Los niños con EHMet presentan un aumento de los ácidos grasos libres que pueden conducir a la acumulación de lípidos en el miocardio. Estudios recientes han demostrado que la aterosclerosis y las alteraciones de la función cardíaca pueden ocurrir durante la infancia, demostrado por el aumento del grosor medial de la íntima de la arteria carótida y anomalías en la estructura y función del miocardio en niños y adolescentes obesos.



Hay relación directa entre IMC, el grado de esteatosis y la gravedad de la lesión hepática. La grasa visceral es más importante que la grasa corporal total para determinar el daño hepático. Un IMC elevado en la infancia o en la adultez temprana se asocia con cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte en la edad adulta.

La topografía de la grasa corporal es un determinante importante de la salud metabólica, siendo la circunferencia de la cintura y la ubicación del tejido adiposo los factores más importantes. La EHMet es dos veces más común en los adolescentes con DM2 que en los que no la padecen y está asociada con la resistencia a la insulina. Estudios recientes demuestran que los niños que padecen DM2 tienen 31 veces más probabilidades de tener esteatohepatitis metabólica en comparación con aquellos sin DM2.

El ambiente intrauterino ejerce una influencia duradera en el metabolismo de un individuo y puede resultar en un riesgo transgeneracional. Se ha sugerido un factor de riesgo modificable durante el embarazo, como la obesidad establece marcas epigenéticas que pueden alterar los resultados durante tres generaciones: la madre, su hija por nacer y las células reproductivas de su hija por nacer. Incluso los factores de riesgo paternos (dieta y prediabetes) pueden aumentar el riesgo de diabetes en la descendencia.

Varios estudios revelaron que la EHMet podría comenzar en el útero. Los recién nacidos de madres obesas tienen una mayor prevalencia de esteatosis hepática en comparación con los recién nacidos de madres con peso normal, lo que puede ser un signo de programación metabólica temprana para un futuro con tendencia al síndrome metabólico.

Uno de los aspectos asociados con mayor riesgo de presentar EHMet, es el consumo de jarabe de maíz con alta fructosa ya que ocasiona lipogénesis *de novo*, adiposidad visceral, resistencia a la insulina, disbiosis intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal e incremento de la inflamación hepática, esto también asociado al alto consumo de carnes rojas y carnes procesadas.

Las modificaciones en el estilo de vida han contribuido para el aumento de enfermedades como la EHMet; actualmente se reconoce que el consumo de fructosa ha aumentado 300% en los últimos 20 años.

## Diagnóstico

La historia natural de EHMet en niños es poco conocida; sabemos que en los adultos la fibrosis es el resultado de la en-

fermedad a largo plazo. La histología es el estudio ideal para determinar enfermedad hepática y la progresión de la fibrosis; sin embargo, en pediatría no es común realizar biopsias de hígado y los biomarcadores séricos de fibrosis hepática son inexactos. Las modalidades de imagen generalmente utilizadas como apoyo diagnóstico son ultrasonido hepático, IRM (imagen por resonancia magnética) con fracción de protones de grasa y elastografía.

El diagnóstico de la EHMet se basó muchos años en la guía de la NASPGHAN (Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) publicada en 2017; sin embargo, se han publicado nuevas actualizaciones enfocadas en el diagnóstico oportuno por los médicos de atención primaria en pediatría ya que se han observado brechas entre las recomendaciones basadas en la evidencia y su implementación en la práctica clínica. Por tanto, se optó por simplificar las guías para poder mejorar el estándar de atención.

Actualmente, el diagnóstico se enfoca en identificar a los niños que tienen mayor riesgo de complicaciones hepáticas, cardiovasculares y metabólicas; además, se realizó una nueva definición de la enfermedad, eliminando el estigma de la definición previa de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) por EHMet, quitando su vínculo con el consumo de alcohol, que era inadecuada y no satisfacía las necesidades de los médicos que tratan a los pacientes. Se desarrollaron criterios de diagnósticos positivos, simples y fácilmente aplicables.

En 2020 un panel de consenso de expertos internacionales sugirió una redefinición de la enfermedad de hígado graso en adultos asociada con la desregulación metabólica. Dada la evidencia acumulada sobre la validez de los criterios en adultos, un panel internacional de expertos en pediatría adaptó los criterios para la utilización en la práctica pediátrica.

La enfermedad del hígado graso pediátrico representa un grupo heterogéneo de trastornos y se propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico: imagen o biomarcador sanguíneo, evidencia de acumulación de grasa intrahepática (esteatosis) en uno de los tres criterios:

1. Exceso de adiposidad.
2. Presencia de prediabetes o DM2.
3. Evidencia de desregulación metabólica.

La desregulación metabólica se define por la presencia de al menos dos riesgos metabólicos según los percentiles de género



y edad (aumento de la circunferencia de la cintura, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol HDL en suero, glucosa en ayunas alterada y una relación de colesterol HDL a triglicéridos de más de 2-2.5).

Para la detección de esteatosis, se recomienda la obtención de imágenes hepáticas con ultrasonido, concentraciones elevadas persistentes de ALT a más del doble del límite superior de lo normal (< 26 UI/L para niños y 22 UI/L para niñas). Una concentración elevada de ALT por sí sola significa daño hepático y no necesariamente EHMet, y la enfermedad del hígado graso con concentraciones normales de ALT se reconoce tanto en adultos como en poblaciones pediátricas. La biopsia hepática es el estándar de referencia para el diagnóstico (figura 1).

### Tratamiento

Referente al tratamiento de la EHMet, la piedra angular sigue siendo los cambios en el estilo de vida y la alimenta-

ción. Muchos estudios realizados en adolescentes y adultos han demostrado que la pérdida de peso que se obtiene al modificar la alimentación y realizar actividad física, mejora considerablemente la esteatosis, la histología de EHMet y la fibrosis con porcentajes que van de 5-10% de los marcadores de enfermedad metabólica, incluida la fibrosis hepática. Es importante mencionar que la reducción de la esteatosis hepática y la mejora en la sensibilidad a la insulina, se relaciona directamente a la pérdida de peso, más que con el cambio en los hábitos de alimentación.

Los metaanálisis que evalúan la actividad física, refieren que aún en ausencia de pérdida de peso, el ejercicio reduce el riesgo relativo de contenido lipídico intrahepático de 20-30%. El ejercicio aeróbico es más recomendable que el de resistencia y todavía hacen falta más estudios para determinar si el ejercicio de alta intensidad (75 min/semana) es mejor que el de moderada intensidad (> = 150 min/semana). El sedentarismo

Figura 1. Esteatosis hepática en niños

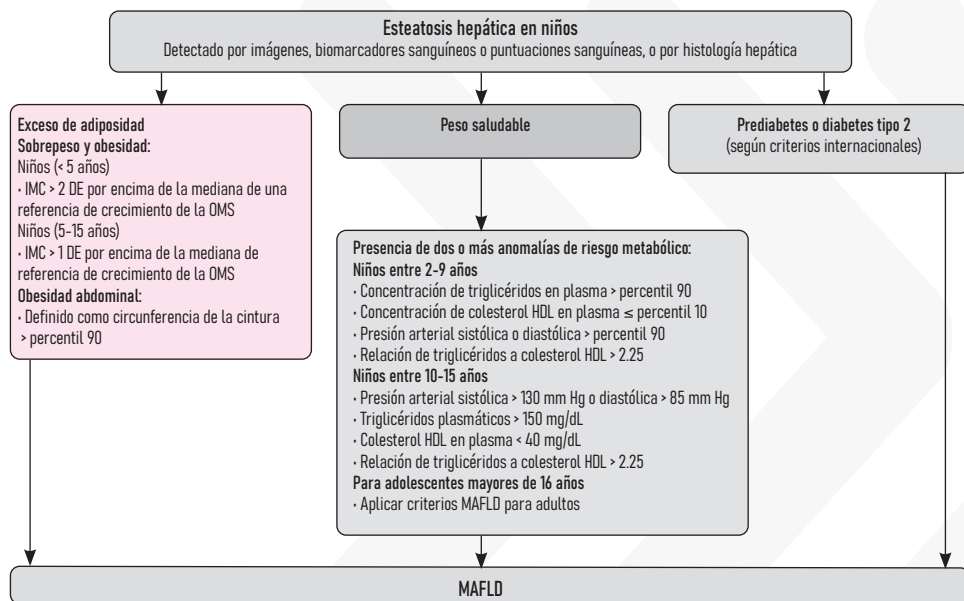


Diagrama modificado y tomado de: Eslam M, Alkharri N, Vajro P, et al. Defining pediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021.



incrementa el peso, la adiposidad central y la resistencia a la insulina e inflamación.

El uso de vitamina E en pacientes pediátricos con base en el estudio TONIC que reportó que la administración 800 UI/dL durante 48 semanas en pacientes con esteatosis, no diabéticos y sin cirrosis, mejoraron la ALT después de 24 semanas de administración y resolvieron la EHMt en 25% comparado con placebo con 11%.

El impacto de los probióticos en el tratamiento de la EHMt es controversial, un metaanálisis realizado por Mohammad May-sara en Ohio, Estados Unidos, que incluyó seis estudios aleatorizados y controlados demostraron que los probióticos mejoran significativamente los niveles de AST y ALT comparado con placebo con una  $P < 0.001$ , sin encontrar diferencia significativa en la glucosa sérica en ayuno; concluyen que el uso de probióticos debe ser considerado como una estrategia terapéutica; si, embargo, se requieren mayor número de estudios a futuro, que evalúen la mejoría histológica en EHMt.

No existen tratamientos autorizados para la EHMt en niños, ensayos aleatorizados en pacientes pediátricos no han mostrado ningún beneficio concluyente de la suplementación con vitamina E o metformina. Los ácidos grasos poliinsaturados no se han estudiado con resultados validados (histología o puntuaciones no invasivas) y otros estudios han mostrado resultados inconsistentes para varios tratamientos como probióticos o ácido ursodesoxicólico. Las únicas intervenciones que han demostrado reducir la esteatosis hepática y mejorar el fenotipo metabólico son la pérdida de peso, el ejercicio y la reducción de consumo de alta fructosa.

Las estrategias para poder fomentar una dieta saludable desde etapas tempranas es evitar la exposición a alimentos con azúcar y bebidas azucaradas en los menores de 2 años, como lo recomiendan las guías nacionales e internacionales de alimentación complementaria que desaconsejan la ingesta de jugos naturales e industrializados y bebidas con azúcares añadidos, además de bebidas como té, infusiones, bebidas carbonatadas, bebidas vegetales y bebidas con edulcorantes no calóricos en niños menores de 2 años.

Promover desde la escuela ambientes saludables, realizar campañas de educación para los niños y los cuidadores, para mejorar la alimentación. De manera reciente se ha implementado el etiquetado frontal que permite identificar los alimentos altos en azúcares, altos en calorías y no aptos para consumo

en edades pediátricas, como los alimentos que contienen edulcorantes no calóricos.

### Puntos para recordar

- La EHMt es una enfermedad emergente en la edad pediátrica, con involucro sistémico y un amplio espectro.
- Es importante identificar de manera rutinaria a los pacientes pediátricos con factores de riesgo para EHMt, así como para síndrome metabólico.
- Existen nuevas definiciones y protocolos para diagnosticar a los pacientes con riesgo metabólico en la edad pediátrica.
- No hay medicamentos avalados en el paciente pediátrico para utilizar como tratamiento de la EHMt.
- Las únicas intervenciones que han demostrado eficacia son: cambio de estilo de vida, realizar actividad física y reducir el consumo de bebidas azucaradas.

### Preguntas

1. ¿Cómo se define la esteatosis hepática metabólica en el paciente pediátrico?
2. ¿Cuál es el principal factor de riesgo relacionado con el desarrollo de EHMt?
3. ¿Cuál es la estrategia más importante para tratar a los pacientes pediátricos con EHMt?

### Lecturas recomendadas

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, *et al.* NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFL (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 319-334.
2. Di Sessa A, Umancó GR, Miraglia E. Del hígado al corazón: disfunción cardíaca en niños obesos con enfermedad del hígado grado no alcohólico. *Mundial J Hepatol* 2017; 9 (2): 69-73.
3. Bernal RR, Castro GN, Male RV. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84 (1): 69-99.
4. Kumar P, Nasser M, López R, *et al.* Prevalence of Nonalcoholic fatty liver disease in lean adolescents in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington D.C. Mo1494.
5. Palle S, Bilhartz J, Lavine J, *et al.* Nonalcoholic liver disease



in children in the US: Clinical characteristics of participants enrolled in TARGET-NASH. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington D.C. Mo1495.

6. Mouzaki M, Trout A, Kuhnell P, *et al.* The use of magnetic resonance imaging and elastography to monitor liver disease progression in pediatric NAFL. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington D.C. Su1530.

7. Eslam M, Alkhari N, Vajro P, *et al.* Defining pediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; Published Online August 5, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00183-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00183-7)

8. Ribeiro A, *et al.* Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease. *Hepatology communications* 2019; 3 (1).

9. Schuckalo S, Chiu S, Ovchinsky N, *et al.* Predictors of severe liver stiffness and significant steatosis in patients with NAFLD. Sesión de carteles presentada en: NASPGHAN, Noviembre 2019, Chicago, IL. 379.

10. Cummings-John O, Geistweidt S, Angueira C, *et al.* Comparing

the use of Transient Elastography to biopsy proven fibrosis in children with presumed NAFLD of varying severity. Sesión de carteles presentada en: NASPGHAN, Noviembre 2019, Chicago, IL. 159.

11. Konerman M. Lifestyle interventions in NASH. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington DC.Sp354.

12. Brent A. Neuschwander-Tetri MD. Key Clinical Issues in Management of NASH including Vit E and PIO. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington DC.Sp355.

13. Maysara Asfari M, Zein NN, McCullough A, *et al.* The impact of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 Junio 2-5; Washington D.C. Tu1519.

14. Vazquez RF, *et al.* Consenso de alimentación complementaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: COCO 2023. *Revista de Gastroenterología de México*; <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.11.001>.





## Capítulo 18

Papel del ejercicio en el paciente con esteatosis hepática metabólica (EHMet)



## 18. Papel del ejercicio en el paciente con esteatosis hepática metabólica (EHMet)

Dra. Stephany Téllez Jaén

Centro de Estudio en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas de Hidalgo (CEIHET)

### Introducción

El cambio en terminología de la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) parece brindar mayor claridad en cuanto al impacto que representa esta enfermedad por hígado graso metabólico en el mundo, esto dado porque no sólo denota la presencia de esteatosis hepática metabólica (EHMet), sino que incluye la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios: sobrepeso/obesidad, diabetes *mellitus* o desregulación metabólica, con lo que nos muestra a un cuarto de la población mundial adulta, dentro de este amplio espectro de la patología, representando un problema de salud creciente; además de que está fuertemente relacionado con enfermedades cardiometabólicas y tipos de cáncer, así como con enfermedades hepáticas progresivas y cáncer de hígado, con alto impacto económico para el sistema de salud y no existiendo hasta el momento farmacología aprobada para su tratamiento.<sup>1-3</sup> Aunque a través de este tiempo se han venido generando medidas no farmacológicas para su tratamiento, enfocadas en el cambio de estilo de vida, como lo son el área nutricional y de preparación física, es cierto que por el momento aún presentan alta heterogeneidad, principalmente en el campo de la actividad física y ejercicio.<sup>3,4</sup>

Apuntalar el estilo de vida como piedra angular para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso metabólico podría considerarse lo más rentable, aunque en países latinoamericanos, como México, la parte de la alimentación podría incluso representar un problema, ya que de acuerdo con la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), el costo aproximado de una dieta saludable es de aproximadamente \$60.50 (3.29 dólares), con lo que alrededor de 33 millones de mexicanos no podrían costearla (26% de la población); así, en estas zonas, el área de mayor enfoque tendrá que ser la de actividad física y/o ejercicio, con la finalidad de brindar el mejor efecto con el menor impacto económico.<sup>3,5,6</sup>

Es importante previo a la inmersión en el tema de forma completa, mencionar el hecho de que los estilos de vida poco saludables pueden atribuir hasta a 6 años menos en la esperanza de vida, por lo que en este capítulo tocaremos las bases científicas, la mejora de esta patología con la realización de ejercicio y también se tratará de unificar la información aportada en este campo hasta el momento, con la finalidad de poder brindar a los pacientes las pautas más adecuadas de acuerdo con sus características, recordando que todo tratamiento debe ser individualizado para su mejor resultado.<sup>5</sup>

### Bases moleculares para mejora de la EHMet a través de ejercicio

El ejercicio y/o actividad física (AF) debe ser considerado pilar en el tratamiento del espectro de esta patología, esto dado porque se ha demostrado que la AF reduce la acción de células proinflamatorias y marcadores de lesión hepatocelular (principalmente en pacientes con índice de masa corporal [IMC] elevado); además, el ejercicio mejora la periférica a la insulina con poco efecto sobre la sensibilidad a la insulina hepática, lo que lleva a una mejora neta en el metabolismo de la insulina, con estudios que indican que podría mejorar la relación glucosa-lípidos, como trastornos del metabolismo.<sup>7-10</sup>

La enfermedad por hígado graso metabólico inicia en el hígado, con la acumulación de lípidos en el citoplasma del hepatocito, dando origen a los cuerpos lipídicos, los cuales no son almacenes estáticos, sino con metabolismo activo conformados por triglicéridos, colesterol esterificado, fosfolípidos, colesterol libre y proteínas constitutivas, entre otros, considerado este el primer paso de la patogénesis de la enfermedad; por tanto, suprimir su acumulación excesiva se ha denotado como una estrategia importante para el tratamiento de la esteatosis hepática, mecanismo que se ha visto aumentado con la realización de actividad física, dado lo anterior por estimulación del músculo, por lo que además de su importante papel en la



eliminación de la glucosa circulante y ácidos grasos, se demostró que el musculoesquelético es un órgano secretor responsable de la producción de varios cientos de péptidos clasificados como “miocinas” o “mioquinas”. Estos factores secretores derivados de los músculos pueden provocar estimulación endocrina de IL-6, una miocina que podría estimular la lipólisis en el tejido adiposo. Asimismo, se cree que el músculo podría secretar algunas miocinas para regular el metabolismo hepático.<sup>11-13</sup>

De igual modo, en los últimos años, el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) ha sido considerada una importante miocina dada su importancia en el papel de sensibilización a la insulina y su aumento en producción con el ejercicio, esto en biológicos, y que está asociado con la regulación positiva de los mediadores de la oxidación de ácidos grasos hepáticos y la regulación negativa de los mediadores de la lipogénesis hepática, brindándole un papel importante en la disminución de cuerpos lipídicos en el hepatocito, mediando la lipofagia a través de la vía dependiente de AMPK en el hígado.<sup>13-15</sup>

Aunque el mecanismo de cómo el ejercicio reduce los lípidos intrahepáticos independientemente del gasto energético y de cómo la contracción muscular regula el metabolismo de los lípidos del hígado aún se desconoce, se sabe que el ejercicio aumenta la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que permite que el hígado exporte triglicéridos, mejore el control del apetito y con ello el metabolismo.<sup>16,17</sup>

### Directrices para la mejora de EHMt con ejercicio

El tratamiento de MAFLD requiere un enfoque multidisciplinario. Desde la perspectiva médica, las prioridades generales de manejo de las personas con MAFLD se centran en dos objetivos principales:<sup>18</sup>

- La resolución de MAFLD y/o la prevención de la progresión de la enfermedad hepática.
- La prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Al día de hoy las directrices han sido vagas o inespecíficas entre las distintas asociaciones internacionales, aunque todas apuntando hacia la mejora a través de la pérdida de peso (en aquellos pacientes que así lo requieran), manejando una reducción de 7-10% a través de la dieta hipocalórica, y actividad física y/o ejercicio, como la que brinda mayor beneficio; ahora bien, es importante definir a la actividad física como el movimiento corporal que aumenta la tasa metabólica

y se puede clasificar de acuerdo con los “equivalentes metabólicos” o MET, mientras que el ejercicio se considera una actividad física planificada y estructurada, generalmente con el objetivo de mejorar o mantener la salud, el bienestar y el rendimiento.<sup>19-23</sup>

Aquellas asociaciones que hacen mención sobre la actividad física y/o ejercicio, indican como evidencia que 150-240 min por semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada al menos, pueden reducir la esteatosis hepática en aproximadamente 2-4%, pudiendo iniciar con al menos 135 min/semana con un aumento de la actividad progresiva, todo esto individualizado a cada paciente (preferencias y capacidades), considerando que la prescripción de ejercicio se debe centrar en el modo de ejercicio, la frecuencia (número de sesiones por semana) de las series de ejercicio, la duración de cada sesión y la intensidad de actividad.<sup>22-25</sup>

A pesar de no existir recomendación específica sobre el tipo de ejercicio, se ha demostrado que los ejercicios aeróbicos de resistencia, como caminar, trotar, nadar, uso de bicicleta, requieren un consumo general de energía menor, en comparación con otros tipos de ejercicio, pero conduciendo a una mejora similar en la inflamación hepática, además de mejorar más la sensibilidad periférica a la insulina, siendo bien tolerados por pacientes con algunas patologías cardiorrespiratorias y problemas musculoesqueléticos que pueden estar o no asociados al sobrepeso.<sup>24-27</sup> Siendo importante para determinar el inicio de la actividad física la evaluación previa de la función cardiorrespiratoria, neuromuscular y de cualquier limitación musculoesquelética u ortopédica (incluida la sarcopenia) que pueda afectar la capacidad física y funcional.<sup>27,28</sup>

Asimismo, es de suma importancia mantener vigilancia en la adherencia a las intervenciones en el estilo de vida, ya que estas disminuyen proporcionalmente con la duración de la intervención, e inverso a la mejora de la patología, lo que resulta en un fenómeno de “rebote” observado primeramente en el peso, estos dados por factores en ocasiones subestimados como género, la motivación extrínseca, nivel socioeconómico, escolaridad, entre otros, lo que complica el mantenimiento en la mejora de parámetros bioquímicos asociados.<sup>17,28</sup>

Cabe destacar que existe evidencia de que la combinación de ejercicio y las intervenciones dietéticas conducen a una mayor mejora de los parámetros metabólicos de la enfermedad por hígado graso metabólico, siendo la combinación de



una dieta mediterránea de bajo índice glucémico con ejercicio aeróbico de resistencia la que conduce a la mayor reducción en los parámetros bioquímicos asociados con esteatosis hepática, después de tres meses.<sup>29</sup>

## Puntos para recordar

- La enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) afecta a uno de cada cuatro adultos en todo el mundo y está relacionada con diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, así como con enfermedades hepáticas progresivas y cáncer de hígado.
- El tratamiento de MAFLD requiere un enfoque multidisciplinario con dos objetivos principales: la resolución de MAFLD y/o la prevención de la progresión de la enfermedad hepática, así como la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- La mayoría de la evidencia de investigación indica que 150-240 minutos por semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada al menos pueden reducir la grasa del hígado entre 2-4%.
- Es de suma importancia previo a iniciar la actividad física evaluar la función cardiorrespiratoria, neuromuscular y de cualquier limitación musculoesquelética u ortopédica (incluida la sarcopenia) que pueda afectar la capacidad física y funcional.
- Es importante mantener vigilancia en la adherencia a las intervenciones en el estilo de vida, ya que estas disminuyen de manera proporcional con la duración de la intervención, e inverso a la mejora de la patología, lo que resulta en un fenómeno de "rebote", observado primeramente en el peso.

## Preguntas

1. ¿Funciones del FGF21 dentro de la patología?
2. ¿Qué tipo de ejercicio se prescribe en la EHMet?
3. ¿Cuáles son los elementos a evaluar previo a la designación de ejercicio en un paciente con EHMet?

## Referencias bibliográficas

1. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, *et al.* MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* 2023; 29 (Suppl): S17-S31. Doi: 10.3350/cmh.2022.0367. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36443926; PMCID: PMC10029949.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an inter-

national expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>. (published Online First: 2020/04/12).

3. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin (Barc)* 2022; 159 (8): 388-395. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.medcli.2022.06.017. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36075749.
4. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (5): 2350. Doi: 10.3390/ijms22052350. PMID: 33652942; PMCID: PMC7956331.
5. Wang X, Wang A, Zhang R, *et al.* Associations between Healthy Lifestyle and All-Cause Mortality in Individuals with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2022; 14 (20): 4222. Doi: 10.3390/nu14204222. PMID: 36296904; PMCID: PMC9609442.
6. FAO, FIDA, OPS, PMA y UNICEF 2023. Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional-América Latina y el Caribe 2022: hacia una mejor asequibilidad de las dietas saludables. Santiago de Chile. <https://doi.org/10.4060/cc3859es>.
7. Semmler G, Datz C, Reiberger T, *et al.* Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int* 2021; 41 (10): 2249-2268. Doi: 10.1111/liv.15024. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34328248; PMCID: PMC9292198.
8. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67 (4): 829-846. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016. Epub 2017 May 23. PMID: 28545937.
9. Zhu W, Sahar NE, Javaid HMA, *et al.* Exercise-Induced Irisin Decreases Inflammation and Improves NAFLD by Competitive Binding with MD2. *Cells*. 2021; 10 (12): 3306. Doi: 10.3390/cells10123306. PMID: 34943814; PMCID: PMC8699279.
10. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, *et al.* Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci* 2019; 19 (7): 994-1003. Doi: 10.1080/17461391.2019.1571114. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30732555.
11. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, *et al.* Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol* 2020; 36: 101635. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101635. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32863214; PMCID: PMC7365984.
12. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev esp enferm dig [Internet]* 2008 [citado 2023 Sep 18]; 100 (9): 565-578.
13. Chun SK, Lee S, Yang MJ, *et al.* Exercise-Induced Autophagy



- in Fatty Liver Disease. *Exerc Sport Sci Rev* 2017; 45 (3): 181-186. Doi: 10.1249/JES.000000000000116. PMID: 28419000; PMCID: PMC5479347.
14. Rong L, Zou J, Ran W, *et al.* Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 13: 1087260. Doi: 10.3389/fendo.2022.1087260. PMID: 36726464; PMCID: PMC9884828.
15. Talukdar S, Kharitononkov A. FGF19 and FGF21: In NASH we trust. *Mol Metab* 2021; 46: 101152. Doi: 10.1016/j.molmet.2020.101152. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33383173; PMCID: PMC8085573.
16. Ritchie M, Hanouneh IA, Nouredin M, *et al.* Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29 (2): 197-204. Doi: 10.1080/13543784.2020.1718104. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31948295.
17. Keating SE, Sabag A, Hallsworth K, *et al.* Exercise in the Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Adults: A Position Statement from Exercise and Sport Science Australia. *Sports Med* 2023. Doi: 10.1007/s40279-023-01918-w. Epub ahead of print. PMID: 37695493.
18. Babu AF, Csader S, *et al.* Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in NAFLD-related clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021.
19. Liu Y, Xie W, Li J, *et al.* Effects of aerobic exercise on metabolic indicators and physical performance in adult NAFLD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2023.
20. Stomko J, Zalewska M, Niemiro W, *et al.* Evidence-based aerobic exercise training in metabolic-associated fatty liver disease: systematic review with meta-analysis. *J Clin Med* 2021.
21. Sabag A, Barr L, Armour M, *et al.* The effect of high-intensity interval training *versus* moderate-intensity continuous training on liver fat: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
22. Wong VW-S, Wong GL-H, Chan RS-M, *et al.* Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69 (6): 1349-1356.
23. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1388-13402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004> (published Online First: 2016/04/12).
24. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, *et al.* Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47 (4): 1158-1166. <https://doi.org/10.1002/hep.22137>. (published Online First: 2008/02/13).
25. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, *et al.* Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2015; 15 (10): e31434.
26. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, *et al.* Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68: 119-132.
27. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia* 2020; 63 (8): 1464-1474.
28. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, *et al.* High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58 (9): 1281. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.151977>.
29. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, *et al.* Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci* 2019; 19 (7): 994-1003. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1571114>.







## Capítulo 19

Obesidad y esteatosis hepática metabólica (EHMet)

## 19. Obesidad y esteatosis hepática metabólica (EHMet)

Dra. Beatriz Barranco Fragoso

Servicio de Gastroenterología

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

### Introducción

En la actualidad, existe evidencia suficiente que demuestra el impacto negativo que tiene la obesidad en la salud, ya que es considerada como un factor de riesgo claramente asociado al desarrollo de enfermedades metabólicas tales como la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el término recientemente acuñado como enfermedad por hígado esteatótico asociado a disfunción metabólica (MASLD).<sup>1</sup> Esta nomenclatura fue propuesta por un panel de expertos a nivel internacional<sup>2</sup> y obedece a la necesidad de redefinir esta entidad ya que representa un problema de salud pública asociado al incremento en su incidencia y que afecta al menos a un cuarto de la población a nivel mundial, mismo que asociado al sedentarismo y una dieta fundamentalmente rica en grasas saturadas puede involucrar incluso a individuos sin sobrepeso.<sup>3,4</sup> Si bien el término previo conocido como enfermedad por hígado graso no alcohólico representa el componente hepático del síndrome metabólico (SMet), este hace referencia a un estado de disfunción metabólica a nivel sistémico que, aplicado a los distintos criterios diagnósticos del mismo, hacen de esta enfermedad una entidad con una fisiopatología compleja y no necesariamente excluyente de la ingesta crónica de alcohol, por lo que los criterios actuales proponen para su diagnóstico la presencia de cambios histológicos, bioquímicos o por imagen que demuestren la presencia de esteatosis, así como al menos uno de los siguientes criterios tales como la presencia de sobrepeso, obesidad y/o diabetes tipo 2 y al menos dos factores de riesgo que demuestren disfunción metabólica (figura 1).<sup>2</sup>

### Aspectos epidemiológicos y factores asociados a EHMet

La esteatosis hepática metabólica (EHMet) se ha convertido en uno de los padecimientos más frecuentes a nivel mundial. Representa una de las principales causas de carcinoma hepa-

tocelular y necesidad de trasplante hepático en el mundo.<sup>5,6</sup> La evidencia obtenida del Estudio del Riesgo Global de Enfermedades sugiere que la carga de EHMet medida por su incidencia, mortalidad asociada y discapacidad ajustada en años-vida<sup>7,8</sup> ha alcanzado proporciones epidémicas y se estima que este incremento será proporcional al aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2. Resulta complejo describir con exactitud el impacto que esta entidad tiene a nivel mundial dado que la mayor parte de las series publicadas a lo largo del tiempo son estimaciones aproximadas. Los datos más recientes que reportan la prevalencia e incidencia global indican que América Latina y los países de Medio Oriente y el norte de África tienen las tasas de prevalencia más altas comparadas con Asia y Europa del Este.<sup>9</sup> En un estudio multicéntrico realizado por Younossi y cols,<sup>10</sup> se identificó que la mayoría de los pacientes con EHMet, independientemente de su origen, son portadores de obesidad y tienen al menos un componente del SMet.

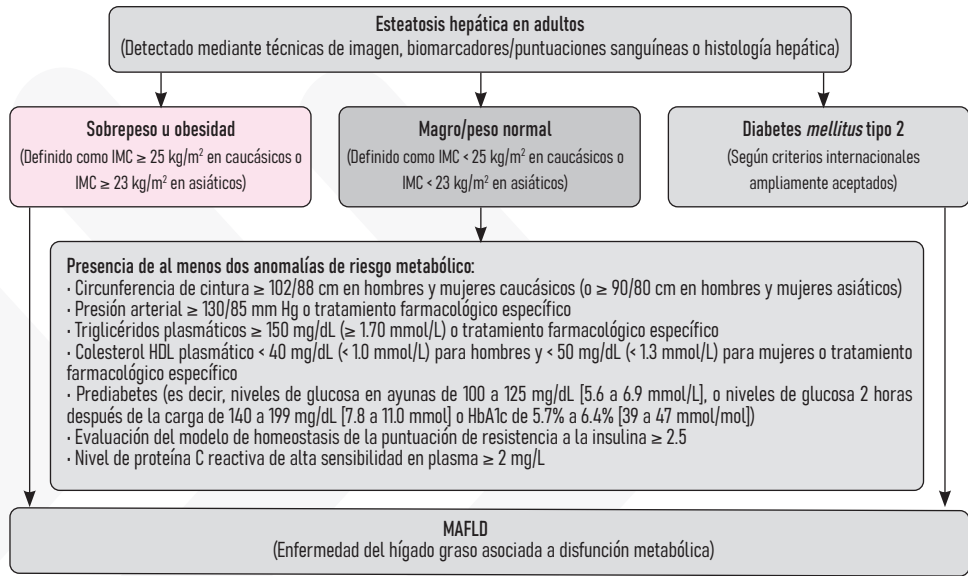
Una serie similar que incluyó a 3,320,108 individuos reportó una prevalencia global de 38.77%.<sup>11</sup> En un subanálisis realizado en distintas zonas geográficas la prevalencia más alta se encuentra en Europa (55.3%), seguida por la población asiática (36.3%) y en América del Norte (35.9%).

En el mundo, cerca de 1,400 millones de adultos tienen sobrepeso y 500 millones, obesidad. De acuerdo con el *Global Health Observatory*, México es uno de los cinco países de Latinoamérica con la prevalencia más alta de sobrepeso en niños menores de 5 años (9.0%), junto con Argentina (9.9%), Paraguay (11.7%), Barbados (12.2%) y Belice (13.7%).<sup>12</sup>

Los niños y adolescentes mexicanos son considerados como población de alto riesgo para el desarrollo de EHMet dado el incremento en la prevalencia de factores de riesgo prenatales y posnatales que contribuyen a su desarrollo y progresión.<sup>13</sup> Los primeros incluyen la presencia de obesidad materna, síndrome metabólico durante el embarazo, diabetes gestacional



**Figura 1.** Criterios diagnósticos de esteatosis hepática metabólica



Fuente: Eslam M, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209.

y bajo peso al nacer. En contraste, la obesidad, la presencia de resistencia a la insulina (RI), el consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas saturadas son factores que, en los primeros años de vida, favorecen el desarrollo de EHMt en edad pediátrica.

Lo anterior coloca a nuestro país con la frecuencia más alta reportada en obesidad a nivel global, alcanzando ya poco más de 36% en la población adulta.

La EHMt es una entidad muy heterogénea, manifestada por el depósito de ácidos grasos libres (AGLs), triglicéridos (TGC) y colesterol en el citoplasma del hepatocito que puede ser progresiva y fundamentalmente tiene distintos fenotipos, de tal suerte que se han descrito otras enfermedades inmunomediadas asociadas a la actividad del EHMt, tales como la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hidradenitis supurativa, entre otras.

Actualmente está bien demostrado el papel de ciertos factores de activación de la transcripción, adipocinas, productos de

la oxidación, grasas hepáticas y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). De hecho, con la determinación de ciertos genes como el PNPLA3 que codifica para la proteína adiponutrina y su variante alélica, I148M, se ha observado es más frecuente entre la población portadora de EHMt comparada con sujetos sanos.<sup>14</sup>

### Obesidad y EHMt: ¿existe una relación causal?

En relación con los mecanismos fisiopatogénicos que determinan la ocurrencia del EHMt en sujetos obesos, se sabe que son complejos y sin duda implican la interacción entre múltiples factores que incluyen a los vinculados con el estilo de vida y sus consecuencias, así como cambios en la microbiota, ácidos biliares y variantes genéticas predisponentes. La lipotoxicidad es un evento con consecuencias riesgosas por la acumulación de lípidos (particularmente TGCs) en otros tejidos.<sup>15</sup> Está asociado a la presencia de RI, EHMt, daño cardíaco, renal y disfunción endotelial. La lipotoxicidad hepática ocurre cuando la capacidad







también puede presentarse en personas con peso normal,<sup>24</sup> por lo que el IMC es imperfecto para medir obesidad, ya que no otorga información sobre la distribución de grasa corporal y no pesquiza individuos con adiposidad central, demostrada como un claro factor de riesgo para el desarrollo de EHMt.

## Evaluación inicial del paciente con obesidad y EHMt

Los pacientes con EHMt suelen ser referidos por esteatosis incidental por estudios de imagen o transaminasemia, por lo que en la evaluación inicial se debe investigar si existen comorbilidades particularmente de origen metabólico, confirmar el antecedente de ingesta crónica de alcohol y buscar en el examen físico signos de RI y/o enfermedad hepática avanzada. Los biomarcadores y las pruebas no invasivas (PNIVs) se utilizan tanto para excluir enfermedad hepática avanzada o identificar aquellos con alta probabilidad de cirrosis.<sup>25,26</sup>

Es bien sabido que los niveles de transaminasas se utilizan en el diagnóstico de enfermedad hepática, pero pueden ser normales en pacientes con diabetes, EHMt y fibrosis avanzada.<sup>27,28</sup>

Aunque sus valores no son lo suficientemente exactos para diferenciar entre los portadores de EHMt y fibrosis avanzada, la elevación intermitente o crónica (> 6-12 meses) por arriba del punto de corte, sugiere la presencia de daño hepático.<sup>29,30</sup>

En la actualidad, las recomendaciones emitidas por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD)<sup>31</sup> sugieren identificar y tratar a aquella población con fibrosis clínicamente significativa<sup>32,33</sup> (estadio > 2), particularmente en población de alto riesgo (diabetes tipo 2, obesidad con complicaciones metabólicas, uso significativo de alcohol e historia familiar de cirrosis). Lo anterior es de suma importancia ya que está bien documentada la probabilidad de desarrollar fibrosis avanzada hasta 12 veces más en familiares de primer grado que tienen antecedente de al menos un integrante con cirrosis secundaria a EHMt.<sup>34</sup>

Aunque la biopsia sigue siendo el estándar de oro para su diagnóstico y etapificación, las PNIVs son utilizadas para determinar la presencia de fibrosis significativa, predecir el riesgo de progresión y descompensación de la enfermedad, así como establecer toma de decisiones en el abordaje y respuesta al tratamiento. Al menos 10 PNIVs han sido validadas. FIB-4 es práctica y costo-efectiva, utilizando la edad, niveles de ALT, AST y plaquetas. Un punto de corte > 2.67 predice fibrosis avanzada.<sup>35</sup>

En centros de atención primaria, en el abordaje de pacientes con hígado graso y al menos  $\geq 2$  factores de riesgo de tipo metabólico (SMet o diabetes) se recomienda practicar esta prueba cada 1-2 años.<sup>36</sup>

Si bien el rendimiento de esta prueba es inferior comparado con otros marcadores tales como la escala de fibrosis hepática modificada (ELF), FIBROSpect e incluso la elastografía por resonancia magnética para diagnosticar fibrosis avanzada, se ha recomendado su uso en unidades de primer contacto dado su costo-beneficio.<sup>37-39</sup>

La elastografía controlada por vibración (ej. Fibroscan®) es el método no invasivo para evaluar la rigidez hepática y excluir fibrosis significativa. Un valor < a 8 kPa la excluye, un valor > 12 kPa se asocia con alto riesgo de cursar con fibrosis avanzada.<sup>40,41</sup>

Recientemente, se ha demostrado que la combinación de múltiples PNIVs que combinan marcadores serológicos y miden el grado de rigidez hepática por elastografía o resonancia magnética son útiles como predictores de descompensación.<sup>42-44</sup>

## Aproximaciones terapéuticas en el manejo de obesidad y EHMt

Los pacientes con diabetes y EHMt son altamente complejos de manejar y lo anterior, asociado a obesidad, incrementa el riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y cáncer, claramente observado en pacientes con fibrosis moderada a avanzada.<sup>45</sup>

Si bien se conocen claramente los beneficios que aportan la combinación de modificaciones en la dieta y el ejercicio, han sido necesarias otras intervenciones profundas en el estilo de vida que incluyen reducción del peso de al menos 10% para mejorar la actividad inflamatoria en la EHMt.<sup>46</sup>

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o menor) cuando está asociado a otras condiciones comórbidas tales como diabetes, incontinencia urinaria y osteoartritis. La mayor parte de estos pacientes cursan con EHMt pero en ellos, la prevalencia de fibrosis hepática es baja en las series reportadas pues un criterio de exclusión es precisamente la presencia de cirrosis.

Se ha documentado que los procedimientos restrictivos son menos eficaces respecto a la pérdida ponderal comparados con los procedimientos malabsortivos y además se asocian con EHMt persistente.<sup>47</sup>



Existen algunas maniobras terapéuticas con fármacos que han demostrado mejorar el grado de actividad necroinflamatoria y fibrosis. Algunos tienen la propiedad de mejorar el perfil glicémico particularmente en pacientes con diabetes.<sup>48</sup>

La dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes son comorbilidades muy frecuentes en este grupo de pacientes, siendo todavía debatible si su atención debe ser vigilada en centros de atención primaria por los médicos de primer contacto o deben ser referidos al especialista en enfermedades hepáticas (figura 3).

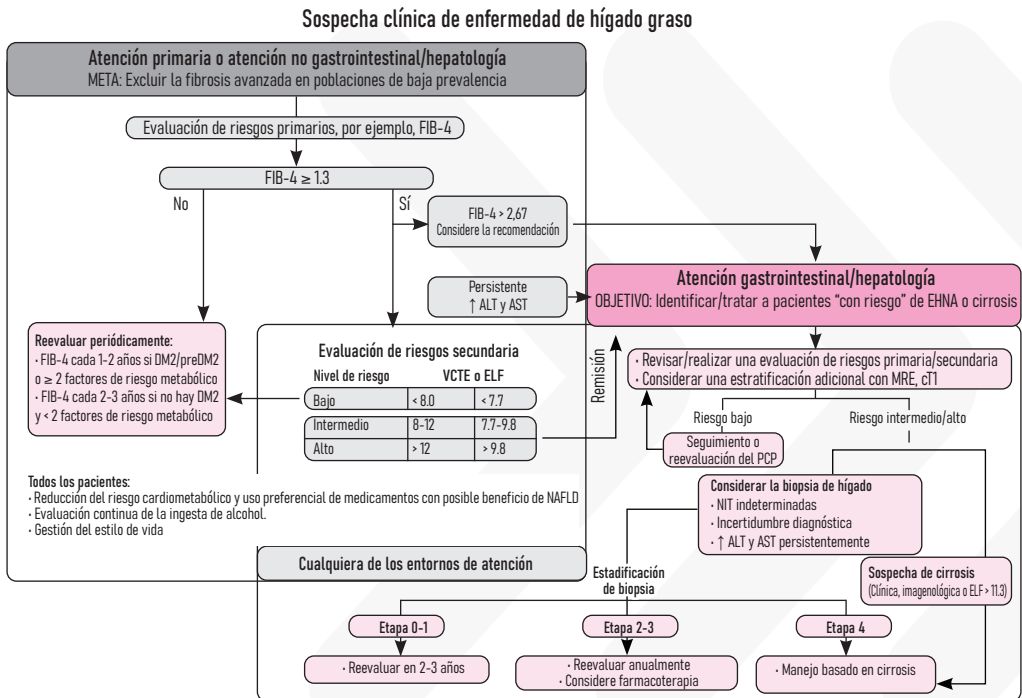
Si un paciente tiene EHMet y es hipertenso, los fármacos de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) ya que se ha demostrado en distintos ensayos clínicos controlados que mejoran la esteatosis, así como el perfil glicémico y lipídico.<sup>49</sup>

Deben evitarse los betabloqueadores en pacientes con hipertensión, diabetes y obesidad ya que disminuyen la sensibilidad a la insulina, incrementan el peso y el riesgo de severidad de la dislipidemia.

No olvidar que la meta es mantener cifras de TA sistólica por debajo de 130 mm Hg y una TA diastólica por debajo de 80 mm Hg. Si el paciente cursa con dislipidemia los fármacos de elección siguen siendo las estatinas y, aunque se sabe pueden elevar los niveles de transaminasas, se ha demostrado que esta elevación no es deletérea para estos enfermos y, por tanto, no se asocia con mayor daño hepático.<sup>50</sup> Se recomienda pues, no suspenderla ya que se ha demostrado mejora la fibrosis de manera significativa y reduce el riesgo cardiovascular.

En el manejo del EHMet en el contexto de un paciente diabético es absolutamente imprescindible de disponer de parámetros de control metabólico como HBA1C%, así como fármacos

Figura 3. Algoritmo para la práctica médica según el espectro de la enfermedad



Adaptado de: *Hepatology* 2023.



accesibles en nuestro medio conociendo los efectos a nivel metabólico y hepático, sin omitir los efectos secundarios (tabla 1).

### Marcadores subrogados para evaluar respuesta al tratamiento

Se ha identificado una correlación directa entre la normalización o reducción de ALT con la resolución o mejoría de la actividad histológica de la EHMet. Una reducción de > 17 UI/L las cifras de ALT se asoció con mejoría histológica en uno de los ensayos clínicos controlados con ácido obeticoólico.<sup>51,52</sup>

Sin embargo, otros ensayos han incluido otro tipo de PNVs tales como FIB-4 y elastografía por resonancia magnética con resultados que aún no han sido del todo validados.<sup>53</sup>

### Conclusiones

El estado actual que ocupa la obesidad, la diabetes y el incremento proporcional de EHMet en esta población se ha convertido en un problema de salud pública cuya transición epidemiológica la colocará a corto-mediano plazo en una de las causas principales de cirrosis e indicación de trasplante hepático

ortotópico. El manejo de estas patologías sigue siendo multidisciplinario. No existen, a la fecha, fármacos eficaces que, a largo plazo, mejoren y/o reviertan la fibrosis avanzada y, a la vez, mejoren el perfil metabólico de este grupo de pacientes. Siguen en investigación nuevos modelos de pruebas no invasivas que demuestren ser lo suficientemente exactas para predecir el riesgo de progresión de esta patología y así, establecer líneas de tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.

### Puntos para recordar

- Los pacientes con obesidad y diabetes tienen alto riesgo de desarrollar EHMet y fibrosis avanzada, por lo que deben incluirse en un programa de detección oportuna y vigilancia.
- Todos los pacientes con sospecha de EHMet en presencia de obesidad, diabetes y/o algún factor de riesgo metabólico deben ser evaluados mediante determinación de FIB-4 cada 1-2 años.
- La rigidez hepática significativa, los niveles de FIB-4 y la determinación de la fibrosis hepática modificada (ELF), predicen el riesgo de descompensación de la función hepática y la mortalidad.

**Tabla 1.** Efectos de los hipoglicemiantes insulinosensibilizadores

Medicamentos hipoglicemiantes	Efectos metabólicos	Efectos hepáticos	Efectos cardiovasculares
Metformina	↓↓ glicemia ↓↓ IR = / ↓ AD = / ↓ peso	↓ esteatosis = inflamación = fibrosis ↓ HCC	? ASCVD = insuficiencia cardiaca
Pioglitazona	↓↓ glicemia ↓↓↓ IR ↓↓ AD ↑ peso	↓↓↓ esteatosis ↓↓ inflamación ↓ fibrosis	↓ ASCVD ↑ insuficiencia cardiaca (en enfermedades cardíacas preexistentes)
Agonistas del receptor de GLP-1	↓↓ glicemia ↓↓ IR ↓ AD ↓ peso	↓↓ esteatosis ↓ inflamación = fibrosis	↓ ASCVD = insuficiencia cardiaca
Inhibidores de DPP-4	↓ glicemia = / ↓ IR = AD = peso	= esteatosis ? inflamación ? fibrosis	= ASCVD ↑ insuficiencia cardiaca (saxagliptina)
Inhibidores de SGLT-2	↓↓ glicemia ↓ IR = AD ↓ peso	↓ esteatosis ? inflamación ? fibrosis	↓ ASCVD ↓ insuficiencia cardiaca

AD: Dislipidemia aterogénica; ASCVD: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; DPP-4: Dipeptil peptidasa 4; GLP-1: Péptido similar al Glucagon-1.

Adaptado de: Idoia Genua, *et al.* NAFLD and type 2 diabetes: practical guide for the joint management. *G y H* 2022. In press.



- Los análogos de GLP-1 están aprobados para el manejo de la obesidad y diabetes y considerarse en pacientes con EHMet, ya que está demostrada la mejoría en la fibrosis y el riesgo cardiovascular. Deben considerarse cautelosamente en pacientes con cirrosis y cardiopatía.
- El descenso o normalización de ALT aunado a la reducción de contenido graso por estudios de imagen pueden ser utilizados como marcadores no invasivos de mejoría histológica en la evaluación de la actividad de la enfermedad hepática.

## Preguntas

1. En un paciente obeso con EHMet, ¿cuál es la reducción mínima del peso que debemos plantearle para que exista una mejoría clara de su enfermedad hepática?
2. Ante un paciente con obesidad y diabetes en el que desea conocer si presenta riesgo de enfermedad hepática avanzada, ¿qué prueba diagnóstica le parece más costo-eficaz?
3. En un paciente con dislipidemia y diabetes en el que se identifica EHMet con claros datos de progresión a fibrosis avanzada, ¿cuál sería su estrategia de tratamiento?

## Referencias bibliográficas

1. Lazarus J MH, Allen A, *et al.* A global action agenda for turning the tide on fatty liver disease. *Hepatology* 2023. Doi: 10.1097/HEP.0000000000000545 Online ahead of print.
2. Eslam M, Newsome P, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatol* 2020; 73 (j): 202-209.
3. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017; 26: 292-300.
4. Araujo J, Cai J, Stevens J. Prevalence of optimal metabolic health in American adults: national health and nutrition examination survey 2009-2016. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; 17: 46-52.
5. Hester D, Golabi P, Paik J, *et al.* Among Medicare patients with hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease is the most common etiology and cause of mortality. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 459-467.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver-transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 580-589.e5

7. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, *et al.* The growing burden of disability related to nonalcoholic fatty liver disease: data from the global burden of disease 2007-2017. *Hepatal Commun* 2020; 4: 1769-1780.
8. Arshad T, Paik JM, Biswas R, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease prevalence trends among adolescents and Young adults in the United States, 2007-2016. *Hepatology Commun* 2021; 5: 1676-1688.
9. Younossi ZM, Golabi P, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023. Doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Online ahead of print.
10. Younossi Z, Yilmaz Y, Yu M, *et al.* Clinical and Patient-Reported Outcomes From Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Across the World: Data From the Global Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Registry Clinical Gastroenterol and Hepatal* 2022; 20: 2296-2306.
11. Chan K, Ling Koh JL, *et al.* Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10,739,607 Individuals. *The Journal of Clin Endocrinol & Metabol* 2022; 107: 2691-2700.
12. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. 1ª ed. 2018. *Instituto Nacional de Salud Pública*. ISBN: 978-607-511-179-7.
13. Ramírez M, Diaz L, Barranco B, *et al.* A Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide and in Mexico and the Implications for Public Health. *Med Sci Monit* 2021; 27: e934134 DOI: 10.12659/MSM.934134
14. Méndez-Sánchez N, Canizales-Quinteros S, Dominguez-Lopez A, *et al.* More Evidence for the Genetic Susceptibility of Mexican Population to Nonalcoholic Fatty Liver Disease through PNPLA3. *Ann Hepatol* 2018; 17 (2): 250-255.
15. Méndez-Sánchez N, Wang J, *et al.* New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (7): 2034 DOI: 10.3390/ijms19072034
16. Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 299-310.
17. Alkhoury N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: Not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 445-451.



18. Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2191-2207.
19. Festi D, Colecchia A, Sacco T, *et al.* Hepatic steatosis in obese patients: Clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004; 5: 27-42.
20. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180.
21. Lenz A, Diamond FB Jr. Obesity: The hormonal milieu. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 9-20.
22. Eslam M. Metabolically healthy obese and MAFLD: does weight status alone matter? *Hepatology International* 2022; 16: 1253-1255.
23. Man S, Jun L, Yu C, *et al.* Association between metabolically healthy obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology International* 2022; 16: 1412-1423.
24. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology* 2022; 163: 764-774.
25. Pons M, Augustin S, Scheiner B, *et al.* Noninvasive diagnosis of portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 723-732.
26. Mózes FE, Lee JA, *et al.* Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022; 71: 1006-1019.
27. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, *et al.* High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231-2238.
28. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, *et al.* Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care* 2021; 44: 399-406.
29. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, *et al.* Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292.
30. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, *et al.* Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-1269.
31. Rinella M, Neuschwander-Tetri B, Shadab M, *et al.* AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hepatology Publish Ahead of Print DOI:10.1097/HEP.000000000000323
32. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, *et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.
33. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, *et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554.
34. Caussy C, Soni M, Cui J, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127: 2697-2704.
35. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, *et al.* Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol* 2020; 73: 1023-1029.
36. 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; 28: 528-562.
37. Loomba R, Jain A, Diehl AM, *et al.* Validation of serum test for advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1867-1876.
38. Cui J, Ang B, Haufe W, *et al.* Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1271-1280.
39. Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N, *et al.* Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 513-526.
40. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, *et al.* Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-163.
41. Hsu C, Caussy C, Imajo K, *et al.* Magnetic resonance vs. transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 630-637.



42. Nouredin M, Truong E, Gornbein JA, *et al.* MRI-based (MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis. *J Hepatol* 2022; 76: 781-787.
43. Dennis A, Mouchti S, Kelly M, *et al.* A composite biomarker using multiparametric magnetic resonance imaging and blood analytes accurately identifies patients with non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *Sci Rep* 2020; 10: 15308.
44. Ajmera V, Kim BK, Yang K, *et al.* Liver stiffness on magnetic resonance elastography and the MEFIB index and liver-related outcomes in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of individual participants. *Gastroenterology* 2022; 163: 1079-1089.
45. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, *et al.* Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1611-1625.e.12.
46. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Hepatology* 2017; 67 (4): 829-846.
47. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, *et al.* Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg s Relat Dis* 2019; 15: 502-511.
48. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (4): 284-296.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; 72 (2): 160.
50. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111-188.
51. Rinella ME, Dufour J-F, Anstee QM, *et al.* Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: results from the REGENERATE study. *J Hepatol* 2022; 76: 536-548.
52. Patel J, Bettencourt R, Cui J, *et al.* Association of noninvasive quantitative decline in liver fat content on MRI with histologic response in nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 692-701.
53. Tamaki N, Munaganuru N, Jung J, *et al.* Clinical utility of 30% relative decline in MRI-PDFF in predicting fibrosis regression in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2022; 71: 983-990.



## Capítulo 20

MetALD: esteatosis hepática metabólica +  
consumo de alcohol.

¿Qué es la enfermedad hepática por daño dual?



## 20. MetALD: esteatosis hepática metabólica + consumo de alcohol. ¿Qué es la enfermedad hepática por daño dual?

Dr. Nicolás J. Fernández Pérez<sup>1</sup>  
Dra. Sandra P. Nolazco Contreras<sup>2</sup>  
Dr. Isaac D. Barrera Chávez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología, Hospital Ángeles, León, Guanajuato

<sup>2</sup>División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato

### Introducción

Las dos principales causas de enfermedad hepática crónica son el síndrome metabólico y el consumo de alcohol, entidades que encontramos frecuentemente en un mismo paciente. Para esta situación clínica, se propuso en su momento, el nombre de enfermedad hepática por daño dual, en la que siempre una de las causas predomina sobre la otra y la causa secundaria funciona como cofactor de morbimortalidad.<sup>1,2</sup> Estas dos situaciones en conjunto son de suma relevancia para el desarrollo de enfermedad hepática crónica progresiva y carcinoma hepatocelular (CHC). Además, aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte por esta causa.<sup>1,3</sup>

### Definiciones

La obesidad y el síndrome metabólico, que incluye una serie de factores de riesgo como resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial, se asocian al desarrollo de fibrosis avanzada y enfermedad hepática crónica. Estos pueden aumentar el riesgo de enfermedad esteatósica hepática o MASLD (*Metabolic Associated Steatotic Liver Disease*) y de esteatohepatitis metabólica o MASH (*Metabolic Associated Steato Hepatitis*).<sup>2,4</sup> El espectro de MASLD comprende pacientes con evidencia histológica de esteatosis, mientras que en MASH ya existe infiltrado inflamatorio y fibrosis de los hepatocitos.<sup>4</sup>

Debido a que el término NAFLD se vio en controversia desde el punto de vista de nomenclatura, ya que no refleja apropiadamente el conocimiento actual que se tiene sobre la enfermedad y, además, presenta una situación de estigma al usar la palabra "alcohol" en su nombre,<sup>5</sup> se propuso sea reemplazado por el término de enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo o a la disfunción metabólica o MAFLD (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*).<sup>2,6,7</sup> Este término ya fue aceptado recientemente y publicado en junio de 2023 en

*Annals of Hepatology*, por múltiples asociaciones y sociedades para el estudio de las enfermedades hepáticas. Se trabajó también con gran cantidad de grupos de expertos a nivel mundial para llegar a un acuerdo en su nomenclatura, y finalmente la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) propuso su traducción al español para todas las naciones de habla hispana (figura 1).

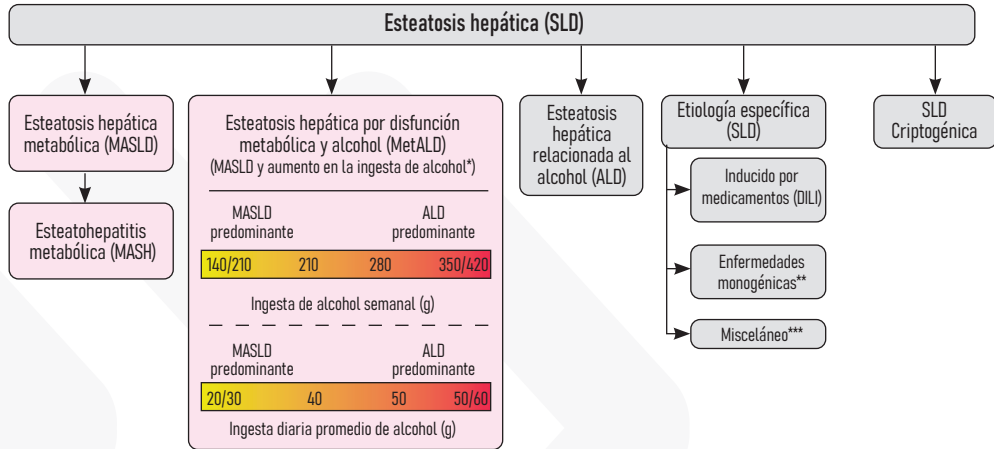
Por otro lado, el consumo de alcohol es igual de importante para el desarrollo de enfermedad hepática crónica, ya que puede generar enfermedad hepática relacionada al consumo de alcohol o ALD (*Alcoholic Liver Disease*), misma que comprende un espectro de enfermedades que van desde la esteatosis hepática hasta formas avanzadas como hepatitis asociada al consumo de alcohol (AH) [anteriormente llamada hepatitis alcohólica], esteatohepatitis asociada al consumo de alcohol (ASH) y cirrosis asociada a consumo de alcohol.<sup>2</sup> Recordemos la estigmatización de la palabra alcohol o alcohólico, de ahí que se puedan encontrar en la literatura diferentes formas de referirse a estas entidades clínicas.

Muchos pacientes presentan ambas condiciones y al momento de realizar la evaluación es complicado distinguir entre ellas. Por ello, previamente se propusieron diversos términos como BASH (*both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis*) o SMASH (*simultaneous metabolic and alcohol associated steatohepatitis*).<sup>3</sup> Sin embargo, generaron controversia también y confusión, ya que por lo general un tipo de esteatohepatitis predomina y el otro actúa como cofactor.<sup>1,2</sup>

Por esta razón, se propuso hacer referencia a la sobreposición de daño hepático crónico causado por esteatosis hepática asociada a metabolismo más consumo de alcohol, como enfermedad hepática por daño dual. No obstante, con la nueva nomenclatura mencionada anteriormente, el término adecuado es MetALD (esteatosis hepática relacionada al metabolismo o disfunción metabólica + consumo de alcohol). Los criterios de consumo de alcohol en relación a la



**Figura 1.** Traducción al español propuesta por la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)



\* Ingesta semanal 140-350 g mujeres, 210-429 g hombres (promedio diario 20-50 g mujer, 30-60 g hombre)

\*\* Ej. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo

\*\*\* Ej. Virus de hepatitis C, malnutrición, enfermedad celíaca

**Modificada de:** Rinella ME. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Annals of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2023.101133>.

cantidad diaria o semanal están bien establecidos y descritos en la tabla de nomenclatura, para hacer alusión a la enfermedad, ya sea predominio de disfunción metabólica o predominio de consumo de alcohol, de acuerdo con estas cantidades.

### Epidemiología

En todo el mundo, se calcula que 844 millones de personas padecen algún tipo de enfermedad hepática crónica, con un aproximado de 2 millones de muertes cada año por este motivo. Las principales causas son la obesidad y el consumo excesivo de alcohol.<sup>1</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 39% de la población a nivel mundial tiene obesidad y 13% sobrepeso, resultando en una cuarta parte de la población adulta a nivel mundial con MASLD.<sup>2,7</sup> En países occidentales, se estima una prevalencia de 30% para esta condición, mientras que para MASH la prevalencia aproximada es de 3-6%.<sup>2,4</sup>

### Etiología

El aumento en los niveles de sedentarismo, la escasa actividad física y una ingesta excesiva de calorías en relación con el gasto en dietas nutricionalmente desequilibradas y poco salu-

dables, han contribuido a la elevada prevalencia de MASLD que existe en la actualidad. Además, esta entidad se ha relacionado con enfermedades cardiometabólicas y cáncer.<sup>3,7</sup>

Por otra parte, el abuso grave de alcohol conduce a una progresión acelerada de la enfermedad, con mayores tasas de CHC, muertes relacionadas a complicaciones hepáticas propias de la enfermedad y un peor pronóstico.<sup>3</sup> El grupo "The Global Burden of Diseases" encontró que el riesgo de muerte o años de vida ajustados en función de la discapacidad (DALYs- *disability-adjusted life-years*) pasó a ser significativo a partir de un consumo diario de alcohol de 10 g/día.<sup>1</sup> Por arriba de este umbral (12-25 g/día), el desarrollo de cirrosis se vuelve la principal preocupación.<sup>1</sup> Por esta razón, no es posible recomendar de ninguna manera hasta ahora el consumo de alcohol en pacientes con MASLD.

No todos los individuos que consumen alcohol en exceso van a desarrollar una enfermedad hepática crónica, ya que esto también va a depender de otras características clínicas en los pacientes que actúan como cofactores, tales como factores genéticos, obesidad y resistencia a la insulina.<sup>1</sup>

### Fisiopatología

Tanto la esteatohepatitis relacionada a disfunción metabólica como



la esteatohepatitis por consumo de alcohol tienen mecanismos fisiopatológicos en común que llevan al desarrollo de inflamación. En condiciones normales, el etanol se metaboliza principalmente en acetaldehído en un proceso oxidativo dirigido por la enzima alcohol deshidrogenasa y un sistema microsomal basado en los citocromos P450, en particular CYP2E1.<sup>1</sup>

El acetaldehído es responsable de la generación de especies reactivas de oxígeno que provocan la oxidación del etanol y causan estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico (ER) y esteatosis. Además, tras la oxidación, la mayor parte del acetaldehído se convierte en acetato mediante la enzima aldehído deshidrogenasa. El glutatión desempeña un papel importante en la defensa mitocondrial contra la generación constante de ROS (*reactive oxygen species*), mecanismo que se ve afectado ya que el hidrógeno y la exposición crónica al alcohol provocan una disminución del glutatión de modo que las capacidades de detoxificación del etanol se ven superadas, conduciendo a la acumulación de metabolitos tóxicos en los hepatocitos y generando peroxidación lipídica, daños en los orgánulos y aumento de la esteatosis.<sup>1,3</sup>

La elevada ingesta calórica diaria provoca aumento de peso, resistencia a la insulina y desarrollo de hígado graso. Ciertos carbohidratos como la fructosa, un componente común de los edulcorantes, tienden a promover con mayor intensidad el desarrollo de esteatosis al aumentar los niveles plasmáticos de triglicéridos y la lipogénesis hepática de *novo*, además las dietas ricas en ácidos grasos libres promueven la resistencia a la insulina, la cual es otro componente que interviene en el desarrollo de esteatohepatitis. Es por ello que, la composición de la dieta puede promover la resistencia a la insulina sea cual sea el índice de masa corporal (IMC).<sup>3</sup> El etanol también puede inducir resistencia hepática a la insulina a través de la inhibición de la vía PI3K/AKT.<sup>1,3</sup>

Independiente del mecanismo subyacente, las vías comunes conducen a la esteatosis en ambas entidades a través de un desequilibrio en la síntesis de ácidos grasos y la *b*-oxidación. La exposición crónica al alcohol induce la activación de la proteína-1c de unión a elementos reguladores del colesterol (SREBP-1c) en la ALD, que promueve la síntesis de ácidos grasos. También induce la regulación a la baja del receptor- $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas, lo que condiciona catabolismo lipídico y conduce a la acumulación de grasa en los hepatocitos.<sup>9</sup> En la MASLD intervienen alteraciones similares del metabolismo lipídico. La hiperinsulinemia asociada a la resistencia a la insulina provoca la regulación al alza del

factor de transcripción SREBP-1c, que produce lipogénesis *de novo* (DNL), mientras que la *b*-oxidación se reduce, lo que favorece la acumulación de lípidos.<sup>9</sup>

El tejido adiposo también desempeña un papel importante en la patogénesis de la ALD y la MASLD ya que el tejido adiposo es fuente de citoquinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y produce adipocinas (leptina, adiponectina).<sup>1,3</sup>

Otra de las alteraciones que produce la exposición crónica al etanol es la inducción de CYP2E1 en el tejido adiposo provocando inflamación. La activación de CYP2E1 provoca estrés oxidativo y este conduce a la desregulación de las adipocinas y a la progresión de la ALD.<sup>1</sup>

La disbiosis tanto en la ALD (donde hay un incremento en bacterias del género *Proteobacteria* y una disminución en *Bacteroidetes*) como en la MASLD (donde hay un incremento en bacterias del género *Bacteroidetes* y una disminución en *Ruminococcus*) conduce a una disfunción de la barrera intestinal y a un aumento de la permeabilidad intestinal. El hígado está expuesto a toxinas de origen intestinal al recibir más de 50% de la sangre procedente de la circulación esplácnica y representa primera línea de defensa contra productos derivados de bacterias, como los lipopolisacáridos (LPS). La exposición crónica al alcohol aumenta las concentraciones circulantes de LPS.<sup>3,10</sup>

El microbioma alterado da lugar al sobrecrecimiento de bacterias productoras de LPS y alcohol endógeno, induce un aumento de la permeabilidad intestinal y de la translocación bacteriana. En consecuencia, aumentan los niveles circulantes de PAMP (patrón molecular asociado a patógenos) que conducen a inflamación a través de la activación de las células hepáticas. Esta alteración del microbioma actúa junto con cambios en el tejido adiposo promoviendo la inflamación hepática en la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica.<sup>3</sup>

Otro aspecto para tomar en cuenta es que se han identificado genes asociados en el desarrollo de ALD y MASLD; sin embargo, el principal determinante genético son los polimorfismos en el gen PNPLA3 ya que lleva a los pacientes a un mayor riesgo de desarrollar cirrosis.<sup>1,3</sup>

## Manifestaciones clínicas

En etapas tempranas tanto la MASH como la ASH se presentan asintomáticas. El desarrollo de ictericia aparece principalmente en pacientes con ASH, sobre todo en su forma severa. En



pacientes con MASH sólo se presenta si otra causa de hiperbilirrubinemia está presente.<sup>1</sup>

Mediante pruebas de función hepática es posible sospechar el origen del daño hepático. La aspartato aminotransferasa (AST) se encuentra predominantemente elevada sobre la alanina aminotransferasa (ALT) en ASH; sin embargo, esta relación AST/ALT ya no es específica en pacientes con cirrosis. La elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) suele utilizarse para evaluar el consumo de alcohol, pero puede ser difícil de interpretar sus valores ya que también aumenta con el IMC y su sensibilidad para detectar consumo de alcohol es de 60%.<sup>1</sup>

La evaluación de la fibrosis mediante elastografía desempeña un papel clave en el tratamiento de los pacientes con ALD y MSFLD, ya que para ambas se han estandarizado valores de corte diferentes para detectar fibrosis avanzada.<sup>1</sup>

Es difícil hacer el diagnóstico histológico entre MASH y ASH ya que ambas entidades presentan similitudes; sin embargo, la presencia de inflamación aguda portal, neutrófilos, necrosis esclerosante hialina y colestasis solo está presente en individuos con esteatohepatitis inducida por alcohol.<sup>1</sup>

## Manejo

Algunos cambios en el estilo de vida pueden resultar beneficiosos para los pacientes con MetALD. Es importante saber identificar estas entidades en estadios tempranos porque la fibrosis y la esteatosis pueden ser reversibles.<sup>14</sup>

Para los pacientes con ALD, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sugiere la abstinencia de alcohol durante un periodo de tiempo largo para prevenir la progresión de fibrosis y CHC.<sup>1</sup> La EASL también señala que en pacientes con ALD se deben identificar cofactores como la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que durante el periodo de abstinencia es común que estos pacientes compensen la ansiedad aumentando su consumo de alimentos, especialmente dulces, teniendo en consecuencia una ganancia de peso y eventualmente obesidad.<sup>1</sup>

Por tanto, en pacientes que tengan ALD un correcto asesoramiento nutricional y ejercicio físico regular pueden ayudar a alcanzar una pérdida de peso significativa.<sup>1</sup> De igual manera, se sugiere una ingesta energética diaria de 35-40 kcal por kg de peso corporal y una ingesta diaria de proteínas de 1.2-1.5 g por kg de peso corporal.<sup>11</sup> La recomendación de pérdida de peso aplica con más énfasis en pacientes con MASLD, teniendo como objetivo perder al menos 7-10% del peso total.<sup>1</sup> Desafortunadamente,

sólo el 10% de pacientes llegan al peso objetivo, con menor probabilidad de mejorar la resistencia a la insulina y revertir la fibrosis.<sup>1</sup> Además, se pueden implementar también medidas tan simples como el consumo de la cafeína que se ha probado benéfico para disminuir el riesgo de fibrosis y CHC.<sup>1</sup>

El ejercicio físico regular muestra una relación dosis-efecto en la reducción de MASH y fibrosis, siendo más efectiva la actividad física vigorosa definida con unidades de índice metabólico de  $\geq 6$  MET.<sup>12</sup> Asimismo, la restricción calórica en estos pacientes mejora la utilización de energía en el cuerpo, disminuyendo el daño oxidativo en las células.<sup>12</sup>

Se han usado también medicamentos sensibilizadores de insulina en pacientes que tienen resistencia como parte del control, entre ellos tiazolidinedonas y metformina.<sup>12</sup>

En los casos refractarios o que no responden a cambios en el estilo de vida y que cumplan con ciertos criterios (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, sin comorbilidades o IMC 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> con DM, HAS, MASLD o MASH) la única alternativa terapéutica que ha demostrado disminuir hasta en 85% la enfermedad por hígado graso metabólica en pacientes obesos es la cirugía bariátrica.<sup>12</sup>

En pacientes con MASLD también se recomienda evitar el consumo de alcohol en cualquier cantidad; sin embargo, para aquellos que no puedan seguir esta recomendación se debe limitar el consumo a menos de 30 g/día de alcohol en hombres y 20 g/día en mujeres,<sup>14,13</sup> sobre todo si se le realizó al paciente cirugía bariátrica ya que el metabolismo del alcohol cambia, aumentando la absorción de etanol en el tracto gastrointestinal.<sup>1</sup>

En la actualidad, no hay tratamientos farmacológicos para la MASLD, incluso algunas opciones como probióticos y rifaximina se han investigado, sin resultados concluyentes para MASLD y ALD.<sup>12</sup> Sólo en pacientes con ALD que cursan con hepatitis relacionada al consumo de alcohol en grado severo, la EASL ha visto un beneficio con el uso de corticoesteroides para reducir la inflamación.<sup>11</sup>

Poco a poco se está ampliando el mercado de opciones terapéuticas en estas entidades y en los años siguientes tendremos una gran cantidad de fármacos con objetivos muy específicos como modificación nuclear de factores de transcripción o receptores.<sup>12</sup>

## Conclusiones

El síndrome metabólico y el consumo de alcohol son las dos causas principales de la enfermedad hepática crónica. Su co-existencia hace referencia al término MetALD, enfermedad esteatótica hepática relacionada a disfunción metabólica + consumo de



alcohol, anteriormente conocida como daño dual. Una de las dos afecciones suele ser predominante y la otra actúa como cofactor de morbimortalidad. Se ha demostrado claramente que la abstinencia disminuye la progresión y las complicaciones en pacientes con enfermedad hepática crónica asociada a disfunción metabólica y por consumo de alcohol. Cada vía fisiopatológica es la base para el desarrollo de tratamientos, pero aún falta investigación en aquellas vías comunes de la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica para el desarrollo de tratamientos eficaces.

## Puntos para recordar

- La enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica (MASLD) y la esteatohepatitis relacionada a disfunción metabólica (MASH) son cada vez más frecuentes debido a la epidemia de obesidad, diabetes *mellitus* y síndrome metabólico.
- La obesidad y el alcohol actúan de manera sinérgica ocasionando un daño dual que incrementa la progresión a fibrosis hepática, el desarrollo de carcinogénesis hepática y la mortalidad.
- Existen polimorfismos genéticos fuertemente implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática crónica.
- La terminología ha cambiado, NAFLD ha sido reemplazado por el término de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica o MASLD.
- El término daño hepático dual ha sido reemplazado por el término MetALD (esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica + consumo de alcohol).
- Clínicamente tanto la ALD y la MASLD son difíciles de distinguir y la fisiopatología de ambas convergen para la formación de fibrosis hepática.

## Preguntas

1. ¿Cuál es la condición clínica en la que se conjunta la enfermedad hepática esteatótica relacionado al metabolismo más el consumo de alcohol?
2. ¿En qué pacientes se debe sospechar MetALD?
3. ¿Cuál es el punto primordial en el tratamiento de la MetALD?

## Referencias bibliográficas

1. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, *et al.* Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP reports: innovation in hepatology* 2020; 2 (3): 100101. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100101>
2. Senussi NH, McCarthy DM. Simultaneous Metabolic and Alcohol-associated Fatty Liver Disease (SMAFLD) and Simultaneous Metabolic

- and Alcohol-associated Steatohepatitis (SMASH). *Annals of hepatology* 2021; 24: 100526. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100526>
3. Bianco C, Casirati E, Malvestiti F, *et al.* Genetic predisposition similarities between NASH and ASH: Identification of new therapeutic targets. *JHEP reports: innovation in hepatology* 2021; 3 (3): 100284. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100284>
4. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, *et al.* Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113 (10): 1484-1493. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0133-5>
5. C G, Y U, M-H Z, *et al.* MAFLD: What is Different from NAFLD? *Clinical and molecular hepatology* 2022; 10: 3350/cmh.2022.0367. Advance online publication. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0367>
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J, *et al.* MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology* 2020; 73 (1): 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
8. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006; 45 (5): 717-724.
9. Kohjima M, Higuchi N, Kato M, *et al.* SREBP1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 21 (4): 507-511.
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027-1031.
11. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcoholic liver disease. *Nature reviews. Disease primers* 2018; 4 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
12. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, *et al.* Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 2021; 26 (2): 206-237. <https://doi.org/10.2741/4892>
13. Lodhi M, Amin J, Eswaran S. Role of alcohol in nonalcoholic steatohepatitis: Rush university (Con) patients with nonalcoholic steatohepatitis should be abstinent from alcohol use. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018; 11 (2): 39-42. Doi: 10.1002/cld.669. PMID: 30992785; PMCID: PMC6314280.





## Capítulo 21

MASLD en individuos delgados:  
¿por qué sucede y cuáles son sus  
consideraciones especiales?

## 21. MASLD en individuos delgados: ¿por qué sucede y cuáles son sus consideraciones especiales?

Dr. Jorge Emilio Lira Vera<sup>1,2</sup>  
Dra. Alejandra Leveque Ozuna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Hospital Ángeles San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

<sup>2</sup>Clínica de Gastroenterología y Hepatología, División de Medicina Interna, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México

<sup>3</sup>Hospital Español, Ciudad de México, México

### Introducción

La enfermedad hepática por esteatosis asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, con un espectro clínico que va desde esteatosis simple hasta el desarrollo de cirrosis y sus descompensaciones, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>1</sup> Aunque se presenta principalmente en individuos con sobrepeso u obesidad, se ha identificado también en pacientes delgados, es decir, con un índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup> Los criterios diagnósticos propuestos para MASLD en individuos delgados requieren la presencia de esteatosis con al menos una anomalía metabólica (tabla 1).

Aproximadamente 20% de los casos de MASLD se presentan en individuos con IMC normal. Se estima que entre 12-27% de sujetos delgados padecen MASLD; sin embargo, su prevalencia muestra variaciones geográficas. En un estudio llevado a cabo durante 47 meses, se encontró que 7.9% de los pacientes con

IMC < 23 desarrollaron MASLD, la cual se asoció con un aumento de IMC, circunferencia abdominal y triglicéridos, aun manteniéndose dentro de los parámetros de un IMC normal.<sup>3</sup>

Existen diferentes causas que pueden contribuir al desarrollo de MASLD en individuos delgados. Algunas de ellas son genéticas, metabólicas, infecciosas/inflamatorias o farmacológicas (tabla 2). El principal factor de riesgo identificado en el grupo de individuos delgados con MASLD es la presencia de componentes del síndrome metabólico. La distribución de la grasa visceral, a pesar de un IMC normal, ha demostrado ser de importancia en el desarrollo de MASLD en este grupo de pacientes.<sup>4</sup>

### Fisiopatología

MASLD se desarrolla en un medio caracterizado por el incremento del tejido adiposo inducido por la dieta, aumento en la permeabilidad intestinal y disbiosis, resistencia a la insulina y estado pro-inflamatorio. La interacción de estos factores somete al hígado a una

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para MASLD en individuos delgados

MASLD en individuos delgados
Al menos una de las siguientes anomalías metabólicas:
• Circunferencia abdominal > 94 cm (hombres) / > 80 cm (mujeres)
• Glucosa sérica en ayuno ≥ 100 mg/dL o glucosa sérica 2 horas pos-carga de glucosa ≥ 140 mg/dL o HbA1c ≥ 5.7% o recibir tratamiento para DM2
• Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg o tratamiento para HAS
• Triglicéridos en suero ≥ 150 mg/dL o tratamiento para hipertrigliceridemia
• HDL-colesterol ≤ 40 mg/dL (hombres) / ≤ 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento para hipercolesterolemia

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, por sus siglas en inglés.



**Tabla 2.** Causas relacionadas al desarrollo de MASLD en individuos delgados

Categoría	Causas
Genéticas	Mutación PNPLA3 Abetalipoproteinemia Hipobetalipoproteinemia Hiperlipidemia combinada familiar Lipodistrofias Enfermedad por depósito de colesterol Enfermedad por almacenamiento de glucógeno Enfermedad de Wolman Enfermedad de Wilson Síndrome de Weber-Christian
Metabólicas	Resistencia a la insulina Aumento de adiposidad visceral
Infecciosas/ Inflamatorias	Hepatitis C VIH Enfermedad celiaca Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado
Farmacológicas	Amiodarona Tamoxifeno Diltiazem

PNPLA3: Proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina, por sus siglas en inglés; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

exposición excesiva frente a sustratos metabólicos (carbohidratos y lípidos), productos bacterianos pro-inflamatorios y citocinas. El resultado es la activación de vías de estrés hepatocelular, ocasionando daño celular y activación de más vías de señalización inflamatorias. La persistencia de la inflamación ocasiona fibrosis, promoviendo remodelación hepática que, en su punto más avanzado, establecerá la cirrosis. Mientras que vías de regeneración hepática se activan de manera simultánea, la progresión de la enfermedad refleja el balance entre los factores que ocasionan cirrosis y aquellos que propician la restauración de la forma y función hepática conservada. Estas interacciones guardan un papel trascendental en la historia natural de la MASLD en los sujetos delgados (figura 1).<sup>5</sup>

MASLD se produce en dos contextos genéticos. En primer lugar, existen trastornos específicos, especialmente relacionados

con el tejido adiposo o que afectan vías metabólicas particulares, que dan lugar a la acumulación de grasa en el hígado a pesar de niveles fisiológicos del flujo de lípidos a través del hígado (véase la tabla 2). También, existen rasgos genéticos que normalmente no dan lugar al desarrollo de MASLD pero que, en el contexto de la expansión de la masa del tejido adiposo inducida por la dieta, aumentan la susceptibilidad y están relacionados con un mayor riesgo o protección frente al desarrollo de la enfermedad. El gen de la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) fue el primer gen importante asociado a MASLD. Esta variante se asocia con el desarrollo de esteatohepatitis en lugar de esteatosis simple, y su progresión a cirrosis y CHC.<sup>6</sup>

Existe escasez de literatura de alta calidad sobre la dieta en individuos delgados con MASLD. A pesar de estas limitaciones, incluso dentro de la población delgada, las personas con MASLD tienden a consumir más calorías totales. Se sabe que el sedentarismo está asociado a una mayor prevalencia de resistencia a la insulina, pero en las personas delgadas aún no se ha establecido bien el papel del sedentarismo. Se sospecha que el papel de la resistencia a la insulina del musculoesquelético en la patogénesis del síndrome metabólico puede ser un factor contribuyente, especialmente en aquellos individuos con sarcopenia.<sup>7</sup>

La microbiota intestinal desempeña un papel clave en la regulación de la homeostasis metabólica. Su composición se modifica por la edad, el género, la raza, el estado hormonal y la dieta. Con la aparición de la obesidad se producen cambios sustanciales en la microbiota, como un aumento de las proteobacterias y una alteración de la proporción entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. El estudio de la microbiota en individuos delgados con MASLD muestra diferencias en comparación con el grupo de MASLD y obesidad, con una abundancia tres veces menor de especies de *Fecalibacterium* y *Ruminococcus*, y una deficiencia relativa de *Lactobacillus*. Además, la disbiosis juega un papel fundamental independientemente del peso para la estimulación de inflamación a través de la disrupción de la permeabilidad intestinal, ocasionando translocación bacteriana y daño directo por acción de lipopolisacáridos bacterianos.<sup>8</sup>

Los individuos delgados con MASLD desarrollan mayores niveles de triglicéridos y una puntuación HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) elevada, lo que corrobora el establecimiento de la resistencia a la insulina en estos sujetos. Este es el principal mecanismo postulado para





el desarrollo de MASLD en sujetos delgados, y se postula que un “peso adecuado” determinado por el IMC podría medirse de manera errónea en estos individuos por tener menor masa muscular y mayor cantidad de tejido adiposo.<sup>9</sup>

## Diagnóstico

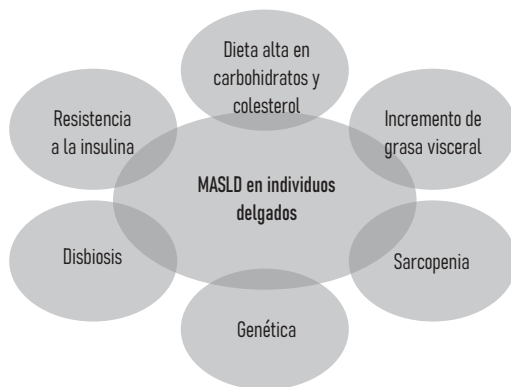
Los pacientes delgados con MASLD pueden presentar todo el espectro de enfermedad hepática, desde esteatosis simple hasta cirrosis y CHC. La mayoría de los individuos no presentan síntomas o signos específicos. La fatiga, molestia en el cuadrante superior derecho, la identificación incidental de enzimas hepáticas anormales o de esteatosis hepática observada en pruebas de imagen siguen siendo los métodos de presentación más comunes. Al igual que ocurre en las personas con obesidad, la prevalencia de comorbilidades como la diabetes, hipertensión y dislipidemia, también pueden ser elevadas en las poblaciones delgadas. Los sujetos delgados con MASLD tienen tres veces más riesgo de desarrollar diabetes *mellitus*.<sup>10</sup>

Tradicionalmente, el diagnóstico de MASLD se basaba en la biopsia hepática; sin embargo, en la actualidad, por su riesgo potencial de complicaciones, ha sido cada vez menos utilizada y se prefieren métodos no invasivos que permiten evaluar el grado de esteatosis y rigidez hepática (fibrosis hepática). Estas estrategias no invasivas incluyen métodos bioquímicos y de imagen.<sup>11</sup>

Debido a que las formas más graves de la enfermedad ocurren en los individuos que desarrollan mayor grado de fibrosis hepática, las recomendaciones actuales indican el uso inicial para FIB-4, una herramienta bioquímica no invasiva para el escrutinio de fibrosis hepática. En los sujetos con riesgo alto de fibrosis o que se determinan en zona gris, se recomienda su evaluación especializada en hepatología y la realización de elastografía hepática transitoria controlada por vibración, o bien elastografía hepática por resonancia magnética (figura 2). La biopsia hepática se reserva para los casos donde existen factores confusores (por ejemplo, enfermedades autoinmunes), discrepancia de los resultados entre los métodos no invasivos bioquímicos y de imagen, o no exista disponibilidad de elastografía hepática.<sup>12</sup>

No existe actualmente un consenso global sobre el tamizaje de MASLD. Sin embargo, aunque las guías actuales no lo recomiendan de manera rutinaria, se debe mantener una alta sospecha en pacientes mayores de 50 años con síndrome metabólico o diabetes *mellitus* tipo 2. El tamizaje se realiza mediante bioquímica hepática y ultrasonido abdominal.<sup>13</sup>

**Figura 1.** Interacción de los factores fisiopatológicos en los individuos con MASLD



En los pacientes con cirrosis secundaria a MASLD, se recomienda escrutinio de CHC mediante ultrasonido abdominal, con o sin alfafetoproteína, de manera semestral.<sup>14</sup>

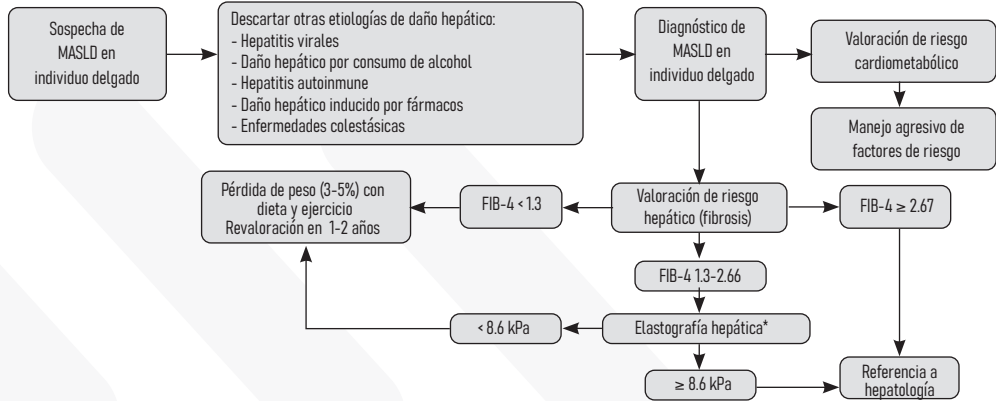
## Tratamiento

El tratamiento de la MASLD en pacientes delgados es desafiante, ya que la piedra angular del tratamiento de la MASLD es la pérdida de peso. Las modificaciones en el estilo de vida respecto a la dieta y la actividad física continúan siendo los ejes de primera línea para lograr dicho objetivo. Se ha identificado que los individuos delgados con MASLD pueden mejorar con una pérdida de peso de 3-5%, lo que resulta equiparable a los individuos con sobrepeso u obesidad que logran una pérdida de peso entre 7-10%.<sup>15</sup>

El objetivo de la dieta es reducir la ingesta de carbohidratos, incluyendo bebidas azucaradas como refrescos y jugos industrializados, grasas y colesterol, minimizar las comidas rápidas y preferir un esquema similar a la dieta mediterránea. Esta dieta se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva (rico en grasa saludable y polifenoles que actúan como antioxidantes), verduras, frutas y frutos secos, legumbres, cereales integrales, pescado y bajo consumo de carne roja y alimentos procesados. La dieta mediterránea también se caracteriza por la reducción de azúcares y carbohidratos refinados, así como reducir al mínimo los alimentos procesados o rápidos y hacer más comidas caseras.<sup>16</sup>



**Figura 2.** Abordaje de los individuos con sospecha de MASLD



\* Elastografía hepática transitoria controlada por vibración o elastografía hepática por resonancia magnética, los puntos de corte establecidos corresponden exclusivamente a la elastografía hepática transitoria controlada por vibración.

La actividad física se recomienda con ejercicio aeróbico  $\geq 3$  días a la semana ( $\geq 150$  minutos/semana de actividad moderada) y de resistencia  $\geq 2$  días a la semana. Reducir la conducta sedentaria es una recomendación imprescindible. El ejercicio aeróbico fortalece la salud cardiovascular y mejora la forma en la que el cuerpo utiliza el oxígeno. Normalmente utiliza los grandes grupos musculares y es de naturaleza rítmica, por ejemplo: caminar a paso moderado, nadar, montar en bicicleta o bailar. El ejercicio de resistencia fortalece los músculos y mejora su tono y volumen; incluye cualquier ejercicio en el que los músculos se contraen contra una fuerza, como el levantamiento de pesas, el uso de bandas de resistencia o el empuje contra el peso corporal.<sup>17</sup>

Las opciones farmacológicas pueden ser un complemento en el manejo de estos pacientes cuando la adherencia a las medidas de dieta y actividad física han sido insuficientes para lograr las metas terapéuticas. La vitamina E a dosis de 800 UI al día ha mostrado potentes efectos antioxidantes y mejoría histológica en pacientes con esteatohepatitis metabólica. Sin embargo, su uso ha sido reservado por el riesgo relativo de cáncer de próstata. La pioglitazona ha demostrado superioridad contra metformina para mejorar parámetros bioquímicos y alcanzar mejoría histológica de inflamación, con efecto potencial en fibrosis, aunque esto necesita mayor evidencia. En ambos casos, se han empleado en estudios en los que el diagnóstico de MASLD se realizó mediante biopsia, lo que contrasta con las recomendaciones actuales del diagnóstico no invasivo.<sup>18</sup>

Por último, debe recomendarse la abstinencia del consumo de alcohol, dado que no existe un umbral seguro de consumo. Incluso el consumo una vez al mes de al menos 60 g de alcohol podría incrementar el riesgo de fibrosis hepática en sujetos con MASLD.<sup>19</sup>

### Pronóstico

Aunque previamente se postuló que los sujetos delgados con MASLD podrían tener una evolución menos grave, evidencia cada vez más robusta señala que estos individuos desarrollan enfermedad más grave. De hecho, la MASLD aislada en individuos delgados fue un factor de riesgo más fuerte para desarrollar diabetes que la presencia de sobrepeso u obesidad sin MASLD. Además, las personas delgadas con MASLD presentan mayor riesgo de incidencia acumulada de mortalidad que aquellas con MASLD y obesidad.<sup>20</sup>

### Puntos para recordar

- Para el diagnóstico de MASLD en individuos delgados se toma en cuenta la presencia de esteatosis hepática junto con al menos una alteración metabólica: circunferencia abdominal, glucemia, presión arterial, triglicéridos y colesterol.
- Los pacientes delgados con MASLD pueden presentar todo el espectro de enfermedad hepática, desde esteatosis simple hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular. La mayoría de los individuos no presentan síntomas o signos específicos.

- Tradicionalmente, el diagnóstico de esteatosis hepática se basaba en la biopsia hepática. Sin embargo, en la actualidad, por su riesgo potencial de complicaciones, ha sido cada vez menos utilizada y se prefieren métodos no invasivos que permiten evaluar el grado de esteatosis y rigidez hepática.
- El tratamiento de la MASLD en pacientes delgados se basa en la pérdida de peso (3-5%) como piedra angular, mediante modificaciones en el estilo de vida respecto a la dieta y la actividad física. Las medidas farmacológicas se emplean en los individuos que no alcanzan la meta del tratamiento con adecuada adherencia a dieta y ejercicio.
- En pacientes con MASLD y cirrosis, se recomienda el escrutinio de carcinoma hepatocelular dos veces al año mediante ultrasonido abdominal, ya sea con o sin niveles de alfafetoproteína.

## Preguntas

1. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para MASLD en individuos delgados?
2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de MASLD en este grupo de sujetos?
3. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea de MASLD en individuos delgados?

## Referencias bibliográficas

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
2. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 2019; 1 (4): 329-341.
3. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, *et al.* Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2015; 62 (1): 182-189.
4. Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, *et al.* Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res* 2016; 46 (10): 1011-1018.
5. VanWagner LB, Armstrong MJ. Lean NAFLD: A not so benign condition? *Hepatol Commun* 2018; 2 (1): 5-8.
6. DiStefano JK, Gerhard GS. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14 (1): 45. Doi: 10.1186/s13098-022-00814-z.
7. Sharp KPH, Schultz M, Coppell KJ. Is non-alcoholic fatty liver disease a reflection of what we eat or simply how much we eat? *JGH Open* 2018; 2 (2): 59-74.
8. Machado MV. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects:

is it all metabolic-associated fatty liver disease? *Hepatoma Res* 2020; 6: 84. Doi: 10.20517/2394-5079.2020.90.

9. Eslam M, El-Serag HB, Francque S, *et al.* Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19 (10): 638-651.
10. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, *et al.* Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2019; 181 (2): 185-192.
11. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, *et al.* Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1307-1326.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *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; 67 (1): 328-357.
13. 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; 28 (5): 528-562.
14. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, *et al.* Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019; 17 (1): 95. Doi: 10.1186/s12916-019-1321-x.
15. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 163 (3): 764-774.
16. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep* 2021; 3 (5): 100322. Doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322.
17. Golabi P, Locklear CT, Austin P, *et al.* Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (27): 6318-6327.
18. Chrysavgis L, Ztriva E, Protopapas A, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (42): 6514-6528.
19. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, *et al.* Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (3): 366-374.
20. Dao AD, Nguyen VH, Ito T, *et al.* Prevalence, characteristics, and mortality outcomes of obese and nonobese MAFLD in the United States. *Hepatol Int* 2023; 17 (1): 225-236.





## Capítulo 22

Cirugía metabólica: ¿tiene algún papel en pacientes con esteatosis hepática metabólica?

## 22. Cirugía metabólica: ¿tiene algún papel en pacientes con esteatosis hepática metabólica?

Dr. César Manuel Vargas Sahagún

Dr. Carlos Zerrweck López

Cirugía Bariátrica, Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Considerada esta patología como una epidemia, más de cuatro millones de personas mueren cada año por factores relacionados a esta entidad. México es el país con la tasa de obesidad más alta (23.9%) en adultos de América Latina y ocupa el sexto lugar en los índices de obesidad de niños y adolescentes.<sup>1</sup>

La cirugía bariátrica es considerada el tratamiento más eficaz para la obesidad y las enfermedades metabólicas asociadas como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipidemia, enfermedad vascular y apnea obstructiva del sueño; logrando una pérdida del exceso de peso superior a 50%, disminuyendo el riesgo cardiovascular y la mortalidad asociada a largo plazo.<sup>2</sup>

La enfermedad del hígado graso metabólico (MAFLD, por sus siglas en inglés), anteriormente denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), definida como la presencia de esteatosis en > 5% de los hepatocitos en ausencia de una ingesta excesiva de alcohol (20 g de etanol al día en hombres y 10 g en mujeres). La esteatosis hepática metabólica (EHMet) se caracteriza por cambios inflamatorios adicionales y representa la forma progresiva de MAFLD con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (10-15%).<sup>3</sup> Esta patología afecta aproximadamente a una cuarta parte de la población adulta en el mundo, y se asocia a obesidad, síndrome metabólico (SM) y resistencia a la insulina; hasta 96% de pacientes con obesidad presentará MAFLD.<sup>4</sup> La progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis/fibrosis y el papel de las enfermedades metabólicas siguen sin comprenderse bien. Observaciones recientes de la EHMet y el concepto de MAFLD como daño hepático combinado con enfermedad metabólica independiente del grado de obesidad, sugieren fuertemente que el sobrepeso puede ser más importante de lo que se pensó inicialmente (figura 1).<sup>5</sup>

La prevalencia global actualmente está estimada en 25.4% diagnosticada por imagen, pero en presencia de obesidad esta puede aumentar hasta cinco veces. La prevalencia también es variable dependiendo el origen étnico, siendo la más alta en América del Sur en 30.4% y Medio Oriente en 31.8%; mientras que la más baja se informó en África en 13.5%. Las tendencias actuales en los hábitos alimentarios y la preponderancia del sedentarismo contribuyen al crecimiento constante de la incidencia en todo el mundo.<sup>6</sup>

Se cree que múltiples eventos paralelos conducen a la patología. Además de la asociación con la dieta, obesidad, diabetes (o resistencia a la insulina), síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico, una predisposición genética ha sido descrita, donde inclusive se ha observado MAFLD/EHMet en pacientes sin otras comorbilidades.<sup>7</sup> Se origina por la expansión del tejido adiposo en la obesidad disminuyendo su capacidad para almacenar el exceso de energía. La disfunción adipocitaria y la resistencia a la insulina aumentan, lo que conduce a la lipólisis. En consecuencia, los ácidos grasos libres circulantes y la leptina aumentan, y la adiponectina disminuye, lo que da como resultado la acumulación de grasa intrahepática, que se amplifica aún más por el alto contenido de grasas y carbohidratos en la dieta (comúnmente observado en la obesidad), lo que aumenta la lipogénesis *de novo*. Al expandirse el tejido adiposo, también es infiltrado por células inmunitarias que producen citosinas e interleucinas. Cuando la obesidad no se controla con éxito en la etapa de acumulación de grasa intrahepática, las células inmunitarias también se infiltran en el hígado y contribuyen aún más a un proceso inflamatorio intrahepático crónico, pero de bajo grado. La lipotoxicidad y la glucotoxicidad juegan un papel central tanto en el desarrollo de grasa intrahepática como en la posterior progresión a EHMet. Los defectos mitocondriales, el estrés del retículo endoplásmico y el estrés oxidativo vinculan la lipotoxicidad y la glucotoxicidad con EHMet.



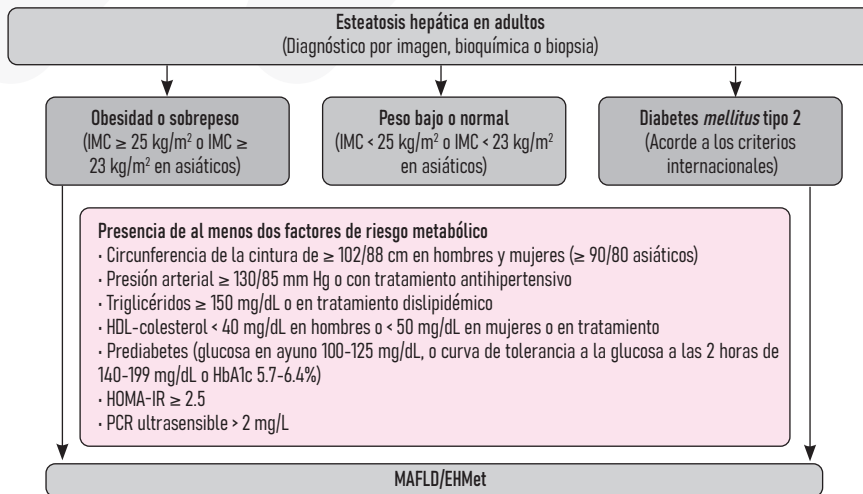
Cuando la inflamación se prolonga, la fibrogenesis comienza con las células estrelladas del hígado como agentes principales. La progresión de la fibrogenesis que puede resultar en cirrosis, puede representar un mecanismo deteriorado de la regeneración tisular, durante el cual el remplazo de hepatocitos sometidos a apoptosis no tiene éxito.<sup>8</sup>

Aproximadamente 48-100% de los pacientes con EHMt son asintomáticos y, de manera frecuente, esta enfermedad se diagnóstica durante las evaluaciones médicas por otras razones, encontrando pruebas de función hepática anormales como las aminotransferasas (ALT y AST); sin embargo, pueden ser inespecíficos. Los niveles de ALT tienden a ser más altos en EHMt que en la esteatosis simple y se pueden usar varias modalidades de imágenes para corroborar el diagnóstico. La tomografía computarizada, ultrasonido abdominal o la resonancia magnética pueden detectar estas enfermedades hepáticas; no obstante, son ineficientes para grados más avanzados de la enfermedad y su clasificación. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de EHMt o MAFLD. Muchos estudios han demostrado la variabilidad del muestreo y la distribución

desigual de las lesiones histológicas, la puntuación NAS (NAFLD *Activity Score*) fue creado para una mejor clasificación histológica de severidad y pronóstico. Las características histopatológicas son: esteatosis macrovascular (0-3 puntos), inflamación lobulillar (0-3 puntos), balonamiento de hepatocitos (0-2 puntos). La fibrosis no está incluida en el NAS.<sup>9</sup>

La pérdida de peso sostenida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con MAFLD/EHMt, pero suele ser difícil de lograr con tratamientos conservadores, los cuales con éxito pueden llegar a perder hasta 15-20% del exceso de peso; sin embargo, en algunos casos llega a ser insuficiente o fracasará en la pérdida de peso sostenida a largo plazo. La cirugía bariátrica es el único tratamiento con excelentes resultados en el control de peso con una pérdida del exceso de peso mayor a 50%, capaz de lograr una mejoría y remisión completa de las enfermedades asociadas como MAFLD/EHMt a largo plazo. Los diferentes procedimientos quirúrgicos disponibles hoy día producen efectos sobre varios mecanismos: control del hambre, restricción de la ingesta alimentaria, cambios en el apetito, malabsorción de macro/micronutrientes, aumento

Figura 1. Diagrama de flujo de criterios diagnósticos para MAFLD/EHMt



Modificado de: 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* [Internet] 2021; 34: 241-252. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.101>



del gasto energético, modificación en la microbiota intestinal y descomposición de ácidos biliares.

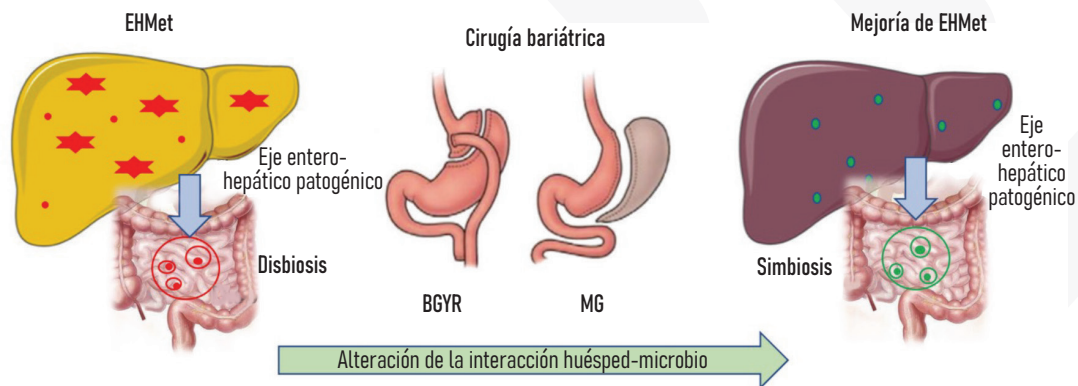
La cirugía bariátrica se divide en tres mecanismos de acción: restrictivo (gastrectomía vertical en manga), disabsortivo (derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal) y mixto (*bypass* gástrico en Y de Roux y *bypass* gástrico de una anastomosis). Sin embargo, ciertos procedimientos disabsortivos como la derivación yeyuno-ileal (procedimiento actualmente en desuso) puede exacerbar y progresar EHMt hacia fibrosis hepática, probablemente asociado al grado de malabsorción intestinal.<sup>10</sup> Una de las controversias hoy día es el beneficio de la cirugía bariátrica en pacientes con MAFLD, debido a que es considerada como un tratamiento “agresivo” inicial. En la actualidad, existe una creciente evidencia de estudios de cohortes observacionales prospectivos y retrospectivos con respecto a efectos beneficiosos en la cirugía bariátrica en MAFLD/EHMet.<sup>11</sup>

Los procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia se realizan a nivel mundial son la manga gástrica (MG) y el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR) laparoscópicos. La MG implica la resección quirúrgica de 70-80% del estómago incluyendo el fondo gástrico, mientras que el BGYR se realiza creando un reservorio gástrico de 40-60 cc unido al intestino delgado. Ambos procedimientos implican la reducción del tamaño del estómago, disminución de la producción de ácido y la altera-

ción de las hormonas intestinales, mientras que el BGYR implica la reorganización anatómica del tracto gastrointestinal con un ciclo enterohepático alterado que afecta la absorción de macro y micronutrientes. Esto ha demostrado una mejora en la resistencia a la insulina, EHMet y fibrosis hepática. Estudios recientes sugieren que la mejora del metabolismo de la glucosa después de la cirugía bariátrica es el resultado de alteraciones en la microbiota intestinal y sus metabolitos asociados, incluidos los ácidos grasos de cadena corta y la señalización de ácidos biliares mediada principalmente por el receptor farnesoide nuclear X y el receptor acoplado a la proteína Takeda G de membrana. Aunque los cambios en la composición microbiana intestinal pueden diferir en función de los diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, en la mayoría de los estudios han observado generalmente una mayor diversidad microbiana (*Akkermansia muciniphilia*, *Roburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*) y riqueza genética. El aumento relativo de estas bacterias puede contribuir a la reducción de peso y al mejor destino metabólico posterior a la cirugía bariátrica; sin embargo, estos resultados pueden ser limitados y requieren mayores estudios para comprender sus beneficios (figura 2).<sup>12,13</sup>

El BGYR ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro por arriba de la MG que resuelve por completo MAFLD/EHMet sin progresión de la fibrosis en pacientes con cualquier tipo

**Figura 2.** Beneficio metabólico de la cirugía bariátrica para EHMet por medio de la alteración en la interacción de las bacterias intestinales y el eje entero-hepático



de grado de obesidad, induciendo un cambio profundo en el metabolismo del hígado y el tejido adiposo que resulta en la resolución completa de la enfermedad hepática. Un eje regulador que consta de SIRT1, FOXO1 y NRF1 da como resultado la regulación positiva de los genes de defensa oxidativa, la mejora de la función mitocondrial y la normalización del metabolismo hepático de glucosa y lípidos, restaurando el equilibrio oxidativo. Sistémicamente, la mayor expresión de FGF-21 mejora la función del tejido adiposo, incluido un mayor gasto de energía, mientras que la adiponectina puede mejorar aún más los efectos metabólicos beneficiosos en el hígado.<sup>14</sup> Asimismo, estudios recientes han demostrado una mejora a mediano plazo en parámetros bioquímicos (glucosa plasmática, HbA1c, colesterol, triglicéridos, ALT, AST, GGT, LDL, HDL) en un seguimiento de hasta 5 años, en especial en aquellos pacientes que metabólicamente mejoraron al año de la cirugía bariátrica.<sup>15,16</sup>

En un estudio prospectivo doble ciego realizado en Estados Unidos determinaron los efectos de la cirugía bariátrica (BGYR-79%, BGYR asa larga 13% y banda gástrica 8%) en las características histológicas de la MAFLD con una diferencia de toma de biopsias de 31 ± 26 meses, encontrando una disminución de la esteatosis de 77 a 19.25% pos-cirugía, inflamación lobulillar de 39 a 9.75% e inflamación portal crónica de 56 a 28.5%, EHMt de 27 a 2.7%, fibrosis grado 2-3 de 27 a 12.69%. La cirugía bariátrica se asoció con la resolución de la EHMt en la mayoría de los pacientes y, lo más importante, la fibrosis se resuelve o mejora en 60% de los pacientes.<sup>17</sup> Un estudio prospectivo que evaluó el impacto de la cirugía bariátrica en el curso de la MAFLD por biopsia hepática y fibroscan, con seguimiento a un año, se encontró una mejoría significativa en esteatosis de 62%, inflamación lobulillar de 41.4%, balonización en 51.7%, EHMt de 72.4% y fibrosis de 51.7%. NAS mejoró notablemente con una disminución media de 2.8 ± 1.08 a 1.31 ± 1.39 ( $p < 0.001$ ). Un estudio prospectivo con seguimiento a 5 años realizado en Francia donde evaluaron la resolución de EHMt sin progresión de la fibrosis a los 5 años, encontraron como resultados que EHMt se resolvió sin progresión de la fibrosis en 84%, la fibrosis disminuyó en 70.2% en comparación a su evaluación inicial y la fibrosis desapareció en 56% de las biopsias de todos los pacientes. La persistencia de la enfermedad se asoció con ninguna disminución de la fibrosis y con menor pérdida de peso. En conclusión, en un seguimiento a largo plazo de pacientes con EHMt sometidos a cirugía bariátrica, 84% resolvió la enfer-

medad sin recurrencia entre 1-5 años, y la fibrosis disminuyó a partir del año de la cirugía y continúa mejorando hasta los 5 años.<sup>18</sup> Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios, mostrando resultados favorables de la cirugía bariátrica en MAFLD/EHMt. La evidencia existente sugiere que la pérdida de peso  $\geq 10\%$  se asocia con una resolución significativa de EHMt en 90% y regresión de la fibrosis en 45% de los pacientes.<sup>19</sup>

El aumento significativo de la obesidad y el síndrome metabólico, junto con las enfermedades hepáticas asociadas a nivel mundial, son el reflejo de una realidad compleja y multifactorial que, en la actualidad, la prevención no ha sido suficiente para mejorarlas y controlarlas, lo que plantea la cuestión de encontrar una solución a largo plazo. La cirugía bariátrica actualmente representa el único tratamiento con control de peso a largo plazo en adultos con obesidad y enfermedad hepática. Resultados prometedores de múltiples estudios han demostrado la mejoría de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, incluidos MAFLD, EHMt y fibrosis hepática.

### Puntos para recordar

- La esteatosis hepática metabólica (EHMt) es la forma más severa de MAFLD y puede progresar a fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular.
- La pérdida de peso sostenida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con MAFLD/EHMt, pero suele ser difícil de lograr con tratamientos no invasivos.
- La cirugía bariátrica, en especial el BGYR, ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro por arriba de la MG que resuelve por completo MAFLD/EHMt sin progresión de la enfermedad.
- La cirugía bariátrica a un año de seguimiento ha demostrado una mejoría significativa en esteatosis de 62%, inflamación lobulillar de 41.4%, balonización en 51.7%, EHMt de 72.4% y fibrosis de 51.7%.
- La pérdida del exceso de peso  $\geq 10\%$  se asocia con una resolución significativa de EHMt en 90% y regresión de la fibrosis en 45% de los pacientes.

### Preguntas

1. ¿Cómo se origina MAFLD/EHMt?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar MAFLD/EHMt?
3. ¿Cuáles son los procedimientos bariátricos que han demostrado mejorar MAFLD/EHMt?





## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. (2021). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Lefre S, Onghena L, Vanlander A, *et al*. Bariatric surgery and the liver-Mechanisms benefits, and risks. *Obes Rev* 2021; 22 (9): 13294.
3. Roeb E. Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Visc Med* 2021; 37: 273-280.
4. Eslam M, Newsome P, Sarin S, *et al*. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Jour Hepatol* 2020; 73: 202-209.
5. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic landscape por NAFLD in 2020. *Gastroenterol* 2020; 158: 1984-1998 e3.
6. Gluszynska P, Lemancewicz D, Dzieciol J, *et al*. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Bariatric/Metabolic Surgery as Its Treatment Option: A Review. *J Clin Med* 2021; 10: 5721.
7. Hassen G, Singh A, Belete G, *et al*. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus* 2022; 14 (5): e25495.
8. Polyzos S, Kountouras J, Mantzoros C. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *J Metabol* 2019; 92: 82-97.
9. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disor* 2022; 22 (1): 63.
10. Cerreto M, Santopaolo F, Gasbarrini A. Bariatric Surgery and Liver Disease: General Considerations and Role of the Gut-Liver Axis. *Nutrients* 2021; 13: 2649.
11. Perysnakis I, Pappis H, Margaris E. Current Controversis in Metabolic Surgery for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg* 2019; 29 (3): 1058-1067.
12. Wu W, Chen Y, Lee P, *et al*. Mining Gut Microbiota From Bariatric Surgery for MAFLD. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2021; 9 (12): 612946.
13. Xu G, Song M. Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2021; 17 (1): 231-238.
14. Billeter A, Scheurlen K, Israel B. Gastric Bypass Resolves Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Low-BMI Patients. *Ann Surg* 2022; 276 (5): 814-821.
15. Goday A, Julià H, Vargas-Machuca A, *et al*. Bariatric surgery improves metabolic and nonalcoholic fatty liver disease markers in metabolically healthy patients with morbid obesity at 5 years. *Surg Obes Relat Dis* 2021; 17 (12): 2047-2053.
16. Kirkpatrick K, Paull-Forney B, Okut H, *et al*. Bariatric Metabolic Surgery Reduced Liver Enzyme Levels in Patients with Non-Alcohol Fatty Liver Disease. *Kans J Med* 2021; 14: 209-214.
17. Taitano A, Markow M, Finan J, *et al*. Bariatric Surgery Improves Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *J Gastroenterol Surg* 2015; 19 (3): 429-436.
18. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, *et al*. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterol* 2020; 159 (4): 1290-1301.
19. Agarwal L, Aggarwal S, Yadav S, *et al*. Bariatric Surgery in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Impact Assessment Using Paired Liver Biopsy and Fibroscan. *Obes Surg* 2020; 31 (2): 617-626.









ISBN: 978-607-97926-3-3

