



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## EDITORIAL

### Evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico

### Evaluation of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease



La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) —o enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD), según una nueva nomenclatura propuesta por un consenso de expertos<sup>1</sup>— tiene una prevalencia estimada del 25 al 30% en la población adulta y constituye el motivo más frecuente de la evaluación de pruebas de función hepática anormal (LFT) en la atención primaria de salud en Europa y en América del Norte<sup>2</sup>.

La fisiopatología del NAFLD es compleja, pero parece ser un continuo desde la obesidad hasta el síndrome metabólico y la diabetes. Los factores ambientales pueden afectar la expresión genética provocando aumento de peso, y cuando se alcanza la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, se produce un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (FFA), lo que resulta en un depósito de grasa visceral y ectópica. El aumento del depósito de FFA promueve la resistencia a la insulina (IR), inhibiendo la captación de glucosa mediada por insulina. De esta manera, la IR del tejido adiposo facilita la lipólisis y aumenta el flujo de FFA al hígado, induciendo la IR hepática y mejorando la producción de glucosa, la lipogénesis hepática *de novo* y la dislipidemia aterogénica<sup>3</sup>.

Estos mecanismos patogénicos se reflejan en el aumento de la prevalencia del NAFLD en paralelo con la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes. La prevalencia de obesidad en NAFLD es del 51%, la prevalencia de obesidad en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NASH) es del 81%, y en obesidad la prevalencia de NAFLD varía del 60 al 95% de los pacientes<sup>4–6</sup>.

El NAFLD tiene un amplio espectro clínico, que va desde la esteatosis simple con infiltración de grasa  $\geq 5\%$  del parén-

quima hepático sin degeneración balonoide ni inflamación, hasta NASH con necroinflamación y daño hepatocelular (degeneración balonoide de hepatocitos, cuerpos de Mallory o megamitocondrias), y finalmente desarrollo de cirrosis y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular<sup>7</sup>.

De hecho, en la actualidad la enfermedad hepática terminal secundaria al NAFLD constituye la principal indicación de trasplante de hígado<sup>8</sup>.

Es importante enfatizar que solo una proporción pequeña de pacientes con NAFLD (aproximadamente el 5%) desarrollan enfermedad hepática clínicamente significativa durante el seguimiento, y que la gravedad de la fibrosis hepática es el principal determinante del pronóstico de estos pacientes.

Desafortunadamente, los niveles normales de aminotransferasas (ALT/AST) no descartan una enfermedad progresiva en NAFLD y los pacientes con ALT normal pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva<sup>9</sup>; además, la ALT puede ser normal en  $> 50\%$  de los pacientes con NASH y hasta en el 80% de los casos de NAFLD, y los niveles de ALT no son indicativos ni predictores de NASH o del estadio de la fibrosis.

La ventaja de las pruebas de fibrosis no invasiva, como las puntuaciones fibrosis-4 (FIB-4) y NAFLD, reside en su capacidad para excluir enfermedad hepática avanzada (etapas de fibrosis F3-F4); sin embargo, son menos precisas para identificar los estadios intermedios de fibrosis<sup>10</sup>. Estas puntuaciones se utilizan con frecuencia en la práctica clínica debido a la accesibilidad; sin embargo, tanto la puntuación de FIB-4 como la de NAFLD carecen de un valor predictivo positivo (VPP) adecuado para usarse solas como predictores de NASH y fibrosis<sup>11</sup> (tabla 1).

El ultrasonido hepático (US) es el método de imagen más utilizado para el diagnóstico de esteatosis hepática. Las ventajas del US hepático son que está disponible con regularidad, está bien establecido, es fácil de tolerar y es relativamente barato. Un metaanálisis de más de 2,800 pacientes demostró una capacidad para distinguir el hígado graso de moderado a grave de su ausencia, con una sensibi-

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.rgmx.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.006), Marciano S. Evaluación de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico: adherencia a los algoritmos propuestos y barreras para cumplir con ellos. Rev Gastroenterol Mex.2022;87:41–2.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.04.004>

0375-0906/© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Valores de corte de las puntuaciones no invasivas para predecir fibrosis en la NAFLD

Marcadores de fibrosis no invasiva en la NAFLD	Estadio F0-F2	Indeterminado	F3-F4
NAFLD score (NFS) <sup>18</sup> : punto de corte	< -1.455	-1.455 a 0.676	> 0.676
FIB-4 <sup>19</sup> : punto de corte	< 1.45	1.45 a 3.25	> 3.25

lidad del 85% (80-89%) y una especificidad del 93% (87-97%). En la práctica clínica, el US hepático detecta la esteatosis cuando hay más del 10 al 20% de contenido de grasa en el hígado; sin embargo, la precisión para el diagnóstico de esteatosis hepática disminuye en pacientes con obesidad y enfermedad renal coexistente y no es apropiado para la evaluación de la fibrosis<sup>12,13</sup>.

Por otro lado, la elastografía hepática, ya sea por elastografía de ondas de corte (SWE) o elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE), es una de las herramientas no invasivas más confiables para descartar fibrosis avanzada, ya que su valor predictivo negativo (VPN) es mejor que su VPP. Por ejemplo, usando la VCTE, la fibrosis es poco probable con un valor < 6 kilopascales (kPa), y el incremento en sus valores aumenta la probabilidad de fibrosis más grave, lo que predice el riesgo de descompensación. Sin embargo, puede ocurrir una sobreestimación de la fibrosis en casos de colestasis, obesidad, hepatitis y congestión hepática. De la misma manera, los valores > 14 kPa son predictivos de cirrosis y los valores > 20 kPa se correlacionan bien con la hipertensión portal clínicamente significativa<sup>14,15</sup>.

En este número de la *REVISTA MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA*, Marciano et al.<sup>16</sup> realizaron un estudio multicéntrico de pacientes adultos con NAFLD seguidos por hepatólogos, donde se calcularon las puntuaciones de FIB-4 y NAFLD, y los pacientes con al menos una puntuación indicativa de valor indeterminado o riesgo alto de fibrosis deberían haberse sometido a estudios de elastografía para estadificar la fibrosis. De 238 pacientes evaluados, el 54% tenían al menos una puntuación no invasiva que sugería un riesgo indeterminado o alto de fibrosis; y de ellos, solo el 56% se sometieron a estudios posteriores para estadificar la fibrosis. La principal limitación para solicitar estudios posteriores estuvo relacionada con la cobertura de seguros médicos y el costo de las pruebas de elastografía.

El estudio de Marciano et al.<sup>16</sup> enfatiza que un alto porcentaje de pacientes con NAFLD tenían riesgo indeterminado o alto de fibrosis evaluado por puntajes no invasivos. Sin embargo, menos de la mitad de ellos se sometieron a más pruebas diagnósticas, lo que evidencia una pobre adherencia de los hepatólogos a los algoritmos propuestos actualmente.

Algunos comentarios de alerta están en orden. Este estudio se diseñó cuando los algoritmos de dos etapas de evaluación de la fibrosis no estaban ampliamente aceptados. Por otro lado, el valor de estos algoritmos sigue siendo desafiado por una enfermedad heterogénea sin tratamiento farmacológico aprobado, donde los cambios en el estilo de vida son la base de cualquier plan de tratamiento, y la pérdida de peso ( $\geq 3$  a 10%) se asocia con una mejoría histológica.

Además, estos algoritmos son difíciles de adoptar en diferentes sistemas de atención médica donde la evaluación y los costos tienen una amplia variación. Esto se refleja en este estudio donde la mitad de los médicos refirieron que la prin-

cipal barrera era la falta de seguro médico y los problemas relacionados con los costos. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos de Marciano et al.<sup>16</sup> son importantes y añaden información valiosa a la creciente evidencia del problema que constituye el NAFLD a los sistemas de salud en América Latina y subrayan la necesidad actual de estandarizar los algoritmos de diagnóstico en pacientes con NAFLD.

El uso adecuado de pruebas no invasivas puede ayudar a mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con NAFLD y la detección adecuada de pacientes con estadios de fibrosis F2/F3. Así, las guías actuales han propuesto el uso de herramientas no invasivas para la evaluación de la fibrosis y se recomienda un algoritmo escalonado para simplificar el manejo clínico de los pacientes con NAFLD<sup>7</sup>. Además, estudios previos han demostrado que el refinamiento de las referencias a partir de atención primaria de salud para pacientes con NAFLD podría disminuir el número de derivaciones a especialistas en más del 80%<sup>17</sup>.

El estudio de Marciano et al.<sup>16</sup> enfatiza que la NAFLD es común y afecta a más de una cuarta parte de la población. Se necesitan pruebas no invasivas para identificar qué pacientes con NAFLD requieren un seguimiento más cercano y que las aminotransferasas y el US hepático no son sensibles para detectar los pacientes con fibrosis. Además, las puntuaciones de FIB-4 y NAFLD y los estudios de elastografía aislados carecen de suficiente VPP para predecir NASH y la fibrosis hepática, y es una mejor opción utilizarlos en combinación (p. ej., FIB-4 más VCTE). Esta es un área fundamental de investigación, especialmente porque hay evidencia preliminar de medicamentos en investigación que mejoran la esteatosis, conllevan la resolución de NASH e incluso de la fibrosis.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus P. MAFLD: A consensus-driven Proposed nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158:1999–2014.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–85, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
3. Godoy-Matos AF, Silva WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60, <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>.

4. 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;64:73–84, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>.
5. Pallayova M, Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: Clinical aspects and current management strategies. *Clin Obes*. 2014;4:243–53, <http://dx.doi.org/10.1111/cob.12068>.
6. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8263–76, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>.
7. 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;67:328–57, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.
8. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547–55, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>.
9. Maximov M, Bril F, Sanchez P, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;61:153–60, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27395>.
10. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:740–51, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.453>.
11. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1104–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>.
12. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264–81.e4, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>.
13. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082–90, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24452>.
14. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, van Natta ML, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018;67:134–44, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29489>.
15. Robic MA, Procopet B, Metivier S, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: A prospective study. *J Hepatol*. 2011;55:1017–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.051>.
16. Marciano S, Dirchwolf M, Torres MC, et al. Fibrosis assessment in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Adherence and barriers to comply with proposed algorithms. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2020.08.006>.
17. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71:371–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.033>.
18. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317–25, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21178>.
19. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>.

Aldo J. Montaña-Loza\*

*Division of Gastroenterology and Liver Unit, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canadá*

\* Autor para correspondencia. Professor of Medicine, Director of Clinical Research. University of Alberta, Division of Gastroenterology and Liver Unit. 8540 112 Street NW, Zeidler Ledcor Centre. Edmonton, AB, T6G 2X8, Canada. Teléfono: (780) 248-1892. Fax: (780) 248-1895. Correo electrónico: [montanol@ualberta.ca](mailto:montanol@ualberta.ca)