

Difusión de nueva nomenclatura en esteatosis hepática

Dissemination of new nomenclature in hepatic steatosis

Herman Aguirre¹, Javier Pérez-Valenzuela¹, Alvaro Urzúa², Raúl Lazarte², Blanca Norero², Alexandra Ginesta², Lorena Castro², Luis Antonio Díaz², Juan Pablo Arab², Francisco Barrera², Gabriel Mezzano²

¹HA y JP han colaborado de manera equitativa en la elaboración de este documento.

²En representación de la Asociación Chilena de Hepatología.

Key words:

Palabras claves: Hígado graso, esteatohepatitis, hígado graso no alcohólico.

El término “esteatohepatitis no alcohólica” fue inicialmente utilizado en 1980 por Jurgén Ludwig para referirse al proceso de esteatosis hepática con injuria hepatocitaria e inflamación hepática con fibrosis, en un contexto de sobrepeso u obesidad¹. Posteriormente, se utilizó el término enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, del inglés “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”) para referirse a los eventos histológicos de esteatosis a esteatohepatitis, desarrollándose sistemas de puntaje histológico de actividad, esteatosis y fibrosis^{2,3}. Dos subtipos principales se ocuparon para describir este espectro: hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, el uso de esta nomenclatura exige la exclusión de pacientes con consumo de alcohol “significativo”, donde el punto de corte exacto para definirlo es arbitrario y ha sido motivo de discusión, además de la necesidad de exclusión de otras patologías hepáticas como las infecciones crónicas virales o fármacos⁴. Esta conducta no permite el ingreso de estos pacientes a estudios de investigación y eventuales terapias farmacológicas y no farmacológicas⁵. Por otro lado, en el lenguaje utilizado, no se ha considerado el estigma y conciencia de la nomenclatura en los pacientes, y tampoco existía un consenso transversal sobre su uso⁶.

En Chile, se ha utilizado esta terminología para elaborar posturas en conjunto con la Sociedad Chilena de Diabetología y la Asociación Chilena de Hepatología para el manejo integral de los pacientes con esteatosis hepática y diabetes mellitus tipo 2⁷, al igual que en múltiples publicaciones

internacionales en el tema. Esta problemática semántica se intentó abordar por Eslam et al. en el año 2020 elaborando un consenso que propuso el término disfunción metabólica asociada a enfermedad por hígado graso (MAFLD, del inglés “Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease”), incluyendo a pacientes previamente excluidos debido a su patrón de ingesta de alcohol u otras enfermedades hepáticas^{4,7} considerándose un diagnóstico “en positivo” y no de exclusión. Esta nueva nomenclatura fue aceptada por múltiples autores y sociedades internacionales, sin embargo, mantenía la estigmatización por utilizar el término “graso” en su nomenclatura, lo que podría afectar en entendimiento de la historia natural de la enfermedad⁶.

La técnica de Delphi es un proceso sistemático en donde se utiliza una opinión colectiva de miembros de un panel, la cual ha ido ganando aprobación en diversos campos de la medicina, asumiendo un rol pivotal en las últimas décadas para el desarrollo de guías de práctica clínica, en donde la evidencia es conflictiva o limitada⁹. Es por ello que en un esfuerzo asociado de la American Association for Study of Liver Disease (AASLD) y la European Association for Study of the Liver (EASL) en colaboración con la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) y múltiples profesionales académicos de todo el mundo, expertos de la industria, agencias regulatorias y pacientes, se abordó el problema a través de la metodología Delphi en múltiples pasos, generando una nueva nomenclatura y criterios diagnósticos con amplio apoyo, no estigmatizante y que

Conflictos de interés: Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés.

Recibido 03.10.23; aceptado 13.10.23

Copyright © 2023 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2023002-06>

Correspondencia a:
Dr. Gabriel Mezzano Puentes
Av Plaza 2501
gmezzano@clinciauandes.cl

puede mejorar la conciencia de los pacientes al respecto⁶. Los términos “no alcohólico” y “graso” impresionaron ser estigmatizantes en amplia mayoría, por lo que el concepto de “enfermedad por esteatosis hepática” se eligió como término global. Por otro lado, a 95% de los participantes les impresiona que el término esteatohepatitis tiene implicaciones pronósticas, por lo que debe mantenerse como una distinción importante. Los expertos del comité informaron que el diagnóstico debe ser realizado basado en criterios afirmativos más que por exclusión como el hecho de ser “no alcohólico”.

En esta nueva nomenclatura se definieron múltiples nuevos términos, los cuales se presentan a continuación.

Enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD, del inglés “*Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*”)

Este término fue elegido para reemplazar el concepto de enfermedad hepática grasa no alcohólica o NAFLD. Su definición incluye esteatosis hepática con al menos uno de cinco factores de riesgo cardiometabólico asociados con insulino resistencia, la cual es la principal causa de esteatosis hepática (Fig1). Esta condición permite que los pacientes previamente conocidos como “lean-NAFLD” sean clasificados en la categoría de MASLD, en la medida que presenten factores de riesgo metabólicos. Por otro lado, este concepto no implica que otras causas de enfermedad por esteatosis hepática no sean consideradas, y además, se permite mayor caracterización de la severidad de la fibrosis con diferentes categorías, inclusive con el uso de test no invasivos. En el caso de fibrosis avanzada o cirrosis, cuando la esteatosis puede no estar presente, el diagnóstico se puede realizar bajo los mismos criterios que cirrosis por NASH¹¹ (Figura 1).

Al menos 1 de 5:
- IMC ≥ 25 kg/m ² (23 en Asiáticos) o circunferencia de cintura > 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres o ajustado según etnia.
- Glicemia en ayunas > 100mg/dL o 2 horas post carga de glucosa ≥ 140 mg/dL o HbA1c $\geq 5,7\%$ o Diabetes tipo 2 o en tratamiento para diabetes tipo 2.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo.
- Triglicéridos plasmáticos > 150mg/dL o en tratamiento.
- Colesterol HDL plasmático <40mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento.

Figura 1. Criterios cardiometabólicos en adultos.

Enfermedad por esteatosis hepática criptogénica

Los pacientes con esteatosis hepática sin factores de riesgo cardiometabólicos ni otra causa identificable son catalogados como criptogénicos. Se debe considerar que la insulino resistencia y esteatosis pueden estar presentes en la ausencia de factores de riesgo cardiometabólicos, especialmente en adultos jóvenes en atención primaria, y se puede utilizar el término posible MASLD a la espera de mayores estudios (e.g. HOMA-IR, OGTT), o dejando a discreción del equipo tratante la reevaluación periódica de la manifestación de factores de riesgo cardiometabólicos. En los casos de esteatosis criptogénica que presenten factores de riesgo cardiovascular posteriormente, deben ser catalogados como MASLD.

Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, del inglés “*Metabolic Associated Steato-Hepatitis*”)

Reemplaza al término esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés “Non-Alcoholic Steato-Hepatitis”). Datos previos publicados de ensayos clínicos y biomarcadores en pacientes con NASH, son generalizables a individuos clasificados como MASLD o MASH.

Enfermedad por esteatosis hepática relacionada al consumo de alcohol

Se define por la presencia de esteatosis hepática asociada a consumo de alcohol por sobre 140 g a la semana para mujeres y 210 g a la semana para hombres, en ausencia de contexto metabólico.

Enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica con aumento de consumo de alcohol (MetALD, acrónimo, del inglés “*MASLD and increased alcohol intake*”)

La mayoría de los participantes indicó que el consumo de 30 a 60g de alcohol diarios en el contexto de enfermedad hepática grasa no alcohólica altera la historia natural de la enfermedad, así como su respuesta a intervenciones terapéuticas. Además, aquellos que consumen más del mínimo de alcohol, deberían ser considerados en una categoría de enfermedad distinta. Se eligió el acrónimo de MetALD para referirse a la superposición de enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica con la enfermedad hepática relacionada al consumo de alcohol. Cabe destacar, que incluso en bebedores excesivos, la obesidad incrementa la prevalencia de cirrosis y la disregulación glicémica incrementa la severidad de la fibrosis^{12,13}. Dentro del grupo de pacientes con MetALD habrá pacientes en que predomine la fisiopatología de MASLD, mientras que en otros será el del consumo de alcohol, lo cual puede ir cambiando en el tiempo⁶.

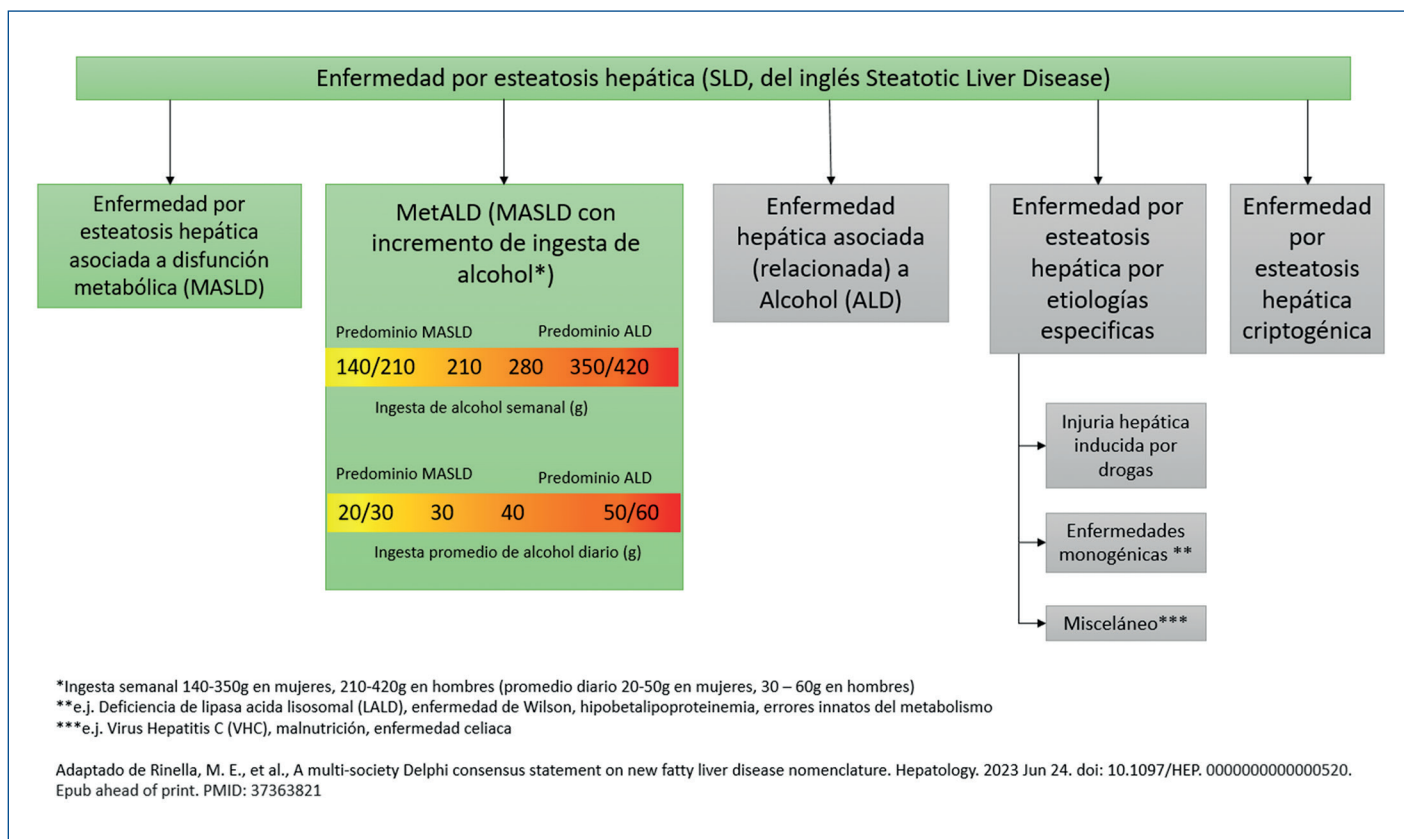


Figura 2.

Enfermedad por esteatosis hepática con etiologías específicas o secundarias

Dentro de este concepto se encuentran los subtipos de injuria hepática inducida por drogas, enfermedades monogénicas (como deficiencia de lipasa acida lisosomal, enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia y errores innatos del metabolismo) y misceláneo (Virus hepatitis C, malnutrición y enfermedad celiaca). Las variantes genéticas comunes en la población general como PNPLA3, TM6SF2 y HSD17B13 no se consideraron una entidad nosológica distinta, debido a que son más bien modificadores de enfermedad más que factores causales, en contraste a otras variantes monogénicas raras.

Una consideración clave es la preservación de datos previos en relación con la historia natural, biomarcadores y ensayos clínicos como parte de estos cambios⁵. Para ello se realizó un análisis del consorcio Europeo LITMUS, demostrando que el 98% de los registros pre existentes de NAFLD completan los nuevos criterios de MASLD¹⁰.

Este proceso –que involucró una amplia aprobación– provee las bases para incrementar la conciencia de la enfermedad en los pacientes, reduciendo el estigma y acelerando el desarrollo de fármacos y biomarcadores en beneficio de los pacientes agrupados bajo el concepto de enfermedad por esteatosis hepática.

En conclusión, el desarrollo de esta nueva terminología permitirá realizar el diagnóstico de la enfermedad de una forma no estigmatizante para los pacientes y con criterios positivos para su diagnóstico. La identificación de distintos subgrupos de pacientes permitirá estudiar de mejor manera la historia natural de la enfermedad, biomarcadores específicos y el desarrollo de potenciales terapias (Figura 2).

Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.
3. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology. 2012;56(5):1751-9.
4. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. Liver Int. 2020;40(6):1254-61.

5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.000000000000520. Epub ahead of print. PMID: 37363821.
7. Arab JP, Castro L, Gómez PC, Vignolo P, Arrese M, Barrera F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: a joint statement of the Chilean Hepatology and Diabetology Societies. *Rev Med Chile* 2021;149(9):1360-71.
8. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
9. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol*. 2021;11(4):116-29.
10. Hardy T, Wonders K, Younes R, Aithal GP, Aller R, Allison M, et al; LITMUS Consortium. The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials*. 2020;98:106175.
11. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, Anstee QM, Bedossa P, Castera L, et al; Liver Forum Case Definitions Working Group. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology*. 2018 May;67(5):2001-2012.
12. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108-11.
13. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, Naveau S. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002;35(3):635-8.