

EHGNA

Enfermedad de hígado graso no alcohólico:
un estudio integral



EHGNA

ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO:
UN ESTUDIO INTEGRAL

EHGNA

ENFERMEDAD DE HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO:
UN ESTUDIO INTEGRAL

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO



AEEH

Asociación Española
para el Estudio del Hígado

FUNDACIÓN GASPAR CASAL



EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral
Asociación Española para el Estudio del Hígado
Fundación Gaspar Casal
José Luis Calleja y Juan Turnes (editores)

ISBN: 978-84-7360-776-6

Depósito legal: M-8859-2021

Materias: MJ. Medicina clínica e interna. MMF. Patología

Formato: 170 × 240 mm

Páginas: 200

© 2021 Fundación Gaspar Casal

www.fundaciongasparcasal.org

C/ General Díaz Porlier 78, 8A

28006 Madrid

Libroacadémico, S.L.

Tel.: 91 550 02 60

info@libroacademico.com

www.libroacademico.com

ÍNDICE

A utores	9
P rólogo	11
1. La enfermedad de hígado graso no alcohólico: Una epidemia global silenciosa	15
2. Epidemiología en España de la EHGNA/EHNA	43
3. Historia natural y patogenia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico	61
4. Diagnóstico por la imagen de la EHGNA/EHNA	89
5. Medicina personalizada en EHGNA como objetivo terapéutico	103
6. Enfermedad hepática avanzada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): Trasplante hepático	125
7. El coste socioeconómico de la EHGNA en España	147
8. Continuidad asistencial en la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)	175
9. La EHGNA y la visión del Paciente	191
S obre los autores	195

AUTORES

*POR ORDEN DE APARICIÓN DE SUS CAPÍTULOS

Jeffrey Lazarus

IS Global

José Luis Calleja (editor)

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Javier Crespo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Manuel Romero

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Salvador Agustín

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Marina Berenguer

Universidad de Valencia, Valencia

Jorge Mestre

Universidad Carlos III, Madrid

Juan Turnes (editor)

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra

Eva Pérez Bech

FNETH

Editores

José Luis Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Juan Turnes

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra

Coordinadores

Juan del Llano

Fundación Gaspar Casal

Carlos Bringas

Fundación Gaspar Casal

Alicia del Llano

Fundación Gaspar Casal

PRÓLOGO

Recuerdo mi asistencia a la Jornada en la Fundación Ramón Areces el 18 de enero de 2019 impulsado por la curiosidad ante un título de una enfermedad de la que no conocía su existencia, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). Las horas se pasaron volando, me resultó apasionante escuchar a especialistas muy versados en los aspectos de la epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico... y que muchos ahora son los autores de este libro. La práctica totalidad de los *ítems* tratados en la Jornada figuran en el índice de este libro.

Se puede afirmar que estamos ante una entidad nosológica nueva, definida con criterios claros de diagnóstico. Esta enfermedad es todo un paradigma de las sociedades desarrolladas donde los estilos de vida explican un 40% de las enfermedades. Es el comportamiento (alta ingesta calórica y sedentarismo), su principal precipitante. La EHGNA es frecuente donde hay mucho sobrepeso y obesidad, como los EEUU o México. También en pacientes con diabetes e hipercolesterolemia que suelen ser obesos. Es una enfermedad que sin cambio de comportamiento duradero (dieta y ejercicio físico) y sin los medicamentos que están por llegar, evoluciona a cirrosis por la fibrosis progresiva del hígado. Ha costado mucho descifrarla y acordar los criterios diagnósticos que no son siempre los mismos. En resumen, *“work in progress”*.

Hay, afortunadamente, investigación medicamentosa en curso que cambiaría el pronóstico si los ensayos, algunos en fase III, demuestran su eficacia y seguridad.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una enfermedad en la que se acumula grasa en el hígado, pero esta acumulación no es causada por el consumo excesivo de alcohol. Cuando la acumulación de grasa en el hígado es por esta causa estamos ante la enfermedad hepática alcohólica. Importante distinción, aunque difícil de separar en una anamnesis donde el consumo de alcohol tiene unas pautas sociales muy asentadas.

Aun cuando el hígado graso simple y la esteatohepatitis no alcohólica son dos tipos de EHGNA, los dos son afecciones distintas. En general, los pacientes desarrollan uno de los dos tipos de la enfermedad, aunque a veces las personas afectadas por un tipo pueden ser diagnosticado por el otro tipo más tarde.

El hígado graso simple es un tipo de EHGNA en la que se tiene acumulación de grasa en el hígado, pero hay poco o ningún daño o inflamación en las células hepáticas. El hígado graso simple no suele avanzar ni causar lesión en los hepatocitos. Sin embargo, en la EHGNA, además de la acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y daño en las células hepáticas. La inflamación y daño en las células hepáticas pueden causar fibrosis o cicatrización del hígado. La EHGNA puede pues, provocar la cirrosis y el cáncer de hígado.

No sabemos bien por qué algunas personas se quedan sólo con hígado graso simple, y otras evolucionan a la EHGNA. Podemos estar hablando de que casi una de cuatro personas lo tienen a lo largo de sus vidas. Es más frecuente en las personas que tienen obesidad y diabetes tipo 2. La enfermedad de hígado graso no alcohólico puede afectar a personas de cualquier edad, incluso a los niños, aunque es más probable que se presente a medida que las personas envejecen. La carga de esta enfermedad supondrá un impacto futuro en la movilización de recursos nada desdeñable.

Hay disenso todavía en las guías diagnósticas. El criterio con mayor diferenciación es el umbral de alcohol consumido.

Desde la perspectiva de evaluación de tecnologías sanitarias se promueve el uso de los análisis comparativos de las más recientes “*guidelines*” que aquí las llamamos recomendaciones para el manejo clínico y la gestión de los pacientes. Con la EHGNA también. En ellas vemos orientación común entre diferentes recomendaciones, así como puntos divergentes que, seguramente, la práctica y el mayor conocimiento de la enfermedad, minimizarán. Las diferencias más notables están en la identificación de los umbrales de ingesta de alcohol, en las estrategias de *screening* para poblaciones de alto riesgo, en la preferencia del uso de biomarcadores para la valoración de la fibrosis avanzada, y en el tratamiento farmacológico. Estas diferencias no deben ser vistas como una limitación, sino como una expresión de las diferencias geográficas en la predisposición genética a la EHGNA, en los hábitos de vida, y en la idiosincrasia de los sistemas sanitarios, tema no menor.

La similitud en las recomendaciones ayudará a asegurar una gestión homogénea de la EHGNA en todo el mundo, que tendrá repercusiones favorables en la práctica clínica y en los ensayos clínicos. Como ya se ha apuntado, asistiremos a una tendencia de homogenización de recomendaciones gracias a una mayor evidencia. En particular, los avances en las tecnologías de imagen llevarán a nuevos métodos no invasivos para la valoración avanzada de la fibrosis de hígado. Hay ensayos clínicos en marcha con resultados prometedores en medicamentos más efectivos que nos llevarán a acuerdos mayores. La EHGNA constituye un campo de investigación muy activo en hepatología. La nueva evidencia cambiará el conocimiento existente hoy, generando mayores beneficios a los pacientes y cambios en las recomendaciones de práctica clínica que permitirán un manejo de estos pacientes más efectivo.

Dr. Juan E. del Llano Señarís

Director, Fundación Gaspar Casal

1.

LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA EPIDEMIA GLOBAL SILENCIOSA

JEFFREY V. LAZARUS

Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal)
Hospital Clínic, University of Barcelona

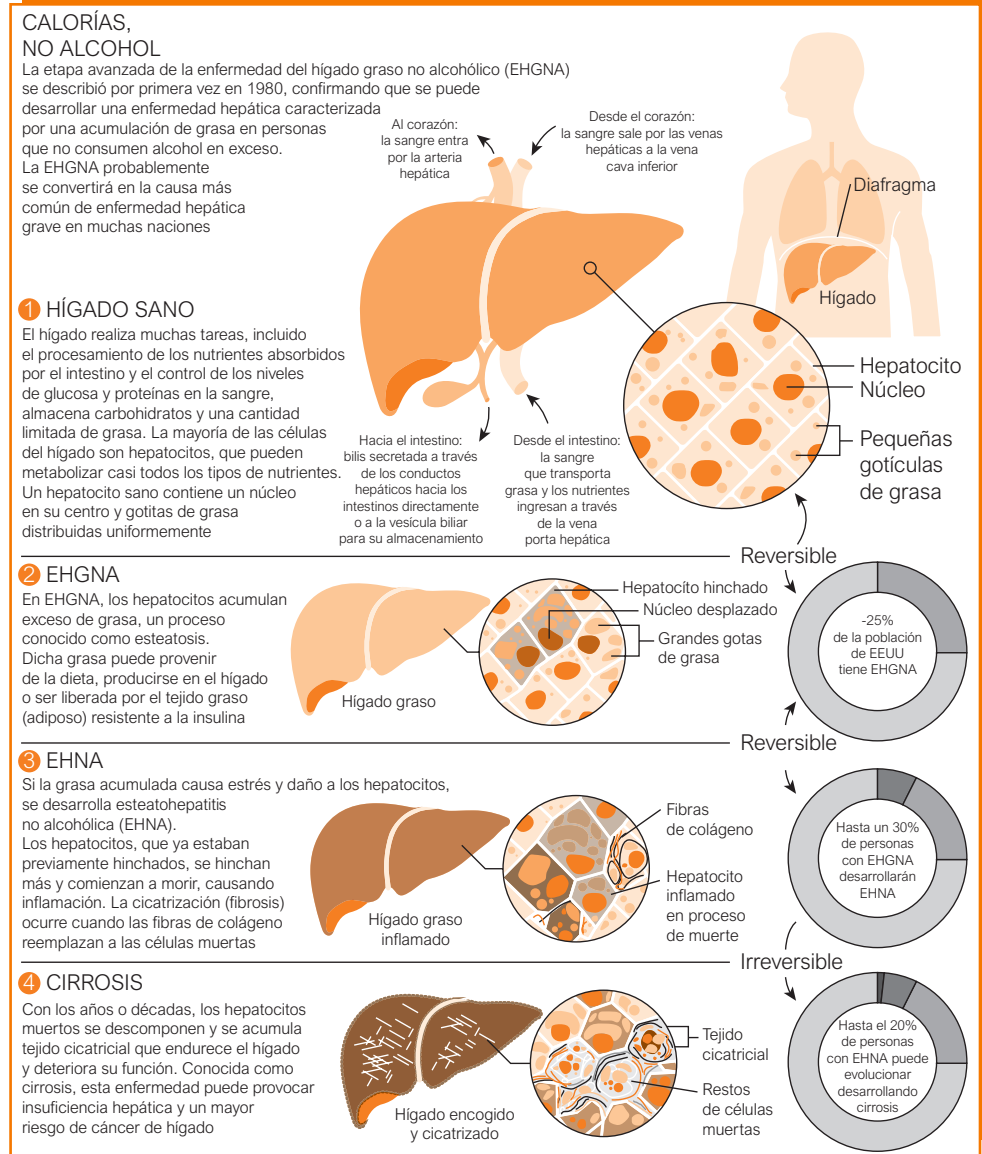
¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO?

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una enfermedad emergente de alta prevalencia (1,2), y la causa principal de enfermedad de hígado crónica globalmente (3). Descrita por primera vez por Ludwig y sus colegas a principios de los 1980 (4) la EHGNA se ha convertido en una línea de investigación científica bien desarrollada, atrayendo atención extensa en el campo de la hepatología.

La EHGNA se caracteriza por acumulación excesiva de grasa en el hígado, en ausencia de consumo de alcohol en exceso, y otras etiologías que compiten

como la hepatitis viral crónica y el uso de medicamentos que inducen esteatosis (2). EHGNA es un término general que describe un espectro histológico que va desde el hígado graso no alcohólico (EHGNA) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (5).

Figura 1: El espectro de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).



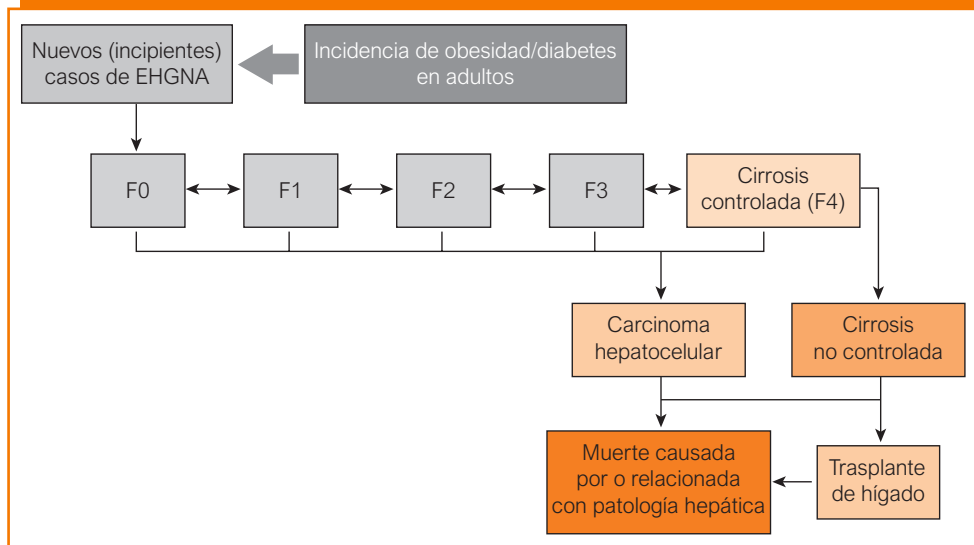
Fuente: Drew, L. "Fighting the fatty liver". *Nature* 2017; 550(7675): S102-s3.

La EHGNA se define como esteatosis de más del 5% del parénquima hepático en la ausencia de, o con mínima, inflamación (5). La EHNA se define como esteatosis hepática en combinación con inflamación y degeneración balonzante, con o sin fibrosis (5,6). La severidad de la EHNA puede variar significativamente entre individuos, con varios niveles de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (3,6,7).

La EHGNA era considerado como una condición benigna y no progresiva, y por eso se le daba relativamente poca atención. Sin embargo, estudios más recientes han indicado progresión de la fibrosis en individuos con EHGNA (8-10). La velocidad de progresión de la fibrosis anual ha sido estimada desde 0.07 estadios para la EHGNA y 0.14 estadios para la EHNA, lo cual se traduce en que por cada 14 años de EHGNA y 7 años de EHNA hay un estadio de fibrosis (3). La EHNA progresa a cirrosis en alrededor de 10-15% de pacientes con EHNA (2,11-13). Adicionalmente, estudios longitudinales que evalúan variables que predicen la progresión de la fibrosis (3) y que documentan los distintos fenotipos de pacientes, el nivel de actividad de la enfermedad y las etapas de la EHGNA en términos de velocidades de progresión a cirrosis o resultados clínicos, ayudarán a identificar a individuos y subpoblaciones basado en conductores moleculares de la enfermedad.

Con la excepción del CHC, el cual puede ocurrir en la ausencia de cirrosis, la mayoría de los resultados de la EHGNA relacionados con el hígado son vistos cuando se desarrolla cirrosis (14,15). La EHNA es una de las causas principales de progresión a cirrosis y al CHC (16,17), con el cáncer de hígado siendo la segunda causa principal de años de vida perdidos entre todos los cánceres (18). El advenimiento del tratamiento antiviral para la hepatitis viral, junto con la prevalencia creciente de la fibrosis y cirrosis relacionada con la EHGNA, también ha llevado a la EHGNA a convertirse en una causa más común de enfermedad hepática en etapa terminal y trasplante (19-21), con la expectativa de que la condición se convierta en la causa principal de trasplante en un futuro cercano (22).

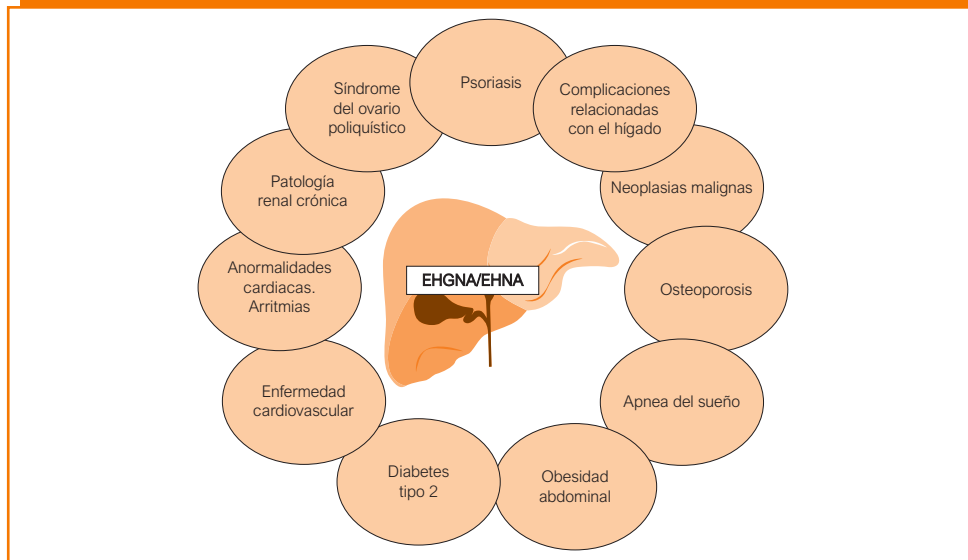
Figura 2: EHGNA, modelo de progresión de la enfermedad.



Fuente: Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T. et al. "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030". *Journal of Hepatology* 2018; 69(4): 896-904.

La EHGNA es parte de una enfermedad multisistémica que afecta a órganos extrahepáticos y vías reguladoras (23-25), y es reconocido como el componente hepático del síndrome metabólico, siendo la resistencia a la insulina mecanismo fisiopatológico en común que conecta a estas enfermedades (24). La EHGNA comparte una relación bidireccional con el síndrome metabólico, agravando la resistencia a la insulina y predisponiendo a la dislipidemia aterogénica e incrementando el riesgo de incidente del síndrome metabólico (26). La prevalencia del EHGNA es más alta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que en la población general, mientras que la incidencia de la DM2 es más alta en pacientes con EHGNA (24,27-29). La enfermedad está fuertemente relacionada con la obesidad, aumentando la prevalencia de esta enfermedad a la par que aumenta el índice de masa corporal (IMC) (30).

Figura 3: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): una enfermedad multi-sistémica. Asociaciones reportadas entre la EHGNA y varias enfermedades humanas.

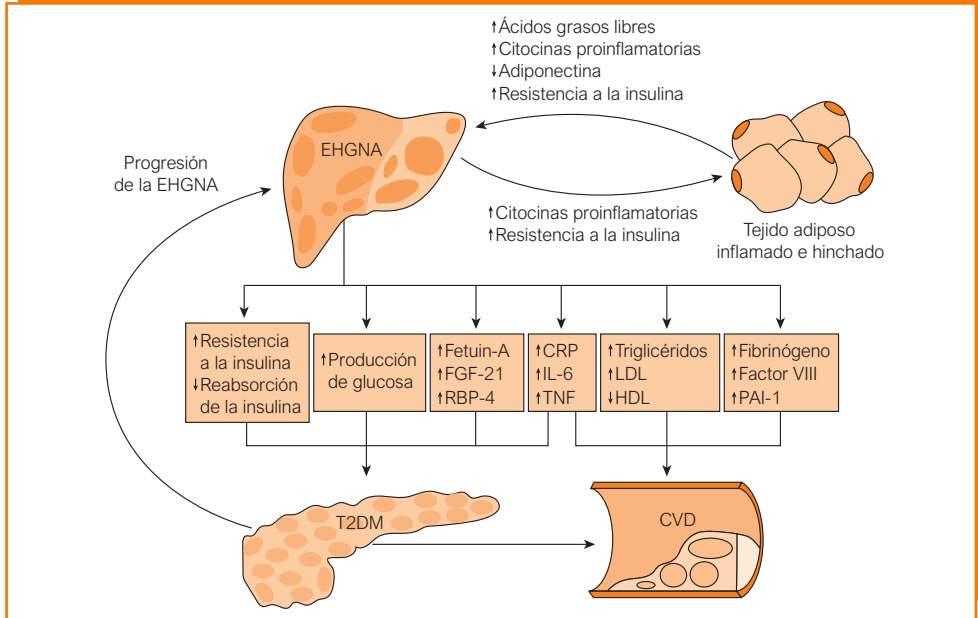


Fuente: Adams, L.A.; Anstee, Q.M.; Tilg, H.; Targher, G. "Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases". *Gut* 2017; 66(6): 1138-53.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con EHGNA, seguida por afectaciones extrahepáticas incluyendo la enfermedad renal crónica y la DM2, y complicaciones relacionadas con el hígado (23,24,29,31,32). La esteatosis hepática también ha surgido como un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares (33) y la DM2 (34,35).

Varios estudios han demostrado un incremento en el riesgo de la ECV y enfermedad cardíaca en personas con EHGNA, estando el riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares asociado con el estadio de fibrosis hepática (36). Sin embargo, otros estudios no han demostrado un incremento del riesgo de infarto agudo del miocardio o accidente isquémico vascular en pacientes con EHGNA cuando otros factores de riesgo, incluyendo la presión arterial y la DM2, se toman en cuenta (37). Este debate tiene implicaciones importantes en cuanto a como evaluar el riesgo de la ECV en pacientes con EHGNA. La discusión se centra en la necesidad de identificar a los pacientes con EHGNA de cara a estratificarlos por su mayor riesgo de ECV para guiar el manejo de la enfermedad (38).

Figura 4: Progresión de la EHGNA a la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o cirrosis.



Fuente: Anstee, Q.M.; Targher, G.; Day, CP. "Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6): 330-44.

Mientras que la EHGNA está fuertemente asociada con la obesidad, también puede ocurrir en individuos de peso normal, especialmente en poblaciones asiáticas (12,39). La evidencia existente sugiere que la EHGNA en individuos delgados comparte la misma vía patobiológica que la EHGNA en individuos con sobrepeso y obesos (39). Un número significativo de personas delgadas con EHGNA pueden pertenecer al fenotipo 'metabólicamente obeso peso normal' con la EHGNA en individuos delgados estando asociada con la obesidad visceral, el alto consumo de grasa y fructosa y defectos congénitos de metabolismo (12). Sigue faltando claridad en cuanto a si hay una diferencia significativa en las velocidades de progresión de la enfermedad entre los individuos delgados y obesos con EHGNA (40).

La EHGNA es también una de las causas principales de enfermedad hepática crónica en los niños (41). Mientras que la condición en los adultos se caracteriza por las comorbilidades relacionadas con la obesidad, incluyendo la dislipidemia, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, la EHGNA en los niños es típicamente asintomática (41-43), siendo el diagnóstico generalmente incidental (44).

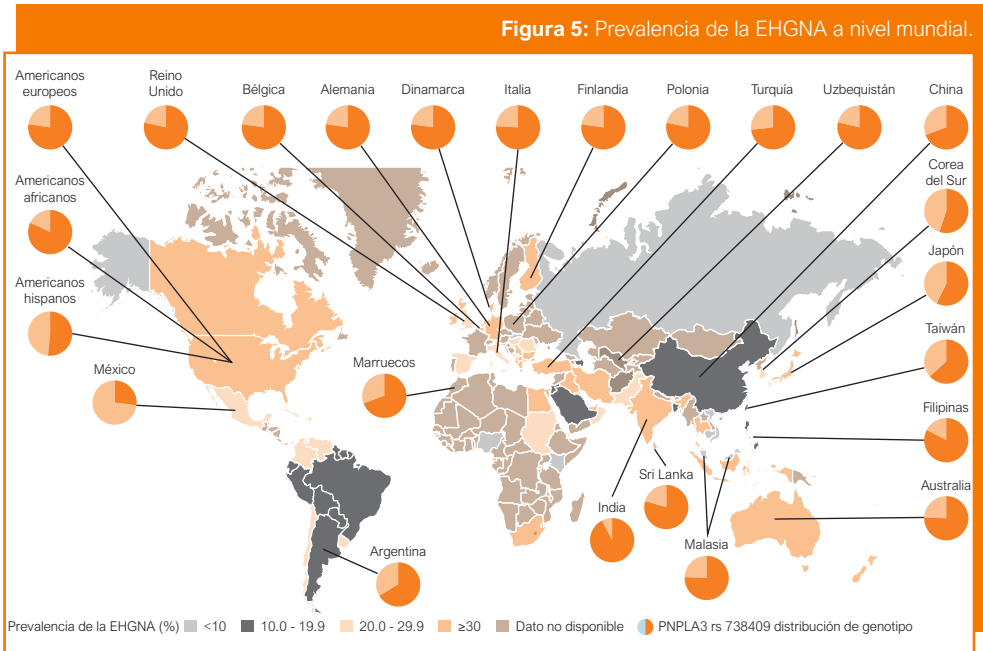
La esteatosis hepática en los niños está asociada con la adiposidad visceral y el consumo incrementado de grasas, comidas fritas y azúcar y reducido en fibra, junto a un estilo de vida sedentario (45,46). La evolución de la EHGNA en los niños y a través de la adolescencia no es bien entendida todavía (47,48).

Un número de variantes genéticas han sido asociadas con la EHGNA, incluyendo polimorfismos que impactan la severidad de la esteatosis (PNPLA3 y TM6SF2) o influyen la resistencia a la insulina (ENPP1 y IRS1) (12,49).

LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EHGNA

Determinar la prevalencia y la incidencia de la EHGNA en la población general supone un gran reto. Existe una amplia variedad de métodos que se usan comúnmente para diagnosticar y clasificar la severidad de la enfermedad, dificultando la comparación entre estudios. La biopsia hepática, que es generalmente necesaria para un diagnóstico definitivo de la EHNA, es un proceso invasivo que conlleva un alto gasto de recursos y por lo tanto no hay estimaciones fuertes de la EHNA en la población general (50). La prevalencia de la EHNA es más comúnmente reportada como la proporción de pacientes con EHGNA que tiene un diagnóstico de EHNA.50 A pesar de estos retos, se han hecho varios intentos para estimar la prevalencia de la EHGNA y EHNA a nivel global, regional y nacional.

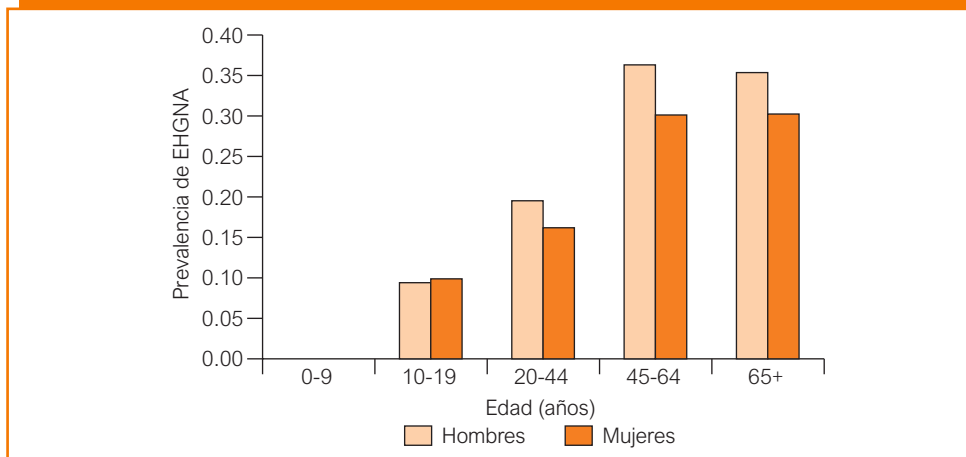
Recientemente, Younossi y sus colegas proporcionaron estimaciones de la prevalencia de la EHGNA y EHNA a nivel global y regional, y de la incidencia, progresión y resultados clínicos de la EHGNA (2). Se estima que la prevalencia global de la EHGNA es de 25% (95% IC, 22-29), con la prevalencia más alta en el Medio Oriente (32%, 95% IC, 13-58) y Sur América (30%, 95% IC, 23-39) y la más baja en África (13%, 95% IC, 6-29) (2). Se estima que la prevalencia de la EHNA entre los pacientes con EHGNA diagnosticados con biopsia es de 63% (95% IC, 48-77) en Asia, 69% (95% IC, 56-80) en Europa y 61% (95% IC, 50-71) en Norte América (2). Basado en un número muy limitado de estudios publicados, se estima que la incidencia agrupada de la EHGNA en Asia e Israel es de 52 por 1,000 (95% IC, 28-97) (2). Se estima que la incidencia de la fibrosis avanzada en pacientes con EHNA es de 68 por 1,000 personas-año, con 41% de los pacientes con EHNA sufriendo progresión de la fibrosis (2). Estas estimaciones corresponden con estimaciones pasadas, las cuales ponen la prevalencia de la EHGNA entre 10% y 24% en la población general (51).



Fuente: Younossi, Z.; Anstee, Q.M.; Marietti, M. et al. "Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1): 11-20.

Se estima que la prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión en pacientes con EHGNA es de 51% (95% IC, 41-61), 23% (95% IC, 18-28) y 39% (95% IC, 33-46%), respectivamente (2). Se estima que la prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión en pacientes con EHNA es de 82% (95% IC, 55-94), 44% (95% IC, 30-58) y 68% (95% IC, 56-78), respectivamente (2).

Mientras que las estimaciones actuales de la prevalencia de la EHGNA en África subsahariana son relativamente bajas, se debe tomar en cuenta que hay una escasez de encuestas poblacionales sobre la verdadera prevalencia y naturaleza de la EHGNA en la región (52). En África se está viendo un incremento rápido en la carga de obesidad y DM2, lo cual puede llevar a un incremento en la carga de la EHGNA (52). Más y mejores datos sobre la prevalencia de la EHGNA en África, incluyendo en poblaciones de alto riesgo (p. ej. pacientes con DM2 e individuos obesos), serán necesarios para informar la respuesta al reto (52).

Figura 6: Tendencias en la prevalencia de la EHGNA por edad y género.

Fuente: Younossi, Z.M. "Non-alcoholic fatty liver disease. A global public health perspective". *J Hepatol* 2019; 70(3): 531-44.

Se estima que el rango de prevalencia de la EHGNA en individuos obesos está entre 58%-74% (53-55). Un meta-análisis de estudios reportando la EHGNA y EHNA en pacientes con DM2, estimaron que la prevalencia global de la EHGNA en pacientes con DM2 es de 56% (95% IC, 47-64) mientras que la prevalencia de la EHNA en pacientes con DM2 es de 37% (95% IC, 25-50%) (56).

Dentro de los Estados Unidos se ha demostrado que la prevalencia de la EHGNA varía por etnicidad, con la prevalencia más alta reportada en los hispanoamericanos, seguidos por los americanos de ascendencia europea y los afroamericanos, a pesar de que los afroamericanos tienen una prevalencia más alta de obesidad y DM2 (12). Esta variación étnica no ha sido totalmente explicada, pero es probable que sea una combinación de factores genéticos y ambientales (12).

Las estimaciones de prevalencia de la EHGNA en individuos delgados varía significativamente (39). Diferentes métodos y criterios de diagnóstico, diseños de estudio y verdaderas diferencias regionales explicarían probablemente estas diferencias (39). Estudios transversales estiman que entre 7%-20% de individuos con EHGNA tienen un fenotipo delgado (39). Las estimaciones de prevalencia de la EHGNA en individuos delgados son mayores en Asia, alcanzando el 25%-30% en ciertos países (2,12,13,39,57). Las estimaciones de prevalencia

en los americanos no obesos y en los caucásicos van del 10%-20% (12). Un estudio en Italia usando ultrasonido para diagnosticar la EHGNA reporto una prevalencia de 16% en individuos delgados (53). Datos disponibles de estudios longitudinales estiman que la velocidad de incidencia anual de la EHGNA en individuos delgados es del 3%-5% (39).

Estimaciones actuales sugieren que la EHGNA afecta entre 3%-10% de los niños globalmente (58,59). Análisis basado en estudios publicados estimaron que la prevalencia es de alrededor del 8% en la población pediátrica y del 34% en niños obesos (60). La prevalencia de la EHGNA entre adolescentes en los Estados Unidos ha sido estimada usando datos de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos y la alanina transaminasa (ALT) sérica elevada como un marcador sustituto para la EHGNA (61). Entre 1988-1994 la estimación de la prevalencia fue de alrededor de 4%, incrementando a alrededor de 11% entre 2007-2010 (61). En 2007-2010 48% de los hombres obesos tenían EHGNA, mientras que en el 56% de los hombres mexicanos americanos obesos se sospechaba la presencia de la EHGNA (61). Un estudio de adolescentes australianos reportó que alrededor del 10% tenían la ALT elevada (62), y que el 13% tenían EHGNA según ultrasonografía (63).

LA CARGA FUTURA DE LA EHGNA

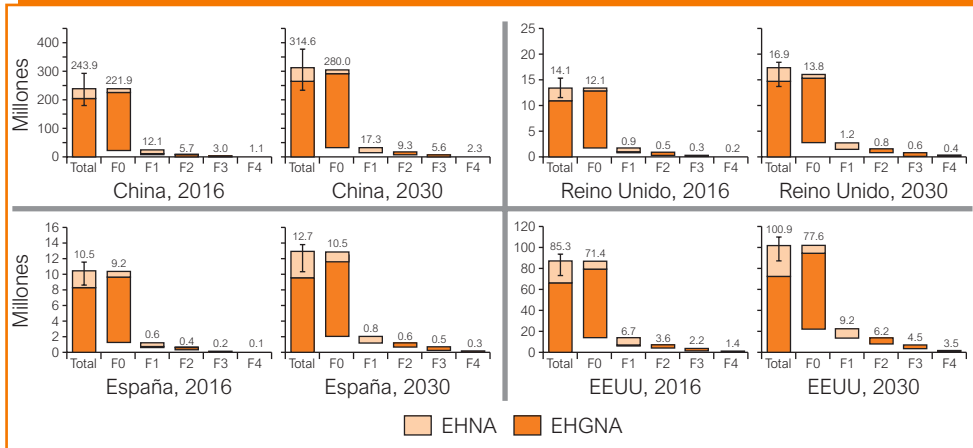
Estimaciones de la carga futura de la EHGNA son esenciales para informar el desarrollo de políticas y planes de cuidado de la salud. Mientras que existen numerosos retos de cara al manejo de la futura carga de la enfermedad, así como la necesidad de tener datos precisos (64), varios esfuerzos se han hecho para proveer estimaciones futuras.

Partiendo de datos epidemiológicos sobre la prevalencia de la obesidad y DM2 en adultos, Estes y sus colegas predijeron la incidencia y prevalencia de la EHGNA y también la cirrosis relacionada con la EHGNA, la enfermedad hepática avanzada y la mortalidad relacionada con el hígado en los Estados Unidos desde 2015 a 2030 (65). Los autores estiman que los casos de EHGNA aumentarían por 21%, de 83 millones en 2015 a 101 millones en 2030, mientras que los casos de EHNA aumentarían de 17 millones a 27 millones en el mismo periodo, un incremento de 63% (65). Se estima que la prevalencia total de la EHGNA

en la población adulta de los Estados Unidos en 2030 será de 34%, con 27% de los casos de EHGNA siendo clasificados como EHNA, incrementando por 20% desde 2015 (63). Se estima que entre 2015-2030 la incidencia de la cirrosis descompensada incrementará 168%, mientras que la incidencia del CHC incrementará por 137% (65).

Más recientemente, un modelo similar fue aplicado para estimar la carga de la EHGNA y EHNA en China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, el Reino Unido y los Estados Unidos entre 2016 y 2030 (66). El análisis proyecta que ninguno de los 8 países verá una disminución en la prevalencia de la EHGNA o la EHNA para el 2030 (64). Se espera que en China, que con un 17.6% tuvo la prevalencia más baja de la EHGNA en 2016, se verá un incremento al 22.2% para el 2030 (64). Esto se traducirá a un incremento de 29% en los casos de EHGNA de 244 millones en 2016 a 315 millones en 2030, impulsado por un incremento y envejecimiento de la población (64). El porcentaje de casos de EHGNA clasificados como EHNA en 2016 fue menor en China (13%) y varió entre 16%-18% en países europeos (64).

Figura 7: Distribución de la población con EHGNA por etapa de fibrosis, 2016-2030.



Fuente: Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T. et al. "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030". *Journal of Hepatology* 2018; 69(4): 896-904.

LA CARGA ECONÓMICA DE LA EHGNA

Más allá de sus implicaciones de salud directas, la EHGNA ejerce una carga económica significativa a nivel individual y social.

Estimaciones de la carga económica de la EHGNA en los Estados Unidos sitúan el coste médico directo anual alrededor de USD 103,000 millones, con un costo promedio de USD 1,613 por paciente (67). En Alemania, Francia, Italia y el Reino Unido, un costo anual ha sido estimado alrededor de €35.000 millones (67). En general los costes más altos se vieron en pacientes con edad de 45-65 años, mientras que el coste más alto por paciente fue visto en pacientes mayores de 65 años, reflejando las proporciones más altas de fibrosis avanzada en este grupo (67).

El coste económico y de bienestar atribuible a tener un diagnóstico de EHNA ha sido estimado en Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido (68). Los costes totales económicos en 2018 fueron estimados entre €6,100 y €13,400 millones, con los costes directos de salud estimados entre €600 y €1.300 millones (68). Los costes de bienestar asociados con la EHNA en los cinco países fueron estimados entre €41,500 y €90.400 millones en 2018, demostrando el peso significativo de estas enfermedades en la sociedad (68).

Como es de esperarse, la carga más alta económica de la EHGNA se ve en individuos con fibrosis avanzada por la EHNA (67). Estos tienen el riesgo más alto de cirrosis descompensada, CHC o muerte, y tienen la mayor probabilidad de requerir un trasplante de hígado (67,69,70).

Se ha reportado que pacientes con EHNA tienen un nivel similar de calidad de vida relacionada con la salud, productividad laboral y deterioro de la actividad comparado con individuos con DM2, pero han reportado peor estado mental y un nivel más alto de uso de recursos de salud, incluyendo cuidados de emergencia y hospitalización (50).

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA EHGNA

El diagnóstico de la EHGNA requiere comprobación de esteatosis hepática, basada en imágenes o histología, con la exclusión de otras causas de enfermedad

hepática (71). Tras el diagnóstico, es esencial estratificar a los pacientes según su riesgo de EHNA y fibrosis avanzada, con el manejo de la enfermedad variando en función del grado de la enfermedad.

DIAGNOSTICANDO LA EHGNA

Hay una variedad de métodos utilizados para identificar a pacientes con riesgo de EHGNA y para determinar un diagnóstico de EHGNA. Una variedad de biomarcadores han sido utilizados como proxys para diagnosticar la EHGNA, incluyendo la ALT y aspartato transaminasa (AST), sin embargo estos biomarcadores no son específicos de la EHGNA (69). Alrededor del 80% de los pacientes con EHGNA se presentan con niveles normales de ALT (71), llevando a que un número significativo de pacientes con EHGNA no sean diagnosticados (72). Además, los niveles de ALT disminuyen mientras que la fibrosis progresa a cirrosis y por eso este marcador no es útil para identificar la gravedad de la enfermedad.69 Varios índices, los cuales utilizan una variedad de biomarcadores y otros datos clínicos, han sido desarrollados para diagnosticar la esteatosis (p. ej. el Índice de Hígado Graso) y para marcar el nivel de fibrosis en pacientes con EHGNA (Puntaje de Fibrosis de EHGNA) (73).

La ultrasonografía puede evaluar la esteatosis moderada y severa con gran sensibilidad y especificidad; sin embargo, este método es menos sensible cuando hay menos grados de infiltración grasa (3,16). La imagen por resonancia magnética (IRM) es altamente precisa al determinar la cantidad de esteatosis mientras que la elastografía por resonancia magnética (ERM) ha demostrado ser prometedora en cuanto a la evaluación de la fibrosis (73,74). La etapa de fibrosis también puede ser evaluada usando ondas de corte y elastografía transitoria (73).

Mientras que la mayoría de los pacientes con EHGNA pueden ser diagnosticados usando métodos no invasivos (71), la biopsia hepática sigue siendo el método definitivo para evaluar la degeneración balonizante, la inflamación lobular y la fibrosis (16,75), y es requerida frecuentemente para pacientes que tienen un diagnóstico positivo de EHGNA y tienen un riesgo alto o indeterminado de EHNA y fibrosis avanzada (71).

Dentro de los entornos sanitarios la tasa de diagnóstico de la EHGNA es baja (31). Análisis de más de 17.6 millones de registros sanitarios de pacientes en España, Italia, el Reino Unido y los Países Bajos mostraron una prevalencia de la EHGNA de 1.85%, significativamente por debajo de las estimaciones de prevalencia, sugiriendo que existe una falta significativa de diagnóstico y registro de la EHGNA en la práctica clínica (33). Esto ha llevado a llamados a desarrollar herramientas más simples que puedan ser fácilmente implementadas en entornos de atención primaria y más educación entre médicos de atención primaria para asegurar el diagnóstico y manejo temprano de la EHGNA (76).

El diagnóstico de la EHGNA en entornos sanitarios es compleja, debido a una falta de consenso en cuanto a la eficacia y rentabilidad del cribado rutinario de la EHGNA en pacientes con condiciones metabólicas incluyendo la obesidad y DM2 (77). Una guía colectiva de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (con sus siglas en inglés EASL), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (con sus siglas en inglés EASD) y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (con sus siglas en inglés EASO) recomienda que se realice un cribado de la EHGNA en grupos de alto riesgo con riesgos metabólicos (7). En cambio, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (con sus siglas en inglés AASLD) actualmente no recomienda cribado en grupos de alto riesgo dentro de la atención primaria, incluyendo pacientes en clínicas de diabetes u obesidad (11).

MANEJO DE PACIENTES CON EHGNA

Al diagnosticar la EHGNA, el manejo de pacientes depende de la etapa de la enfermedad. Cuatro áreas de atención se han sugerido para este manejo: 1) modificación de estilo de vida; 2) apuntar a los componentes del síndrome metabólico; 3) farmacoterapia dirigida al hígado para pacientes de alto riesgo y 4) manejar las complicaciones de la cirrosis (78).

Un estudio transversal de 29 países europeos identificó que solo 35% de estos tenían guías de prácticas clínicas nacionales para el manejo de la EHGNA (77). Además, la EHGNA solo era mencionada en 33% de las guías relacionadas con la obesidad, 11% en las guías de dislipidemia y 8% en la guías para la diabetes (77). Este estudio también mostró que el tipo de practicantes clínicos responsables del manejo de pacientes con EHGNA varía por país; en la mayoría

de países los hepatólogos (85%) y gastroenterólogos (83%) son responsables, mientras que en algunos países los médicos de atención primaria (48%), médicos de medicina interna (45%) y equipos multidisciplinarios (24%) están a cargo (77).

Actualmente no hay tratamiento terapéutico para la EHNA; sin embargo, los pocos estudios disponibles apuntan a que por medio de farmacoterapia se pueden obtener mejorías histológicas relacionadas con la EHNA (79). Varios fármacos para el tratamiento de la EHNA se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo (80), y se anticipa que la primera de éstas estará disponible en 2020. A pesar de no ser específico para el tratamiento de la EHNA, el uso de la pioglitazona y vitamina E puede ser considerado en pacientes con EHNA comprobada por biopsia (78). En el futuro, las terapias de primera línea para la EHNA idealmente mitigarán los componentes del síndrome metabólico, mientras que también mejorarán la histología de la EHNA directamente (48,79).

Las intervenciones nutricionales y los cambios de estilo de vida han demostrado un impacto significativo en cuanto al curso de la EHGNA, con reducciones en peso llevando a la regresión de la esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis (81). De acuerdo con esto, los cambios nutricionales y de estilo de vida son partes esenciales del manejo de la enfermedad para pacientes con EHGNA, independientemente de su histología hepática. Los pacientes con esteatosis simple pueden ser manejados en entornos de atención primaria, mientras que los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis requieren un manejo y apoyo más cercano para manejar la condición agresivamente (78).

AVANZANDO LA RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA PARA LA EHGNA

Impulsada por las epidemias globales de obesidad (82,83) y diabetes (84) y el envejecimiento de la población, la EHGNA se ha convertido en un reto de salud pública importante (85). A pesar de esto, mientras que la obesidad y la DM2 han recibido atención significativa de políticos, financiadores de investigación y la sociedad civil, la respuesta de salud pública hacia la EHGNA ha sido insuficiente.

Dentro de Europa ningún país tiene escrito una estrategia o plan de acción para abordar la EHGNA, mientras que solo dos países tienen estrategias de obesidad y alcohol que mencionan la EHGNA (77). Hasta la fecha, ha existido muy poco interés por parte de la sociedad civil en cuanto a la EHGNA (77). Los datos sobre la respuesta hacia la EHGNA en otras regiones son escasos. Esfuerzos para recolectar esta información de parte de todos los países a nivel global están en marcha y se espera que los hallazgos actúen como una base para informar futuras discusiones a nivel nacional, regional y global, sobre cómo abordar este reto de salud de la mejor forma posible (86).

Figura 8: Respuesta de salud pública a la EHGNA.



Fuente: Lazarus, J.V.; Ekstedt, M.; Marchesini, G. et al. "A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe". *J. Hepatol* 2019.

La carga futura de la EHGNA estará influenciada por la prevalencia de la obesidad, DM2 y el síndrome metabólico. Durante la siguiente década se espera un incremento sustancial de la carga global de la obesidad (87). Cambios en las políticas que influyan a los agentes de la obesidad, DM2 y el síndrome metabólico impactarán en la futura carga de la EHGNA. Los datos sobre salud y economía relacionados con la EHGNA pueden promover la necesidad de la salud pública para que se promuevan dietas saludables y ejercicio físico, y que se reduzca la exposición a factores de riesgo comunes como el tabaco y el alcohol.

La EHGNA es en gran parte inexistente en las conversaciones actuales sobre las enfermedades no transmisibles (ENT). Por ejemplo, no es mencionada explícitamente en el plan de acción actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención y el control de las ENT 2013-2020 (88). Será importante que la comunidad médica del hígado se involucre en discusiones futuras

a nivel global, regional y nacional para asegurar que la EHGNA sea adecuadamente acogida en los planes y estrategias de las ENT.

En un nivel más amplio, será clave que los que buscan elevar el perfil de la EHGNA entiendan donde encaja ésta dentro de las conversaciones de salud global y como las discusiones de políticas globales pueden ser apalancadas para avanzar en la agenda de la EHGNA. A nivel global, los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), son un marco de referencia importante para establecer prioridades y asignar recursos. El ODS 3.4 establece la meta de reducir la muerte prematura debido a las ENT por un tercio para el 2030. Dado que la enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en las personas con EHGNA y la asociación entre la EHGNA, obesidad y DM2, el abordamiento de la EHGNA debe ser posicionado como clave para cumplir esta meta. Mas allá de los ODS de salud específicos, abordar la EHGNA también será importante para alcanzar varias metas más, incluyendo terminar con la pobreza (ODS 1) y reducir las inequidades (ODS 10).

Abordar la EHGNA requiere una respuesta multisectorial coherente y colaborativa (89,90,91). Hay muchas plataformas que buscan promover la participación multisectorial en cuanto a las ENT, incluyendo el Mecanismo de Coordinación Global (con sus siglas en inglés GCM) de la OMS en cuanto a las ENT (92) y el Portal de Acción del Conocimiento de la OMS (93). Tales plataformas pueden representar oportunidades para que los individuos y las organizaciones trabajando con la EHGNA se involucren con otros especialistas en el campo de las ENT para encontrar sinergias y oportunidades de colaboración.

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa principal de enfermedad hepática crónica globalmente. EHGNA es un término que describe un espectro histológico que va desde el hígado graso no alcohólico hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La EHNA es de las causas principales de progresión a cirrosis y cáncer de hígado, el cual es la segunda causa de años de vida perdidos entre todos los cánceres. La prevalencia global de la EHGNA es de alrededor de 25%, con la más alta en el Medio Oriente (32%) y la más baja en África (13%). En China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, el Reino Unido y los Estados Unidos, se estima que esta carga aumentará para el 2030. El coste anual de la EHGNA en los Estados Unidos es de alrededor de USD 103,000 millones y de € 35.000 millones en Alemania, Francia, Italia y el Reino Unido.

REFERENCIAS

1. Williams, C.D.; Stengel, J.; Asike, M.I., et al. "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study". *Gastroenterology* 2011; 140(1): 124-31.
2. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes". *Hepatology* 2016; 64(1): 73-84.
3. Ekstedt, M.; Nasr, P.; Kechagias, S. "Natural History of NAFLD/NASH". *Curr Hepatol Rep* 2017; 16(4): 391-7.

4. Ludwig, J.; Viggiano, T.R.; McGill, D.B.; Oh, B.J. "Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease". *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
5. Benedict, M.; Zhang, X. "Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review". *World J Hepatol* 2017; 9(16): 715-32.
6. Bertot, C.L.; Adams, L.A. "The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease". *Int J Mol Sci* 2016; 17(5).
7. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease". *Obesity facts* 2016; 9(2): 65-90.
8. McPherson, S.; Hardy, T.; Henderson, E.; Burt, A.D.; Day, C.P.; Anstee, Q.M. "Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management". *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148-55.
9. Pais, R.; Charlotte, F.; Fedchuk, L., et al. "A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver". *J Hepatol* 2013; 59(3): 550-6.
10. Wong, V.W.; Wong, G.L.; Choi, P.C., et al. "Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years". *Gut* 2010; 59(7): 969-74.
11. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E., 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): 328-57.
12. Younossi, Z.; Anstee, Q.M.; Marietti, M., et al. "Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1): 11-20.

13. Younossi, Z.M.; Loomba, R.; Anstee, Q.M., et al. "Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis". *Hepatology* 2018; 68(1): 349-60.
14. Piscaglia, F.; Svegliati-Baroni, G.; Barchetti, A., et al. "Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study". *Hepatology* 2016; 63(3): 827-38.
15. White, D.L.; Kanwal, F.; El-Serag, H.B. "Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(12): 1342-59.e2.
16. Araújo, A.R.; Rosso, N.; Bedogni, G.; Tiribelli, C.; Bellentani, S. "Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future". *Liver International* 2018; 38(S1): 47-51.
17. Kanwal, F.; Kramer, J.R.; Mapakshi, S., et al. "Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease". *Gastroenterology* 2018; 155(6): 1828-37.e2.
18. Fitzmaurice, C.; Abate, D.; Abbasi, N., et al. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study". *JAMA Oncol* 2019.
19. Haldar, D.; Kern, B.; Hodson, J., et al. "Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study". *J Hepatol* 2019; 71(2): 313-22.
20. Pais, R.; Barritt, A.St.; Calmus, Y., et al. "NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges". *J Hepatol* 2016; 65(6): 1245-57.
21. Wong, R.J.; 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(3): 547-55.
22. Terrault, N.A.; Pageaux, G.P. "A changing landscape of liver transplantation: King HCV is dethroned, ALD and NAFLD take over!". *J Hepatol* 2018; 69(4): 767-8.

23. Adams, L.A.; Anstee, Q.M.; Tilg, H.; Targher, G. "Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases". *Gut* 2017; 66(6): 1138-53.
24. Anstee, Q.M.; Targher, G.; Day, C.P. "Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6): 330-44.
25. Byrne, C.D.; Targher, G. "NAFLD: a multisystem disease". *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S47-64.
26. Lonardo, A.; Byrne, C.; Caldwell, S.; Cortez-Pinto, H.; Targher, G. "Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes". *Hepatology* 2016; 64(4): 1388-9.
27. Bjorkstrom, K.; Stal, P.; Hultcrantz, R.; Hagstrom, H. "Histologic scores for fat and fibrosis associate with development of type 2 diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(9): 1461-8.
28. Musso, G.; Gambino, R.; Cassader, M.; Pagano, G. "Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity". *Ann Med* 2011; 43(8): 617-49.
29. Park, S.K.; Seo, M.H.; Shin, H.C.; Ryou, J.H. "Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study". *Hepatology* 2013; 57(4): 1378-83.
30. Younossi, Z.; Tacke, F.; Arrese, M., et al. "Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis". *Hepatology* 2019; 69(6): 2672-82.
31. Angulo, P.; Kleiner, D.E.; 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(2): 389-97. e10.

32. Haflidadottir, S.; Jonasson, J.G.; Norland, H., et al. "Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease". *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 166.
33. Alexander, M.; Loomis, A.K.; Fairburn-Beech, J., et al. "Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease". *BMC Medicine* 2018; 16(1): 130.
34. Sung, K.C.; Kim, S.H. "Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes". *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): 1093-7.
35. Zelber-Sagi, S.; Lotan, R.; Shibolet, O., et al. "Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up". *Liver Int* 2013; 33(9): 1406-12.
36. Baratta, F.; Pastori, D.; Angelico, F., et al. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study". *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019.
37. Alexander, M.; Loomis, A.K.; Van der Lei, J., et al. "Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults". *BMJ* 2019; 367: l5367.
38. Dongiovanni, P.; Ruscica, M. "Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: A still debated liaison". *Eur J Prev Cardiol* 2019; 2047487319895402.
39. Albhaisi, S.; Chowdhury, A.; Sanyal, A.J. "Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals". *JHEP Reports* 2019; 1(4): 329-41.
40. Wong, G.L.H.; Wong, V.W.S. "Non-alcoholic fatty liver disease in Asia: How is it different from the West?". *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019; 34(8): 1267-8.

41. Manco, M.; Bedogni, G.; Marcellini, M., et al. "Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis". *Gut* 2008; 57(9): 1283-7.
42. Nobili, V.; Alisi, A.; Valenti, L.; Miele, L.; Feldstein, A.E.; Alkhoury, N. "NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16(9): 517-30.
43. Schwimmer, J.B.; Pardee, P.E.; Lavine, J.E.; Blumkin, A.K.; Cook, S. "Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease". *Circulation* 2008; 118(3): 277-83.
44. Vajro, P.; Lenta, S.; Socha, P., et al. "Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(5): 700-13.
45. Mollard, R.C.; Senechal, M.; MacIntosh, A.C., et al. "Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes". *Am J Clin Nutr* 2014; 99(4): 804-12.
46. Panera, N.; Barbaro, B.; Della Corte, C.; Mosca, A.; Nobili, V.; Alisi, A. "A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric nonalcoholic fatty liver disease". *Nutr Res* 2018; 58: 1-16.
47. Africa, J.A.; Behling, C.A.; Brunt, E.M., et al. "In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Zone 1 Steatosis Is Associated With Advanced Fibrosis". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(3): 438-46.e1.
48. Sanyal, A.J. "Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16(6): 377-86.
49. Anstee, Q.M.; Day, C.P. "The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2". *Semin Liver Dis* 2015; 35(3): 270-90.
50. Balp, M.M.; Krieger, N.; Przybysz, R., et al. "The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient-reported outcomes study". *JHEP Reports* 2019; 1(3): 154-61.

51. Angulo, P. "Nonalcoholic fatty liver disease". *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221-31.
52. Paruk, I.M.; Pirie, F.J.; Motala, A.A. "Non-alcoholic fatty liver disease in Africa: a hidden danger". *Glob Health Epidemiol Genom* 2019; 4: e3.
53. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 112-7.
54. Luyckx, F.H.; Desai, C.; Thiry, A., et al. "Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty". *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(3): 222-6.
55. Nomura, H.; Kashiwagi, S.; Hayashi, J.; Kajiyama, W.; Tani, S.; Goto, M. "Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan". *Jpn J Med* 1988; 27(2): 142-9.
56. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; De Avila, L., et al. "The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Hepatology* 2019; 71(4): 793-801.
57. Sayiner, M.; Koenig, A.; Henry, L.; Younossi, Z.M. "Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World". *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 205-14.
58. Mann, J.P.; Valenti, L.; Scorletti, E.; Byrne, C.D.; Nobili, V. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children". *Semin Liver Dis* 2018; 38(1): 1-13.
59. Nobili, V.; Alisi, A.; Newton, K.P.; Schwimmer, J.B. "Comparison of the Phenotype and Approach to Pediatric vs Adult Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease". *Gastroenterology* 2016; 150(8): 1798-810.
60. Wiegand, S.; Keller, K.M.; Röbl, M., et al. "Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16 390 overweight or obese children and adolescents". *International Journal of Obesity* 2010; 34(10): 1468-74.

61. Welsh, J.A.; Karpen, S.; Vos, M.B. "Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010". *J Pediatr* 2013; 162(3): 496-500.e1.
62. Booth, M.L.; George, J.; Denney-Wilson, E., et al. "The population prevalence of adverse concentrations and associations with adiposity of liver tests among Australian adolescents". *J Paediatr Child Health* 2008; 44(12): 686-91.
63. Ayonrinde, O.T.; Olynyk, J.K.; Beilin, L.J., et al. "Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease". *Hepatology* 2011; 53(3): 800-9.
64. Mahady, S.E.; George, J. "Predicting the future burden of NAFLD and NASH". *J Hepatol* 2018; 69(4): 774-5.
65. Estes, C.; Razavi, H.; Loomba, R.; Younossi, Z.; Sanyal, A.J. "Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease". *Hepatology* 2018; 67(1): 123-33.
66. Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T., et al. "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030". *Journal of Hepatology* 2018; 69(4): 896-904.
67. Younossi, Z.M.; Blissett, D.; Blissett, R., et al. "The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe". *Hepatology* 2016; 64(5): 1577-86.
68. Schattenberg, J.; Newsome, P.; Serfaty, L., et al. "The economic burden of patients diagnosed with non-alcoholic steatohepatitis in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom in 2018". *NAFLD Summit Sevilla, Spain: EASL*; 2019.
69. Loomba, R.; Sanyal, A.J. "The global NAFLD epidemic". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 686-90.

- 70.** Sayiner, M.; Lam, B.; Golabi, P.; Younossi, Z.M. “Advances and challenges in the management of advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis”. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818811508-.
- 71.** Dyson, J.K.; Anstee, Q.M.; McPherson, S. “Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging”. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5(3): 211-8.
- 72.** Ratziu, V.; Cadranel, J.F.; Serfaty, L., et al. “A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France”. *J Hepatol* 2012; 57(2): 376-83.
- 73.** Xiao, G.; Zhu, S.; Xiao, X.; Yan, L.; Yang, J.; Wu, G. “Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis”. *Hepatology* 2017; 66(5): 1486-501.
- 74.** Nasr, P.; Forsgren, M.F.; Ignatova, S., et al. “Using a 3% Proton Density Fat Fraction as a Cut-Off Value Increases Sensitivity of Detection of Hepatic Steatosis, Based on Results From Histopathology Analysis”. *Gastroenterology* 2017; 153(1): 53-5.e7.
- 75.** Castera, L.; Friedrich-Rust, M.; Loomba, R. “Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease”. *Gastroenterology* 2019; 156(5): 1264-81.e4.
- 76.** Sanyal, A.J. “Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing?”. *BMC Med* 2018; 16(1): 148.
- 77.** Lazarus, J.V.; Ekstedt, M.; Marchesini, G., et al. “A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe”. *J Hepatol* 2019; 72 j: 14-24.
- 78.** Dyson, J.K.; Anstee, Q.M.; McPherson, S. “Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment”. *Frontline Gastroenterology* 2014; 5(4): 277-86.

79. Friedman, S.L.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Rinella, M.; Sanyal, A.J. “Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies”. *Nat Med* 2018; 24(7): 908-22.
80. Francque, S.; Vonghia, L. “Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease”. *Advances in Therapy* 2019; 36(5): 1052-74.
81. Wong, V.W.; Wong, G.L.; Chan, R.S., et al. “Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease”. *J Hepatol* 2018; 69(6): 1349-56.
82. Afshin, A.; Forouzanfar, M.H.; Reitsma, M.B., et al. “Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years”. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 13-27.
83. Friedrich, M.J. “Global Obesity Epidemic Worsening”. *Jama* 2017; 318(7): 603.
84. Zimmet, P.Z. “Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history?”. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 3: 1.
85. Younossi, Z.M. “Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective”. *J Hepatol* 2019; 70(3): 531-44.
86. EASL International Liver Foundation. Public Awareness 2020. https://easl-ilf.org/initiatives_category/public-awareness/ (accessed 5/3/ 2020).
87. Kelly, T.; Yang, W.; Chen, C.S.; Reynolds, K.; He, J. “Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030”. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(9): 1431-7.
88. World Health Organization. “Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020”. *Geneva*, 2013.
89. Lazarus, J.V.; Colombo, M.; Cortez-Pinto, H. “NAFLD-sounding the alarm on a silent epidemic”. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020.
90. Lazarus, J.V.; Mark, H.; Huang, T.; Demaio, A. “Let’s envisage a new, better normal for all non-communicable diseases”. *BMJ Opinion* June 2020.

91. Lazarus, J.V., et al. "European 'NAFLD Preparedness Index'-is Europe ready to meet the challenge of fatty liver disease?" *JHEP Reports* 2021.
92. World Health Organization. *Global Coordination Mechanism on NCDs*. 2019. <https://www.who.int/activities/gcm> (accessed 20.1. 2019).
93. World Health Organization. *Knowledge Action Portal*. 2019. https://www.knowledge-action-portal.com/en/about/what_is_gcmncd (accessed 20.01.2019).

2.

EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA DE LA EHGNA/EHNA

JOSÉ LUIS CALLEJA PANERO

JAVIER ABAD GUERRA

MARTA HERNÁNDEZ CONDE

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda, Madrid

EPIDEMIOLOGÍA EN POBLACIÓN GENERAL

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como una acumulación excesiva de grasa hepática en ausencia de consumo de cantidades significativas de alcohol u otras causas relacionadas de esteatosis hepática secundaria (1). La EHGNA es la causa más prevalente de hepatopatía en nuestro medio.

La prevalencia de EHGNA es difícil de establecer, y probablemente esté infraestimada (2,3), ya que por un lado la mayoría de los pacientes están asintomáticos, y por otro depende del método diagnóstico utilizado para la definición (las alteraciones analíticas, pruebas de imagen o biopsia hepática). En España, se estima que la prevalencia de EHGNA diagnosticada mediante criterios ecográficos es del 25,8% en individuos de edades comprendidas entre 15 y 85 años, siendo los pacientes mayores de 45 años los que tienen mayor probabilidad

de desarrollar la enfermedad (4). En este estudio multicéntrico de Caballería, L. y col. (4) realizado en la provincia de Barcelona, se evidenció que los factores asociados con la presencia de EHGNA eran: sexo masculino, edad mayor de 60 años, alanina aminotransferasa (ALT) elevada, presencia de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina. Además, la prevalencia de EHGNA varía en función de la etnia de los individuos, siendo del 45% en hispanos, 33% en caucásicos americanos, 25% en asiáticos y 24% en africano-americanos (5). Como ya se ha comentado, la edad también es un factor influyente, siendo los pacientes mayores de 45 años los que presentan mayor probabilidad de EHGNA (6).

Tabla 1: Factores de riesgo según Caballería, L. y col. (4)

Edad mayor de 60 años

Sexo masculino

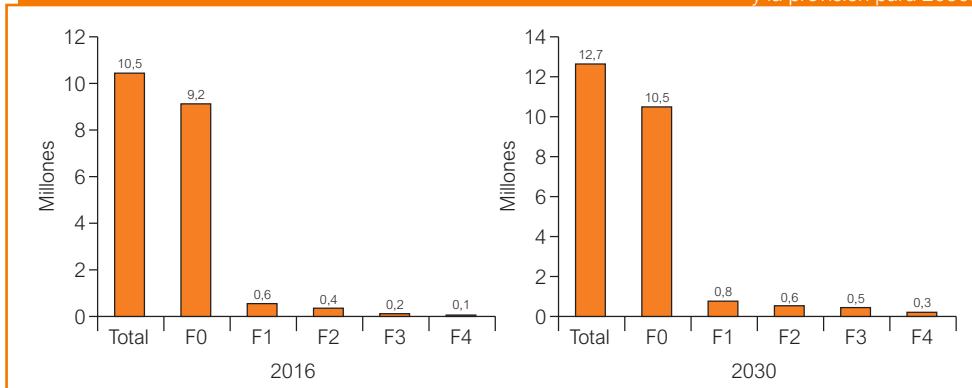
ALT elevada

Síndrome metabólico

Resistencia a la insulina

Por otro lado, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza por la presencia de esteatosis, degeneración hidrópica de los hepatocitos e inflamación lobulillar, por lo que los estudios de prevalencia de EHNA son muy escasos (7). En un editorial publicado por Caballería, J. y col. (8) se estimaba una prevalencia de EHNA de entre el 1,5% y el 3%.

No obstante, se espera un aumento significativo en la prevalencia de EHGNA, EHNA y fibrosis avanzada para 2030 (9). En España se estima que, en 2030, la prevalencia de EHGNA podría llegar a ser del 27,6%, afectando a 12,7 millones de personas (Figura 1). Asimismo, se ha pronosticado que la proporción de personas con EHNA entre la población con EHGNA aumentará en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 entre una población que envejece, ascendiendo hasta el 5,9% en España (9).

Figura 1: Prevalencia de EHGNA en España en 2016 y la previsión para 2030.

Fuente: Adaptada de Estes, C. y col. (9).

La prevalencia de esta enfermedad aumenta de manera significativa cuando se estudian poblaciones concretas con elevada prevalencia de los tradicionales factores de riesgo para EHGNA (10). En la actualidad, la obesidad se ha convertido en una pandemia, siendo la prevalencia en España del 22-25% (11,12). En este sentido, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) defiende la necesidad de declarar la obesidad como una enfermedad en países europeos con elevadas tasas de sobrepeso y obesidad, entre ellos, España. En un estudio epidemiológico realizado en una importante muestra representativa de la población laboral (23.729 trabajadores) se evidenció una prevalencia de sobrepeso del 38,6% y de obesidad del 18,4% (13). Debido a la asociación entre obesidad y EHGNA, se ha evidenciado que la prevalencia de EHGNA en población adulta con obesidad asciende al 59,3% (14).

Respecto al síndrome metabólico, los estudios realizados más recientemente en España determinaron que su prevalencia supera el 30% en la población adulta, con especial predominancia en hombres mayores de 55 años y mujeres mayores de 65 años (15). Esta prevalencia aumenta hasta el 50% cuando se estudian pacientes con elevado riesgo cardiovascular, específicamente aquellos con un diagnóstico establecido de enfermedad coronaria (16). Asimismo, se ha evidenciado como la presencia de síndrome metabólico se asocia con mayor probabilidad a EHGNA, especialmente en mujeres (17-20). Siendo la prevalencia de EHGNA entre los pacientes con síndrome metabólico del 43-53,6% (4,20,21), y llegando incluso al 87% en el estudio epidemiológico CODIMET (17). Por esta

razón numerosos autores consideran que la EHGNA es el componente hepático del síndrome metabólico (22).

Dentro de los componentes del síndrome metabólico hay que resaltar la relación entre la EHGNA y la diabetes mellitus tipo 2 por su importancia clínica y pronóstica. En España se ha observado una prevalencia de EHGNA entre 28-55% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (20). Se trata de uno de los factores de riesgo independientes más importantes para presentar EHGNA y desarrollar esteatohepatitis y fibrosis, incluso en fases preclínicas, con resistencia a la insulina como única alteración (4). En un estudio reciente en nuestro medio que comparaba las características clínicas e histopatológicas de pacientes con EHGNA con y sin diabetes mellitus tipo 2, muestra una prevalencia mayor de esteatohepatitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (72,2% vs. 48,6%), presentando una odds ratio de 4. Del mismo modo, la prevalencia de enfermedad avanzada representada por la fibrosis avanzada también es mayor en los pacientes diabetes mellitus tipo 2 (75% vs. 43%), con una odds ratio de 4,1 (23). Por lo tanto, la enfermedad muestra un curso más agresivo con inflamación y fibrosis, lo que lleva a desarrollar enfermedad hepática crónica, cirrosis y sus complicaciones. Por esta razón, las guías de práctica clínica tanto españolas como europeas, recomiendan cribado de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con EHGNA y de fibrosis hepática, así como realizar cribado de EHGNA en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (7,24).

La causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con EHGNA es la cardiovascular. Por lo que no es de extrañar que la EHGNA sea más prevalente entre los pacientes con hipertensión arterial (25). Tal y como se vio en el Sanlúcar *study*, llevado a cabo en población general, la prevalencia de EHGNA fue del 49,5% entre los pacientes con hipertensión arterial.

EPIDEMIOLOGÍA EN POBLACIONES ESPECIALES

Respecto las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, la psoriasis es una enfermedad crónica que frecuentemente se ha relacionado con el síndrome metabólico. Asimismo, existen varios estudios que examinan la relación entre la psoriasis y la EHGNA (26,27). Un estudio unicéntrico realizado en Valencia evidenció que hasta el 52% de los pacientes con psoriasis presentaban esteatosis

hepática en la ecografía abdominal y el 14% tenían fibrosis hepática moderada (27). Asimismo, los pacientes con hidradenitis supurativa presentan mayor prevalencia de EHGNA que la población general, independientemente de los factores de riesgo metabólicos. En una serie reciente de Cantabria, el 72,9% de los pacientes con hidradenitis supurativa tenían EHGNA (28). Además, en el análisis multivariado, la hidradenitis supurativa se asoció de forma independiente con la presencia de EHGNA (OR 7,75, intervalo de confianza 2,54-23,64; $p < 0,001$).

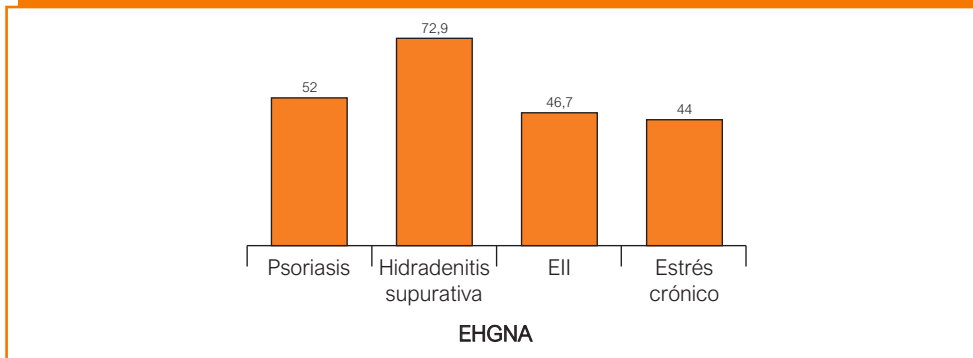
Recientemente, se ha presentado en el 45.º congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, un estudio transversal multicéntrico en el que se comparó una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; $n=835$) con una muestra aleatoria de población general (cohorte Ethon; $n=1.733$). En este estudio el diagnóstico de EHGNA se estableció mediante elastografía de transición y CAP, y se confirmó mediante biopsia hepática, evidenciando que la prevalencia de EHGNA era superior en la población con enfermedad inflamatoria intestinal respecto la población general (46,7% vs. 42,4%; $p=0,04$) (29).

La toma de medicación antipsicótica se asocia con mayor riesgo de desarrollar EHGNA, tal y como se evidenció en un estudio realizado de forma prospectiva en pacientes con esquizofrenia (30). En este estudio se evidenció que, a los 3 años, el 25,1% de estos pacientes presentaban EHGNA según criterios de *Fatty Liver Index* (FLI ≥ 60). En un estudio prospectivo a 10 años, llevado a cabo dentro del Programa Asistencial de Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) donde son referidos los pacientes en el primer episodio de psicosis, se evidenció mayor prevalencia de EHGNA evaluada mediante FLI, sin diferencias en los marcadores séricos de fibrosis (31). Cuando, en este estudio, se comparó estos pacientes con los pacientes de la cohorte Ethon, se evidenció mayor riesgo de fibrosis significativa entre los pacientes en tratamiento con antipsicóticos (OR 7,15, intervalo de confianza 1,87-27,33; $p=0,004$).

Por otro lado, el sueño inadecuado se ha asociado con malos resultados de salud, como son: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiometabólicas y mortalidad por todas las causas, así como con el riesgo y la progresión de la EHGNA (32).

Por último, el estrés crónico se ha asociado al síndrome metabólico. Por lo que un estudio descriptivo realizado en 1.838 trabajadores pertenecientes al colectivo de directivos en la Comunidad de Madrid, evidenció que estos pacientes presentaban una mayor prevalencia de EHGNA que la población general (44%) (33). Esta prevalencia era particularmente elevada en aquellos trabajadores con factores de riesgo metabólicos como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperglucemia, colesterol-HDL bajo y exceso de peso.

Figura 2: Prevalencia de EHGNA en poblaciones especiales.



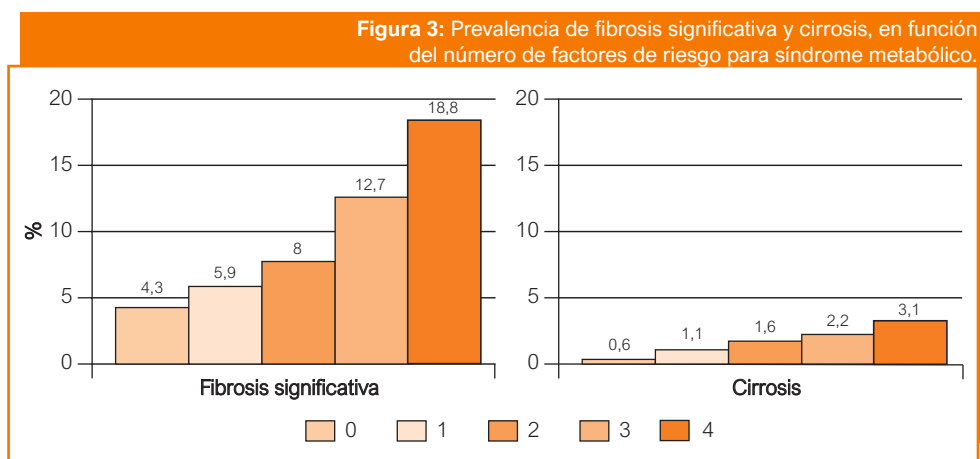
EHGNA Y FIBROSIS

Sólo una proporción relativamente pequeña de pacientes con EHGNA progresará a cirrosis hepática, siendo la fibrosis hepática el principal factor predictivo. Los estudios epidemiológicos que evalúan la prevalencia de EHGNA en población general se han basado en la evaluación de la grasa en el hígado habitualmente mediante ecografía abdominal, pero la información sobre la prevalencia de fibrosis en la población general es muy escasa.

Por otro lado, dado que estudios previos han demostrado que la elastografía de transición es un método valioso para detectar fibrosis hepática significativa en sujetos sin enfermedad hepática conocida, habitualmente este método diagnóstico es el utilizado para detectar fibrosis hepática en la población general. En el estudio de Caballería L y col. (34) en el que evaluaron a 3.014 individuos de la población general mediante elastografía de transición, evidenciaron una

prevalencia del 9% para el punto de corte de 6,8 KPa y 3,6% para el punto de corte de 9 Kpa. Según estudios previos, parece el síndrome metabólico es uno de los factores estrechamente relacionados con la presencia de fibrosis hepática (21,34,35). Tal y como se demuestra en un reciente estudio poblacional de gran tamaño, en el que la prevalencia de elasticidad hepática $> 9,2$ kPa entre sujetos sin factores de riesgo fue de solo 0,4%, en comparación con 5,4% en sujetos con factores de riesgo metabólico (34).

Otro estudio epidemiológico multicéntrico (realizado en Santander, Madrid y Valencia) de la cohorte Ethon (11.440 sujetos) evidenció que el 1,6% de la población presentaba valores de elasticidad hepática $> 12,6$ kPa (considerado como fibrosis avanzada), y de éstos, hasta el 41,1% presentaba valores de transaminasas en rango de la normalidad (36). En este estudio los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de fibrosis avanzada fueron: la edad, el sexo masculino y la presencia de síndrome metabólico. Asimismo, en un reciente estudio realizado en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid que incluía a 1.002 individuos, se evidenció una mayor prevalencia de fibrosis significativa ($> 9,2$ kPa) que la reportada en estudios previos, siendo del 1,8%, y de nuevo, el síndrome metabólico fue el único factor asociado de forma independiente con su presencia (37).



Fuente: Estudio de Llop, E. e Iruzubieta, P. y col. (36).

EHGNA Y MUERTE

En el estudio de Este y col. (9), en el que se evaluaba la carga por enfermedad de la EHGNA en 8 países (China, Francia, Alemania, Italia, Japón, Reino Unido, Estados Unidos y España), se evidenciaba que nuestro país era el que presentaba menor prevalencia de muerte por causa hepática (4.530 muertes). Además, en este estudio se estima que un factor crítico que probablemente impulse el aumento de la mortalidad relacionada con EHGNA será el aumento de individuos con cirrosis hepática dentro de la creciente población con EHNA. Esto está relacionado tanto con el envejecimiento de la población, como con la progresión natural de la enfermedad.

EHGNA Y HEPATOCARCINOMA

El carcinoma hepatocelular es la sexta neoplasia más frecuente en el mundo, incluido nuestro medio. En la mayoría de los casos aparece sobre una enfermedad crónica hepática, la cirrosis hepática, considerándose el estadio final de esta enfermedad. De hecho, constituye la principal causa de muerte en los pacientes con cirrosis hepática, superando a complicaciones como las infecciones y la hemorragia digestiva (38).

En España, según datos de Globacan (disponible en <http://globocan.iarc.fr/>), la estimación de incidencia y mortalidad por hepatocarcinoma en el año 2018 es de 6.630 y 5.569, con una relación mortalidad/incidencia del 0,84, una de las más altas dentro de la patología neoplásica.

Hasta ahora las principales etiologías son las infecciones virales (VHC y VHB) y la cirrosis por alcohol. Pero los casos de hepatocarcinoma por esteatohepatitis están aumentando de forma exponencial en los últimos años.

En un estudio donde se comparan las características clínicas de carcinoma hepatocelular en España entre los periodos 2008-2009 y 2014-2015, los casos en pacientes con EHGNA han aumentado del 2% al 6%, por lo que se han triplicado en este corto periodo de tiempo. El resto de etiologías están en descenso, a excepción del consumo de alcohol, que también aumenta, el cual se relaciona en numerosas ocasiones con pacientes con síndrome metabólico y una esteatosis hepática de origen mixta (39).

Poniendo la vista en el futuro, un reciente estudio europeo, incluyendo a España, desarrolla un modelo dinámico de Markov estimando la progresión de los pacientes con EHNA a cirrosis avanzada y sus complicaciones, así como el desarrollo de hepatocarcinoma, entre 2016 y 2030. Centrándonos en nuestro país, el estudio estima que la prevalencia y la incidencia del hepatocarcinoma en pacientes con EHGNA aumenten alrededor del 40-50% en este periodo de tiempo (9).

Este aumento exponencial hace previsible que se convierta en un problema sanitario de primer nivel en nuestro medio, como ya lo es en otros países como Estados Unidos, Inglaterra y Holanda, donde alcanzan cifras de incidencia del 15-20% de hepatocarcinoma por EHGNA (40).

El diagnóstico precoz del hepatocarcinoma es crucial, dado que en estadios iniciales la supervivencia alcanza el 70% a los 5 años. Mientras que en estadios más avanzados la supervivencia cae en picado, difícilmente superando el año. Por todo ello existen programas de cribado con ecografía bianual en pacientes con cirrosis hepática.

Los pacientes con EHGNA son un caso particular. Como muestra el estudio comparativo descrito previamente, la proporción de pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis es estadísticamente mayor que en el resto de las etiologías (25,6% vs 10,8%) (39).

Esto ha provocado que las diferentes sociedades y comités de expertos se planteen ampliar el cribado a pacientes EHGNA con fibrosis avanzada sin cirrosis, centrando los esfuerzos en encontrar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de presentar hepatocarcinoma sin cirrosis que podrían beneficiarse de ese cribado (24).

Así pues, la evidencia científica existente sugiere que los pacientes con EHGNA mayores de 55 años que presentan elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y/o diabetes mellitus deberían ser catalogados como grupo de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma (41).

Probablemente el último factor descrito en este subgrupo de riesgo sea el más determinante. La prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con

hepatocarcinoma en nuestro medio es del 37%, 5 veces superior al de la población general española, situándose en un 6,9% (39). De hecho, la presencia de diabetes mellitus se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma (42).

A pesar de todos estos datos, aún no se considera coste-efectivo la realización de cribado en pacientes EHGNA sin cirrosis (7).

EHGNA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

El aumento progresivo de la prevalencia e incidencia de los pacientes con EHGNA y el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma provoca que se incremente la indicación de trasplante hepático por esta patología. En países como Estados Unidos se ha convertido en la indicación que más está creciendo desde 2002, siendo en la actualidad la segunda indicación en los registros de trasplante hepático. Esta tendencia se aprecia en todos los países desarrollados, incluido en España (38).

Otro factor que influye en este aumento de indicación de trasplante en pacientes con EHGNA es la ausencia de tratamiento efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad más allá de los cambios de hábitos de vida, terapia con éxito comprobado pero que lamentablemente se cumple en tan sólo el 15% de los pacientes (43).

Analizando los datos publicados por la Organización Nacional de Trasplante (ONT) (disponible en <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>), se aprecia que EHGNA es una etiología poco reconocida, no siendo una indicación que se recogiera y analizara de forma independiente hasta 2018. Se estima que muchos de los trasplantes catalogados como cirrosis y hepatocarcinoma son debidos a la progresión de la esteatohepatitis dado el incremento de los casos de cirrosis descompensada y cáncer hepatocelular secundarios a EHGNA en España. Un reciente estudio de registros europeo, representativo para nuestro medio, muestra un incremento de los trasplantes hepáticos por EHGNA desde el 1,2% en 2002 a 8,4% en 2016. A destacar que el 39% de estos trasplantes presentaba hepatocarcinoma (44).

Los pacientes con EHGNA en lista de trasplante hepático son de mayor edad, con un índice de masa corporal más alto, así como mayor prevalencia de diabetes mellitus y otras comorbilidades metabólicas. Además, presentan frecuentemente asociación con problemas renales crónicos, lo cual ha hecho aumentar también la indicación de doble trasplante hepato-renal. Todos estos factores pueden explicar que la inclusión en lista de estos pacientes se vea dificultada en muchos centros, e incluso sean la causa de sacar de lista a pacientes por eventos intercurrentes asociados a las comorbilidades (45).

El aumento de la prevalencia de la esteatosis en la población general también afecta a los potenciales donantes, dado que actualmente no se utilizan los injertos con esteatosis de $> 30\%$ por su mala tolerancia a la isquemia. Si mantenemos las mismas indicaciones, se estima que en 2030 el uso de los hígados de los donantes descienda drásticamente del 78% al 44%. Nuevos protocolos de uso, optimización y preservación de injertos con esteatosis se requieren para que el número de órganos disponibles no baje de forma drástica (45).

Los resultados a corto y largo plazo en cuanto a supervivencia del trasplante hepático en pacientes con EHGNA comparado con otras indicaciones son similares tras el ajuste de los factores de confusión. Por otro lado, estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en el post-trasplante, siendo la primera causa de morbi-mortalidad no relacionada con el injerto (46).

La recurrencia e incidencia de la enfermedad grasa hepática en los pacientes trasplantados también supone un problema sanitario de envergadura. Así pues, la tasa de aparición de esteatosis en pacientes trasplantados está entre 30-60% entre el 1º y el 5º año tras el trasplante. Aunque la mayoría de los casos son lesiones de poca gravedad, la recurrencia de la esteatohepatitis aparece en el 10-33% de ellos, y fibrosis avanzada en 5-10% (47).

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de EHGNA en la población general es difícil de determinar, y probablemente está infraestimada. En España, la prevalencia estimada es del 25,8%. Siendo mayor entre los pacientes obesos o con síndrome metabólico.
- Existe una estrecha relación entre la EHGNA y las enfermedades inmunomediadas.
- El síndrome metabólico es uno de los factores estrechamente relacionados con la presencia de fibrosis hepática.
- La presencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con EHGNA en España se ha triplicado en la última década. Esta tendencia hace previsible que se convierta en una de las principales causas de cáncer hígado en los próximos años.
- LA EHGNA es la segunda causa de trasplante hepático en países como Estados Unidos. En España, como en el resto de países europeos, los casos están aumentando cada año.

REFERENCIAS

1. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E., 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.
2. Armstrong, M.J.; Houlihan, D.D.; Newsome, P.N. "NAFLD is underrecognized in the primary care setting: UK experience". *Am J Gastroenterol* 2014; 109(9): 1500-1501.

3. Blais, P.; Husain, N.; Kramer, J.R.; Kowalkowski, M.; El-Serag, H.; Kanwal, F. "Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting". *Am J Gastroenterol* 2015; 110(1): 10-14.
4. Caballeria, L.; Pera, G.; Auladell, M.A., et al. "Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(1): 24-32.
5. Brea, A.; Puzo, J. "Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk". *Int J Cardiol* 2013; 167(4): 1109-1117.
6. Cobo Martin, M.; Fernández Gil, P.; Crespo, J. "Treatment of fatty liver disease". *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(4): 229-238.
7. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease". *Journal of hepatology.* 2016; 64(6): 1388-1402.
8. Caballeria, J.; Caballeria, L. "Nonalcoholic steatohepatitis and diabetes". *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):377-379.
9. Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T., et al. "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030". *Journal of hepatology.* 2018; 69(4): 896-904.
10. Augustin, S.; Graupera, I.; Caballeria, J. en nombre del grupo de trabajo sobre de la Societat Catalana de D. "Non-alcoholic fatty liver disease: A poorly known pandemic". *Med Clin (Barc).* 2017; 149(12): 542-548.
11. Collaborators GBDO, Afshin, A.; Forouzanfar, M.H., et al. "Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years". *N Engl J Med.* 2017; 377(1): 13-27.
12. Ortega Anta, R.M.; Lopez-Solaber, A.M.; Perez-Farinos, N. "Associated factors of obesity in Spanish representative samples". *Nutr Hosp.* 2013; 28 Suppl 5: 56-62.

13. Ramon-Arbues, E.; Martínez-Abadía, B.; Gracia-Tabuenca, T., et al. "Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: a cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain". *Nutr Hosp*. 2019; 36(1): 51-59.
14. Aller, R.; Burgueno Gomez, B.; Siguenza, R., et al. "Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Rev Esp Enferm Dig*. 2019; 111(4): 256-263.
15. Fernández-Berges, D.; Cabrera de León, A.; Sanz, H., et al. "Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study". *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65(3): 241-248.
16. Jover, A.; Corbella, E.; Muñoz, A., et al. "Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with acute coronary syndrome". *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(7): 579-586.
17. Torres do Rego, A.; Pérez de Isla, L.; Saltijeral Cerezo, A.; Vitale, G.; Izarra, A.; Álvarez-Sala Walther, L.A. "Cholesterol control according to the presence of metabolic syndrome in coronary and diabetic patients. Relationship with non-alcoholic fatty liver disease". *Eur J Intern Med*. 2014; 25(5): 438-443.
18. Caballeria, L.; Auladell, M.A.; Toran, P., et al. "Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study". *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 44.
19. Serra-Burriel, M.; Graupera, I.; Toran, P., et al. "Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia". *Journal of hepatology*. 2019; 71(6): 1141-1151.
20. Caballeria, L.; Pera, G.; Rodríguez, L., et al. "Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used". *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(9): 1007-1011.
21. Fabrellas, N.; Hernández, R.; Graupera, I., et al. "Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study". *PLoS One*. 2018; 13(9): e0200656.

22. Rector, R.S.; Thyfault, J.P.; Wei, Y.; Ibdah, J.A. "Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update". *World J Gastroenterol.* 2008; 14(2): 185-192.
23. Aller de la Fuente, R.; Mora Cuadrado, N.; Tafur, C., et al. "Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes". *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(6): 354-360.
24. Aller, R.; Fernández-Rodríguez, C.; Lo Iacono, O., et al. "Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline". *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(5): 328-349.
25. López-Suárez, A.; Guerrero, J.M.; Elvira-González, J.; Beltrán-Robles, M.; Canas-Hormigo, F.; Bascunana-Quirell, A. "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.
26. Gisondi, P.; Barba, E.; Girolomoni, G. "Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(2): 282-287.
27. Magdaleno-Tapiál, J.; Valenzuela-Onate, C.; Ortiz-Salvador, J.M., et al. "Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate-severe psoriasis: A cross-sectional cohort study". *Australas J Dermatol.* 2019.
28. Duran-Vian, C.; Arias-Loste, M.T.; Hernández, J.L., et al. "High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(11): 2131-2136.
29. Arias-Loste, M.T.; Rodríguez-Duque, J.C.; Iruzubieta, P., et al. "Enfermedad hepática grasa como complicación de las enfermedades inflamatoria inmunomediadas: Prevalencia y factores de riesgo en enfermedad inflamatoria intestinal". Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 ((Espec Congr 1): 15-19).

30. Morlan-Coarasa, M.J.; Arias-Loste, M.T.; Ortiz-García de la Foz, V., et al. "Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study". *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(23-24): 3947-3952.
31. Coz, P.I.; Bourgon, J.V.Z.; Arias-Loste, M.T., et al. "Riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en pacientes con psicosis". 44º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol*. 2019; 42 (Espec. Congr. 1): 30-118.
32. Marin-Alejandr, B.A.; Abete, I.; Cantero, I., et al. "Association between Sleep Disturbances and Liver Status in Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease": A Comparison with Healthy Controls. *Nutrients*. 2019; 11(2).
33. Gelpi Méndez, J.A.; Castellanos Fillot, A.; Sainz Gutiérrez, J.C.; Quevedo Aguado, L.; Martín Barallat, J. "Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and associated risk factors among managers from the community of Madrid". *Arch Prev Riesgos Labor*. 2014; 17(2): 84-90.
34. Caballeria, L.; Pera, G.; Arteaga, I., et al. "High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study". *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(7): 1138-1145 e 1135.
35. Fabrellas, N.; Alemany, M.; Urquizu, M., et al. "Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy". *Nurs Res*. 2013; 62(6): 450-454.
36. Llop, E.; Iruzubieta, P.; Perelló, C., et al. "Transient elastography as a screening method for chronic liver disease in apparently healthy population. Results from de ETHON cohort". *Journal of hepatology*. 2018; 68: S634.
37. Coste, P.; Llop, E.; Perello, C.; et al. "Comparison of non-invasive fibrosis scores for prediction of increase liver stiffness in the general population with unknown liver disease: searching for the primary physician's best friend". *Hepatology*. 2019; 70 (number 1 (suppl)).

38. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes". *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84.
39. Rodríguez de Lope, C.; Reig, M.; Matilla, A., et al. "Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers". *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(2): 61-71.
40. Pocha, C.; Kolly, P.; Dufour, J.F. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: A Problem of Growing Magnitude". *Seminars in liver disease*. 2015; 35(3): 304-317.
41. Reig, M.; Gambato, M.; Man, N.K., et al. "Should Patients With NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC?". *Transplantation*. 2019; 103(1): 39-44.
42. Wang, P.; Kang, D.; Cao, W.; Wang, Y.; Liu, Z. "Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis". *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(2): 109-122.
43. Romero-Gómez, M.; Zelber-Sagi, S.; Trenell, M. "Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise". *Journal of hepatology*. 2017; 67(4): 829-846.
44. Haldar, D.; Kern, B.; Hodson, J., et al. "Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study". *Journal of hepatology*. 2019; 71(2): 313-322.
45. Pais, R.; Barritt, A.St.; Calmus, Y., et al. "NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges". *Journal of hepatology*. 2016; 65(6): 1245-1257.
46. Fussner, L.A.; Heimbach, J.K.; Fan, C., et al. "Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk". *Liver Transpl*. 2015; 21(7): 889-896.

47. Saeed, N.; Glass, L.; Sharma, P.; Shannon, C.; Sonnenday, C.J.; Tincopa, M.A. "Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis". *Transplantation*. 2019; 103(11): e345-e354.

3.

HISTORIA NATURAL Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

JAVIER CRESPO

PAULA IRUZUBIETA

MARÍA TERESA ARIAS-LOSTE

TATIANA FERNÁNDEZ-LANAS

LAURA RASINES

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

INTRODUCCIÓN

Desde hace décadas es conocida la potencial progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) a cirrosis y hepatocarcinoma (HCC), especialmente en pacientes con EHNA y fibrosis avanzada (1). Sin embargo, su progresión es menos predecible que en otras hepatopatías crónicas debido a su complejidad y etiología multifactorial. Factores como el síndrome metabólico

y sus componentes también juegan un papel clave en la progresión histológica de EHGNA, incluso factores genéticos y ambientales pueden también influir en la historia natural (2). Pero la importancia de la EHGNA en términos de morbi-mortalidad se extiende más allá de la afectación hepática, siendo la enfermedad cardiovascular y los cánceres extrahepáticos las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes (3,4). Por lo tanto, la EHGNA crea una considerable carga económica y de salud en todo el mundo y a menudo resulta en una mala calidad de vida (5).

Los mecanismos moleculares patogénicos implicados en el desarrollo y progresión de la EHGNA siguen sin conocerse por completo. A pesar de ello, está ampliamente aceptado que los eventos iniciales son dependientes del desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina (RI) a nivel hepático y del tejido adiposo (6). Además, varios factores, incluyendo el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la lipotoxicidad y la endotoxemia de origen intestinal, se han asociado con la progresión de la EHNA (7).

En este capítulo abordaremos el curso evolutivo de esta enfermedad hepática, y resumiremos los mecanismos patogénicos descritos implicados en el desarrollo y progresión de la EHGNA.

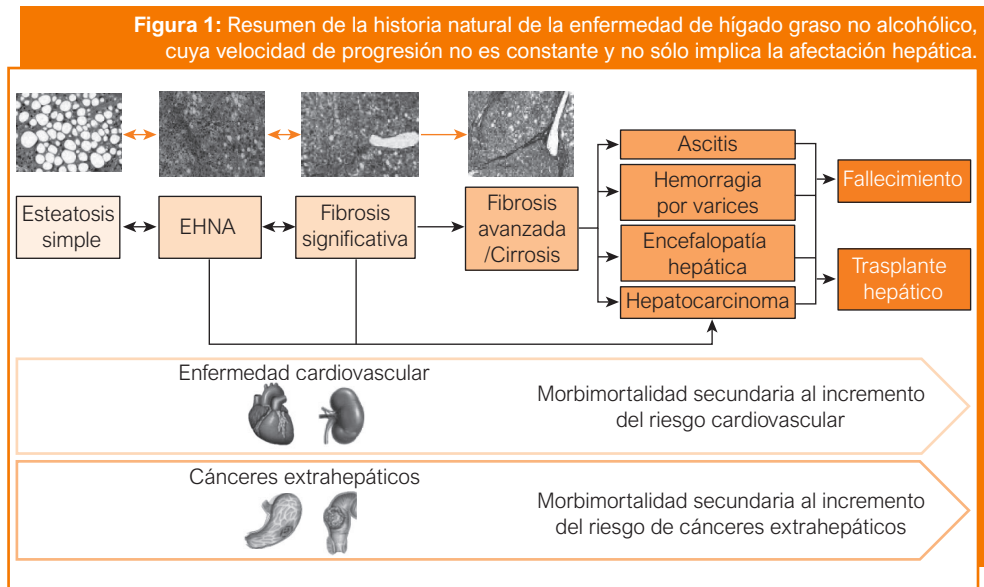
HISTORIA NATURAL

La prevalencia mundial estimada de EHGNA en adultos es del 20-30 % (8); sin embargo sólo una pequeña proporción progresa a cirrosis y desarrollan morbilidad de causa hepática. Diversos estudios que evalúan los factores asociados con la progresión de la enfermedad muestran que la fibrosis es el factor determinante más importante de la evolución clínica en EHNA (9-11). No obstante, por qué unos casos progresan a formas más graves y otros permanecen estables es objeto de estudio en la actualidad.

CURSO HISTOLÓGICO DE EHGNA

Del total de pacientes diagnosticados de EHGNA, se estima que en torno a un 10-20% presenta una histología hepática compatible con el diagnóstico de EHNA (12). Desde el punto de vista de la histología hepática, la EHGNA tiene un curso evolutivo lento. Mientras que la esteatosis simple es considerada

prácticamente como una entidad estática, los enfermos con EHNA son los que se encuentran en riesgo de progresar a formas más graves de hepatopatía. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que incluso la esteatosis e inflamación leve puede progresar a fibrosis y HCC (13-15) (figura 1). Un meta-análisis de 2015 determinó una media de progresión de un estadio de fibrosis en 14,3 años para pacientes con esteatosis simple, y de 7,1 años para pacientes con EHNA. No obstante, un subgrupo de pacientes, aproximadamente un 20%, con EHNA o esteatosis simple pueden progresar rápidamente desde una fibrosis ausente o mínima a una fibrosis avanzada en un promedio de seis años (14,15). Esto refleja la importancia de los factores metabólicos en estos pacientes como veremos más adelante.



En general, los estudios con biopsias hepáticas pareadas sugieren que un tercio de los pacientes con esteatosis simple y EHNA tendrán una fibrosis progresiva y el 20% tendrán alguna regresión sobre un seguimiento promedio entre 2,2 y 13,8 años. Esta regresión espontánea de la fibrosis, lo más probable es que se deba a la variabilidad de muestreo de las biopsias hepáticas y a cambios en el estilo de vida. McPherson et al. determinaron en 108 pacientes, con un seguimiento medio de 6,6 años, un 42% de progresión y un 18% de regresión (15).

Pero esta reversibilidad es mucho más frecuente en estadios iniciales de la hepatopatía (16).

Hasta ahora ningún estudio ha encontrado correlación entre el grado de inflamación lobulillar o balonización o el *NAFLD Activity Score* (NAS) y la progresión de la fibrosis (17). No ocurre lo mismo con la esteatosis, aunque su asociación con la progresión no se ha encontrado a un nivel histológico. Un estudio prospectivo reciente con 95 pacientes con EHGNA y sin fibrosis basalmente, encontró una asociación entre un mayor contenido de grasa hepática, medido por resonancia magnética (MRI-PDFF), y la progresión de la fibrosis en un periodo de tiempo medio de 1,75 años (18). Aunque este estudio necesita ser validado, nos transmite la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de una manera no invasiva y en etapas tempranas de la enfermedad.

Por el contrario, muchos son los estudios que destacan la importancia del grado de fibrosis en la predicción de la evolución de la EHNA (16,19). De hecho, la morbilidad y mortalidad de causa hepática sólo se incrementa significativamente a partir de un grado 2 de fibrosis (F2) y especialmente con cirrosis (20). Los datos agrupados de estudios de seguimiento a largo plazo (alrededor de 10 años) en pacientes con EHGNA y fibrosis avanzada demuestran una mortalidad del 16% con un 60% de las muertes relacionadas con una causa hepática, en comparación con los pacientes con EHGNA sin fibrosis avanzada donde la muertes de causa hepática son de aproximadamente el 9% (21). Sanyal et al (22) estudiaron la progresión de la enfermedad hepática en 475 pacientes con fibrosis en puentes (F3) o cirrosis compensada durante 2 años, y de este estudio surgió “la regla del 20%” (23). Un 22% de los pacientes con F3 en su biopsia basal progresaron a cirrosis, y el 19% de los pacientes con cirrosis presentaron un evento de descompensación hepática. Además, este estudio resalta la importancia de analizar la fibrogénesis, más que el grado de fibrosis, en la predicción del riesgo de progresión a cirrosis y descompensación. La cuantificación computarizada de colágeno y la tinción de α -actina de músculo liso (marcador de células estrelladas activas) predijeron este riesgo de progresión, no así el grado histológico de fibrosis. Por ello, marcadores séricos como el test ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), cuya fórmula contiene marcadores directos de fibrosis, se asociaron con un mayor riesgo de progresión a cirrosis. Esto refleja

la posibilidad de predecir el riesgo y monitorizar a los pacientes con EHGNA de una manera no invasiva.

Una vez que la cirrosis se ha desarrollado, el riesgo de desarrollar una complicación mayor de la hipertensión portal es del 17%, 23% y 52% al año, a los tres, y los 10 años, respectivamente (24). La supervivencia de los pacientes con cirrosis EHNA disminuye notablemente una vez que se produce la primera descompensación, con una supervivencia media de aproximadamente dos años (25). En cuanto a otra complicación de la cirrosis, el CHC, varios estudios recientes en pacientes con cirrosis por EHNA han demostrado una progresión a CHC en aproximadamente el 7% en 6,5 años (26,27). Pero hay que mencionar el incremento de casos publicados de CHC en pacientes con EHNA sin cirrosis, donde la magnitud del riesgo está por definir (28).

FACTORES PREDICTORES DE PROGRESIÓN

Ya hemos mencionado que uno de los factores más determinante de la progresión de la EHGNA y de la mortalidad es la fibrosis hepática; pero, más allá del nivel histológico, existen factores clínicos, ambientales y genéticos (Tabla 1) que pueden explicar esa progresión de la hepatopatía desde incluso una afectación leve (29). La compleja relación entre todos estos factores, lleva a considerar a EHGNA, no como una enfermedad sino como un síndrome; y para facilitar la estratificación de los pacientes, un grupo de expertos ha propuesto recientemente el cambio de nomenclatura de este complejo síndrome a *Metabolic dysfunction associated fatty liver disease* (MAFLD) (30).

La edad, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o síndrome metabólico (SdMet) son factores bien establecidos de riesgo de fibrosis avanzada en estudio transversales, pero no todos ellos se asocian en los estudios longitudinales. En el estudio antes mencionado de McPherson et al, observaron que la mayoría de los pacientes donde la fibrosis progresaba tenían o desarrollaron durante el seguimiento diabetes (15). Por el contrario, Singh et al en su revisión sistemática y meta-análisis, sólo demostraron como característica clínica la presencia basal de hipertensión arterial como factor de riesgo de progresión de la fibrosis, la diabetes o la edad no alcanzaron el nivel de significación estadística (16). A pesar de esto, la DM2 parece ser un importante impulsor de la carga de EHGNA y de la progresión de la enfermedad como así lo demuestran diversos estudios (4,31-34).

También es importante tener en cuenta que las complicaciones a largo plazo de los pacientes con EHGNA, como el desarrollo de CHC, la mortalidad hepática y la general parecen verse afectadas negativamente por la presencia de DM2 (35,36).

Tabla 1: Factores que se han relacionados con el riesgo de progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Factores clínicos	Factores genéticos	Factores ambientales
Resistencia a la insulina/DM2 Obesidad Hipertensión arterial Dislipemia Edad avanzada Climaterio SAHOS SOP Hipotiroidismo Hipopituitarismo	PNPLA3 (rs738409) TM6SF2 (rs58542926) Fenómenos epigenéticos	Dieta rica en fructosa Dieta rica en grasas Consumo de alcohol Déficit de vitamina D

DM2, diabetes mellitus tipo 2; SAHOS, síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño; SOP, síndrome ovario poliquístico.

La EHGNA es una complicación frecuente de la obesidad mórbida, pero su severidad es muy diferente de unos pacientes a otros. Una reciente investigación sugiere que estas diferencias están determinadas por la edad de inicio de la obesidad mórbida; si se inicia muy prematuramente, la grasa se deposita mayoritariamente en el tejido celular subcutáneo interviniéndose de cirugía bariátrica antes de que se produzca un daño hepático significativo. Por el contrario, un inicio tardío de la obesidad mórbida, hace que se almacene grasa especialmente a nivel visceral lo que explica que, en la cirugía bariátrica, realizada en edades más avanzadas, se aprecie mayor daño hepático; además, la exposición de los adipocitos hipertróficos subcutáneos a la lipólisis es mayor con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios que pudieran agravar el daño hepático (37). Otro factor que se asocia a la progresión de EHGNA en

la obesidad es la coexistencia de varios factores del síndrome metabólico; en este sentido, el grupo de trabajo español HEPAmet ha demostrado que los pacientes con obesidad y sin síndrome metabólico asociado tienen una evolución mucho más benigna que aquellos con síndrome metabólico asociado (38). Lo que sí está claro es que la disminución de peso se asocia a una mejoría de la fibrosis, del mismo modo que un buen control glucémico tiende a disminuir la progresión de la fibrosis (13-15). Más controvertido es la mejora de la histología de la EHNA con el tratamiento de la hipertensión arterial (16,39). En cuanto a los lípidos, es frecuente en los pacientes con EHGNA la presencia de dislipidemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia y dislipidemia aterogénica (40).

En sujetos delgados también puede aparecer la EHGNA, aunque estos individuos generalmente muestran un exceso de tejido adiposo abdominal desencadenante, probablemente, de la patología hepática (41). En estos sujetos se desconoce si la historia natural de la hepatopatía es similar a la presente en sujetos obesos puesto que factores como una grasa más disfuncional (diferencias en la diferenciación de adipocitos y recambio alterado de lípidos), un patrón diferente de microbiota intestinal y una predisposición genética se han relacionado con su fisiopatología (42). Factores, especialmente el de la microbiota intestinal, también relacionados con el desarrollo de EHGNA en la edad pediátrica (43).

Mención especial requiere el componente hereditario de susceptibilidad que se le ha implicado a la EHGNA. La evidencia de los estudios en gemelos, la agregación familiar y la diferente susceptibilidad étnica, junto con una clara variabilidad en el pronóstico, sugiere que la EHGNA presenta un componente heredable. Aunque docenas de genes con múltiples polimorfismos se han asociado a EHGNA, dos son los genes que con mayor firmeza se han validado en grandes cohortes independientes con estudios mecanicistas, patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3) y transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2). La presencia de los polimorfismos de un nucleótido (SNP-Single Nucleotide Polymorphism-) rs738409 y rs58542926 de los genes PNPLA3 y TM6SF2 respectivamente, se han asociado a un mayor riesgo de EHGNA, así como a una forma más severa de la enfermedad (44). Pero no sólo los cambios en la secuencia de ADN contribuyen al desarrollo y progresión de la EHGNA, sino que también modificadores epigenéticos como la metilación del DNA o

el RNA no codificante, es decir, factores heredable que regulan la expresión génica y el fenotipo celular en respuesta a señales ambientales, influyen en la progresión de la EHNA (45).

MORTALIDAD

Los pacientes con EHGNA tienen una supervivencia menor a la esperada en comparación con los sujetos de población general de la misma edad y sexo, siendo su principal causa de muerte la enfermedad cardiovascular (ECV), seguida de los cánceres extrahepáticos y, en tercer lugar, las complicaciones relacionadas a su hepatopatía (3,46).

La mortalidad por ECV es el doble en pacientes con EHGNA comparada con la población general (47). Este hecho no sólo se debe a la presencia de comorbilidades metabólicas, sino que diversos estudios transversales de base poblacional y meta-análisis han demostrado que la EHGNA es un factor independiente de disfunción endotelial, rigidez arterial y disfunción miocárdica; tres factores predictores de ECV (6,48,49). Y es que la EHNA se asocia con un incremento de citoquinas inflamatorias pro-aterogénicas, factores de hipercoagulabilidad y moléculas de adhesión que pueden explicar este riesgo (50). En línea a esto, se ha demostrado que la gravedad de la histología hepática puede estratificar el riesgo de mortalidad cardiovascular tal como muestran varios estudios donde la severidad de la EHGNA, tanto la EHNA como la fibrosis, se asoció con el riesgo cardiovascular independientemente de la presencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, RI y componentes del SdMet (51,52).

La segunda causa de muerte entre los pacientes con EHGNA es el cáncer, tanto gastrointestinales (colon, esófago, estómago, páncreas) como extra intestinales (riñón, mama), lo que hace sospechar que esta patología hepática pudiera promover el desarrollo de neoplasias. La asociación de RI/diabetes, obesidad y SdMet con aumento del riesgo de un gran número de cánceres está bien establecida. Estas tres características están estrechamente relacionadas con EHGNA, no obstante, varios estudios recientes indican que EHGNA puede ser un factor de riesgo añadido e independiente para los cánceres extrahepáticos, especialmente el cáncer colorrectal (CCR) (53-55). Este aumento del riesgo de CCR en EHGNA puede ser explicado por el aumento de insulina y citoquinas

proinflamatorias y la alteración del metabolismo de las adipocinas predominando la leptina frente a la adiponectina que existen en estos pacientes y que promueven la proliferación celular, inhibición de apoptosis y angiogénesis (56,57).

Las complicaciones hepáticas son la tercera causa de mortalidad en estos pacientes, superando a la enfermedad cardiovascular como principal causa de mortalidad sólo en pacientes con cirrosis por EHNA descompensada. En el caso de pacientes con cirrosis compensada, la mortalidad de causa hepática es menor en comparación con pacientes con cirrosis por otras causas. Sin embargo, una vez que se desarrolla una descompensación hepática, esta mortalidad parece ser la misma que para otras etiologías de cirrosis (26). Por otro lado, cuando se diagnostica a estos pacientes con cirrosis por EHNA de CHC, su supervivencia está acortada con respecto a sus homólogos de hepatitis virales (58). Esto puede deberse a que los pacientes con cirrosis por EHNA son más mayores y tienen tumores de mayor tamaño dada la menor probabilidades de ser diagnosticados durante el seguimiento en comparación con los pacientes más delgados con hepatitis virales.

PATOGENIA

Aunque los mecanismos que conducen al desarrollo y progresión de la EHGNA no son completamente conocidos, está ampliamente aceptado que los eventos iniciales son dependientes del desarrollo de obesidad y RI a nivel hepático y del tejido adiposo (TA) (6). Actualmente, la teoría patogénica de la EHNA más ampliamente aceptada es la conocida como de “impactos múltiples paralelos”, que postula que múltiples noxas inciden sobre el hígado de manera paralela causando la inflamación y daño hepatocelular. Estas noxas incluirían diferentes mediadores procedentes fundamentalmente de dos lugares: el intestino y el TA (59). A continuación, resumimos los mecanismos patogénicos más relevantes en EHGNA.

DESARROLLO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

El sello distintivo de la EHGNA es la acumulación de ácidos grasos (AGs), especialmente triglicéridos, en el citoplasma de los hepatocitos, lo que surge de un desequilibrio entre la adquisición de lípidos y su eliminación (7).

La acumulación de lípidos depende de la disponibilidad de AGs libres en el hepatocito, que procede de tres fuentes principales:

- a) Lipólisis del TA: Fuente de AGs mayoritaria. Cuando la capacidad de almacenamiento del TA se sobrepasa, situación frecuente en la obesidad, se produce un aumento en la movilización de AGs libres. Esta situación se puede ver agravada en los casos de RI, pues la insulina se encargada de inhibir la lipólisis en el adipocito (60).
- b) Lipogénesis de novo intrahepatocitaria: Fuente de donde derivan aproximadamente una cuarta parte de los AGs acumulados. Recientemente se ha demostrado que los fenómenos de lipogénesis están aumentados de manera significativa en los pacientes con EHGNA, lo que probablemente responde a un fenómeno derivado del hiperinsulinismo (61). Además, la composición de la dieta puede afectar a esta lipogénesis, la cual se incrementa no sólo ante un mayor aporte de carbohidratos, sustratos de este proceso anabólico, sino también ante determinados tipos de carbohidratos como los carbohidratos simples, fácilmente convertidos a AGs, o la fructosa, un potente inductor de la lipogénesis de novo (62).
- c) Dieta: Un 15% de los AGs proceden directamente de la dieta, y por lo tanto se ven incrementados en dietas en las que más del 30% del aporte calórico sea en forma de grasas (63).

Una vez en el hepatocito, los AGs libres pueden seguir dos rutas diferentes:

- a) Oxidación mitocondrial: En condiciones normales, los AGs se oxidan, principalmente en la mitocondria, a dióxido de carbono y agua para producir ATP y reducir el contenido de lípidos en el hígado. Una disminución en la actividad de este proceso puede conllevar al acúmulo de lípidos. Varios estudios han demostrado que el consumo excesivo de fructosa, ampliamente utilizada como edulcorante artificial en multitud de refrescos, inhibe la β -oxidación de los ácidos grasos (64,65), considerándose éste otro mecanismo por el que dicho carbohidrato conduce a esteatosis hepática. Por otro lado, durante este proceso también se forman especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* -ROS-), cuya concentración es mínima en condiciones normales y pueden ser

contrarrestrados por los sistemas antioxidantes; pero ante la sobrecarga de AGs, esta formación de ROS aumenta lo que puede conllevar a la progresión a EHNA (66).

- b) Acoplamiento y eliminación como lipoproteínas de baja densidad (VLDL): El ensamblaje y la secreción de triglicéridos se produce a través de la síntesis de VLDL en el retículo endoplasmático rugoso (RES) hepático. La insulina disminuye la síntesis y estabilidad de la apolipoproteína B, lo que explica que, en situaciones de hiperinsulinismo, la eliminación de ácidos grasos en forma de VLDL esté disminuida (67,68).

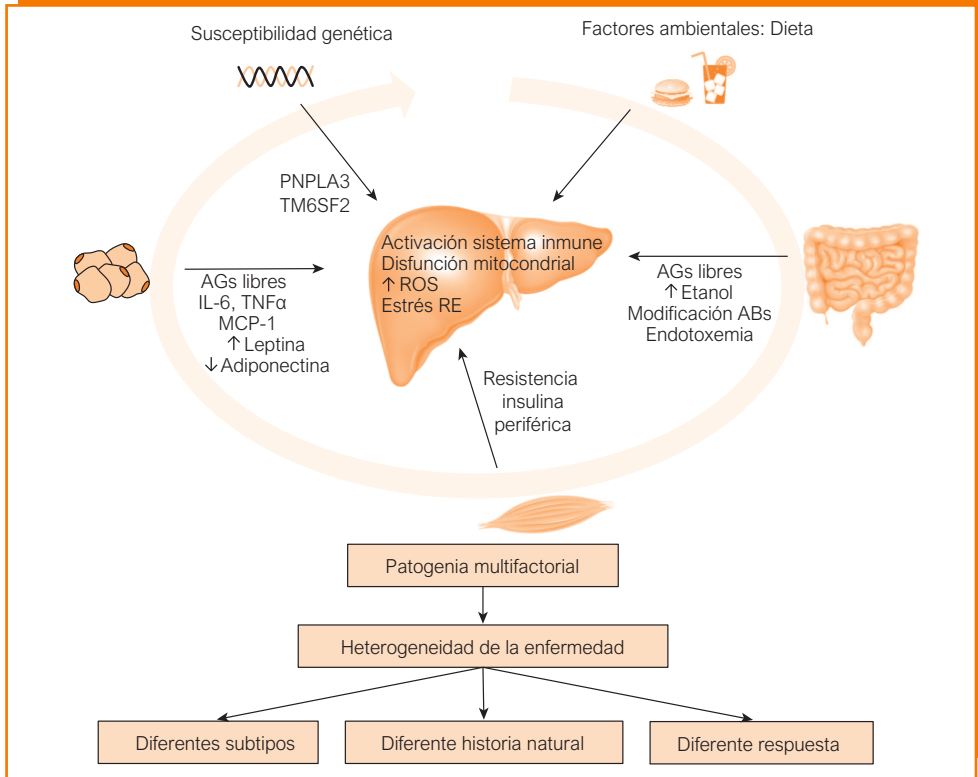
Por lo tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de hígado graso pueden responder no solo a un aumento en las diferentes fuentes de aporte de AGs libres en el hepatocito, sino también a una disminución en su oxidación mitocondrial o en su eliminación en forma de VLDL.

Tanto en el proceso de aporte de AGs en el hepatocito como en su disminución están implicados los ácidos biliares. Además de su clásico papel como detergentes facilitando la absorción de lípidos, los ácidos biliares también actúan como reguladores del metabolismo de lípidos, carbohidratos y de la respuesta inflamatoria gracias a su unión y activación de receptores hormonales nucleares, como el receptor X farnesoide (*Farnesoid X Receptor* -FXR-). La activación de FXR hepático regula negativamente la síntesis de ácidos biliares, la glucólisis y la lipogénesis, disminuyendo así el aporte y la síntesis de AGs libres (69). Además, induce la expresión de receptores alfa activados por proliferadores de peroxisomas (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha* -PPAR α -) que promueve la oxidación de AGs (70). Por tanto, modificaciones en los ácidos biliares impidiendo su absorción intestinal, consecuencia por ejemplo del efecto de la microbiota intestinal, favorecerá el depósito de grasa hepática.

DESARROLLO DE INFLAMACIÓN, DAÑO HEPATOCELULAR Y FIBROSIS

Las características patológicas de la EHNA incluyen la esteatosis, la inflamación y el daño hepatocelular acompañado o no de fibrosis. Se han descrito numerosos factores y mecanismos patogénicos implicados en la progresión de la enfermedad hacia EHNA, como la lipotoxicidad, inflamación del TA, disbiosis intestinal, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, y estrés del retículo endoplásmico (Figura 2).

Figura 2: Resumen de los mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.



Abs, ácidos biliares; AGs, ácidos grasos; ROS, especies reactivas de oxígeno; RE, retículo endoplásmico; IL-6, interleucina 6; TNF α , factor de necrosis tumoral alfa; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1.

Lipotoxicidad

La inflamación hepática se desarrolla cuando la llegada de AGs al hígado supera los mecanismos fisiológicos adaptativos, lo que lleva a un aumento en la formación de ROS, que a su vez provoca daño a estructuras celulares, inducción de secreción y síntesis de citoquinas proinflamatorias y, finalmente, la disfunción hepatocelular en un proceso llamado lipotoxicidad (71). Pero esta lipotoxicidad, no sólo se puede producir por aumento de AGs, sino que algunos metabolitos lipídicos son capaces ellos mismos de activar vías intracelulares nocivas que conducen a la disfunción celular, lo que explica los casos de inflamación hepática previa al desarrollo de esteatosis (72). En este sentido, los triglicéridos, a pesar de representar la forma predominante de almacenamiento de grasa, han demostrado tener un efecto citoprotector, al contrario de otros

lípidos como el colesterol o los AGs libres que si presentan un efecto lipotóxico (73). Estos últimos conducen al daño hepático a través de la activación de vías de señalización en hepatocitos, células de Kupffer, y en células hepáticas estrelladas. La activación de células de Kupffer y células hepáticas estrelladas va a promover la inflamación y fibrogénesis; y a nivel del hepatocito se va a producir daño mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, y finalmente la muerte celular (74).

Mediadores de daño hepático originados en el tejido adiposo

El TA constituye un órgano de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos y un órgano endocrino involucrado en la secreción de hormona, citocinas y quimiocinas, llamadas adipocinas. La obesidad frecuentemente produce la disfunción de este TA, la cual desempeña un papel fundamental en el desarrollo de trastornos metabólicos, como la RI y EHNA (75).

La expansión del TA, fundamentalmente el visceral, promueve un estado proinflamatorio crónico de bajo grado en este tejido que responde a varios mecanismos fisiopatológicos, entre los que destacan la hipoxia y el estrés oxidativo (76), y que conllevan la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, entre ellas la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) (77). Las citocinas TNF- α e IL-6 inducen ambas un estado de RI en los adipocitos que estimula la lipólisis de triglicéridos y la liberación de AGs libres a la circulación; y MCP-1 atrae macrófagos al TA resultando en una mayor producción local de citocinas que perpetúa la inflamación (78). Por otra parte, en el paciente obeso se produce, además del estado inflamatorio descrito, una desregulación en la liberación de hormonas. Así, se produce una disminución en adipocinas con un efecto fundamentalmente antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina, como la adiponectina, mientras que se produce un aumento en la secreción de leptina directamente proporcional a la expansión del TA (79). La leptina desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica a través, en parte, de su interacción con diferentes elementos tanto de la inmunidad innata como adaptativa, además de ejercer un efecto anorexizante (80). Sin embargo, en el paciente obeso los niveles permanentemente elevados de la leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del sistema nervioso central, perdiéndose este efecto sobre el apetito (81). La liberación tanto de las citoquinas

proinflamatorias como de las adipocinas a la circulación general tendrá, entre otros, como órgano diana el hígado. De hecho, las células de Kupffer y las hepáticas estrelladas presentan receptores para la leptina, cuya unión activa dichas células conduciendo a la inflamación y fibrosis (82). Al contrario de lo que sucede con la adiponectina, cuyos niveles plasmáticos se han observado disminuidos en pacientes con DM2 y EHGNA, que ejerce un efecto antiinflamatorio y antifibrótico al inhibir vías intracelulares proinflamatorias y reducir la expresión de genes profibrogénicos en las células hepáticas estrelladas (83,84).

Mediadores de daño hepático de origen intestinal

El hígado está estrechamente relacionado con el tubo digestivo gracias al sistema portal, considerándose la primera línea de defensa para las toxinas derivadas de la microbiota intestinal. La microbiota intestinal comprende un amplio espectro de microorganismos (principalmente bacterias) que desempeñan un papel fundamental en múltiples funciones homeostáticas y fisiológicas, incluido el metabolismo energético y el funcionamiento inmunológico. Esto explica que cambios en su composición y/o función, conocidos como disbiosis, se hayan relacionado con la obesidad, síndrome metabólico y EHGNA (85,86). De hecho, varios estudios prospectivos han identificado una firma específica derivada del microbioma fecal para detectar fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA (87,88).

Varios son los mecanismos descritos por los que la disbiosis intestinal puede promover el depósito de grasa hepática y desarrollar EHGNA y fibrosis (89), como el incremento en el rendimiento energético de los alimentos, la alteración del metabolismo de la colina de la dieta, la modificación química de los ácidos biliares a nivel intestinal, el aumento en la producción endógena de etanol por las bacterias, y su interacción con receptores del sistema inmune innato a nivel intestinal. Pero probablemente el mecanismo más relevante es el aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal y con ello la traslocación de diferentes productos o componentes bacterianos, lo que se conoce como endotoxemia (90). Estos productos bacterianos llegan al hígado donde son reconocidos por receptores específicos del sistema inmune innato, como los receptores tipo Toll (TLR) y tipo NOD (NLR), desencadenando respuestas proinflamatorias y profibrogénicas (91,92).

Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

El aporte excesivo de AGs libres al hígado conduce a una adaptación a nivel mitocondrial aumentando los procesos de beta-oxidación y, por tanto, generando un flujo excesivo de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial. Esto da como resultado una sobreproducción de ROS que puede exceder los mecanismos antioxidantes normales, lo que lleva al estrés oxidativo. El ROS se comportan como un agente oxidante muy potente, generando un daño indiscriminado a nivel de diversas estructuras celulares, incluyendo DNA, membranas lipídicas y proteínas (93). Entre las membranas lipídicas dañadas por ROS se encuentra la membrana mitocondrial, afectando a la cadena de transporte de electrones e incluso causando mutaciones en el DNA mitocondrial, lo que conduce a la disfunción de la mitocondria que agrava la sobreproducción de ROS. En pacientes con EHNA se han observado defectos mitocondriales ultraestructurales correlacionados con una disminución de la función mitocondrial (94). Por otro lado, el ROS es capaz de estimular la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias, y de activar vías pro-apoptóticas iniciando así la muerte celular programada, dando lugar a un fenómeno que se conoce como lipoapoptosis (95).

Estrés del retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico (RE) es un complejo sistema de membranas intracelular responsable del plegado y tráfico de una amplia gama de proteínas. En condiciones patológicas o estresantes, como un exceso de AGs libres, la función del RE se ve alterada, aumentando así las proteínas no plegadas. A este hecho se le conoce con el término de estrés del RE (96). Este tipo de estrés celular desencadena una respuesta adaptativa llamada respuesta a proteínas desplegadas (*Unfolded Protein Response* -UPR-), la cual está mediada por diferentes proteínas sensores de estrés encargadas de resolver el defecto en el plegamiento de las proteínas. Ante un estrés del RE persistente, la adaptación comienza a fallar y se produce la apoptosis, posiblemente mediado por perturbaciones en el calcio intracelular, formación de ROS y activación de vías intracelulares proinflamatorias y factores proapoptóticos (97). Diversos estudios en modelos animales de EHNA han demostrado la inducción de estrés del RE (98,99); y en humanos, se han observado grados variables de activación de UPR en biopsias hepáticas de pacientes con esteatosis simple y EHNA comparados con biopsias normales de pacientes con SdMet (100), así como una mayor

expresión génica en tejido hepático de marcadores de estrés del RE en pacientes con EHGNA (101).

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

EHGNA es actualmente la primera causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental y un problema de salud creciente dado el importante riesgo de mortalidad hepática y cardiometabólica que confiere. A pesar de presentar un curso generalmente benigno y evolutivamente lento desde un punto de vista hepático, el hígado graso puede progresar hacia formas más graves con desarrollo de inflamación, fibrosis, cirrosis, e incluso CHC. En esta progresión de la enfermedad influye notablemente la presencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Pero, además, su potencial morbimortalidad no sólo se limita al hígado, sino que va más allá, considerándose la EHGNA un mediador de enfermedades sistémicas. En su patogenia, en gran medida aún desconocida, se ha descrito una compleja interacción entre la dieta, medio ambiente, microbiota intestinal, sistema inmune y tejido graso y hepático, sin olvidar el componente de susceptibilidad genética. Dada esta complejidad en su patogenia, actualmente la EHGNA carece de un tratamiento establecido. Una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de EHGNA permitiría el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas específicas.

REFERENCIAS

1. Adams, L.A.; Sanderson, S.; Lindor, K.D.; Angulo, P. "The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies". *J Hepatol.* 2005 Jan; 42(1): 132-8.
2. Bedogni, G.; Miglioli, L.; Masutti, F.; Tiribelli, C.; Marchesini, G.; Bellentani, S. "Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study". *Hepatology.* 2005 Jul; 42(1): 44-52.

3. Ong, J.P.; Pitts, A.; Younossi, Z.M. "Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease". *J Hepatol.* 2008 Oct; 49(4): 608-12.
4. Stepanova, M.; Rafiq, N.; Makhlof, H.; Agrawal, R.; Kaur, I.; Younoszai, Z., et al. "Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)". *Dig Dis Sci.* 2013 Oct; 58(10): 3017-23.
5. Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T.; Bantel, H.; Bellentani, S.; Caballeria, J., et al. "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030". *J Hepatol.* 2018 Oct 1; 69(4): 896-904.
6. Anstee, Q.M.; Targher, G.; Day, C.P. "Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun; 10(6): 330-44.
7. Caligiuri, A.; Gentilini, A.; Marra, F. "Molecular Pathogenesis of NASH". *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 20;17(9).
8. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes". *Hepatology.* 2016 Jul; 64(1): 73-84.
9. Ekstedt, M.; Hagström, H.; Nasr, P.; Fredrikson, M.; Stål, P.; Kechagias, S., et al. "Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up". *Hepatology.* 2015 May; 61(5): 1547-54.
10. Hagström, H.; Nasr, P.; Ekstedt, M.; Hammar, U.; Stål, P.; Hultcrantz, R., et al. "Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD". *J Hepatol.* 2017 Dec 1; 67(6): 1265-73.
11. Dulai, P.S.; Singh, S.; Patel, J.; Soni, M.; Prokop, L.J.; Younossi, Z., et al. "Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis". *Hepatology.* 2017 May 1; 65(5): 1557-65.

12. Vernon, G.; Baranova, A.; Younossi, Z.M. "Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults". *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug; 34(3): 274-85.
13. Wong, V.W.S.; Wong, G.L.H.; Choi, P.C.L.; Chan, A.W.H.; Li, M.K.P.; Chan H.Y., et al. "Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years". *Gut.* 2010 Jul 1;59; (7): 969-74.
14. Pais, R.; Charlotte, F.; Fedchuk, L.; Bedossa, P.; Lebray, P.; Poynard, T., et al. "A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver". *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3): 550-6.
15. McPherson, S.; Hardy, T.; Henderson, E.; Burt, A.D.; Day, C.P.; Anstee, Q.M. "Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management". *J Hepatol.* 2015 May; 62(5): 1148-55.
16. Singh, S.; Allen, A.M.; Wang, Z.; Prokop, L.J.; Murad, M.H.; Loomba, R. "Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies". *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr; 13(4): 643-54.e1-9; quiz e39-40.
17. Ekstedt, M.; Nasr, P.; Kechagias, S. "Natural History of NAFLD/NASH". *Curr Hepatol Reports.* 2017 Dec; 16(4): 391-7.
18. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018 Aug 1; 155(2): 307-310.e2.
19. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Aug; 149(2): 389-97.e10.

20. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. Vol. 68, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 238-50.
21. Marengo A, Jouness RIK, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 313-24.
22. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019 Dec; 70(6): 1913-27.
23. Loomba R, Adams LA. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology*. 2019 Dec; 70(6): 1885-8.
24. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo Y-F, Salameh H, Wiesner RH. Evolving Frequency and Outcomes of Liver Transplantation Based on Etiology of Liver Disease. *Transplant J*. 2013 Mar 15; 95(5): 755-60.
25. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Surg*. 2012 Oct; 256(4): 624-33.
26. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic V a, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Apr; 43(4): 682-9.
27. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology*. 2011 Oct; 54(4): 1208-16.
28. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec; 10(12): 1342-1359.e2.

29. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 1;41(5):328-49.
30. Eslam M, Sanyal AJ, George J, an international consensus panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020 Feb 7; 0(0).
31. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent Predictors of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov; 7(11): 1224-1229.e2.
32. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008 Sep; 48(3): 792-8.
33. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes.[Erratum appears in *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):522]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(3): 262-5.
34. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun 1; 37(6): 1286-92.
35. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb; 7(2): 234-8.
36. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. Elsevier; 2012; p. 1384-91.
37. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, Oppert J-M, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut*. 2016 Nov 24; gutjnl-2016-312238.

38. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Dec; 48(11-12): 1260-1270.
39. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011 Jan; 140(1): 124-31.
40. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000 Oct; 45(10): 1929-34.
41. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. Vol. 46, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 85-95.
42. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis.* 2019; 39(1): 86-95.
43. MT A-L, PI, J C. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a more complex disease than in the adulthood? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Jul.
44. Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015 Aug; 35(3): 270-90.
45. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. Vol. 68, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 268-79.
46. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Jul; 129(1): 113-21.
47. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016 Sep 1; 65(3): 589-600.

48. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015 Sep; 62(3): 773-83.
49. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013 Oct; 230(2): 258-67.
50. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009 Nov; 50(5): 1403-11.
51. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30; 363(14): 1341-50.
52. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct; 44(4): 865-73.
53. Sørensen HT, Møllekjær L, Jepsen P, Thulstrup AM, Baron J, Olsen JH, et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Apr; 36(4): 356-9.
54. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med*. 2011 Jul; 270(1): 41-9.
55. Lin X-F, Shi K-Q, You J, Liu W-Y, Luo Y-W, Wu F-L, et al. Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. *Mol Biol Rep*. 2014 May 22; 41(5): 2989-97.
56. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park D II, Sohn C II, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar; 25(3): 562-7.

57. Kim S, Keku TO, Martin C, Galanko J, Woosley JT, Schroeder JC, et al. Circulating Levels of Inflammatory Cytokines and Risk of Colorectal Adenomas. *Cancer Res.* 2008 Jan 1; 68(1): 323-8.
58. Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
59. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010 Nov; 52(5): 1836-46.
60. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005 May; 115(5): 1139-42.
61. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014 Mar; 146(3): 726-35.
62. Lecoultre V, Egli L, Carrel G, Theytaz F, Kreis R, Schneiter P, et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intra-hepatic lipids in healthy humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Apr; 21(4): 782-5.
63. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005 May; 115(5): 1343-51.
64. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008 Jun; 48(6): 993-9.
65. O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, Sherriff JL, Ayonrinde OT, Olynyk JK, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 May; 58(5): 624-31.

- 66.** Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010 Aug; 52(2): 774-88.
- 67.** Brown AM, Gibbons GF. Insulin inhibits the maturation phase of VLDL assembly via a phosphoinositide 3-kinase-mediated event. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Oct; 21(10): 1656-61.
- 68.** Qin B, Anderson RA, Adeli K. Tumor necrosis factor-alpha directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 May; 294(5): G1120-9.
- 69.** Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009 Jan; 89(1): 147-91.
- 70.** Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart J-C, Staels B. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol*. 2003 Feb; 17(2): 259-72.
- 71.** Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. Vol. 1801, *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010; p. 299-310.
- 72.** Alkhouri N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; 3(4): 445-51.
- 73.** Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, Yeh MM, Ioannou G, Kuver R, et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2011 Oct; 141(4): 1393-403, 1403.e1-5.
- 74.** Arguello G, Balboa E, Arrese M, Zanlungo S. Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Sep; 1852(9): 1765-78.

75. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 15, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2014; p. 6184-223.
76. Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu Rev Nutr*. 2014; 34: 207-36.
77. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001 Dec; 34(6): 1158-63.
78. Tilg H. The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010; 28(1): 179-85.
79. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006 Sep; 131(3): 934-45.
80. Cayón A, Crespo J, Mayorga M, Guerra A, Pons-Romero F. Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF- β 1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2006 Nov; 26(9): 1065-71.
81. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Nov; 21(11): 643-51.
82. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Xu A, Srinivasan S, et al. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol*. 2005 Jun; 166(6): 1655-69.
83. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011 Mar; 60(3): 313-26.

84. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005 Jan; 54(1): 117-21.
85. Konrad D, Wueest S. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)*. 2014 Sep; 29(5): 304-13.
86. Nistal E, Sáenz de Miera LE, Ballesteros Pomar M, Sánchez-Campos S, García-Mediavilla MV, Álvarez-Cuenllas B, et al. An altered fecal microbiota profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with obesity. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2019; 111(4): 275-82.
87. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2017 May 2; 25(5): 1054-1062.e5.
88. Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, Bassirian S, Singh S, Faulkner C, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2019 Dec 1; 10(1).
89. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr; 19(4): 338-48.
90. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001 Feb; 48(2): 206-11.
91. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012 Feb 9; 482(7384): 179-85.
92. Arias-Loste MT, Iruzubieta P, Puente Á, Ramos D, Santa Cruz C, Estébanez Á, et al. Increased Expression Profile and Functionality of TLR6 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Hepatocytes of Morbidly Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 10; 17(11).

93. Koek GH, Liedorp PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta*. 2011 Jul 15; 412(15-16): 1297-305.
94. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of Hepatic Mitochondrial Function in Humans with Non-Alcoholic Fatty Liver Is Lost in Steatohepatitis. *Cell Metab*. 2015 May 1; 21(5): 739-46.
95. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep; 99(9): 1708-17.
96. Cao J, Dai D-L, Yao L, Yu H-H, Ning B, Zhang Q, et al. Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2012 May; 364(1-2): 115-29.
97. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Feb; 13(2): 89-102.
98. Yang L, Jhaveri R, Huang J, Qi Y, Diehl AM. Endoplasmic reticulum stress, hepatocyte CD1d and NKT cell abnormalities in murine fatty livers. *Lab Invest*. 2007 Sep; 87(9): 927-37.
99. Rahman SM, Schroeder-Gloeckler JM, Janssen RC, Jiang H, Qadri I, Maclean KN, et al. CCAAT/enhancing binding protein beta deletion in mice attenuates inflammation, endoplasmic reticulum stress, and lipid accumulation in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007 May; 45(5): 1108-17.
100. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008 Feb; 134(2): 568-76.
101. Porteiro B, Fondevila MF, Delgado TC, Iglesias C, Imbernon M, Iruzubieta P, et al. Hepatic p63 regulates steatosis via IKK β /ER stress. *Nat Commun*. 2017 May 8;8.

4.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN DE LA EHGNA/EHNA

MANUEL ROMERO GÓMEZ

Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla

JAVIER CASTELL

Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Universidad de Sevilla, Sevilla

ECOGRAFÍA HEPÁTICA

La ecografía hepática es una técnica muy útil en la valoración del grado de infiltración grasa. Se estima que el hígado aparece hiperecogénico cuando la estosis afecta a más del 30% de los hepatocitos. No obstante, si mejoramos los criterios de evaluación e incluimos la borrosidad o falta de visibilidad de estructuras vasculares, vesícula biliar, diafragma y bordes del hígado, podríamos detectar esteatosis cuando esta afecta a más de un 12% de los hepatocitos. La esteatosis se observa como un incremento de la ecogenicidad hepática con ecos muy finos generando una apariencia de un hígado brillante en comparación con la ecogenicidad del parénquima renal. Es característica la atenuación del ultrasonido de forma que la transmisión ecográfica del ultrasonido se pierde a los 4 o 5 cm de profundidad, lo que impide la correcta valoración de los segmentos posteriores del parénquima. Así también, se puede observar la

pérdida de visibilidad de la interfase entre el hígado y los bordes (la cápsula), las estructuras vasculares (arteriales y venosas), la pared de la vesícula biliar y el diafragma.

Desde un punto de vista clínico la esteatosis hepática se puede clasificar en tres grados:

Grado 1: esteatosis leve. Se observa un aumento ligero de la ecogenicidad del parénquima hepático respecto a la cortical renal.

Grado 2: esteatosis moderada. Se caracteriza por un aumento moderado de la ecogenicidad hepática con respecto a la cortical renal, junto a borramiento parcial de las paredes de la vena porta y venas suprahepáticas, dificultad para la valoración del diafragma por la atenuación del ultrasonido.

Grado 3: esteatosis intensa. El hígado es intensamente brillante, hiperecogénico, con una pobre visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos junto a una marcada atenuación de los ultrasonidos que impide la visualización del diafragma.

El análisis de 3.111 ecografías digestivas consecutivas en un Servicio de Digestivo confirmó que el 12% presentaban datos de esteatosis hepática (n=373) de estas el 12% presentaban esteatosis grado 1 (n=45), el 63% esteatosis grado 2 (n=235) y el 25% esteatosis grado 3 (n=93) (2). En la cohorte HEPAmet de pacientes españoles biopsiados con esteatosis hepática metabólica se analizó la seguridad diagnóstica de la ecografía en el diagnóstico de infiltración grasa marcada o intensa. Se incluyeron 563 pacientes de los que presentaban esteatosis leve un 50%, moderada un 30% e intensa el 20% se demostró una correlación estadísticamente significativa, pero con escaso impacto clínico. Por tanto, la ecografía sigue siendo una técnica muy útil para la puesta en evidencia de una infiltración grasa hepática, en pacientes con una esteatosis menor del 12%-15% esta puede pasar desapercibida y es controvertida su utilidad para cuantificar el grado de infiltración hepática.

LA ELASTOGRAFÍA POR ULTRASONIDOS

La elastografía por onda de cizallamiento es una nueva opción en el diagnóstico del estadio de fibrosis mediante ultrasonidos. La elastografía por ultrasonidos permite cuantificar la fibrosis mediante la elastografía por onda de cizallamiento en un punto (pSWE) o en dos dimensiones (2D-SWE). Están basadas en imágenes generadas por el impulso de fuerzas de ondas acústicas (ARFI) y están disponibles en ecógrafos de alta gama convencionales. Estas técnicas tienen la ventaja de medir la elasticidad en una zona del hígado con control visual, tanto del área de interés como del punto de emisión de la onda. La elasticidad debe medirse dos cms por debajo de la cápsula hepática, consiguiendo que la capsula se visualice perpendicular al haz de ultrasonidos.

En la pSWE el impulso se genera en un punto con una onda acústica de baja duración que produce ondas de cizallamiento a través del tejido. Se mide la velocidad de la onda que es directamente proporcional a la rigidez del hígado. La seguridad diagnóstica de esta técnica (ARFI) es similar a la comunicada con la elastografía transitoria. El punto de corte para definir fibrosis avanzada y cirrosis se ha situado en 1,87 m/s con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de cirrosis.

La elastografía bidimensional por onda de cizallamiento (2D-SWE) genera un impulso en varios puntos dentro un área seleccionada. Los resultados son comparables a los obtenidos con la elastografía transitoria o con el ARFI con una seguridad diagnóstica para fibrosis avanzada del 89% y para cirrosis del 88%. El punto de corte para fibrosis avanzada se situaría entre 8,3 kPa-9,2 kPa y para el diagnóstico de cirrosis de 10,5 kPa-13,5 kPa.

La elastografía transitoria (Fibroscan®) cuenta con la posibilidad de medir la infiltración grasa hepática mediante el CAP (*Controlled Attenuated Parameter*) en dB/m. Esta medida se hace de forma paralela a la medición de la rigidez hepática en kPa. La seguridad diagnóstica del CAP, en un meta-análisis de datos (3) incluyendo 2735 pacientes biopsiados con hepatopatías de diferentes etiologías, demostró que un CAP > de 248 dB/m indicaría presencia de esteatosis hepática leve, CAP > 280 dB/m sería una esteatosis moderada y CAP > 300 dB/m sería una esteatosis hepática intensa. Se trata de una prueba útil y cómoda, fácil de realizar y con una buena reproducibilidad entre exploradores. En pacientes

con EHGNA, se recomienda sumar 10 dB/m para el diagnóstico de esteatosis hepática (grado S1) (4), dada la influencia intrínseca de la enfermedad. En un meta-análisis posterior (5), incluyendo 1297 pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa demostrada por biopsia, el CAP demostró una sensibilidad para detectar esteatosis del 87% con una especificidad del 91%. La seguridad diagnóstica mediante curva ROC descendió desde el diagnóstico de esteatosis (AUROC=0,96) a la detección de infiltración grasa moderada (AUROC=0,82) o esteatosis intensa (AUROC=0,70). La seguridad diagnóstica de CAP parece estar influida por el área geográfica, puntos de corte, edad e índice de masa corporal. Por último, Wan y Berzigotti comunicaron que en 15 estudios incluyendo 2671 pacientes con EHGNA demostrado por biopsia, el diagnóstico de esteatosis S1 mediante CAP se alcanzó con una seguridad diagnóstica media del 85% utilizando un umbral de 262 dB/m (6). Al igual que la ecografía, el CAP es muy útil para detectar esteatosis aunque su seguridad diagnóstica disminuye al intentar clasificar el grado de esteatosis.

Por otro lado, la elastografía transitoria aporta resultados sobre la rigidez hepática de gran valor en la toma de decisiones cuando se obtienen medidas de alta calidad. La aparición de sondas para pacientes con sobrepeso u obesidad, denominadas sondas XL y la medición del CAP han mejorado claramente el rendimiento diagnóstico. La obtención de al menos 10 medidas válidas, con un índice de éxito superior al 60% y un rango inter-cuartílico dividido la rigidez inferior al 30% permiten establecer la calidad de la medida. La medición de la rigidez hepática se ve influida por factores como la presencia de células inflamatorias como en la hepatitis aguda, por bilis en la colestasis o por sangre en el hígado de estasis o por la disfunción metabólica en el síndrome metabólico. El aumento de las cifras de transaminasas corre paralelo al aumento de los resultados de la elastografía transitoria, generando resultados falsos positivos. Por ello, se ha ideado el índice FAST que combina la cifra de AST en U/L, con los resultados del CAP en dB/m y de la rigidez en kPa (7). FAST mejora ligeramente el rendimiento de la ET por kPa en el diagnóstico de la fibrosis. Así también, la combinación de Hepamet Fibrosis Score con la elastografía transitoria mejora el rendimiento diagnóstico, de forma que se evitan los falsos positivos o negativos en los valores extremos (8). En pacientes con un Hepamet Fibrosis Score (HFS < 0,12) y un fibroscan < 8,8 kPa se descarta fibrosis con una alta seguridad diagnóstica (>95%). HFS en zona gris y fibroscan < 6,2 kPa también descarta de forma segura fibrosis. En el otro extremo un HFS > 0,47 y FS > 14,3 confirman

la presencia de fibrosis avanzada. Utilizando esta combinación podemos clasificar correctamente a casi dos tercios de los pacientes. La elastografía transitoria no solo permite evaluar la fibrosis de forma puntual, puede tener un alto rendimiento cuando se utiliza de manera secuencial. El cambio en la rigidez hepática entre las diferentes mediciones permite describir un patrón evolutivo que predice la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones hepáticas. En un estudio internacional liderado por Petta et al, se incluyeron 1039 pacientes con enfermedad hepática avanzada y compensada (cACLD) y se realizaron al menos dos estudios mediante fibroscan. Los pacientes con un incremento del 20% en la rigidez del hígado mostraron un mayor riesgo de progresión a carcinoma hepatocelular O.R. 1,79 (1,01-3,15) y desarrollo de complicaciones de la cirrosis O.R. 1,66 (1,05-2,63) junto a una mayor mortalidad global O.R.: 1,73 (1,11-2,69) y mortalidad específica de causa hepática O.R. 1,92 (1,10-3,35).

RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) permite detectar y cuantificar la esteatosis hepática, los depósitos de hierro y la fibrosis hepática (9).

CUANTIFICACIÓN DE GRASA HEPÁTICA MEDIANTE RM

La espectroscopia por RM (MRS) se considera la prueba de referencia de imagen para la cuantificación grasa. Mediante el conocimiento de las frecuencias de resonancia de los protones del agua y de la grasa, se pueden calcular sus concentraciones directamente de su señal espectral (10). La señal de la grasa (triglicéridos) tiene múltiples componentes, el dominante situado a una frecuencia de 420 Hz (1,46 ppm) en relación con el pico del agua en un campo de 3T. La MRS es una técnica precisa y reproducible para cuantificar la fracción de grasa hepática. Sin embargo, consume mucho tiempo de exploración, es compleja de realizar y de interpretar y no está disponible en la mayoría de los equipos de RM; por ello es una técnica usada sólo en estudios de investigación y no de uso clínico rutinario.

En práctica clínica se han desarrollado técnicas basadas en secuencias GRE (eco de gradiente) multieco (6-12 ecos) codificadas con desplazamiento

químico (MECSE) para cuantificar grasa hepática (PDFF) de forma precisa. Estas técnicas se basan en el desplazamiento químico de los protones ligados a agua o grasa. Deben ser corregidas para los principales factores de confusión (sesgo de T1, efecto de la relajación T2* y complejidad espectral de la grasa). Los protones ligados a la grasa tienen un tiempo de relajación T1 menor que los ligados al agua, lo que puede introducir un sesgo en la estimación de la fracción grasa si la adquisición es T1-w (potenciada en T1). Este sesgo T1 puede ser minimizado usando un ángulo de inclinación bajo ($< 10^\circ$) (11). El efecto de la relajación T2* entre diferentes ecos puede alterar la cuantificación de la grasa, especialmente si hay depósitos de hierro, pero incluso en hígados normales. El modelaje adecuado de la señal de los múltiples ecos permite estimar la relajación T2*, necesaria para corregir el efecto del T2* en la cuantificación PDFF. Dado que el valor T2* del hígado se relaciona con la concentración de hierro hepático, éste puede ser utilizado para cuantificación simultánea de los depósitos de hierro. La proporción de grasa hepática puede ser presentada en mapas paramétricos en color que representan la concentración y distribución de los depósitos en el parénquima. En el mercado están disponibles paquetes de software que permiten realizar estas mediciones de forma sencilla (IDEAL-IQ, GE; mDIXON Quant, Philips) (12). La resonancia magnética cuantifica la infiltración grasa como una proporción (fracción grasa) mientras que la biopsia cuantifica el porcentaje de hepatocitos con vacuolas grasas, por lo que el PDFF es más seguro y específico. Se considera diagnóstico de esteatosis hepática un resultado PDFF $> 5,6\%$ y se ha observado un incrementado riesgo de progresión de la fibrosis (OR: 6.7; 95% CI 1.01–44.1; $p=0.049$) cuando PDFF $> 15,7\%$.

CUANTIFICACIÓN DE LA SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA

El depósito de hierro en el hígado genera ruido durante el estudio y puede ser un factor de confusión, tanto en la cuantificación de la grasa (PDFF) como de la fibrosis (ERM). La concentración de hierro hepático se puede medir mediante los ratios de intensidad de señal o por relaxometría $R2^*/T2^*$. La concentración intrahepática de hierro (LIC) (mg Fe/g o micromoles Fe/g) pueden ser calculados a partir de los valores estimados de $R2^*/T2^*$, usando curvas calibradas que han sido validadas con biopsias hepáticas. Las secuencias comercialmente disponibles (IDEAL-IQ, mDIXON Quant) pueden ser usadas para estimar el valor $R2^*/T2^*$ simultáneamente con la fracción de grasa hepática (13).

CUANTIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA CON MAPAS DE T1

El tiempo de relajación longitudinal T1 se ve alterado con el depósito progresivo de colágeno en el parénquima hepático, como puede ocurrir en la enfermedad hepática metabólica grasa. Con el depósito de colágeno y desarrollo de fibrosis los tiempos de relajación T1 se elevan de forma significativa. El valor T1 del tejido hepático también se puede ver afectado por factores de confusión como son el hierro, la inflamación y el edema. Para evitar este sesgo se han desarrollado mapas de T1 corregidos para el hierro mediante una secuencia con inversión recuperación (*shMOLLI*, *shortened modified Look-Locker inversion recovery*). El proceso de adquisición y análisis de la imagen se ha estandarizado, permitiendo la identificación de pacientes con esteatosis y fibrosis, independientemente de la etiología, de forma reproducible. Este método, aun no siendo un marcador específico de fibrosis, presenta una buena correlación con la histología en los pacientes con enfermedad crónica (14). Un ejemplo disponible comercialmente es la marca registrada *LiverMultiScan™* (LMS; *Perspectum Diagnostics*, Oxford, UK); en su protocolo miden múltiples parámetros de RM (T1, T2* y PDFF); utilizando la técnica “*shortened modified Look-Locker inversion recovery*” (*shMOLLI*) obtienen el valor T1 hepático corregido para el efecto confusor del hierro (su concentración es estimada a partir del valor T2* del hígado). El estudio mediante *Liver multiscan* (LMS) muestra una muy baja tasa de fallos de estudio (2%-5%). Las principales causas de fallo son la claustrofobia o factores relacionados con el paciente. La medición del T1 corregido por T2* permite calcular la fibrosis tanto a nivel basal como en el seguimiento.

CUANTIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ANÁLISIS ÓPTICO

La marca registrada *deMILI* (*Detection of metabolic liver injury*) utiliza un análisis óptico de las imágenes de RM para obtener el índice NASH-MRI (0-1) y *FibroMRI* (0-1) como medidas de EHNA y fibrosis hepática respectivamente. El estudio incluye tres secuencias, sin contraste IV: *single-shot fast spin echo T2-weighted* (SSFE-T2), *fast short time inversion recovery* (FAST-STIR), *2D fast-field-echo T1-weighted (gradient echo)* (2D-FFE-T1) (15). *DeMILI* permite calcular NASH-MRI para el diagnóstico de esteatohepatitis con un AUROC de 0.88 (punto de corte 0.5, Sensibilidad 0.87, Especificidad 0.74, valor predictivo positivo (VPP) 0.8, valor predictivo negativo (NPV) 0.82) en la cohorte

de estimación y AUROC de 0,83 con sensibilidad 0,87, especificidad 0,60, VPP 0,71, VPN: 0,81, siendo superior al rendimiento diagnóstico de la CK-18. Para el diagnóstico de fibrosis significativa (F0-F1 vs F2-F4) FibroMRI alcanzó un área bajo la curva de 0,94 (punto de corte 0.5, Se 0.81, Esp 0.85, VPP 0.77 y VPN 0.86) en la cohorte de estimación y AUROC de 0.85 (Se 0.77, Esp 0.80, VPP 0.67, and VPN 0.87) en la cohorte de validación siendo superior a los métodos no invasivos basados en determinaciones analíticas. DeMILI consiste en el análisis óptico de imágenes de RM adquiridas en diferentes máquinas de resonancia. En un grupo de 9 pacientes que se realizaron estudios en RM de Philips y de General Electric al mismo tiempo se comprobó una alta concordancia: se confirma fibrosis significativa en 3 de 3 y se descartó fibrosis significativa en 5 de 6 casos. Además, se diagnosticó esteatohepatitis de forma correcta en 4 de 5 casos y se excluyó en 3 de 4 pacientes en ambos estudios (15).

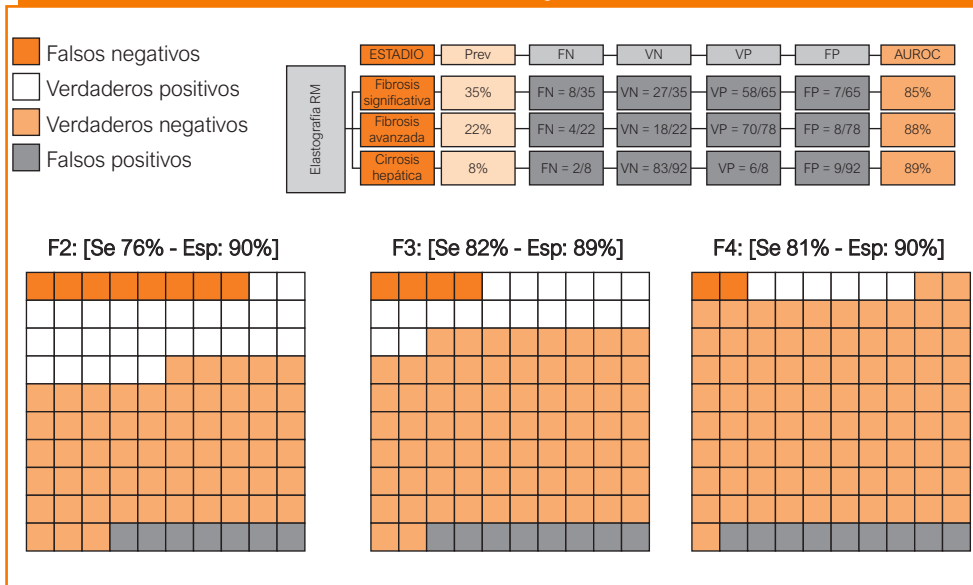
CUANTIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MRE)

La elastografía por resonancia magnética (RME) se basa en principios físicos similares a los de la elastografía ecográfica, permitiendo evaluar la rigidez hepática. La técnica puede ser implementada en los equipos de RM convencionales. Se necesita un generador acústico activo que produzca ondas pulsátiles a 60 Hz, un tubo de plástico que actúe como conductor pasivo para transmitir las ondas acústicas, y un dispositivo neumático pasivo que se coloca sobre el paciente, en proximidad al hígado, para transmitir mediante una membrana las ondas mecánicas. Durante los impulsos mecánicos se van adquiriendo las imágenes de RM mediante una secuencia "*Phase-Contrast*" con gradientes codificados para movimiento. Estas ondas son convertidas en mapas cuantitativos (elastogramas) de la rigidez del tejido (stiffness) medido en kPa, representando la propagación de las ondas de cizallamiento inducidas. La ERM fue aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para GE Healthcare (Clínica Mayo, 2009, EE.UU.), estando en la actualidad disponible para la mayoría de los equipos comerciales de RM. La rigidez hepática está relacionada directamente con el estadio de fibrosis, incrementándose con la severidad de la enfermedad. La MRE tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y estadificación de la fibrosis hepática siendo considerada como el mejor

método no invasivo para valorar la fibrosis hepática. Hay que considerar que, además de la fibrosis, la rigidez hepática también aumenta en la inflamación y en la congestión hepática. Está limitada cuando existe sobrecarga férrica severa concomitante. La elastografía por resonancia magnética tiene una baja tasa de fallos (4,3%) y una buena concordancia entre observadores (κ : 0,95). En un meta-análisis incluyendo 628 pacientes se confirmó una capacidad diagnóstica valorada mediante área bajo la curva, para la detección de fibrosis significativa ($>F2$) de 0,88 (95% CI 0.83-0.92), para fibrosis avanzada ($>F3$) 0.93 (0.90-0.97) y para cirrosis ($F4$) 0.92 (0.80-1.00). En un reciente metaanálisis fueron seleccionados 11 estudios de MRE ($n=1161$ pacientes, 42% hombres). Los resultados obtenidos para prevalencia, sensibilidad, especificidad y sROC de la MRE para cualquier grado de fibrosis ($\geq F1$, (umbrales de corte: 2.50-3.14 kPa) fueron 67%, 68,5%, 86,5% y 0,861; fibrosis significativa ($\geq F2$, (umbrales de corte: 2.86-4.14 kPa)) fueron 35%, 6,4%, 89,7% y 0,901; fibrosis avanzada ($\geq F3$, (umbrales de corte: 2.99-4.80 kPa) fueron 22%, 82,6%, 89,3% y 0,918; cirrosis ($\geq F4$, (umbrales de corte : 3.35-6.70 kPa)) fueron 7,6%, 80,8%, 90,3% y 0,896 ⁽¹⁶⁾ (Figura 1). A pesar de estos resultados alentadores, cada estudio individual informó sobre el mejor punto de corte derivado de sus datos y no existe una validación prospectiva suficiente de los cortes pre-especificados. Estas áreas deberán abordarse en futuros estudios antes de poder hacer recomendaciones claras sobre el uso de la RME en la práctica clínica. Otros métodos basados en resonancia magnética todavía no están bien establecidos y hasta ahora se han utilizado en pocas aplicaciones clínicas. De los tres métodos incluidos en esta revisión sistemática, LMS-cT1 y deMILI alcanzaron un buen rendimiento diagnóstico en la detección de cualquiera de los grupos de estadios de fibrosis o esteatohepatitis.

A pesar de estos avances, ninguno de estos biomarcadores ha sido sometido a una validación suficiente para obtener la aprobación reglamentaria para su uso en el contexto de ensayos clínicos. En la práctica clínica, las guías de la EASL para EHGNA no recomiendan ninguna de las técnicas de RM. Si bien las pautas de la AASLD ⁽¹⁷⁾ recomiendan el uso de la RME como una herramienta clínicamente útil para identificar la fibrosis avanzada, no ofrecen ninguna guía sobre qué umbral utilizar para este diagnóstico.

Figura 1: Seguridad diagnóstica de la elastografía por resonancia magnética en el diagnóstico de los diferentes estadios de fibrosis.



Podemos concluir que la RM tiene un papel protagonista en el manejo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), permite detectar y cuantificar grasa, hierro y rigidez hepática con gran precisión. Estos biomarcadores de imagen no invasivos son clave para el manejo de esta enfermedad. La RME además está demostrando una gran utilidad para el manejo de la enfermedad hepática metabólica.

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

La enfermedad hepática metabólica (EHmet) se caracteriza por haber sido definida por criterios de imagen tanto en la interpretación de la biopsia hepática como en las diferentes pruebas de radiodiagnóstico. La EHmet se define como la presencia de esteatosis que puede acompañarse de daño hepatocelular en la forma de degeneración balonzante de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio con o sin fibrosis. Se han descrito tres entidades patológicas la esteatosis simple, la esteatohepatitis y la fibrosis. La ecografía abdominal, y la resonancia magnética han sido las pruebas diagnósticas que más rendimiento han aportado. La tomografía computerizada, además de usar radiaciones ionizantes, no genera valor diagnóstico respecto a estas otras pruebas. Además, se han desarrollado diferentes herramientas que permiten evaluar la elasticidad hepática mediante ultrasonidos o por resonancia magnética, lo que ha permitido avanzar de manera notable en el desarrollo de biomarcadores de imagen. Por tanto, en el momento actual en nuestra práctica clínica contamos con el estudio ecográfico convencional, la elastografía por ultrasonidos (onda de cizallamiento, bidimensional o puntual), la elastografía transitoria, los estudios de resonancia magnética, incluyendo la fracción grasa por densidad protónica (PDFF) y la elastografía por resonancia magnética (1).

REFERENCIAS

1. Romero-Gómez M (ed) 2020. NAFLD and NASH. Biomarkers in Detection, Diagnosis and Monitoring. Springer Nature Switzerland AG. Geneve, Switzerland.
2. Duarte-Chang C, Carrillo-Ramos MJ, Valladolid-León JM, Carmona-Soria I, Pérez-Martínez J, Castro-Laria L, Benítez-Roldán A, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. *RAPD* 2013; 36: 401-413.

3. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030.
4. Romero-Gómez M, Cortez-Pinto H. Detecting liver fat from viscoelasticity: How good is CAP in clinical practice? The need for universal cut-offs. *J Hepatol* 2017; 66: 886-887.
5. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, Qiao L. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 51.
6. Wan T, Berzigotti A. Non-Invasive Assessment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Ultrasound and Transient Elastography. In NAFLD and NASH. In Romero-Gómez M (Ed). Springer Nature 2020.
7. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 362-373.
8. Ampuero J, Crespo J, Gallego-Durán R, Aller R, Benlloch S, Calleja JL et al. The combination of HEPAmet Fibrosis Score and transient elastography shows a high diagnostic accuracy predicting advanced fibrosis in NAFLD patients. *J Hepatol* 2019; Suppl 2; 122A.
9. Donato H, França M, Candelária I, Caseiro-Alves F. Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques. *Eur J Radiol* 2017; 93: 30-39.
10. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 729-749.
11. Liu CY, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T1 and noise. *Magn Reson Med* 2007; 58: 354-364.

12. Kang GH, Cruite I, Shiehorteza M, Wolfson T, Gamst AC, Hamilton G, et al. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 928-34.
13. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010;18:359-81.
14. Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM, Piechnik SK, Sarania N, et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 69-77.
15. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2016; 6: 31421.
16. Mozes FE, Selvaraj EA, Jayaswal ANA et al. Accuracy of magnetic resonance elastography and magnetic resonance imaging in diagnosing liver fibrosis and steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. WP5 LITMUS project 2020. (Submitted)
17. 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.

MEDICINA PERSONALIZADA EN EHGNA COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO

JESÚS M. RIVERA ESTEBAN

SALVADOR AGUSTÍN RECIO

Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la última década, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA o NAFLD en inglés) se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más común en los países occidentales, siendo actualmente la segunda causa de trasplante hepático en EEUU (1-5).

A pesar del gran impacto en salud pública que supone la EHGNA, a día de hoy no existe un tratamiento específico eficaz contra la enfermedad. Esto ha motivado el desarrollo de múltiples ensayos clínicos fase 2 y fase 3 con modestos resultados, probablemente debido a un enfoque generalista de la enfermedad, aplicando tratamientos de “amplio espectro” a una patología tremendamente compleja y variable.

El futuro de la EHGNA va ligado a una nueva concepción de la enfermedad, que se ha de interpretar como el resultado de un proceso multifactorial y heterogéneo, fruto de la interacción de factores genéticos, epigénéticos y moduladores que condicionan diferentes mecanismos fisiopatológicos y finalmente fenotipos variables de EHGNA.

Este nuevo enfoque de la enfermedad nos acerca a la medicina personalizada (o de precisión), la cual nos ofrece nuevos modelos y herramientas que nos ayudarán a caracterizar las variables de riesgo y moduladoras de enfermedad, estratificando mejor a nuestros pacientes, optimizar el manejo con terapias dirigidas, más eficaces y seguras y por último, proporcionar un seguimiento individualizado (6-9).

MEDICINA PERSONALIZADA

La medicina personalizada o de precisión nace como consecuencia de un cambio de paradigma en la concepción de la práctica médica. La constatación de que pacientes con una misma patología respondían de forma muy diferente a un mismo tratamiento está conduciendo progresivamente a un cambio de modelo, en el cual el individuo ha desplazado a la enfermedad como el eje central sobre el que gira la práctica clínica.

Aunque el concepto general de medicina personalizada es fácil de transmitir, la definición específica varía entre países, organizaciones y especialidades sin que se haya llegado a un consenso definitivo. Las principales agencias de salud pública internacionales se han aproximado de diversas maneras a la idea de medicina personalizada, cuya finalidad sería:

- Proporcionar el tratamiento adecuado al paciente adecuado a la dosis correcta en el momento preciso (UE).
- Escoger cada tratamiento según el perfil genético o ciertas características de las proteínas séricas o de superficie celular del paciente (FDA).
- Utilizar la información sobre los genes, proteínas y ambiente para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades (NIH).

La medicina de precisión se nutre de los avances en la tecnología -ómica (genómica, epigenómica, proteómica o metabolómica, entre otras) para identificar variables individuales, procesos de regulación o biomarcadores específicos que varían de unos individuos a otros.

Los objetivos y aplicabilidad clínica de estos avances científicos en la medicina personalizada se centrarían en:

- La estratificación de grupos de pacientes que comparten dichos biomarcadores según riesgo de enfermedad (definición de poblaciones susceptibles o diana).
- El desarrollo y uso dirigido de medicamentos en función de los mecanismos y vías de señalización que predominen en cada paciente.

En definitiva, la medicina personalizada aspira a recorrer el camino desde la identificación optimizada de aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de una determinada estrategia de tratamiento, hasta la aplicación individualizada de los recursos obtenidos dentro de un arsenal terapéutico creciente (desde la prescripción a la monitorización de respuesta al mismo), minimizando los efectos adversos y maximizando los efectos beneficiosos.

La medicina personalizada ha florecido de forma excelente en múltiples especialidades, llegando a convertirse incluso en práctica clínica habitual, siendo la oncohematología donde se ha desarrollado de forma más amplia y eficiente. El mejor ejemplo lo encontramos en el desarrollo de la inmunoterapia, basada en el uso de moléculas diana contra *checkpoints* específicos, como los anticuerpos anti-PD-1 y CTLA-4 en subpoblaciones especialmente sensibles identificadas mediante el uso de biomarcadores. Estas terapias se han administrado en neoplasias con una alta mortalidad y escasos tratamientos eficaces (como el melanoma maligno avanzado o la neoplasia de pulmón no célula pequeña) con excelentes resultados (9,10).

Aunque el concepto de medicina personalizada pueda resultar, de entrada, difícil de asociar con la hepatología, la realidad es que nuestro campo lleva años aplicando la medicina de precisión. El ejemplo paradigmático es el tratamiento del virus de la hepatitis C en la era previa a los antivirales de acción directa, en

la que era necesaria una consideración detallada e individualizada de aspectos propios del huésped (p. ej. polimorfismos del I128B), del virus (genotipo, carga viral) y del tratamiento (exposición previa y respuesta monitorizada al mismo), puesto que definían la actitud terapéutica a tomar en cada paciente.

Enfocándonos nuevamente en la EHGNA, nos encontramos con una enfermedad con una gran variabilidad y heterogeneidad, de la que no conocemos completamente el papel de los agentes involucrados y los mecanismos que la producen y además, sin tratamiento eficaz, incluida en un campo de estudio con experiencia en la aplicación de la medicina de precisión.

Se dan por tanto todos los requisitos necesarios para implementar la medicina personalizada a la EHGNA, brindándonos una excelente oportunidad de ampliar nuestro conocimiento sobre la enfermedad, afinar el diagnóstico de la misma gracias al desarrollo de biomarcadores, definir y estratificar poblaciones de riesgo y ampliar nuestro arsenal terapéutico para elegir la mejor opción para cada paciente en función de sus características individuales.

MEDICINA PERSONALIZADA EN EHGNA

Como hemos comentado previamente, la EHGNA es una enfermedad con un sustrato mórbido común muy concreto (obesidad, síndrome metabólico y condiciones asociadas), pero con una expresión clínica y evolución muy heterogénea.

Esta heterogeneidad clínica es consecuencia de la compleja interacción de un conjunto de variables genéticas (polimorfismos específicos de determinados genes), epigénéticas y ambientales (dieta, sedentarismo, comorbilidades metabólicas), modulados a su vez por otros factores (p. ej. microbiota intestinal), que globalmente ponen en marcha múltiples mecanismos fisiopatológicos (lipo-toxicidad, resistencia a la insulina, inflamación y fibrogénesis) que con el tiempo definen la expresión fenotípica de la EHGNA.

El perfil fenotípico más frecuente (80-90% de los pacientes) de EHGNA en la mayor parte del mundo es el de un paciente con un estilo de vida sedentario, patología metabólica (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o dislipemia) e incluso con comorbilidades cardiovasculares (9,10). Sin embargo,

en la práctica clínica no es infrecuente encontrar subgrupos de pacientes con otras características, como pacientes que no presentan un evidente síndrome metabólico pero asocian patología dermatológica (p. ej. psoriasis), endocrina (ovario poliquístico, hipotiroidismo) o defectos congénitos del metabolismo lipídico. Tampoco es inhabitual ver pacientes con peso normal de raza asiática o de ascendencia latinoamericana, las cuales parecen más predispuestas genéticamente a desarrollar EHGNA.

La historia natural de la enfermedad es tremendamente heterogénea entre individuos. Prueba de ello es que, a pesar de la gran prevalencia de pacientes con esteatosis, la gran mayoría nunca presentarán enfermedad hepática progresiva y sólo el 20-30% desarrollarán esteatohepatitis (EHNA) y eventualmente fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (CHC) (2,3). El hecho de que la mayoría de pacientes con esteatosis no desarrollan fibrosis representa uno de los fenómenos menos controvertidos y, al mismo tiempo, más intrigantes del campo de la EHGNA.

Respecto a la fibrosis hepática, sabemos que su presencia y progresión es uno de los principales determinantes de morbimortalidad y condiciona el pronóstico de los pacientes con EHGNA (10). También sabemos que la tasa y velocidad de progresión es muy variable y difícilmente predecible. Si bien la mayoría de pacientes que progresan lo hacen lentamente (un estadio de fibrosis cada 7 años) hay un 20% de pacientes que progresan rápidamente a fibrosis avanzada, llegando a desarrollar cirrosis hasta en un 10%.

Así pues, la existencia de diferentes fenotipos de enfermedad, con penetrancia y progresión variables pone de manifiesto una vez más la importancia de identificar los factores de riesgo y mecanismos secundarios a la presencia de los distintos determinantes de enfermedad, que condicionan la diferente expresión de la enfermedad entre pacientes.

La promesa de la medicina personalizada incorpora el uso combinado de información clínica y biomarcadores para poder estratificar adecuadamente a los diferentes subtipos de pacientes, identificando aquellos con más riesgo (p.ej. pacientes que desarrollan EHNA vs los que no presentan inflamación o fibrosadores rápidos vs lentos), lo que nos permitirá definir el seguimiento y ofrecer tratamientos individualizados más efectivos a fin de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

La EHGNA se puede considerar, en términos generales, la complicación hepática del síndrome metabólico. El gran aumento de la prevalencia de EHGNA en los últimos años se ha relacionado directamente con la epidemia de obesidad, diabetes mellitus y, en definitiva, síndrome metabólico que afecta al conjunto de la población mundial. La definición de síndrome metabólico es variable, pero típicamente engloba la presencia de obesidad (medida por circunferencia abdominal), hipertensión arterial, hiperglucemia/diabetes mellitus (DM) y dislipemia. Aunque es cierto que la EHGNA puede aparecer en un pequeño porcentaje en pacientes con peso normal, es también cuestionable que estos pacientes estén libres del resto de complicaciones metabólicas del síndrome metabólico. Así pues, las entidades relacionadas con el síndrome metabólico se pueden considerar, de manera individual o combinada, como el sustrato patogénico inicial y común en la práctica totalidad de pacientes con EHGNA.

La EHGNA, las comorbilidades de la esfera del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares son patologías muy relacionadas entre sí y que frecuentemente encontramos de forma concomitante en nuestros pacientes. Esto es debido, entre otros factores, a que comparten múltiples mecanismos fisiopatológicos, como la resistencia a la insulina. Ejemplos de esta estrecha relación son el hecho de que el síndrome metabólico sea el principal factor de riesgo para desarrollar EHGNA y eventos cardiovasculares o que el tratamiento de la patología metabólica concomitante en pacientes con EHGNA se haya asociado con mejoría analítica e histológica de la inflamación y fibrosis hepática, lo cual tiene un gran impacto en la morbimortalidad y el pronóstico a largo plazo de nuestros pacientes (11-14).

Desde la perspectiva de la aplicación de la medicina personalizada en EHGNA, la combinación y el peso relativo de estas comorbilidades, así como el tratamiento previo de las mismas serán factores determinantes que condicionarán la aproximación terapéutica a la enfermedad hepática idónea para cada individuo. Por ejemplo, se puede especular que, en un paciente con EHGNA, obeso y con una diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, el peso de factores metabólicos será determinante en la progresión de su enfermedad, y que el paciente

se beneficiará más de un tratamiento con perfil metabólico (p. ej. análogos de GLP-1, inhibidores de SGLT2) que de un fármaco con perfil antiinflamatorio/antifibrótico, que podría sin embargo podría ser útil en pacientes con menor carga metabólica pero mayor actividad inflamatoria sistémica, como pudieran ser aquellos pacientes con EHGNA asociados a patología dermatológica (p. ej. psoriasis o hidrosadenitis).

GENÉTICA

Existe cada vez más evidencia acerca de la importancia de la carga genética en el desarrollo de EHGNA. Estudios de asociación pangénomica (GWAS) han descubierto la preexistencia de polimorfismos en genes específicos, entre los que destacan PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) y TM6SF2 (*Transmembrane 6 superfamily member 2*), relacionados con el metabolismo de los lípidos hepáticos y con la aparición y progresión de EHGNA (15-18).

El gen mejor caracterizado y estudiado es el polimorfismo PNPLA3 rs738409, que confiere a los ácidos grasos una resistencia a la degradación hepática, lo que implica una acumulación y toxicidad de los mismos, con la consiguiente activación de la cascada inflamatoria y fibrótica (19-21).

El desarrollo genómico ha permitido estudiar con precisión las diferentes variantes alélicas del gen PNPLA, con resultados muy interesantes. El genotipo GG del gen PNPLA se ha asociado en diferentes estudios con una mayor susceptibilidad de presentar EHGNA, así como con un riesgo mayor de progresión y de desarrollar CHC respecto a las otras variantes genómicas (CG y CC).

Las variantes alélicas del gen PNPLA se han relacionado además con diversas tasas de respuesta de la enfermedad a diferentes tipos de tratamiento. Mientras que el genotipo GG se ha asociado con una mayor respuesta a tratamientos relacionados con la resistencia a la insulina y pérdida de peso (como cambios en el estilo de vida, cirugía bariátrica o fármacos IDDP-4), parece ser que los pacientes que presentan el genotipo CC responden mejor a tratamientos con un perfil lipídico, como los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y las estatinas (22,23).

Otro de los genes relacionados con la EHGNA es el TM6SF2, el cual está implicado en excreción del hepatocito de ácidos grasos a través de VLDL y LDL.

De entre las variantes alélicas de este polimorfismo destaca la variante EE, la cual se ha asociado a una menor afectación y progresión hepática a expensas de un aumento del riesgo cardiovascular secundario a una mayor cantidad de ácidos grasos y triglicéridos séricos circulantes (23-25). Como consecuencia de estos hallazgos, se ha planteado la provocativa hipótesis de que el TM6SF2 pudiera funcionar como un “interruptor” metabólico entre riesgo hepático y riesgo cardiovascular: polimorfismos que aumenten la excreción de ácidos grasos fuera del hígado protegerían al mismo del desarrollo y progresión de EHGNA a expensas de aumentar el riesgo cardiovascular, y aquellos polimorfismos que resulten en una disminución de dicha excreción resultarían en una protección contra eventos cardiovasculares a expensas de un mayor riesgo de EHGNA y sus complicaciones.

En resumen, el conocimiento de la genética implicada en la EHGNA, con la presencia de polimorfismos específicos que condicionan la historia natural de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, resultará fundamental para entender e intentar explicar la heterogeneidad clínica de la enfermedad, además de para estratificar adecuadamente subgrupos de riesgo a fin de ofrecerles tratamientos dirigidos, monitorizar la respuesta a los mismos y ajustar el seguimiento al riesgo de cada individuo. Por poner unos ejemplos, los pacientes afectados de la variante alélica GG del gen PNPLA, como consecuencia del elevado riesgo de progresión y CHC probablemente se beneficiarían de un seguimiento estrecho; por otra parte, los pacientes homocigotos EE para el gen TM6SF2, dado el aumento del riesgo cardiovascular, podrían considerarse tributarios de una valoración y seguimiento cardiovascular. Respecto al abordaje terapéutico, conocer el genotipo del polimorfismo PNPLA o TM6SF2 nos orientará a elegir el perfil de tratamiento que podría beneficiar en mayor medida al paciente.

Toda esta información genética podría utilizarse para individualizar la monitorización, las terapias y el seguimiento de nuestros pacientes, pero son necesarios a día de hoy más datos clínicos para conocer mejor la implicación patogénica de estas variantes genéticas en EHGNA y su potencial uso en medicina personalizada.

EPIGENÉTICA

La epigenética comprende aquellos mecanismos con base hereditaria pero modificables por factores externos que modulan la expresión del genoma sin alterar directamente la secuencia de ADN. La epigenética ejerce su efecto modulador sobre la secuencia génica a través de tres mecanismos principales:

- Modificación de los nucleótidos de ADN mediante la metilación de los mismos.
- Modificaciones pre y post transcripcional de histonas.
- Regulación del procesamiento y traducción del ARN a través de la unión específica con pequeñas moléculas de ARN no codificadoras (microARN).

La actuación de estos mecanismos epigenéticos condiciona diferentes expresiones fenotípicas de un mismo proceso o patología en base a la modulación que ejercen sobre el genoma. El hecho de que sean procesos modificables es muy relevante porque nos permite actuar sobre ellos y regular su sobreexpresión o supresión a nuestro criterio, siendo aquí donde toma protagonismo la medicina de precisión.

La epigenética de la EHGNA es un área en expansión que ha despertado un gran interés pero de la que lamentablemente no disponemos de una amplia evidencia científica a día de hoy. Lo que sí sabemos es que las modificaciones epigenéticas en la EHGNA se asocian con el metabolismo de los lípidos hepáticos, la resistencia a la insulina o el estrés celular secundario a la disfunción mitocondrial (27,28). Uno de los datos más relevantes que nos ha proporcionado el estudio de la epigenética en EHGNA es la capacidad de identificar en sangre (sin necesidad de biopsia hepática) la presencia de alteraciones en la metilación del ADN y de determinados microRNA circulantes asociados con el proceso de carcinogénesis hepática, la predisposición a presentar CHC (28), o con la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA.

El grupo de trabajo de Newcastle, en un estudio traslacional reciente (17), a través de la determinación de variaciones en la metilación del factor de transcripción PPAR en sangre, pudo estratificar a pacientes en función del riesgo de

fibrosis con una biopsia hepática sincrónica. La familia de PPARs regula genes relacionados con el metabolismo lipídico y es diana de un gran número de fármacos ensayados en diabetes y EHGNA, como la pioglitazona o el elafibranor (29). Estudios como aquel (17) abren la puerta a enriquecer el arsenal de marcadores diagnósticos y pronósticos asociados a fibrosis en EHGNA. Por otro lado, y de manera novedosa, permiten especular con la utilidad de determinar moléculas relacionadas con la epigenética y su relación con la susceptibilidad de un paciente individual a responder a clases concretas de terapias. Así, por ejemplo, la determinación basal de la metilación de PPAR en sangre nos podría orientar en la prescripción individualizada de tratamiento para un paciente determinado, y su medición en el tiempo además podría servir para la monitorización de respuesta, sin necesidad de biopsia.

En resumen, desde el enfoque de la medicina personalizada la epigenética constituye otra herramienta sobre la que nos podríamos acabar apoyando para optimizar el manejo de nuestros pacientes. Por un lado, pudiendo identificar biomarcadores no invasivos (p. ej. microRNA circulante) con los que estratificar y monitorizar a los pacientes. Por otro lado, para actuar sobre la enfermedad, tanto de manera directa sobre dianas concretas (proteínas modificadoras de la metilación de ADN, microRNA...) como de forma indirecta sobre los factores externos que inducen una determinada modulación epigenética nociva.

MICROBIOTA INTESTINAL

El microbioma intestinal humano está cambiando como consecuencia de los cambios en la alimentación, el uso indiscriminado de antibióticos en animales de granja y la prescripción injustificada de antibióticos a la población general. Existe un amplio consenso sobre el papel modulador que ejerce la microbiota sobre múltiples enfermedades, entre las que destaca la EHGNA.

Múltiples estudios, la mayoría en modelos animales y algunos en humanos han demostrado diferencias significativas entre la microbiota de pacientes con comorbilidad metabólica y EHGNA respecto a población general, así como entre pacientes con EHGNA en diferentes estadios de la enfermedad (30-32).

A nivel intestinal, estas alteraciones en la microbiota (o disbiosis) provocan un aumento de la permeabilidad intestinal con traslocación vascular de endotoxinas,

mayor producción de moléculas o bacterias dañadas (DAMPs *-damage-associated molecular patterns-* o PAMPs *-pathogen-associated molecular patterns-*, respectivamente) que a través del sistema porta llegan al hígado, donde modulan la cascada inflamatoria y el proceso de fibrogénesis, influyendo en los mecanismos nosológicos de la EHGNA que finalmente condicionan la expresión de la enfermedad.

Respecto al tratamiento dirigido de la disbiosis, ensayos clínicos en modelos de ratón han demostrado mejoría en la inflamación y fibrosis hepática gracias el tratamiento con probióticos y prebióticos (33,34). Otros estudios señalan que el trasplante de microbiota fecal sana a un paciente con EHGNA podría mejorar no sólo la histología de EHGNA, sino la hipertensión portal y la resistencia a la insulina (35).

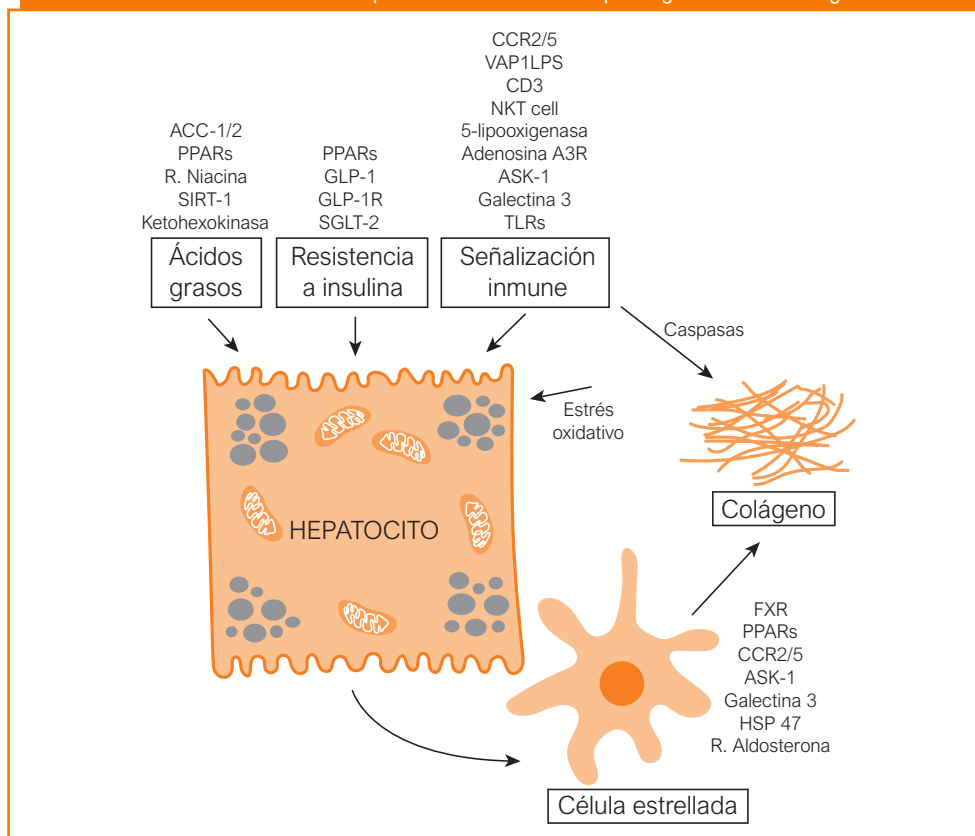
Por desgracia aún desconocemos en gran medida los mecanismos exactos por el cual el microbioma influye en la EHGNA. El progresivo desarrollo de la medicina de precisión en este ámbito, facilitada por la aplicación del big-data y de la tecnológica multi-omics (proteómica, metabolómica, transcriptómica...) nos permitirá desarrollar terapias dirigidas contra metabolitos clave en la modulación de la EHGNA por el microbioma. La utilización de modelos pre-clínicos "humanizados" (con microbiota de pacientes con EHGNA o individuos sanos) podría servir para testar *ex vivo* la eficacia y selección individualizada de terapias de nueva generación basadas en microbiota.

MEDICINA INDIVIDUALIZADA Y MECANISMOS DE EHGNA

La aparición y expresión clínica de EHGNA es la consecuencia de un proceso complejo y heterogéneo que engloba la interacción de múltiples agentes, activa diversas vías de señalización y condiciona la puesta en marcha de diferentes mecanismos modulables que finalmente dan lugar a la enfermedad. Actualmente la teoría fisiopatológica de la EHGNA más aceptada es la "teoría de sobrecarga de sustrato" (Figura 1). Esta teoría sustenta que cuando se sobrepasa la capacidad fisiológica hepática de metabolizar hidratos de carbono y ácidos grasos (secundaria al aumento de ácidos grasos circulantes y la lipogénesis hepática), éstos sirven de sustrato para la formación y acumulación de lípidos tóxicos en el hígado. Estos lípidos tóxicos provocan estrés y muerte

celular, activan la cascada inflamatoria y finalmente inducen fibrogénesis e inestabilidad genómica, los cuales pueden desembocar en última instancia en cirrosis y CHC, respectivamente (36-39).

Figura 1: Representación de los distintos mecanismos y moléculas más relevantes implicadas en la teoría fisiopatológica de "sobrecarga de sustrato".



Dentro de dicha teoría fisiopatológica tienen cabida múltiples mecanismos relacionados y conectados entre sí. En primer lugar existe un contexto metabólico, favorecido por la resistencia a la insulina y el aumento de tejido adiposo, que hace de desencadenante y provoca el acúmulo de ácidos grasos tóxicos hepáticos. Por otra parte la formación de radicales libres y la activación de citocinas e interleucinas secundarias al estrés y apoptosis celular median un mecanismo proinflamatorio que favorece la activación de células estrelladas hepáticas por

linfomonocitos circulantes y células de Kupffer, desencadenando finalmente la formación de fibrosis.

Ser capaces de identificar las moléculas y procesos clave de los diferentes mecanismos patogénicos nos permitiría ponderar el peso relativo de cada uno de ellos en la génesis de enfermedad de cada paciente. Este conocimiento nos permitiría estratificar a los pacientes según el principal mecanismo implicado en la fisiopatología de la EHGNA y elegir el tipo de tratamiento que contrarreste en mayor medida dicho mecanismo/s. Por ejemplo, si en el estudio mecanístico encontrásemos una gran sobreexpresión de proteínas o mediadores proinflamatorios en un paciente con escasa o nula resistencia a la insulina sería plausible utilizar un fármaco con efectos antiinflamatorios (p. ej. cenicriviroc) en lugar de un tratamiento encaminado a disminuir la resistencia a la insulina del paciente (p.ej. pioglitazona).

MEDICINA PERSONALIZADA Y DESARROLLO DE FÁRMACOS EN EHGNA

En febrero de 2020 no existe aún una terapia farmacológica aprobada para la EHGNA. Los cambios en el estilo de vida orientados a la pérdida de peso son estrategias que han demostrado su eficacia en mejorar la histología de la EHGNA, pero sólo un pequeño porcentaje de pacientes alcanza la pérdida de peso necesaria para presentar mejoría histológica de la EHGNA (39). Por otra parte, y a pesar de su contrastada eficacia, la cirugía bariátrica está indicada en un subgrupo reducido de pacientes (aquellos con IMC>40 o IMC>35 con comorbilidades) (44) y no puede dar respuesta el volumen creciente de pacientes con EHGNA. Finalmente, el trasplante hepático sigue siendo el tratamiento de elección pero en fases terminales de la enfermedad. Esto nos deja un enorme número de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad y con fenotipos muy variables cuyo abordaje terapéutico se basará fundamentalmente en el uso de tratamientos farmacológicos.

No cabe duda de que en un futuro cercano, una vez que dispongamos de un arsenal terapéutico más amplio, la optimización e individualización de la prescripción y monitorización del tratamiento farmacológico se verá irremediamente influida por la presencia de factores de riesgo y ciertas comorbilidades, la predisposición genética a presentar una enfermedad más agresiva o a responder

mejor a un tipo de tratamiento, la presencia de factores moduladores y por supuesto, el mecanismo preponderante productor de enfermedad. El progresivo cambio de paradigma en la concepción de la EHGNA unido al desarrollo de la medicina de precisión, ha propiciado la puesta en marcha de múltiples ensayos clínicos y el desarrollo de diferentes terapias dirigidas contra procesos patológicos y moléculas diana parcialmente conocidas de la enfermedad. No obstante, en los diferentes ensayos realizados hasta la fecha se ha constatado que, en el mejor de los casos, **únicamente el 40% de los pacientes** incluidos han mostrado cierto beneficio al tratamiento en monoterapia, por lo que el campo de estudio se está moviendo hacia el tratamiento combinado. Las estrategias de combinación empírica de fármacos generalmente agrupaba un medicamento con perfil metabólico con otro con un mecanismo de acción antiinflamatorio/antifibrótico. Actualmente, en cambio, los esfuerzos se centran en combinar **fármacos** que aglutinen el máximo número posibles de determinantes (o drivers) de enfermedad, ya que por desgracia desconocemos cuáles son exactamente los más relevantes.

Respecto al abordaje terapéutico, identificar y poner en valor los principales mecanismos de enfermedad en cada individuo (combinando información clínica y biomarcadores), monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar de forma eficaz y segura la dosis aumentando los beneficios terapéuticos constituye otro de los grandes retos de la medicina personalizada.

Durante el presente capítulo ha quedado de manifiesto que la EHGNA es una enfermedad extremadamente compleja y heterogénea, cuya expresión fenotípica se ve influenciada por multitud de factores genéticos, epigenéticos, la presencia de comorbilidades y procesos moduladores que condicionan diferentes mecanismos fisiopatológicos. La enorme expansión de la investigación biomédica en el campo de la -ómica (genómica, epigenómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, etc) nos ha permitido profundizar en la investigación de cada una de estas áreas de conocimiento. La medicina personalizada ha de ser capaz de integrar dicha información e incorporar este nuevo conocimiento a la práctica clínica a fin de optimizar tanto la prevención y diagnóstico de las patologías como el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

- La EHGNA es actualmente la enfermedad hepática crónica más frecuente del mundo, con una importante morbimortalidad pero no cuenta con tratamientos farmacológicos eficaces.
- La EHGNA es una enfermedad muy compleja y heterogénea, con expresiones fenotípicas y tasa de progresión a esteatohepatitis y fibrosis variables.
- La heterogeneidad de la EHGNA se explica por la interacción de múltiples factores (genéticos, epigenéticos, moduladores...) que condicionan los diferentes mecanismos patológicos y la expresión de la enfermedad.
- La medicina personalizada trata de identificar las características específicas de cada paciente con la intención de ofrecerle un manejo individualizado con el mejor seguimiento y tratamiento posible para cada sujeto, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos.
- El síndrome metabólico y la patología cardiovascular son entidades estrechamente ligadas a la EHGNA cuya presencia influirá de manera determinante en la elección de tratamiento del mismo.
- Se han identificado polimorfismos genéticos (PNPLA3, TMSF6) con gran impacto en la susceptibilidad y progresión de EHGNA y que se asocian a la aparición de complicaciones hepáticas, cardiovasculares y con la respuesta al tratamiento.
- La epigenética modula la expresión fenotípica de la EHGNA. Conocer más sobre su papel en la enfermedad nos permitirá desarrollar biomarcadores y nuevas dianas de tratamiento.
- La microbiota de los pacientes con EHGNA está alterada y es potencialmente tratable. Esta disbiosis ejerce como modulador de EHGNA, con efectos sobre los mecanismos y la expresión de la enfermedad.

- Dentro de la teoría de sobrecarga de sustrato existen diferentes mecanismos complejos y relacionados entre sí. Caracterizar y ponderar el peso de los mismos en cada individuo condicionará el perfil de paciente y tipo de tratamiento ideal.
- El tratamiento en monoterapia no parece suficientemente efectivo. El tratamiento combinado busca actuar sobre el mayor número posible de *drivers* con fármacos complementarios.
- La medicina personalizada ha de tener en cuenta todos los agentes y procesos implicados que interactúan y dan lugar a la enfermedad para elegir el tratamiento más eficaz y seguro en cada individuo.

REFERENCIAS

1. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018; 69: 896-904.
2. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1138-1145.
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Esdlam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:11-20.
4. Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Kraq A, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1:256-260.

5. Loomba, R. & Sanyal, A. J. Te global NAFLD epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 686-690 (2013).
6. Di Sanzo, M., Cipolloni, L., Borro, M., La Russa, R., Santurro, A., Scopetti, M. Frati, P. (2017). Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(3), 194-203.
7. Goetz, L. H., & Schork, N. J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 109(6), 952-963.
8. Ginsburg, G. S., & Phillips, K. A. (2018). Precision Medicine: From Science To Value. *Health Affairs*, 37(5), 694-701.
9. Jackson, S. E., & Chester, J. D. (2014). Personalised cancer medicine. *International Journal of Cancer*, 137(2), 262-266.
10. Bazick, J. et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 38, 1347-1355 (2015).
11. Allen, A. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology* 67, 1726-1736 (2018).
12. Portillo-Sanchez, P. 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.* 100, 2231-2238 (2015).
13. Kwok, R. et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 65, 1359-1368 (2016).
14. Käräjämäki, A. J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: different long-term outcomes. *Metabolism* 66, 55-63 (2017).

15. Sookoian, S. & Pirola, C. J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 23, 1-12 (2017).
16. Anstee, Q. M., Daly, A. K. & Day, C. P. Genetic modifiers of non-alcoholic fatty liver disease progression. *Biochim. Biophys. Acta* 1812, 1557-1566 (2011).
17. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Hardy T, Zeybel M, Day CP, Dipper C, Masson S, McPherson S, Henderson E, Tiniakos D, White S, French J, Mann DA, Anstee QM, Mann J. *Gut.* 2017 Jul; 66(7): 1321-1328.
18. Eslam, M., Valenti, L. & Romeo, S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J. Hepatol.* 68, 268-279 (2018).
19. Romeo, S. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 40, 1461-1465 (2008).
20. Bruschi, F. V. et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 65, 1875-1890 (2017).
21. BasuRay, S., Smagris, E., Cohen, J. C. & Hobbs, H. H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology* 66, 1111-1124 (2017).
22. Wang JZ, Cao HX, Chen JN, Pan Q. PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Clin Cases* 2018; 6(8): 167-175.
23. Shen, J., Wong, G. L.-H., Chan, H. L.-Y., Chan, R. S.-M., Chan, H.-Y., Chu, W. C.-W., Wong, V. W.-S. (2014). PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(1), 139-146.
24. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356.

25. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet* 2014; 46: 345-351.
26. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514.
27. Sinton, M. C., Hay, D. C., & Drake, A. J. (2019). Metabolic control of gene transcription in non-alcoholic fatty liver disease: the role of the epigenome. *Clinical Epigenetics*, 11(1).
28. Del Campo, J., Gallego-Durán, R., Gallego, P., & Grande, L. (2018). Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 911.
29. Ratziu V., Harrison SA., Francque S... GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis *Worsening*. *Gastroenterology*. 2016 May; 150(5): 1147-1159.e5.
30. Henao-Mejia, J. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 482, 179-185 (2012).
31. Leung, C., Rivera, L., Furness, J. B. & Angus, P. W. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 412–425 (2016).
32. Boursier, J. 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* 63, 764–775 (2016).
33. Suk, K. T., & Kim, D. J. (2019). Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*.

34. Meroni, M., Longo, M., & Dongiovanni, P. (2019). The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. *Nutrients*, 11(11), 2642.
35. García-Lezana, T., Raurell, I., Bravo, M., Torres-Arauz, M., Salcedo, M. T., Santiago, A., Augustin, S. (2018). Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 67(4), 1485-1498.
36. Neuschwander-Tetri, B. A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 52, 774-788 (2010).
37. Hirsova, P., Ibrahim, S. H., Gores, G. J. & Malhi, H. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J. Lipid Res.* 57, 1758–1770 (2016).
38. Mota, M., Banini, B. A., Cazanave, S. C. & Sanyal, A. J. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 65, 1049–1061 (2016).
39. Cusi, K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 142, 711-725.e6 (2012).
40. Vilar-Gomez, E. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149, 367-378.e5 (2015).
41. Sanyal, A. J. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 362, 1675–1685 (2010).
42. Mahady, S. E., Webster, A. C., Walker, S., Sanyal, A. & George, J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis—a systematic review and meta analysis. *J. Hepatol.* 55, 1383–1390 (2011).

43. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018 August 14; 24(30): 3361-3373.
44. Vargas V., Allende H., Lecube A., Salcedo MT., Peinado-Onsurbe J. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J Hepatol* 2012 December 27; 4(12): 382-388.

6. ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (EHNA): TRASPLANTE HEPÁTICO

MARINA BERENGUER

Ciberehd e IISLaFe, Hospital UP La Fe
y Universidad de Valencia, Valencia

INTRODUCCIÓN

La EHNA engloba tres lesiones hepáticas, la esteatosis, la esteatohepatitis y la cirrosis. En nuestro medio, se estima que la esteatosis afecta a un 20% de la población mientras que 2%-3% tendría esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y en torno al 1-2% cirrosis. Esto supondría una prevalencia dos veces mayor que la de la hepatitis C, y la situaría como la principal causa de hepatopatía crónica. Sin embargo, debido a que la EHNA es una enfermedad “silente” donde los pacientes o bien tienen síntomas atribuibles a las comorbilidades comúnmente asociadas al hígado graso o bien desarrollan síntomas en el contexto de la EHNA avanzada, y a la escasez de biopsias hepáticas de confirmación al no existir terapias aprobadas, se estima que la verdadera prevalencia de EHNA avanzada está infraestimada. En concreto, en el mundo, la EHNA es

una causa creciente de cirrosis y HCC, y se estima que la carga de la enfermedad seguirá aumentando con las epidemias de obesidad y diabetes. Así, los estudios de modelización pronostican que tanto la mortalidad como la enfermedad hepática avanzada se duplicarán entre 2016 y 2030.

PREVALENCIA DE PACIENTES QUE PRECISAN UN TRASPLANTE HEPÁTICO POR EHNA EN NUESTRO MEDIO

En Estados Unidos, en un contexto epidémico de obesidad y diabetes, se aprecia un aumento progresivo de los pacientes con cirrosis por EHGNA de forma que ésta ya representa aproximadamente un tercio de las causas de TH (1), confirmándose los estudios epidemiológicos y modelos previos que pronosticaban un aumento muy significativo de esta indicación en las próximas décadas (2-4). En concreto, los estudios más recientes realizados en ese país demuestran que la cirrosis por EHGNA con o sin HCC asociado se ha convertido en la indicación que más aumenta desde 2002, tanto de TH aislado como de trasplante hepatorenal combinado, siendo en la actualidad la primera indicación de nuevas inclusiones en lista de espera (LE) de TH y de trasplante hepatorenal combinado, situándose como segunda causa de TH por detrás de la hepatopatía por alcohol (4-9). Cabe destacar que un estudio reciente de modelización ha estimado que la prevalencia de EHNA en Estados Unidos aumentará hasta un 63% en 2030, con el consiguiente aumento de cirrosis descompensada por EHGNA (168%) y de HCC (137%) con sus enormes implicaciones desde el punto de vista de necesidades de TH (3). Otro estudio reciente muestra el paralelismo entre el aumento de obesidad y la necesidad de TH (9). Los autores demuestran que se ha producido un aumento de la población obesa Norte Americana del 44,9% entre 2000 y 2014. De forma paralela se observa que las inclusiones en lista en el contexto de EHGNA pasaron de 391 en el año 2000 a 1,605 en 2014, con una diferencia en estos cambios de 9 años. En términos de proyecciones futuras, los autores estiman que la población obesa aumentará a más de 92 millones de adultos en 2025 y que el número de adiciones a la LE relacionadas con EHGNA aumentarán un 55,4% (de 1,354 a 2,104) entre 2016 y 2030.

Los datos provenientes de Europa también certifican un aumento de esta indicación en esta región del mundo. Aproximadamente una cuarta parte de la población europea adulta tiene EHGNA, lo que representa un aumento del

10% desde 2005 (3). En un estudio reciente del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR), se demostró que una proporción cada vez mayor de pacientes europeos está siendo trasplantada por EHGNA. Entre los 68.950 adultos sometidos a un primer TH, en 4,0% la indicación principal fue la EHGNA, pasando de representar únicamente un 1,2% en 2002 al 8,4% en 2016 (10).

Si bien existe un convencimiento general que en España también hay un número creciente de pacientes cuya indicación de TH es la EHGNA, no existen datos sobre la incidencia y prevalencia de esta indicación al carecer hasta muy recientemente de este diagnóstico en el registro español de trasplante hepático (RETH). Datos preliminares de nuestro centro apuntan a una prevalencia en torno al 2% (11), estando aún muy lejos de la registrada en Estados Unidos, pero tal como lo muestra el registro europeo, con una tendencia ascendente, pasando de representar un 0,8% en 1997-2001 a un 2,7% en 2002-2006 y estabilización posterior.

FENOTIPO DEL PACIENTE TRASPLANTADO POR EHGNA. IMPLICACIONES PARA LA EVALUACIÓN PRETH Y EL PRONÓSTICO POST-TRASPLANTE

La EHGNA se asocia a numerosos factores etiológicos, entre los cuales destaca la diabetes tipo II, la hiperlipemia y la obesidad troncal. En realidad, se considera que forma parte del “síndrome metabólico” (SM) caracterizado por resistencia insulínica. Debido a la frecuente coexistencia de estas comorbilidades, y sus consecuencias, tales como la insuficiencia renal crónica (12) y la enfermedad cardiovascular (13), estas condiciones son más prevalentes en esta frente a otras indicaciones (4-11,14-15). En un metaanálisis reciente que incluyó a casi 34.000 individuos de 16 estudios observacionales, los autores concluyeron que la presencia de EHGNA (diagnosticada mediante imágenes o histología) se asociaba con un riesgo 65% mayor de desarrollar eventos cardiovasculares fatales y no fatales durante un seguimiento medio de casi 7 años (13). Además, este riesgo aumentó con la gravedad de la enfermedad hepática. En este sentido, se considera que los candidatos con EHGNA tienen un riesgo elevado de complicaciones sistémicas, y por ello, a falta de contraindicaciones bien validadas, su evaluación sigue siendo un desafío, sobre todo la valoración del riesgo cardiovascular (4,15-17). Las recomendaciones generales de las diferentes guías se centran en la necesidad de incorporar un equipo multidisciplinar en la

evaluación de estos pacientes que incluya cardiólogos, endocrinólogos y anestesistas expertos en TH con el objetivo de establecer un plan de minimización de riesgos. En concreto, la acumulación de factores de riesgo cardiovascular (18) debe ser cuidadosamente evaluada por este equipo multidisciplinar, y debe ser motivo de la no inclusión de un paciente en lista si el riesgo se considera demasiado elevado. Más concretamente, el estudio pre-trasplante debe incluir una evaluación cardiovascular profunda para detectar vasculopatía silente, frecuente en estos pacientes (19), incluyendo ecocardiograma de estrés (físico o farmacológico) y TAC-coronariografía o incluso cateterismo en pacientes de alto riesgo.

Un aspecto que cada vez cobra más relevancia es la creciente incidencia de obesidad grave e incluso mórbida, muchas veces en combinación con diabetes mellitus tipo 2 (DM II), entre los candidatos a TH. En Estados Unidos, un 23% de candidatos tiene obesidad de clase 1 (IMC 30,0-34,9 kg/m²), 10% de clase 2 (IMC de 35,0-39,9) y 4% de clase 3 (IMC 40,0) (20). Los estudios demuestran que la presencia de obesidad en los candidatos a TH se asocia con aumento de la mortalidad en lista, una mayor probabilidad de salida de lista por aparición de contraindicaciones y tiempos de espera prolongados hasta el trasplante (21-24). A su vez, tras el TH, si bien no existe un impacto significativo sobre la supervivencia en ausencia de comorbilidades tales como la DM tipo II, la obesidad se asocia con mayor tasa de infecciones de la herida, dehiscencias y complicaciones biliares, infecciones y complicaciones cardiovasculares o complicaciones derivadas del síndrome metabólico comúnmente presente (21-24). Los mayores problemas se dan en individuos con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) por lo que esta supone en algunos centros una contraindicación relativa, pudiendo pasar a ser una contraindicación absoluta si se asocia con diabetes, sobre todo de larga evolución, por la asociación demostrada entre diabetes y peores resultados del TH, incluyendo mayor riesgo de infecciones, rechazo celular, y mortalidad (25,26).

Es importante destacar que la fragilidad física y sarcopenia son comunes en la enfermedad hepática crónica avanzada, en particular en el contexto del TH, incluso en aquellos con sobrepeso/obesidad (27-30). Estas condiciones se asocian con riesgo aumentado de mortalidad en lista de espera, independientemente de la presencia de ascitis, encefalopatía y edad (31). Desafortunadamente, el

reconocimiento de sarcopenia y malnutrición en pacientes obesos no es sencillo por lo que estos pacientes son los menos propensos a recibir una intervención nutricional adecuada (32).

Se recomienda un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (19), tales como la diabetes y la obesidad y mejorar el estado de fragilidad y malnutrición del candidato a TH incluyendo protocolos de ejercicio moderado con el doble objetivo de perder peso y mejorar la masa muscular. Si bien este tipo de ejercicio ha demostrado ser seguro en pacientes con cirrosis compensada y en aquellos con enfermedad avanzada descompensada en fases precoces (MELD<12) (33-34), y mejora los componentes clave de la fragilidad física (capacidad funcional/aeróbica, sarcopenia) y la calidad de vida, aún no está establecido el tipo y cantidad de ejercicio óptimo al que deben someterse los candidatos a trasplante, sobre todo aquellos con enfermedad hepática avanzada.

El manejo óptimo de la obesidad en el contexto del trasplante es un tema controvertido (15,35). Las estrategias de pérdida de peso en el candidato son limitadas debido a la descompensación hepática, y a que estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar sarcopenia, fragilidad y desnutrición, lo que complica aún más su manejo. Por otra parte, el asesoramiento médico dirigido a cambiar el estilo de vida es ineficaz para lograr una pérdida de peso clínicamente significativa en los receptores de TH (36), y se requieren estrategias adicionales para mitigar el aumento de peso post-TH. La cirugía bariátrica, fundamentalmente basada en “*sleeve-gastrectomy*” se ha realizado con éxito tanto antes como durante y después del trasplante pero los tamaños muestrales han sido demasiado pequeños para hacer recomendaciones sólidas (35,37,41). En el candidato a trasplante, se considera una cirugía de riesgo, que debe utilizarse en pacientes bien seleccionados y en centros con experiencia (42). Una revisión sistemática que incluyó 11 estudios con un total de 122 pacientes cirróticos Child Pugh A sometidos a cirugía bariátrica mostró que las tasas de morbilidad mayor y mortalidad fueron del 21 y 2%, respectivamente (43). La tasa de descompensación hepática postoperatoria fue de 7%, con tasas de mortalidad temprana y tardía relacionadas con la cirugía del 2 y 2,5%, respectivamente. Otro estudio demostró que las tasas de mortalidad después de la cirugía bariátrica fueron mayores en pacientes cirróticos descompensados (16%) en comparación con pacientes con cirrosis compensada (0,9%), o sin cirrosis (0,3%) (42).

La experiencia en cirrosis más avanzada es escasa, pero demuestra que es factible con relativa baja morbilidad y buenos resultados en cuanto a pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades, tales como el control diabético (37,38). En las series que han incluido individuos con enfermedad hepática más avanzada, los pacientes finalmente sometidos a cirugía bariátrica eran seleccionados de tal forma que solamente se incluía a pacientes con hipertensión portal leve (38) y/o sin descompensación activa en el momento de la cirugía (7). En un estudio, la colocación de un *shunt* intrahepática porto-sistémico (TIPS) antes de la cirugía permitió mejorar la presión portal para en un segundo tiempo realizar la cirugía laparoscópica (38). En la población general y en aquellos con hepatopatía crónica, la cirugía bariátrica ha demostrado ser más eficaz que las intervenciones intensivas de estilo de vida para bajar de peso, mejorar las comorbilidades relacionadas con la obesidad, y mejorar la esteatosis y fibrosis hepática (44,45). En las pequeñas series de candidatos a TH, la pérdida de peso fue significativa (en torno a 11-12 kg en un año) y permitió el acceso a TH en algunos casos. Potencialmente esta cirugía podría reducir las complicaciones peri operativas en pacientes con obesidad mórbida e incluso, en caso de mejoría significativa de la función hepática, evitar un posible trasplante, si bien hasta la fecha estos aspectos aún necesitan ser confirmados en series prospectivas. El TH combinado con cirugía bariátrica en un único acto es la segunda opción (39). Los beneficios potenciales de una operación combinada incluyen el hecho que todo se solventa en una sola operación y un único post-operatorio, además de evitar el riesgo de complicaciones o morbilidad relacionadas con la cirugía pre- trasplante que podría retrasar o incluso contraindicar el mismo. Es una alternativa para aquellos candidatos a TH considerados de alto riesgo para una cirugía previa al trasplante, en particular aquellos con alta puntuación MELD, hipertensión portal severa y descompensación hepática grave. Al igual que con la cirugía pre-TH, las series son cortas, pero globalmente muestran buenos resultados con baja morbilidad, ausencia de mortalidad y pérdida de peso significativa en el post-TH tanto a corto como medio plazo (3 años postTH) con mejor control de las complicaciones metabólicas que los pacientes no sometidos a operación bariátrica (39,46). La cirugía bariátrica a medio-largo plazo post-TH también se ha probado en escasas series de pequeño tamaño con resultados relativamente similares, es decir, baja pero no nula morbilidad, ausencia de mortalidad y pérdida de peso significativa asociada a mejor control de las comorbilidades metabólicas sin impacto en los niveles de inmunosupresión en sangre (40,41).

Un aspecto relevante para considerar es la mal/desnutrición excesiva observada en receptores de trasplante sometidos a cirugía bariátrica. En resumen, la “*sleeve gastrectomy*” es una opción terapéutica para candidatos con obesidad mórbida o aquellos con comorbilidades que precluyen o anticipan resultados inferiores. Esta técnica es un procedimiento restrictivo de pérdida de peso que proporciona resultados duraderos de pérdida de peso con una mejora significativa de las comorbilidades relacionadas con la obesidad, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión y la dislipidemia. Además, a diferencia de la operación en Y-de-Roux, no se asocia con cambios en los niveles de inmunosupresión y mantiene el acceso al sistema biliar. La decisión de usarla antes, durante o después del trasplante es debatible y debería individualizarse en función de las características del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática, el grado de hipertensión portal y la experiencia quirúrgica.

La presencia de HCC es frecuente en esta indicación. En el estudio del registro europeo, una mayor proporción de pacientes que se trasplantaron por EHNA (39,1%) tuvo HCC frente a los pacientes cuya indicación fue distinta a la enfermedad por hígado graso (28,9%, $p < 0,001$) (10). Estos hallazgos concuerdan con datos Norte Americanos (*US Scientific Registry of Transplant Recipients database*) donde se ha evidenciado un aumento de 7.7 veces en la prevalencia de EHNA en pacientes trasplantados por HCC entre 2002 y 2016 (7,47). Este aspecto es de especial relevancia debido al potencial impacto del HCC en los resultados del trasplante, especialmente en la era actual de ampliación de criterios en la indicación del HCC (48,49). Un aspecto en estudio es la técnica de elección para el cribado del HCC en los pacientes con EHNA en lista de espera. Debido a su menor sensibilidad en este tipo de pacientes, sobre todo aquellos con obesidad con un IMC > 30, algunos autores sugieren la utilización de otras técnicas más fiables, tales como la resonancia o la tomografía con contraste (50), pero estas son consideraciones que aún no están totalmente establecidas.

El último punto en la evaluación de estos pacientes es la insuficiencia renal crónica, más frecuente en esta frente a otras indicaciones (11,14,15). Un metaanálisis en 2014 confirmó la asociación independiente de la presencia de diabetes entre la EHNA y la insuficiencia renal, siendo esta mayor en los casos de enfermedad hepática por hígado graso avanzado (12). La presencia de enfermedad renal crónica tiene implicaciones, tales como la necesidad de

valorar un trasplante doble hepatorenal (6), el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular post-trasplante (51-53), y potencial menor supervivencia (54) y la necesidad de individualizar la IS (55).

SUPERVIVENCIA POST-TH

Según series norteamericanas, la supervivencia post-TH es similar a otras indicaciones tras ajustar por variables relevantes, tales como la edad, el sexo, el IMC o la función renal (5,8,14,15,56-59). Pese a ello, las causas de mortalidad parecen diferir siendo menos frecuente la pérdida del injerto por recurrencia de la enfermedad primaria y, por el contrario, mayor la mortalidad de causa cardiovascular (CV) (14,15,16,19,51). Estos estudios, sin embargo, se generaron en la era previa a la introducción de los antivirales de acción directa contra el VHC cuando la pérdida del injerto por recidiva del VHC era una complicación frecuente. Además, solamente unos pocos estudios han incorporado la valoración histológica post-TH, siendo en general series con un número pequeño de pacientes y seguimiento relativamente corto. Como resumen de estos estudios, se presupone que aproximadamente un 50% de los pacientes trasplantados por EHGNA desarrolla esteatosis hepática en los primeros años tras el TH y en un 7-30% se objetivan además lesiones de esteatohepatitis. Además, un 5% aproximadamente desarrolla una cirrosis del injerto a los 5 años, aumentando a 10% a los 10 años (ver Recidiva de la EHGNA tras el TH). Globalmente conociendo estos datos, y el elevado riesgo cardiovascular de estos receptores, es poco concebible que el trasplante de pacientes cada vez más añosos y con más comorbilidades obtenga resultados similares a largo plazo que las obtenidas por pacientes trasplantados por otras indicaciones más jóvenes y sin el fenotipo característico de alto riesgo cardiovascular. Un estudio reciente centrado en la era más reciente de trasplantados (2017-2018) ha demostrado una mayor mortalidad post-trasplante en esta indicación frente a otras, fundamentalmente de causa cardiovascular y sobre todo en candidatos añosos (60).

Además la supervivencia tras el retrasplante ha demostrado ser inferior a la obtenida en otras indicaciones, siendo los factores de riesgo de mortalidad establecidos en un estudio el estado funcional antes del retrasplante, la calidad del donante y la puntuación MELD (61).

RECIDIVA DE LA EHGNA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Una de las grandes limitaciones para comprender la historia natural de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, también en el trasplante, es la necesidad de material histológico. Clásicamente la biopsia hepática ha sido el patrón oro para la evaluación de lesión hepática, y para diferenciar lesiones inducidas por la EHGNA frente a otras, tales como el rechazo, las lesiones por alcohol o la toxicidad medicamentosa. Sin embargo, esta es una técnica invasiva, estresante, sujeta a errores de muestra y a la experiencia del patólogo. Con los años, además, el desarrollo de técnicas o modelos no invasivos de fibrosis han relegado la biopsia a un segundo plano. Dos son las limitaciones de estos modelos en el campo del trasplante; por un lado, la ausencia de validación, salvo en escasas indicaciones, tales como la hepatitis C y, por otro lado, el hecho de estimar de forma exclusiva la fibrosis, sin proporcionar información sobre otras lesiones potencialmente relevantes en la EHGNA, tales como la esteatosis o necroinflamación. Para la valoración de la fibrosis, los índices como APRI, FIB-4 o NAFLD-score se basan en variables sencillas, tales como la edad, sexo, colesterol, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), recuento de plaquetas, aspartato aminotransferasa (AST), haptoglobina, actividad de protrombina y bilirrubina, algunas de las cuales siguen alteradas tras el trasplante por circunstancias ajenas al proceso de fibrogénesis perdiendo con ello su potencial utilidad (62).

Pese a las limitaciones de los estudios realizados hasta la fecha, los hallazgos apuntan a una recidiva frecuente de la EHGNA tras el TH, tanto de la esteatosis como de la EHNA, si bien a corto-medio plazo, la progresión a cirrosis es aún infrecuente (63-65). En una revisión sistemática, se incluyeron 17 estudios con 2378 pacientes. Todos salvo dos estudios fueron análisis retrospectivos de pacientes con biopsias hepáticas post-TH. Siete estudios evaluaron la presencia de esteatosis/EHGNA recurrente, 3 sólo la EHGNA de novo y 7 tanto la enfermedad recurrente como la desarrollada *de novo*. En base a estos estudios catalogados como de alto riesgo de sesgo, la incidencia de esteatosis recurrente fue del 59%, 57% y 82% al 1º, 3er y >5º años post-TH, y del 67%, 40% y 78% para esteatosis *de novo*. En cuanto a la EHNA, la incidencia fue del 53%, 57,4% y 38% para la recurrente y del 13%, 16% y 17% en la enfermedad *de novo*, sugiriendo una mayor agresividad en el caso de enfermedad recurrente que *de novo*. El análisis multivariable demostró que el índice de masa corporal post-TH y la hiperlipidemia fueron los factores predictores más consistentes

de desarrollo de esteatosis y EHNA post-TH (66). Este metaanálisis confirma los hallazgos del único estudio basado en biopsias de protocolo, publicado en 2014, donde los autores describieron la progresión de 11 casos de EHGNA recurrente y 80 casos de EHGNA *de novo*. A los 5 años, la presencia de fibrosis severa (estadios 3 o 4) y la esteatohepatitis fueron más frecuentes en pacientes con EHGNA recurrente frente a los pacientes con EHGNA *de novo* [71.4% versus 12.5% ($P < 0.01$) y 71.4% versus 17.2% ($P < 0.01$), respectivamente]. Al año del TH, la esteatosis ya estaba presente en el 67% de los pacientes con EHGNA *de novo* y en el 100% de los pacientes con EHGNA recurrente. En biopsias hepáticas seriadas se evidenció la desaparición de la esteatosis en 18 pacientes con EHGNA *de novo* (22.5%) pero en ninguno de los pacientes con EHGNA recurrente (65).

Una posible consecuencia del desarrollo de EHGNA en el injerto es su asociación potencial con patología extrahepática, tal como ocurre en el individuo inmunocompetente. En un estudio reciente italiano, la presencia de esteatosis *de novo* post-trasplante fue un factor predictor independiente de patología neoplásica extrahepática y de mortalidad cardiovascular (67), datos no confirmados en otra serie amplia Norte Americana (68).

MANEJO DEL PACIENTE CON EHGNA

El manejo de los pacientes con EHGNA (Tablas 1 y 2) no difiere del aplicado en el paciente inmunocompetente. Al igual que en este último, el control de las comorbilidades metabólicas suele ser subóptimo con tratamiento médico, pero en los casos en los que existe una buena cumplimentación, logra buenos resultados tanto de pérdida de peso, como de control de la diabetes o hipertensión arterial (36,69-75). Es importante recordar que tanto la ganancia de peso como el desarrollo de diabetes e hipertensión arterial ocurren precozmente tras el trasplante, y que los mejores resultados se han obtenido cuando las intervenciones se han realizado de forma profiláctica o precoz frente a intervenciones tardías. En cuanto a la inmunosupresión, se recomienda evitar los corticoides por su efecto diabetogénico y utilizar inhibidores de calcineurina a dosis optimizadas evitando niveles supra-terapéuticos, ya que estos se asocian con complicaciones tales como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia y la insuficiencia renal. El manejo de la diabetes y la hipertensión arterial no es diferente al aplicado en el paciente inmunocompetente. En el post-trasplante

inmediato, la insulina suele ser necesaria, generalmente en combinación con antidiabéticos como la metformina. Esta debe evitarse en pacientes con fallo renal por el riesgo de acidosis láctica. En cuanto a la hipertensión arterial, se recomienda calcio-antagonistas para contrarrestar la vasoconstricción típica inducida por los inhibidores de calcineurina. Otros agentes frecuentemente usados son los diuréticos de asa y los betabloqueantes, o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Es frecuente la utilización de varios medicamentos anti-hipertensivos para lograr un control adecuado de la tensión arterial (69,72). La hiperlipidemia es otra de las complicaciones frecuentes en el paciente trasplantado. Las estatinas son seguras en este contexto.

No se ha evaluado ninguno de los fármacos estudiados para el hígado graso en el paciente trasplantado.

Tabla 1: Impacto potencial de los tratamientos usados para combatir los componentes del síndrome metabólico sobre el hígado graso del injerto.

Mejoría de la esteatosis	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Aceite de oliva y Omega 3 Pioglitazona Vitamina E Agonistas GLP-1
Mejoría de la esteatohepatitis	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Aceite de oliva y Omega 3 Pioglitazona Vitamina E Agonistas GLP-1
Mejoría de la fibrosis	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Aceite de oliva y Omega 3

Tabla 2: Manejo post-trasplante de las complicaciones metabólicas.

Complicación	Medidas
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Post-operatorio inmediato: Insulina + evitar bolos de corticoides • Seguimiento: Cambios en el estilo de vida → ADO → insulina (target: hemoglobina glicosilada < 7%, cribado anual proteinuria y retinopatía)
Dislipidemia	<p>Primer paso: Cambios estilo de vida/dieta + evitar sobre-inmunosupresión</p> <p>Segundo paso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento LDL: estatinas (fluvastatina o pravastatina preferiblemente al no interactuar con inmunosupresores) → ezetemibe • Hipertrigliceridemia: aceite de pescado omega 3 → fibratos (cuidado rabdomiólisis) → retirar inhibidores mTor
Hipertensión arterial	<p>Primer paso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcio-antagonistas (evitar verapamil) • Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina <p>Segundo paso: Betabloqueantes cardioselectivos</p> <p>Tercer paso: Diuréticos de asa</p>
Insuficiencia renal	Optimizar inmunosupresión (niveles tacrolimus entre 7 y 10 el primer mes post-trasplante)

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

Los pacientes evaluados para TH en el contexto de una cirrosis por EHGNA tienen un fenotipo característico que les confiere un riesgo elevado de morbi-mortalidad cardiovascular y patología neoplásica extrahepática y, por tanto, se recomienda una estratificación del riesgo de estas complicaciones. Cabe destacar que la obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus a menudo se diagnostican tras el trasplante, incluso en individuos trasplantados por otras indicaciones. Estas condiciones en un entorno de terapia inmunosupresora conllevan un alto riesgo de desarrollo de EHGNA en el nuevo injerto, tanto *de novo* como recurrente. Se recomienda un control estricto de las patologías concomitantes con intervenciones de estilo de vida antes y después del trasplante. La cirugía bariátrica es una alternativa eficaz pero aún no está establecido el momento idóneo en el manejo del candidato y receptor de trasplante.

- La enfermedad hepática avanzada por hígado graso está aumentando como indicación de trasplante hepático.
- Los pacientes evaluados para trasplante hepático por una cirrosis secundaria a hígado graso tienen un fenotipo especial en el que destaca la elevada prevalencia de complicaciones metabólicas tales como la obesidad, diabetes y dislipidemia, la insuficiencia renal y la patología cardiovascular o neoplásica.
- Se recomienda una estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular y patología neoplásica extrahepática en los pacientes candidatos a trasplante hepático por hígado graso.
- La recurrencia del hígado graso en el injerto es muy frecuente si bien sin impacto en la supervivencia a corto y medio plazo.
- El desarrollo de hígado graso *de novo* en el injerto es frecuente tras el trasplante hepático, debido al aumento de condiciones metabólicas clásicamente asociadas con enfermedad hepática por hígado graso.

- El manejo médico de las comorbilidades metabólicas tras el trasplante hepático no difiere del aplicado en el individuo inmunocompetente. Al igual que en este, la eficacia suele ser subóptima.
- No existe ningún tratamiento específico del hígado graso en el injerto.

REFERENCIAS

1. Kwong K, Kim WR, Lake JR et al. OPTN/SRTR 2018 *Annual Data Report: Liver*. *Am J Transplant*. 2020 Jan; 20 Suppl s1: 193-299.
2. 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.
3. 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: 123-133;
4. Younossi ZM, Marchesini G, Cortez-Pinto H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 22-7.
5. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253.
6. Singal AK, Hasanin M, Kaif M, Wiesner R, Kuo YF. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for simultaneous liver kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2016; 100: 607-612.

7. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Non-alcoholic-steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology* 2014; 59: 2188-2195;
8. Cholanteril G, Wong RJ, Hu M et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2915-2922.
9. Parikh ND, Marrero WJ, Wang J et al. Projected increase in obesity and non-alcoholic steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology* 2019; 70: 487-495.
10. Haldar D, Hodson J, Amstrong MJ et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study . *J Hepatol* 2019; 7: 313-322.
11. Castelló B, Aguilera V, Blázquez MT et al. Post-transplantation outcome in non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: Comparison with alcoholic cirrhosis. *Ann hepatol* 2019; 18: 855-861.
12. Musso G, Gambino R, Tabibian JH et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Jul 22; 11(7): e1001680.
13. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65(3): 589-600.
14. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 394-402. e391
15. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation*, 2019; 103(1): 45-56.

16. Newsome PN, Allison ME, Andrews P, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012; 61: 484-500.
17. Lentine KL, Costa SP, Weir MR et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 31; 60(5): 434-80.
18. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine*. 2018; 97: e0214
19. Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, et al. Patients transplanted for non-alcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012; 56: 1741-1750.
20. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J, Brandman D. Weighing the risks: morbid obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2018; 38(3): 553-563. doi:10.1111/liv.13523
21. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Enestvedt CK. Higher mortality and survival benefit in obese patients awaiting liver transplantation. *Transplantation*. 2016; 100(12): 2648-2655.
22. Segev DL, Thompson RE, Locke JE et al. Prolonged waiting times for liver transplantation in obese patients. *Ann Surg*. 2008; 248(5): 863-870.
23. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G et al. Systematic review with meta-analysis: postoperative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 236-245.
24. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS et al. Liver transplantation in the obese cirrhotic patient. *Transplantation* 2017; 101: 2288-2296.

25. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(6): 686-694.
26. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete P V, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther.* 2018; 9(2): 521-543. doi:10.1007/s13300-018-0374-
27. Van Vugt JL, Levolger S, De Bruin RW et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography–Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am. J. Transpl.* 2016; 16: 2277-2292
28. Dolgin NH, Martins PN, Movahedi B et al. Functional status predicts postoperative mortality after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016; 30: 1403-1410
29. Vidot H, Kline K, Cheng R et al. The relationship of obesity, nutritional status and muscle wasting in patients assessed for liver transplantation. *Nutrients* 2019; Sep 4;11(9). pii: E2097. doi: 10.3390/nu11092097.
30. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC et al. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg.* 2019 Sep 11. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2845.
31. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology.* 2019; 156(6): 1675-1682.
32. Carey EJ, Lai JC, Wang CW et al; Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2017; 23(5): 625-633.
33. Tandon P, Berzigotti A. Management of Lifestyle Factors in Individuals with Cirrhosis: A Pragmatic Review. *Semin Liver Dis.* 2020 Feb; 40(1): 20-28.

34. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C et al; Ciberehd SportDiet Collaborative Group. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017 Apr; 65(4): 1293-1305.
35. Diwan TS, Lee TC, Nagai S et al. Obesity, Transplantation, and Bariatric Surgery: An Evolving Solution for a Growing Epidemic. *Am J Transpl* 2019; Jan 21. doi: 10.1111/ajt.15784
36. Patel SS, Siddiqui MB, Chadrakumaran A et al. Office-based weight loss counselling is ineffective in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 639-46
37. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl* 2018; 25: 583-544.
38. Hanipah ZN, PUNCHAI S, McCullough A et al. Bariatric surgery in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Obes Surg* 2018; 28 (11): 3431-3438.
39. Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant* 2013; 13: 363-368.
40. Morris MC, Jung AD, Kim Y et al. Delayed sleeve gastrectomy following liver transplantation: a 5-year experience. *Liver Transpl* 2019; 25: 1673-1681.
41. Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in patients after orthotopic liver transplant: a matched case-control study. *Obes Surg* 2018; 28: 444-450.
42. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 897-901.
43. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg*. 2015; 25: 1518-26.

44. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
45. Rabl C, Campos GM. The impact of bariatric surgery on non-alcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 80-91.
46. Zamora-Valdes D, Watt KD, Kellogg TA, et al. Long-term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology* 2018; 68: 485-495.
47. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>
48. Sapisochin G, Hibi T, Toso C et al. Transplant Oncology in Hepato-Biliary Cancer: Principles, Evidence and Opportunities. *Lancet Oncol* 2020 (in press).
49. Post-transplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020 (in press).
50. Samoylova ML, Mehta N, Roberts JP, Yao FY. Predictors of Ultrasound Failure to Detect Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2018; 24(9): 1171-1177.
52. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI et al. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Int.* 2015 Dec; 35(12): 2575-83.
53. Di Maira T, Rubin A, Puchades L et al. Framingham score, renal dysfunction, and cardiovascular risk in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2015; 21(6): 812-22.
54. VanWagner LB, Ning H, Whitsett M et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology.* 2017; 66(6): 1968-1979.

55. Molnar MZ, Joglekar K, Jiang Y et al. Association of pretransplant renal function with liver graft and patient survival after liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2019; 25: 399-410.
56. Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y et al; Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens? *Liver Transpl*. 2011; 17(11): 1292-8.
57. 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: 547-555;
58. Malik SM, deVera ME, Fontes P et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant*. 2009; 9: 782-793;
59. Alkhouri N, Hanouneh IA, Zein NN, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transpl Int*. 2016; 29: 418-424;
60. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2009; 15: 1814-1820
61. Nagai S, Collins K, Chau LC et al. Increased risk of death in first year after liver transplantation among patients with nonalcoholic steatohepatitis vs liver disease of other etiologies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(13): 2759-2768.
62. Thuluvath AJ, Chen PH, Thuluvath PJ et al. Poor survival after retransplantation in NASH cirrhosis. *Transplantation* 2019; 103(1): 101-108.
63. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl*. 2019; 25(1): 56-67
64. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation* 2017; 101(8): 1867-1874;

65. Kakar S, Dugum M, Cabello R et al. Incidence of Recurrent NASH-Related Allograft Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2019; 64(5): 1356-1363;
66. Vallin M, Guillaud O, Boillot O et al. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl*. 2014; 20(9): 1064-71.
67. Saeed N, Glass L, Sharma P et al; Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019; 103(11): e345-e354
68. Gitto S, Marra F, De Maria N et al De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(7): 766-773.
69. Narayanan P, Mara K, izzy M et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019 Jan; 103(1): e14-e21.
70. Martínez-Saldivar B, Prieto J, Berenguer M et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2012; 93(10): 1031-7.
71. Alvarez-Sotomayor D, Satorres C, Rodríguez-Medina B et al. Controlling Diabetes After Liver Transplantation: Room for Improvement. *Transplantation*. 2016; 100(10): e66-e73.
72. Ramos-Prol A, Hervás-Marín D, Rodríguez-Medina B et al. Intensified blood glucose treatment in diabetic patients undergoing a liver transplant: impact on graft evolution at 3 months and at 5 years. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(7): 821-829.
73. VanWagner LB, Holl JL, Montag S et al. Blood pressure control according to clinical practice guidelines is associated with decreased mortality and cardiovascular events among liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020 Mar; 20(3): 797-807.

- 74.** Moya-Nájera D, Moya-Herraiz Á, Compte-Torrero L et al. Combined resistance and endurance training at a moderate-to-high intensity improves physical condition and quality of life in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2017; 23(10): 1273-1281.
- 75.** Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic Steatohepatitis after Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2020; 26(1): 141-159.
- 76.** Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL et al. A randomized trial of exercise and dietary counselling after liver transplantation. *Am J Transpl* 2006; 6: 1896-905.

7. EL COSTE SOCIOECONÓMICO DE LA EHNA EN ESPAÑA

JORGE MESTRE-FERRÁNDIZ

Consultor económico independiente.
Profesor Asociado, Universidad Carlos III, Madrid

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es el de ofrecer una perspectiva económica sobre el impacto de la enfermedad de EHNA en España. A lo largo de este Libro Blanco, ha quedado de manifiesto que esta enfermedad puede llegar a tener un impacto muy negativo, no solo sobre los pacientes, en términos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida, sino también en sus familiares y cuidadores, y en la sociedad en su conjunto. En este capítulo, por lo tanto, resumimos la evidencia disponible sobre la cuantificación de estos costes en España (de hecho, a finales del año 2019, se publicaron dos estudios (aunque sin revisión a pares cuando se estaba preparando este capítulo), que, usando metodología diferente, cuantifican los costes socio-económicos de la enfermedad en los cinco mayores países de Europa (los denominados EU5)). Luego daremos buena cuenta de los resultados, pero veremos como los costes no son baladí, y, además, sirven para conocer con más detalle la carga económica de esta enfermedad, y sus diversos componentes. Y como luego comentaremos, no solo existen importantes diferencias entre países con el valor absoluto de estos costes, sino también en sus distintos componentes. Un corolario de estas diferencias es que

el manejo de la enfermedad es también diferente entre países y la literatura ha identificado ya algunos de estos contrastes.

Para este capítulo, el enfoque ha sido en presentar la evidencia disponible sobre los costes de EHNA, sin concentraremos en los detalles detrás de la metodología de los estudios que estiman la carga de una enfermedad; aunque resumiremos los conceptos más importantes, desde nuestro punto de vista.

La estructura de este capítulo sería el siguiente. En primer lugar, recapitulamos brevemente el funcionamiento de los estudios de coste de enfermedad, resaltando los componentes clave de la modelización, y sus puntos fuertes y débiles. Después, resumimos brevemente la metodología de los dos estudios recientes sobre EHNA, seguido por una descripción más detallada de sus resultados específicos para España. La penúltima sección muestra la comparativa de España con cuatro países de nuestro entorno, resaltando las diferencias más significativas en los parámetros clave de los modelos. El capítulo acaba con unas conclusiones.

LOS ESTUDIOS DE COSTE DE ENFERMEDAD

Los estudios de costes de la enfermedad consisten en la identificación y medición de los costes totales asociados a una enfermedad o factor de riesgo. Estos estudios permiten presentar, y conocer con detalle, la dimensión del problema de salud, aportando una información valiosa, no solo para la sociedad, sino también para los decisores que tienen la (difícil) misión de asignar los recursos (que son limitados). Organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Banco Mundial, entre otras, han utilizado estos estudios.

Estos modelos también han sido criticados, y, por ejemplo, se ha argumentado que los recursos utilizados para éstos podrían ser utilizados para análisis de coste-efectividad (Byford et al., 2000), o que lo que importa sería lo que se podría hacer para evitarla o mitigarla y no los costes de la enfermedad (véase, por ejemplo, Donaldson y Venkat-Narayan, 1998 para otras críticas).

Tarricone (2004), por otra parte, sugiere que, bajo algunas condiciones, estos estudios sí pueden ser útiles para los decisores, al ser tanto de apoyo a las decisiones políticas a nivel nacional y a los gestores en los diferentes niveles

de la atención sanitaria. Cuatro razones esgrime esta autora a favor de estos estudios, siempre desde el prisma que son estudios diferentes de otros modelos de evaluación económica porque básicamente no comparan costes con resultados, y por lo tanto son estudios descriptivos, que:

1. Nos dan información sobre el uso de recursos (siempre escasos), ya que evalúan la carga de la enfermedad para la sociedad,
2. Ayudan a manejar y controlar el gasto, reforzando así la toma de decisiones, ya que identifican los componentes de costes más importantes,
3. Ayudan a los decisores y gestores a tomar mejores decisiones, y más eficientes, por que identifican cómo se maneja la enfermedad a nivel nacional, y
4. Identifican los factores del gasto sanitario, ofreciendo así una información valiosa para una mejor planificación en el uso de recursos, ya que explican la variabilidad de costes.

Por lo tanto, y según argumentaba Jönsson (Jönsson, 1998) hace ya unos años, los estudios de costes son útiles ya que permiten apreciar el impacto económico de una determinada enfermedad, al contabilizar la carga social que conlleva la mortalidad y la morbilidad de dicha enfermedad, así como los recursos, sanitarios o no, utilizados para paliar tales efectos. Por lo tanto, el interés de tales estudios radica en revelar una dimensión, seguramente insuficientemente conocida, de una enfermedad, su carga económica, pudiendo incorporar ese nuevo conocimiento al ya existente sobre la enfermedad. Peña-Longobardo et al. (2020) argumentan que, en el campo de la economía de la salud, estos estudios son el equivalente de los estudios de epidemiología en el campo de la salud pública, y que, aunque no nos permiten identificar las intervenciones más efectivas o eficientes para una enfermedad específica porque no es su objetivo, sí ayudan a crear conciencia sobre su impacto.

METODOLOGÍA: PREVALENCIA VS INCIDENCIA

A la hora de proceder a un estudio de esta naturaleza económica, es preciso combinar datos del número de pacientes y de los costes de su asistencia sanitaria, incluyendo los tratamientos. Para la primera variable, número de pacientes, los estudios de coste de enfermedad pueden basarse en dos enfoques: el

de prevalencia o el de la incidencia de la enfermedad. El método de prevalencia es el más común en los estudios de coste de enfermedad, y estima el efecto global de una enfermedad incurrido en un período de tiempo y ámbito geográfico dados (normalmente un año y un país respectivamente), basándose en datos agregados¹.

El enfoque de incidencia, por otra parte, contabiliza todos los efectos que genera la incidencia de un caso de la enfermedad (o el conjunto de casos nuevos en un período dado) a lo largo del tiempo², proporcionando una línea de base contra la cual nuevas intervenciones pueden ser evaluadas. Este segundo método requiere de más datos e información (Rice, 1994; Byford et al., 2000). La Tabla 1 resume los puntos fuertes de cada metodología.

Tabla 1: Método de prevalencia vs incidencia: Puntos fuertes de cada metodología.

Método de prevalencia	Para resaltar a los decisores la carga de una enfermedad infra estimada	Para diseñar políticas de contención de gasto
Método de incidencia	Para estimar el impacto de medidas preventivas	Para analizar el manejo de la enfermedad durante todo su curso

Fuente: Changik (2014), a partir de Tarricone (2006).

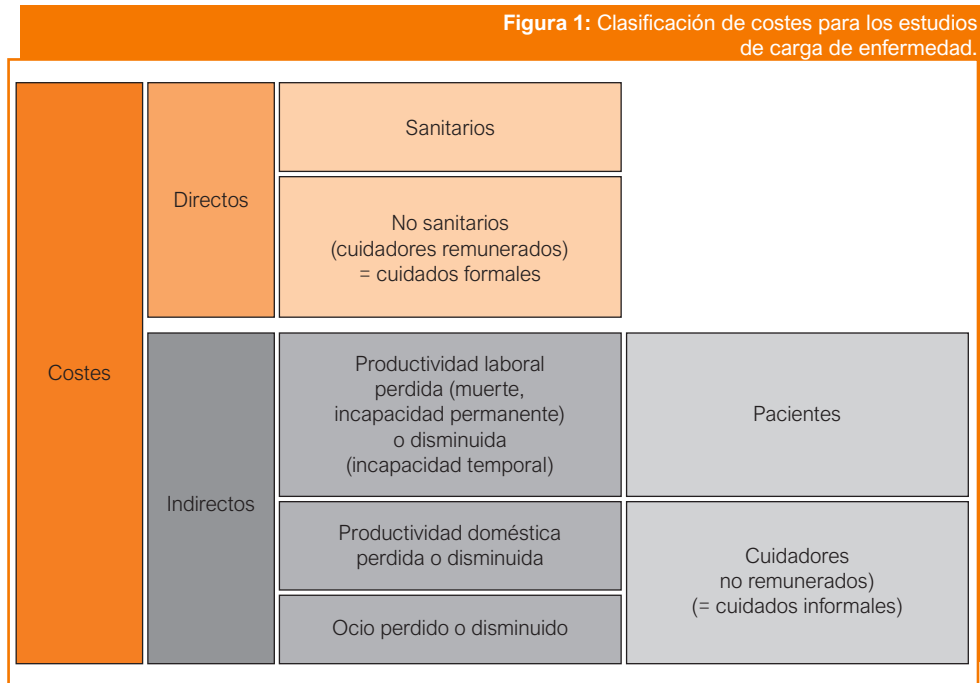
DEFINICIÓN DE TIPOS DE COSTES

La Figura 1 muestra los diferentes tipos de costes que se suelen incluir en los análisis de coste/carga de enfermedad. Una de las razones principales de las que se incluya un tipo de coste determinado suele ser la disponibilidad de datos para cuantificarlos. Así, tendríamos los costes directos e indirectos, y dentro de los directos, podrán ser sanitarios o no sanitarios. Dentro de los costes indirectos, entrarían los costes asociados a una menor productividad en el trabajo, así

¹ En términos más técnicos, el enfoque de prevalencia calcula el valor presente de los costes generados por todos los casos existentes en el año de referencia, sean nuevos o tengan su origen en el pasado (Oliva et al., 2004).

² En términos más técnicos, el enfoque de incidencia recoge los nuevos casos que se han producido en un año concreto (de referencia para el estudio) y calcula el valor descontado de los costes presentes y futuros generados por esos nuevos casos registrados (Oliva et al., 2004).

como otros costes más difíciles de cuantificar, pero también importantes, como el ocio perdido o disminuido de los pacientes y cuidadores.



Fuente: Oliva et al. (2004).

Por coste directo se entiende el consumo de recursos, pudiendo distinguir entre costes directos sanitarios, que repercuten en el sistema sanitario, y los costes directos no sanitarios, que van más allá del sector salud. Los costes directos (sanitarios) se consideran los recursos empleados en atención primaria, atención especializada, hospitalizaciones, medicamentos y programas de carácter preventivo (Oliva et al. (2004)), y en general lo que implique el consumo de recursos sanitarios. Los costes directos no sanitarios corresponden al consumo de recurso no sanitarios, incluyendo los costes de cuidadores remunerados (o cuidados formales³), y las ayudas públicas varias (por ejemplo, para adaptación del hogar, beneficios sociales o por discapacidad).

3 Estos costes quedan fuera del sector sanitario ya que se consideran gastos sociales.

Sin embargo, existen otros costes adicionales que se suelen denominar costes indirectos y costes intangibles que también merecen atención – aunque no son “visibles” como los costes directos, en el sentido de que los costes directos sí se incluyen en las cuentas nacionales (como gasto sanitario público o privado), ya que responden a transacciones de mercado o son partidas del coste de los factores de producción.

El término coste indirecto designa las pérdidas potenciales de producción que ocasiona una enfermedad, distinguiendo entre una pérdida total de producción y una productividad disminuida. Se trataría de los recursos que dejan de generarse por su causa. Una interpretación amplia de coste indirecto (CCOHTA, 1997), llevaría a identificar como tal a todo el tiempo perdido a consecuencia de la enfermedad que está siendo objeto de estudio. En este caso estaríamos recogiendo las siguientes partidas (Antoñanzas et al., 2006):

- Producción laboral perdida por los pacientes.
- Producción laboral perdida por los cuidadores (generalmente: pareja/cónyuge, amigos y familiares).
- Producción doméstica perdida por los pacientes (productividad no laboral o no remunerada).
- Producción doméstica perdida por los cuidadores.
- Tiempo de ocio perdido por paciente.
- Tiempo de ocio perdido por cuidadores.

Además, tendríamos los gastos cubiertos por los propios pacientes, incluyendo los costes de transporte por parte de los pacientes y acompañantes para desplazarse a recibir la atención sanitaria u otras alternativas farmacológicas no cubiertas por el sistema sanitario.

En la Figura 1, el coste de los cuidadores que no es remunerado (también denominado informales) se define como coste “indirecto”, aunque también se clasifican como ‘coste directo no sanitario’ en algunos estudios.

Muchos, si no todos, de estos costes indirectos no son “visibles”, pues los sistemas de contabilidad nacional tradicionales no computan tales pérdidas de tiempo dedicado al trabajo, a las tareas domésticas o al ocio, a pesar de lo cual es evidente que tienen un impacto en el bienestar social, por lo que es interesante identificarlos y cuantificarlos debidamente⁴ (Oliva et al., 2004).

Finalmente, los costes intangibles tratarían de valorar el dolor y la ansiedad que ocasiona una enfermedad a la persona que la sufre y a su entorno. Pese a su evidente importancia, y a la recomendación de su identificación, no suelen incluirse en los estudios de coste de la enfermedad ni de evaluación económica debido a la dificultad de su medición y su valoración.

Oliva et al. (2004) argumentan que, a pesar de la necesidad metodológica de considerar todos los costes, en muchos estudios de coste de enfermedad no se va más allá de los costes directos sanitarios debido a la dificultad de tener información para estimar el resto. Sin embargo, y como comentaremos después, los estudios que estiman la carga económica de EHNA sí tienen en cuenta algunos de estos costes indirectos, y en particular las pérdidas de productividad.

ESTUDIOS DE CARGA SOCIOECONÓMICA DE EHNA

Se han publicado durante el año 2019 dos artículos que estiman el coste de la enfermedad de EHNA en Alemania, Francia, España, Italia y Reino Unido (EU5). Por una parte, hay tres versiones en formato poster de un mismo análisis (Le Pen et al., Newsome et al., Schattenberg et al.), y por otra, hay una versión pre-print (O’Hara et al). Estas publicaciones aún no han sido revisadas por pares. Sin embargo, dada la relevancia de estos dos análisis para este Libro Blanco, resumimos aquí brevemente la metodología utilizada por ambos, que además es diferente entre sí. En la siguiente sección comentaremos, y compararemos, los resultados que se obtuvieron de estos estudios para el caso de España, seguidos por las comparativas entre países.

4 Existen varios métodos para estimar las pérdidas de productividad ocasionadas por una enfermedad, que serían el método de capital humano, el método de fricción, y el método de disponibilidad a pagar. Para más información técnica al respecto, que queda fuera del alcance de este Libro Blanco, se pueden consultar los Apéndices 1 y 3 de Oliva et al. (2004), y para una aplicación en la práctica del uso de capital humano para estimar pérdidas de producción laboral ocasionadas por los fallecimientos prematuros en España en el año 2005, véase Oliva (2009).

En Le Pen et al. (2019), la carga socioeconómica de EHNA en cada país se estimó utilizando la metodología de coste de la enfermedad, aplicando un enfoque de prevalencia. Así, se estima el número de personas con EHNA en un período base (en este caso, el 2018), junto con los costes económicos y de bienestar atribuibles a la enfermedad en ese período. Con esta metodología, solo los pacientes diagnosticados con EHNA incurren en costes. Además, se excluyeron los costes atribuibles a las comorbilidades asociadas con EHNA, ya que se consideran otras enfermedades.

Este análisis utiliza un modelo epidemiológico estático para estimar la prevalencia de EHNA por edad, sexo y enfermedad, etapa, prevalencia, incidencia, probabilidad del diagnóstico, trasplantes de hígado atribuibles y mortalidad atribuible. Se consideran nueve estadios de la enfermedad en el modelo: estadio de fibrosis cero (F0), estadio de fibrosis uno (F1), estadio de fibrosis dos (F2), fibrosis estadio tres (F3), fibrosis estadio cuatro cirrosis compensada (F4 CC), cirrosis descompensada (DCC), carcinoma hepatocelular (HCC), trasplante de hígado (TH) y muerte. Además, a efectos del análisis de sensibilidad, se diferencia entre un escenario de prevalencia de EHNA alta y baja respectivamente para cada país.

Es importante resaltar que este modelo estima los costes de EHNA en un año dado (2018), no los costes de un paciente de EHNA durante todo el horizonte temporal. Por lo tanto, Le Pen et al. (2019) diferencia entre tres cohortes de pacientes:

- I. Pacientes que experimentaron EHNA en el pasado y hasta el año base (2018), incurriendo costes en años anteriores y base.
- II. Pacientes que experimentaron EHNA en el pasado, así como en el año actual y que lo harán también en el futuro, incurriendo en costes en el pasado, año base y futuro.
- III. Pacientes que experimentan EHNA por primera vez en el año actual y lo harán en el futuro, incurriendo en costes en el año base y futuros.

Una vez estimado el número de pacientes con EHNA, y diagnosticados, se estiman los costes asociados a estos pacientes. En este caso, los costes económicos incluyen los costes directos sanitarios (gasto en atención primaria, secundaria, en medicamentos y pruebas diagnósticas) y los costes indirectos.

Y dentro de los costes indirectos, también se estiman los costes de productividad, que incluyen la reducción o pérdida en la productividad laboral (absentismo, presentismo⁵), pérdida de ingresos por mortalidad prematura, y costes de búsqueda, formación y contratación. Otros costes económicos estimados incluyen costes de cuidado formal e informal, pérdida de bienestar por el gasto en bienestar social, y otros costes financieros como los costes funerarios adelantados en el tiempo debido a una mortalidad prematura.

Los costes de bienestar se estimaron utilizando la metodología utilizada de la OMS para sus análisis de carga de enfermedad, en términos de Años de vida ajustados por discapacidad (DALYS, por sus siglas en inglés), y convertido a euros utilizando una estimación del valor de un año de vida estadístico (VSLY, por sus siglas en inglés). Es importante resaltar que los costes económicos y de bienestar estimados no son aditivos.

El estudio GAIN (O'Hara et al., 2019), por su parte, fue un estudio transversal retrospectivo en el que participaron 337 médicos y 3754 pacientes diagnosticados con EHNA que proporcionaron información clínica y económica de los países de la UE5 (incluyendo 522 pacientes en España) y Estados Unidos. Los pacientes fueron confirmados tanto por biopsias hepáticas como con pruebas de diagnóstico menos invasivas (pruebas basadas en biomarcadores de suero y técnicas de imagen). A cambio, y ya que las pruebas que no sean biopsias no pueden distinguir entre estadios intermedios, los pacientes en este estudio se clasificaron en dos tipos: fibrosis temprana (F0-F2) o fibrosis avanzada (F3-F4).

Para los pacientes incluidos en el estudio, se identificaron los recursos médicos utilizados y se recogieron datos demográficos y clínicos. Además, el 20% de los pacientes completaron, voluntariamente, una encuesta sobre uso de recursos médicos y no médicos. También se recogió evidencia sobre de calidad de vida relacionada con la salud, usando una medida genérica (EQ-5D) y otra específica (CLDQ-NAFLD).

La información sobre los costes directos médicos y no médicos unitarios se obtuvieron a partir de datos disponibles públicamente. Más concretamente, las

⁵ Presentismo consiste en que el trabajador no se ausenta de su puesto, pero reduce significativamente su rendimiento laboral.

categorías de costes incluyeron eventos relacionados con EHNA y no relacionados con EHNA (recordemos que Le Pen et al. (2018) no incluye los costes no relacionados con otras enfermedades), y diferenciando también entre costes directos o indirectos. Como costes médicos directos se incluyeron medicamentos, hospitalizaciones, consultas e intervenciones quirúrgicas, pero también todas las pruebas y procedimientos utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Por otra parte, los gastos directos no médicos (proporcionados por el cuestionario a los pacientes) incluidos fueron los elementos de cuidado profesional e informal, terapias alternativas, ayudas para posible adaptación del hogar, transporte y transferencias sociales (incluidos beneficios sociales o por discapacidad).

Finalmente, los costes indirectos incluyeron la pérdida de salarios y productividad debido al ausentismo o discapacidad en el trabajo.

Los costes por paciente se calcularon multiplicando las cantidades del recurso utilizado con el precio unitario de cada recurso. Y así, en el último paso para estimar la carga económica total, se extrapolan los costes de esta muestra a nivel poblacional, teniendo en cuenta los datos de prevalencia de EHNA en cada país.

En la siguiente sección comentaremos los resultados para España de estos dos estudios, y más adelante los pondremos en contexto con los otros países incluidos.

CARGA SOCIOECONÓMICA DE EHNA EN ESPAÑA

En esta sección se recogen los resultados principales para España de los estudios de reciente publicación sobre la carga socioeconómica de EHNA en EU5, distinguiendo entre los diversos componentes del modelo, tanto desde el punto de vista epidemiológico (número de pacientes con la enfermedad, y diagnosticados como tal) como económico (uso de recursos sanitarios y no sanitarios y su coste).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA ESPAÑA

El primer paso en estimar la carga de una enfermedad es estimar el número de pacientes diagnosticados con la enfermedad, y esta estimación variará según la metodología utilizada. Le Pen et al. (2019) estima una prevalencia de EHNA en España del 3,9% (en el escenario de prevalencia alta), lo que equivaldría a 1,89 millones de pacientes. Sin embargo, como no todos los pacientes son diagnosticados de EHNA, estos autores asumen una tasa de diagnóstico (sobre la prevalencia) de 1,9%. Por lo tanto, Le Pen et al. (2019) estima alrededor de 28.000 pacientes diagnosticados de EHNA en España en 2018. La Tabla 2 muestra los datos epidemiológicos y de diagnóstico en los cinco países⁶.

Tabla 2: Datos epidemiológicos para EU5. Escenario Alto.

Escenario Alto	Reino Unido	Alemania	Italia	Francia	España	Total
Población (>18 años), millones	52,4	69,8	50,9	52,4	38,1	263,7
Prevalencia (% población adulta)	4,1%	4,1%	4,4%	3,6%	3,9%	4,0%
Prevalencia de EHNA (millones)	2,15	2,86	2,24	1,89	1,49	10,3
Diagnosticados con EHNA (% prevalencia)	20,3%	24,2%	3,7%	5,6%	1,9%	12,7%
Diagnosticados con EHNA	435.000	692.000	834.000	106.000	28.000	1.346.000

Fuente: Le Pen et al. (2018).

⁶ En el escenario de prevalencia baja, la tasa de prevalencia para España es del 2,21%.

Es interesante resaltar que las tasas de prevalencia están entre 3,6% y 4,4%, mientras que las tasas de diagnóstico son mucho más bajas en Italia, Francia, y España, siendo este último el país con la tasa más baja (1,9%). Estos modelos solo cuantifican costes para aquellos pacientes diagnosticados, por lo que la baja tasa de diagnóstico en un país implica que el número de pacientes será (muy) inferior, y por lo tanto los costes de la enfermedad serán menores – como así luego se puede observar en la sección de comparativa de costes entre países para este artículo.

Estos autores también estiman la prevalencia para los casos de los más graves, F3-F4 CC (Tabla 3); así, y partiendo de una prevalencia del 20,7% de estos pacientes del total de pacientes, y una tasa de diagnóstico del 1,3%, tendríamos en España algo más de 4.000 pacientes de EHNA en estadio F3-F4 CC.

Tabla 3: Prevalencia estimada de pacientes EHNA F3-F4 CC (excluyendo DC).

	Reino Unido	Alemania	Italia	Francia	España	Total
Prevalencia F3-F4 CC (% prevalencia total)	20,1%	18,4%	20,9%	14,9%	20,7%	19,0%
Prevalencia F3-F4 CC	432.000	527.000	468.000	281.000	308.000	2.016.000
Diagnósticos F3-F4 CC (% prevalencia F3-F4 CC)	73,8%	65,8%	11,7%	22,7%	1,3%	39,1%
Diagnósticos F3-F4 CC	319.000	347.000	55.000	64.000	4.000	788.000

Fuente: Le Pen et al. (2018).

Habría que remarcar una diferencia importante en estas variables en España con respecto a otros países:

- i) España tiene la tasa de diagnóstico de pacientes de EHNA (1,9% vs. 12,7% para EU5), y más concretamente en los estadios más graves (1,3% vs. 39,1% para EU5).
- ii) España es el único país que tiene una tasa de diagnóstico más baja para estadios más graves que para EHNA para todos los estadios.

Es interesante resaltar antes de entrar en la parte económica que O'Hara et al. (2019) también recoge evidencia sobre calidad de vida (en las encuestas que rellenan voluntariamente los pacientes) en los pacientes con EHNA. La Tabla 4 resume los resultados para el indicador de calidad de vida genérico.

Tabla 4: Índice EQ5D por país y estado de fibrosis.

	F0-F2	F3-F4	Total
España	0,7	0,57	0,66
Francia	0,83	0,82	0,83
Alemania	0,81	0,64	0,76
Italia	0,85	0,5	0,76
EEUU	0,8	0,67	0,75

Fuente: O'Hara et al. (2019).

Como se puede observar, los pacientes en estadios temprano en España reportan una peor calidad de vida que los otros países; de hecho, en estadios tempranos, la calidad de vida es la peor, y con estadios más avanzados, es la segunda peor.

O'Hara et al. (2019) también recoge evidencia sobre el índice de CLDQ-NAFLD, por país y estado de fibrosis, mostrando resultados similares como

con el EQ5D en términos de peor calidad de vida con fibrosis más avanzada, aunque con el CLDQ-NAFLD los pacientes españoles reportan una calidad de vida parecida a la posición global.

A continuación, resumimos la información disponible sobre la carga socio-económica de EHNA en España. Como ya se ha comentado, esta carga está compuesta por diferentes tipos de costes, y, por lo tanto, las siguientes secciones se concentran en (i) costes directos sanitarios, (ii) Costes directos no sanitarios; (iii) Costes indirectos y otros tipos de coste.

COSTES SANITARIOS DIRECTOS

Le Pen et al. (2019) estima que los costes sanitarios directos relacionados con la enfermedad de EHNA en España ascenderían a entre €53 millones y €69 millones (con prevalencia de EHNA baja y alta respectivamente), representando (entre el 8% y 10% del total de costes económicos totales). Le Pen et al. (2019) también representa los costes directos totales sanitarios por etapa de enfermedad; para España en concreto, la gran parte de estos costes directos se incurren para pacientes en fase DCC o TH (donde requerirán de tratamiento hospitalario).

Las estimaciones de O'Hara (2019) para costes directos sanitarios medios anuales por paciente también se representan por sus correspondientes partidas, a nivel país, y distinguiendo entre costes relacionados y no relacionados con EHNA (para los pacientes diagnosticados con EHNA). La Tabla 5 muestra los resultados. Así, tendríamos una estimación de unos costes directos por paciente de EHNA por año de más de €3.300, y donde dos tercios de éstos corresponderían a costes sanitarios relacionados con EHNA, y un tercio a costes sanitarios relacionados con otras enfermedades.

Como se puede observar, casi la mitad del coste corresponde a tratamientos, seguidos por los costes quirúrgicos.

Tabla 5: Costes directos sanitarios anuales por paciente, España.

Recurso sanitario	Costes directos sanitarios anuales relacionados con EHNA (€)	Costes directos sanitarios anuales no relacionados con EHNA (€)	Total (€)	% del total
Procedimientos	168		168	5%
Tratamientos	739	744	1483	45%
Quirúrgicos	735		735	22%
Consultas	300	293	593	18%
Hospitalizaciones	219	124	343	10%
Total	2161	1161	3322	100%

Fuente: O'Hara et al. (2019).

Schattenberg et al. (2019) también ofrece información sobre los costes directos sanitarios por paciente, que se muestra en la Tabla 6. Observamos que los costes directos sanitarios anuales para un paciente con enfermedad de EHNA estarían entre €.1900 y €.2.600, según la prevalencia, y que éstos incrementan a alrededor de €.3000 para dos de los estadios más avanzados.

Tabla 6: Coste directo sanitario por paciente en España, 2018.

	Coste directo sanitario por paciente de EHNA (€)		Coste directo sanitario por paciente F3-F4 EHNA (excluye DCC) (€)	
	Alta	Baja	Alta	Baja
España	1.919	2.568	2.793	3.740

Fuente: Schattenberg et al. (2019).

Los costes directos sanitarios mostrados en Tablas 5 y 6 son parecidos en términos absolutos para un paciente diagnosticado con EHNA, sin distinguir entre etapas, y que estaría alrededor de €2.000 por paciente por año, aunque proceden de dos estudios diferentes.

COSTES DIRECTOS NO SANITARIOS

O'Hara et al. (2019) estima los costes directos no sanitarios a través de las encuestas a los pacientes. Para España en particular, este coste asciende a €4.713 por paciente, la cifra más alta entre todos los países, incluido EEUU. Es importante resaltar que estos costes son incluso más altos que los costes directos sanitarios mostrados en la Tabla 5. Más adelante se compara esta cifra con otros países europeos.

COSTES INDIRECTOS Y OTROS TIPOS DE COSTE

Le Pen et al. (2019) estima los costes de productividad acarreados por la enfermedad de EHNA para España entre €600 millones y €350 millones para el escenario de prevalencia alta y baja respectivamente. Como veremos más adelante, estos costes de productividad representan entre el 87% y el 90% de los costes económicos totales, según escenario de prevalencia.

Además, Le Pen et al. (2019) estima los costes de bienestar, que generarían una pérdida de entre 96.000 y 54.000 DALYs aproximadamente, que se convertirían en unos costes de bienestar de entre €15.000 millones y €9.000 millones.

En el análisis de O'Hara et al. (2019), los costes indirectos totales estimados fueron también muy elevados, y más si cabe para España en concreto, ascendiendo a €9.541, solo por debajo de Alemania (y EEUU). Sin embargo, también es cierto que, en este estudio, los costes indirectos representan algo más de la mitad de los costes totales en España.

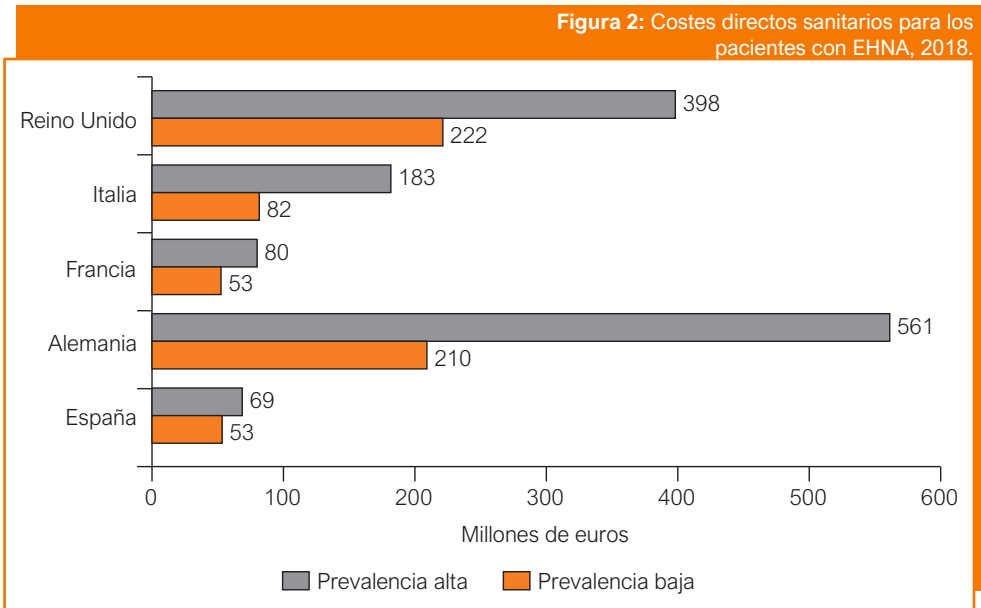
COSTES SOCIOECONÓMICOS TOTALES

Sumando todos los distintos elementos anteriormente mencionados, Le Pen et al. (2019) estima los costes socioeconómicos totales de la enfermedad en España entre €724 millones y €435 millones, según la tasa de prevalencia de EHNA (alta o baja respectivamente). Y como ya hemos comentado antes, de éstos, alrededor del 10% correspondería a gastos sanitarios directos, y el resto a costes indirectos (de productividad, entre otros) y otros.

O'Hara et al. (2019), una vez tenido en cuenta el número de pacientes a nivel poblacional, estima los costes totales entre €3,600 millones y €5,600 millones en España de los pacientes diagnosticados con EHNA (en función de si no se incluye, o se incluye, los gastos de estos pacientes asociados a otras enfermedades).

CARGA SOCIOECONÓMICA DE EHNA EN ESPAÑA EN COMPARACIÓN CON OTROS PAÍSES

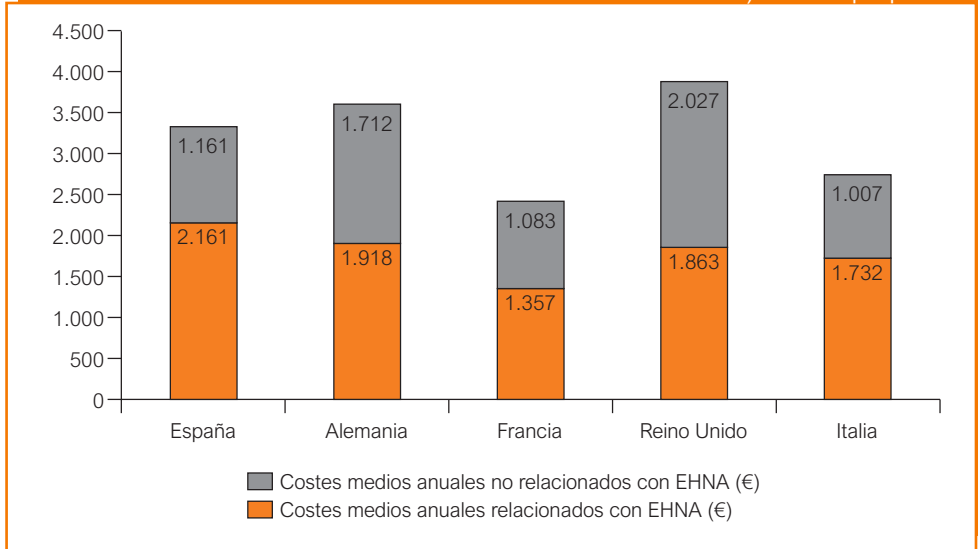
El objetivo de esta sección es comparar los resultados presentados en la sección anterior para España con los otros cuatro países de EU5 (Alemania, Francia, Italia y Reino Unido). Para ello, seguimos el mismo orden de presentación utilizado en la sección anterior de los costes. En primer lugar, mostramos cómo se comparan los costes directos sanitarios. La Figura 2 resume la información de Le Pen et al. (2019). Como podemos observar, España estaría a la cola en términos de costes directos sanitarios, y los costes en Alemania o Reino Unido serían considerablemente mayores. En parte, este resultado se explica por la baja tasa de diagnóstico en España, ya que recordemos que en Le Pen et al. (2019) solo se reporta costes para pacientes diagnosticados. Por supuesto, en la práctica hay muchas más razones que podrían explicar las diferencias entre países.



Fuente: Le Pen et al. (2019).

O'Hara et al. (2019) también muestra diferencias entre los costes sanitarios directos (por paciente) de EHNA por país, aunque estas diferencias son bastante más moderadas que las mostradas por Le Pen et al. (2019).

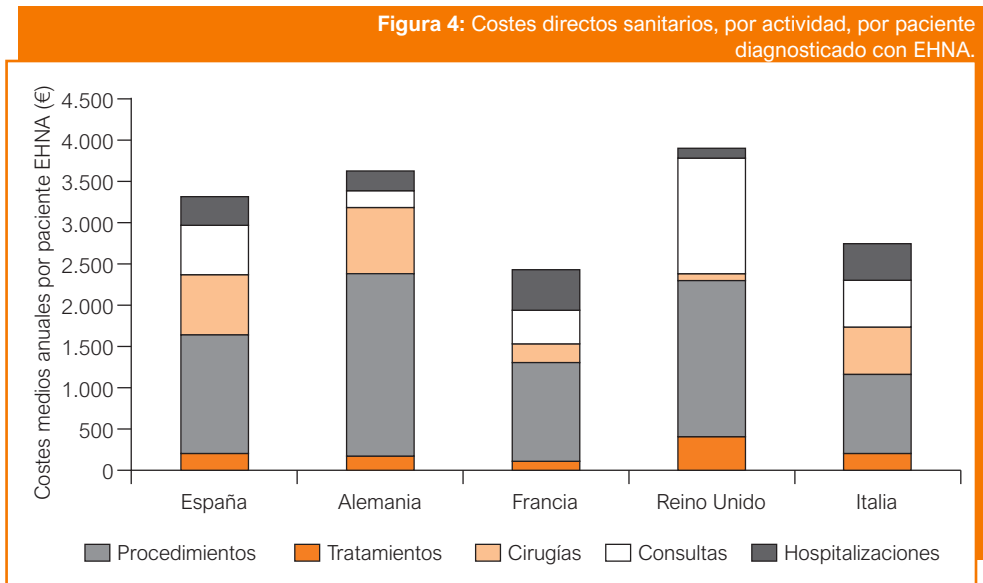
La Figura 3 muestra los costes directos sanitarios reportados en O'Hara et al. (2019), distinguiendo entre los costes relacionados con la enfermedad de EHNA, y los relacionados con otras enfermedades. En términos absolutos, el Reino Unido y Alemania también encabezan el ranking de costes directos sanitarios más altos, aunque esta vez España les sigue de cerca.

Figura 3: Costes directos sanitarios (relacionados y no relacionados) de EHNA por paciente.

Fuente: O'Hara et al. (2019).

Por otra parte, España e Italia muestran porcentajes superiores para los costes relacionados con EHNA (más del 60%) mientras que en los otros tres países europeos incluidos en el estudio la proporción es más igualitaria entre ambos tipos.

La Figura 4 muestra los costes directos sanitarios por actividad/recurso sanitario, por país, estimados por O'Hara et al. (2019). Como ya se ha comentado, estas partidas serían: procedimientos, tratamientos, cirugías, consultas y hospitalizaciones. Es interesante remarcar que la partida mayor de coste corresponde a "Tratamientos", cuando no existe aún un tratamiento autorizado para tratar la enfermedad de EHNA. También observamos diferencias en la composición de los costes de la enfermedad entre países; por ejemplo, cabe subrayar la importancia de las consultas, y el poco peso de los costes asociados a cirugías, en el Reino Unido. En Francia resalta la importancia de los costes hospitalarios, mientras que en Alemania el gasto asociado con cirugías representa la segunda partida más importante (como en España).



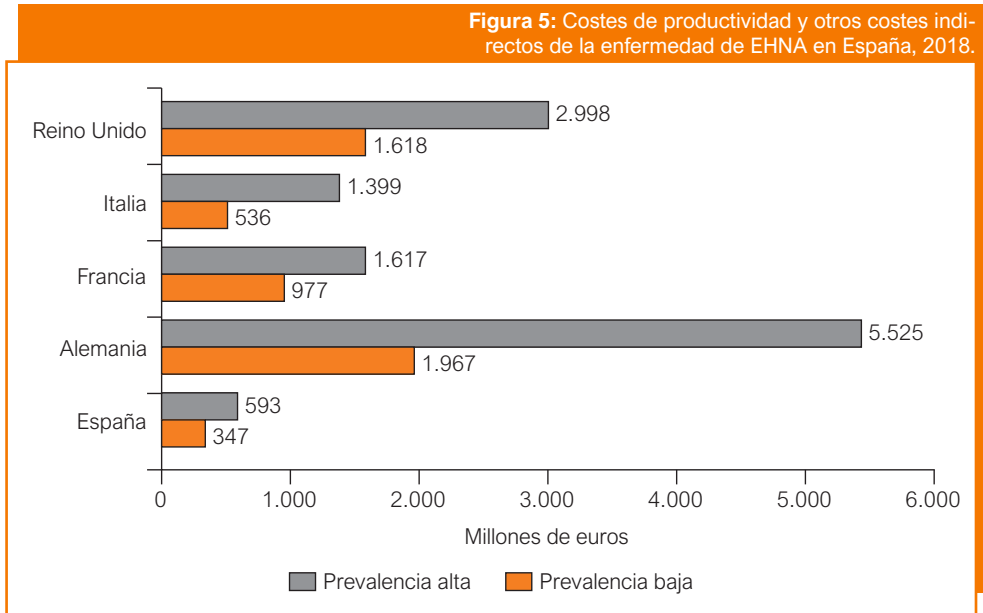
Fuente: O'Hara et al. (2019).

O'Hara et al. (2019) estima los costes directos no sanitarios a través de las encuestas a los pacientes. Para España en particular, este coste asciende a €4.713, la cifra más alta entre todos los países, incluido EEUU. Para todos los países, las actividades que más coste generan dentro de esta partida serían los cuidados (profesionales (34%) e informales (48%)), aunque estos autores también reportan importantes diferencias entre países. Una razón esgrimida en el artículo para explicar estas disparidades podría ser diferencias culturales, aunque también es cierto, que en algunos países la tasa de respuesta a los cuestionarios es baja (5% para Reino Unido; 41% para Italia, la más alta y 32% para España, siendo la segunda más alta). En la Tabla 7 se encuentra la información sobre costes directos no sanitarios por país. Además, O'Hara et al. (2019) refuerza que estos costes aumentan con la gravedad de la enfermedad.

Con respecto a los costes indirectos y costes de productividad, la Figura 5 reproduce las estimaciones de Le Pen et al. (2019)⁷. Las estimaciones para

⁷ Nótese que ninguno de los tres posters sobre este estudio reporta individualmente los costes de productividad por país, así que las cifras en la Figura 5 representan la diferencia entre costes económicos totales y costes sanitarios directos, que sí se reportan por país.

España vuelven a ser las más reducidas dentro de los países EU5. También es importante resaltar que estos costes indirectos representan incluso más del 90% de los costes totales en Alemania y Francia; la proporción en los otros tres países ronda el 87-88%.



Fuente: Le Pen et al. (2019).

En el análisis de O'Hara et al. (2019), los costes indirectos totales estimados también fueron muy elevados, alcanzando los 5,509€ (incluyendo EEUU). Existe también una gran variabilidad entre países, con los costes más bajos en Francia (€ 2.530) y los costes más altos en Alemania (11.624 €) (y EEUU (13.435 €)). En España, estos costes son los segundos más altos dentro de los países EU5. En la Tabla 7 se encuentra la información sobre costes indirectos.

Tabla 7: Costes económicos derivados de los pacientes diagnosticados con EHNA, por paciente, 2018.

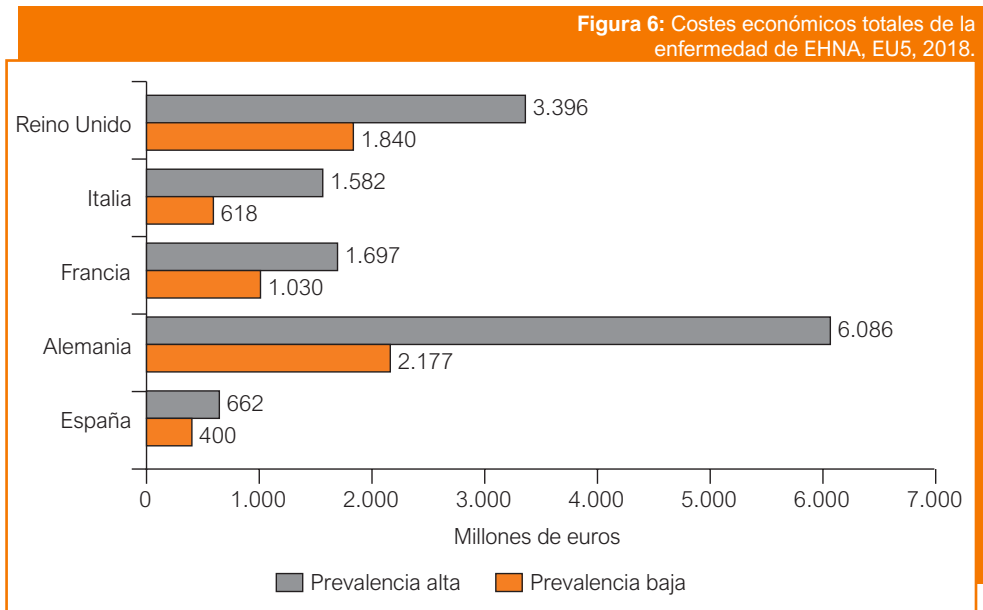
Costes €	España	Alemania	Francia	Reino Unido	Italia
Costes directos sanitarios EHNA	2162	1917	1357	1860	1732
Tratamientos farmacológicos EHNA	739	655	502	624	431
Costes directos sanitarios no-EHNA	1161	1712	1082	2027	1006
Costes totales directos sanitarios	3.323	3.629	2.440	3.876	2.739
Costes directos no sanitarios	4.713	2.695	213	2.063	1.977
Costes indirectos	9.541	11.624	2.530	4.994	5.451

Fuente: O'Hara et al., 2019

Nota: 'Tratamientos farmacológicos EHNA' forman parte de los 'Costes directos sanitarios EHNA'. Costes totales directos sanitarios = costes directos sanitarios EHNA + costes directos sanitarios no-EHNA. Los 'Costes directos no sanitarios' fueron reportados en las encuestas rellenas por los propios pacientes.

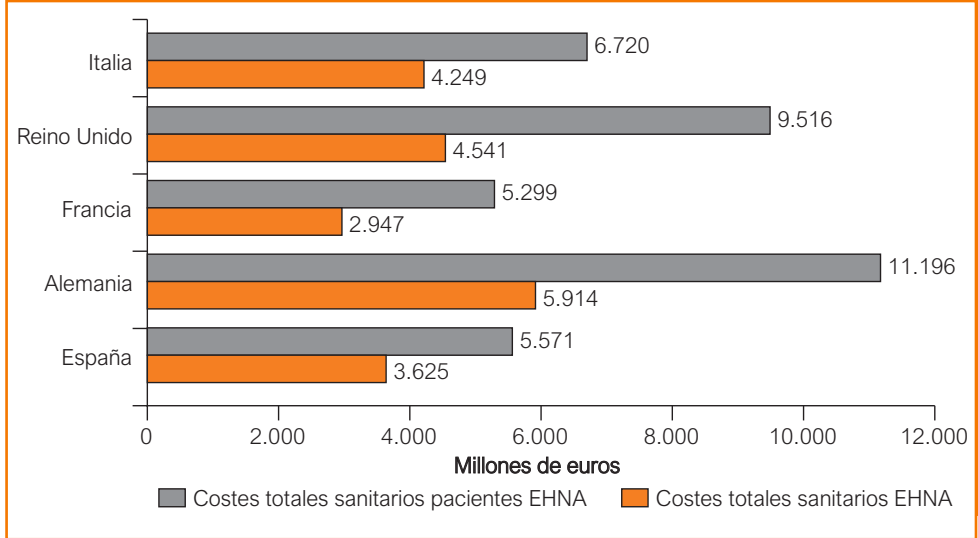
Una parte importante de los costes indirectos se debió a la jubilación anticipada o al abandono del trabajo (74%), seguida de bajas laborales en los últimos 12 meses (26%) (O'Hara et al., 2019). Es importante señalar que estos costes indirectos están relacionados positivamente con la gravedad de la enfermedad; así, por ejemplo, una mayor proporción de los pacientes relativamente más graves tuvieron que dejar de trabajar relativo a los pacientes en estadios tempranos (12% vs. 5%), reportaron como su razón de prejubilación la enfermedad de EHNA (13% vs. 5%), o experimentaron problemas o bajas por enfermedad (74% vs 53%). Otra diferencia que encontramos entre Le Pen et al. y O'Hara et al. es en la proporción entre costes directos e indirectos; la proporción suele ser más igualitaria para O'Hara et al. (2019).

Una vez tenido en cuenta todos los costes asociados a EHNA, la Figura 6 representa los costes económicos totales por país estimados por Le Pen et al. (2019), y lo que nos daría una visión global del impacto de la enfermedad. Observamos que España se mantiene con los costes más bajos entre los cinco países.



Fuente: Le Pen et al. (2019).

Finalmente, la Figura 7 muestra los costes totales estimados por O'Hara et al. (2019) por país, distinguiendo entre los costes totales de EHNA (para pacientes con EHNA) y los costes totales de enfermedades que no sean EHNA (pero para los mismos pacientes de EHNA). Estos costes tienen en cuenta el número de pacientes de cada país.

Figura 7: Costes económicos totales de la enfermedad de EHNA, EU5, 2018.

Fuente: O'Hara et al. (2019).

Los 'Costes totales sanitarios pacientes EHNA' incluye los costes de los pacientes de EHNA asociados con EHNA, y con otras enfermedades. Los 'Costes totales sanitarios EHNA' no incluye los costes asociados con otras enfermedades.

Esta vez, España no tendría los costes más bajos, ya que los costes totales son inferiores en Francia. Alemania y Reino Unido siguen teniendo los costes más altos.

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

El objetivo de este capítulo ha sido la de ofrecer una perspectiva económica sobre la carga de la enfermedad de EHNA en España, sus principales componentes, y cómo se compara con los países de nuestro entorno.

En primer lugar, recientemente se han publicado dos artículos estimando la carga de EHNA; esto de por sí ya representa que existe un interés por la enfermedad. Y como queda claro después de revisar la evidencia, aún falta información, y no solo sobre el impacto global de EHNA, sino sobre su tratamiento y manejo a un nivel más local o nacional. Este capítulo pone de manifiesto que ese manejo de la enfermedad puede llegar a ser muy diferente entre los países; por ejemplo, O'Hara et al. (2019) remarcan que el estudio GAIN encontró diferencias en la práctica clínica de la enfermedad, aunque también encontró algunas similitudes. Y en parte, esto lo hemos podido saber gracias a los estudios de carga de enfermedad.

El análisis detallado de las razones de estas diferencias queda fuera del alcance de este capítulo; sin embargo, Schattenberg et al. (2019) y O'Hara et al. (2019) ofrecen algunas razones que podrían explicar las disparidades entre países EU5, incluyendo diferencias en el cribado, la derivación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con EHNA. Dentro de todas estas variables, volver a mencionar la muy baja tasa de diagnóstico de pacientes de EHNA en España relativo a otros países en el estudio de Le Pen et al. (2019).

En segundo lugar, los costes socioeconómicos totales de EHNA en España pueden llegar a ser considerables; según el estudio, podrían llegar a ser de entre €400 millones y €660 millones (según prevalencia), o entre €3.625 millones y €5.571 millones (según si se incluyen, o no, los gastos no relacionados con EHNA). Mientras que las cifras del segundo artículo son mucho más significativas, las estimaciones menores siguen resaltando la importante carga socioeconómica que tiene EHNA en España.

REFERENCIAS

- Antoñanzas F, Oliva J, Velasco, M. Costes directos e indirectos del cáncer en España, *Cuadernos económicos de ICE* Núm. 72, 2006, págs. 281-309.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) (1997): *Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceutical*. 2.^a edición. Ottawa, Canadá: CCOHTA
- Changik J, Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014; 20: 327-337.
- Donaldson, C., Y Venkat-Narayan, K.M. (1998): "The Cost of Diabetes. A Useful Statistic?". *Diabetes Care*, vol. 21, nº 8, Agosto.
- Jönsson, B. (1998): "The Economic Impact of Diabetes". *Diabetes Care*, vol. 21, suppl 3, December.
- Larg A and Moss JR. Cost-of-Illness Studies A Guide to Critical Evaluation *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (8): 653-671
- Le Pen C, Fricke F, Newsome PN, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the EU5 countries. Poster number: PG127, ISPOR EU, 2-6 November 2019, Copenhagen.
- Newsome P, Schattenberg J, Serfaty L, et al. The economic cost and health burden of non-alcoholic steatohepatitis in the EU5 countries. American Association for the Study of Liver Diseases, 8-12 November 2019, Boston, Poster Code: 0395
- O'Hara, J, Finnegan, A, Dhillon, H et al., The Cost of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Europe and USA: The GAIN Study (December 18, 2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3506175> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3506175>
- Oliva J, Lobo F, Lopez Bastida, et al. Costes no sanitarios ocasionados por las enfermedades isquémicas del corazón en España, Publicado en: *Cuadernos Económicos ICE*, nº 67, 2004, p. 263-298.

- Oliva, J. Pérdidas de producción laboral ocasionadas por los fallecimientos prematuros en España en el año 2005. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 123-135.
- Peña-Longobardo L, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno. J. The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 5640.
- Rice DP. Costofillness studies: fact or fiction? *Lancet* 1994; 344: 151920
- Sarah Byford, David J Torgerson, James Raftery Cost of illness studies. *BMJ* 2000; 320: 1335.
- Schattenberg J, Newsome P, Serfaty L, et al. The economic burden of patients diagnosed with non-alcoholic steatohepatitis in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom in 2018. NAFLD Summit Sevilla, Spain: EASL; 2019.
- Tarricone R. Cost-of-illness: what room in health economics? *Health Policy* 2006; 77: 51-63.

8.

CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA)

JUAN TURNES

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
IIS Galicia Sur, Pontevedra

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un problema de salud emergente cuyas cifras en países occidentales en la última década crecen a una velocidad muy superior a la de las capacidades de los sistemas sanitarios para afrontar esta auténtica epidemia silenciosa. Entre los datos epidemiológicos destaca la elevada prevalencia, que alcanza el 25% en la población adulta de nuestro país (1), aunque en algunas poblaciones de riesgo como los pacientes con diabetes tipo II, obesidad y otros componentes del síndrome metabólico, y pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, la prevalencia puede alcanzar el 80% (2). Tan importante como su elevada prevalencia es el hecho de que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos hasta fases avanzadas de la enfermedad, por lo que resulta esencial desarrollar estrategias

que permitan un diagnóstico precoz, sino de todos los pacientes, sí al menos de aquellos en situación de riesgo a corto-medio plazo.

Una segunda característica clave es que se trata de una enfermedad crónica compleja en la que conviven alteraciones hepáticas y extrahepáticas pivotando alrededor de la existencia de un síndrome metabólico y sus comorbilidades: diabetes tipo II, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad (3,4)(5)(5,6). Esta relación bilateral con el síndrome metabólico tiene dos lecturas evidentes. La primera de ellas es que los pacientes diagnosticados de EHGNA se encuentran en riesgo de desarrollar, o presentar ya al diagnóstico, alguna de las comorbilidades metabólicas y/o cardiovasculares descritas. De hecho, la principal causa de mortalidad en estos pacientes son los eventos cardiovasculares. La segunda es que los pacientes que presentan una o más patologías relacionadas con el síndrome metabólico presentan un mayor riesgo de presentar o desarrollar EHGNA. Es por ello que el abordaje de estos pacientes debe de ser necesariamente multidisciplinar, y tener en cuenta las diferentes comorbilidades y riesgos asociados.

La tercera de las características que definen esta enfermedad es la ausencia de tratamientos farmacológicos específicos efectivos para la EHGNA. Los tratamientos enfocados a introducir hábitos de vida saludables acompañados por la reducción significativa de peso (>10% respecto al peso basal) han demostrado una extraordinaria eficacia (2,7), pero su utilidad práctica está limitada por la dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos, algo que logran tan solo el 10% de los pacientes. Es necesario contemplar otras alternativas para mejorar los objetivos de los tratamientos enfocados a la pérdida de peso mediante la introducción de programas dietéticos y de ejercicio físico estructurados e individualizados (8), junto con otras opciones terapéuticas de eficacia demostrada en casos de obesidad con índices de masa corporal >35 (o incluso inferiores) como son la cirugía bariátrica o la endoscopia bariátrica.

Por otro lado, la asistencia a estos pacientes carece de un programa estructurado a nivel de sistema de salud. Así, un estudio realizado en 29 países europeos reveló que solo 1/3 de ellos disponían de guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la EHGNA. Y lo que es más relevante, la EHGNA estaba todavía menos presente en las guías de práctica clínica de otras comorbilidades metabólicas con las que se relaciona: 33% en las guías de obesidad,

11% en las de dislipemia y 8% en las de diabetes (9). En el mismo sentido, el estudio mostró una fragmentación significativa de la asistencia entre diferentes especialidades y niveles asistenciales dependiendo de cada país.

Todos estos elementos, desde el diagnóstico precoz al tratamiento, requieren de un abordaje multidisciplinar en el que el paciente sea atendido en diferentes niveles asistenciales siguiendo itinerarios previamente validados, con el objetivo de identificar y tratar todos los elementos que forman parte del síndrome en el que se encuadra la EHGNA, y no solo aquellos relacionados con la enfermedad hepática. Para poner todos estos elementos en práctica, y garantizar la continuidad asistencial en la EHGNA, es necesaria una mayor coordinación entre niveles asistenciales y la introducción de cambios organizativos adaptados a la situación epidemiológica local.

PROCESO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EHGNA EN ATENCIÓN PRIMARIA

El inicio del proceso diagnóstico de la EHGNA, por su elevada prevalencia y carácter silente asociado a comorbilidades metabólicas, se produce habitualmente a nivel de Atención Primaria, en donde disponen del conocimiento del paciente y de herramientas para realizar una aproximación diagnóstica inicial así como proponer opciones de intervención terapéuticas sobre los hábitos de vida encaminadas a la reducción de peso en pacientes con sobrepeso.

DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico de la EHGNA se inicia en Atención Primaria, habitualmente como parte del estudio de una alteración en las enzimas hepáticas detectada en una analítica de rutina, o menos frecuentemente tras el hallazgo incidental en una ecografía abdominal de signos de esteatosis hepática. Durante mucho tiempo el objetivo inicial ha sido identificar la causa de una posible enfermedad hepática crónica y remitir al paciente para su evaluación ulterior en atención especializada.

En años recientes se ha introducido un concepto adicional de vital importancia que se ha incorporado a los algoritmos de diagnóstico en Atención Primaria: la identificación de fibrosis hepática avanzada independientemente de la causa que provoca el daño hepático. Ello se fundamenta en que la presencia de

fibrosis hepática avanzada es el factor pronóstico más importante de desarrollar eventos clínicos durante el seguimiento (10). Esta detección de fibrosis hepática se realiza mediante la utilización de índices basados en parámetros analíticos y clínicos que permiten estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, de forma que se puedan establecer criterios objetivos de derivación entre niveles asistenciales tanto al diagnóstico como durante el seguimiento. De ellos, el más utilizado es el FIB4 (11) por su sencillez al integrar tan solo 4 variables (edad, recuento de plaquetas, AST y ALT) que pueden ser calculadas automáticamente e incorporadas en forma de indicadores o alertas en la historia clínica electrónica. Este índice tiene dos puntos de corte:

- <1,3: identifica pacientes sin fibrosis hepática significativa que pueden ser seguidos y tratados en Atención Primaria
- >3,25: identifica pacientes con probable fibrosis hepática avanzada que deberán someterse a una evaluación más extensa por un hepatólogo.

Su utilización permite estratificar a aproximadamente el 65% de los pacientes con EHGNA en dos grupos de riesgo bien diferenciados. El 35% restante presentará valores intermedios (1,30-3,25) en los que va a ser necesaria la utilización de un segundo test o técnica alternativa de evaluación de la fibrosis hepática para su correcta clasificación (12).

Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes con EHGNA tienen unos niveles de enzimas hepáticas normales (13,14), y un porcentaje aún mayor no presentan signos de esteatosis en la ecografía (13), por lo que pasarían desapercibidos en una estrategia basada en la respuesta a la detección de un problema clínico (alteración analítica y/o de pruebas de imagen). Es por ello que un abordaje alternativo a nivel de sistema de salud es la realización de un cribado de EHGNA, bien a nivel de población general no seleccionada, bien a nivel de pacientes con patologías relacionadas con el espectro del síndrome metabólico en las que la prevalencia de EHGNA es mayor. Aunque algunos estudios de cribado en población adulta no seleccionada han mostrado una prevalencia de fibrosis avanzada del 0-2,7% (15) su utilización generalizada no está recomendada. Sin embargo, existe una base racional para la realización de un cribado oportunista utilizando, por ejemplo, el FIB4 dirigido a poblaciones de riesgo como podrían ser pacientes con obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia

y/o hipertensión arterial. En esos grupos de mayor riesgo es importante recordar que unas enzimas hepáticas normales no excluyen la presencia de EHGNA ni de fibrosis avanzada.

Una alternativa al cribado oportunista en las poblaciones de riesgo mencionadas es la utilización de la figura de enfermeras gestoras de casos en Atención Primaria, entrenadas en la búsqueda proactiva de pacientes con EHGNA y fibrosis avanzada, utilizando los sistemas de información de la historia clínica electrónica. Un estudio aleatorizado realizado en el Reino Unido demostró que esta estrategia permite duplicar la identificación de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, respecto a la práctica clínica habitual (16).

En aquellos pacientes en los que se confirme el diagnóstico de EHGNA resulta de vital importancia la evaluación de la presencia de otras comorbilidades metabólicas y/o cardiovasculares, principalmente: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, otras patologías cardiovasculares y renales (4,17,18). Ello incluye el cribado de resistencia a la insulina y diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial...

TRATAMIENTO

En ausencia de un tratamiento farmacológico específico y eficaz frente a la EHGNA, el eje del tratamiento en la actualidad es la modificación de los estilos de vida con objeto de incrementar la actividad física y reducir el sobrepeso que presentan estos pacientes. Cada uno de estos dos elementos por separado reducen la progresión de la EHGNA así como de sus comorbilidades metabólicas y cardiovasculares (7,19).

El principal problema es la dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos (reducción mantenida de un 10% del peso basal). No existe un tratamiento farmacológico ni quirúrgico eficaz, seguro y aplicable a gran escala para lograrlo. Sin embargo, la relación de especial proximidad entre el médico de Atención Primaria con sus pacientes permite la aplicación de procedimientos específicos e individualizados para lograr pérdidas de peso sostenidas en el tiempo (13,20), en las que además de las comorbilidades de los pacientes y los propios objetivo de reducción de peso, otros factores como los socioeconómicos también deben tenerse en cuenta para optimizar los resultados de las intervenciones (19). Un

elemento de gran relevancia es que la consecución del objetivo de pérdida de peso >10% del basal no solo mejora significativamente el pronóstico de la enfermedad hepática, sino también las comorbilidades metabólicas. En un estudio realizado en el Reino Unido en pacientes diabéticos tipo 2 y obesos sometidos a un programa estructurado de reducción de peso observaron que la pérdida >10% del peso basal se acompañó de una probabilidad de remisión de la diabetes del 77% al año y del 143% a los 1-5 años en comparación con aquellos que no alcanzaron el objetivo de peso (21).

La principal limitación en España que nos encontramos en España es la ausencia de programas estructurados, dotados de recursos específicos, para realizar un abordaje individualizado de estas intervenciones a una escala que, por la magnitud epidemiológica de la EHGNA, es poblacional.

El segundo elemento a tener en cuenta en Primaria es el tratamiento farmacológico proactivo y precoz de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares en estos pacientes.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes de bajo riesgo se realiza en Atención Primaria existiendo dos objetivos claros: el control de la respuesta al tratamiento de los factores de riesgo metabólico y cardiovascular, y el seguimiento de su enfermedad hepática para lo cual se recomienda la reevaluación de la fibrosis hepática mediante FIB4 u otros test serológicos cada 3 años (13), pudiendo reducir la frecuencia a 1-2 años en pacientes que presenten factores de riesgo de progresión acelerada de la fibrosis. En aquellos casos en los que se identifique una progresión de la enfermedad hepática el paciente deberá someterse a una reevaluación más exhaustiva por parte de un hepatólogo.

En resumen, los objetivos en este nivel asistencial se pueden resumir en los siguientes puntos (22):

1. Diagnosticar la EHGNA e identificar a los pacientes con fibrosis hepática significativa
2. Remitir al nivel hospitalario a aquellos pacientes que requieran una valoración más exhaustiva.

3. Diagnosticar la presencia de comorbilidades de riesgo: obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia y/o hipertensión arterial, otras patologías cardiovasculares y renales crónicas.
4. Tratamiento de la enfermedad hepática mediante medidas encaminadas a modificar estilos de vida, intervenciones dietéticas dirigidas al objetivo de reducción de un 10% del peso basal.
5. Tratamiento de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas a la EHGNA.

PROCESO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EHGNA EN ATENCIÓN HOSPITALARIA

El principal objetivo en atención hospitalaria es completar el proceso diagnóstico excluyendo otras posibles causas de enfermedad hepática y realizar una valoración más precisa del grado de fibrosis hepática. Ello permite estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo pronóstico y ajustar las recomendaciones de tratamiento y el nivel asistencial en el que es más adecuado y eficiente realizar el seguimiento a largo plazo.

DIAGNÓSTICO

En el nivel hospitalario el diagnóstico de estos pacientes se realiza, fundamentalmente, por especialistas en hepatología, que pueden proceder tanto de los servicios de Aparato Digestivo, Medicina Interna o Pediatría. Los pacientes pueden ser remitidos desde el propio nivel hospitalario, de modo que el proceso diagnóstico se inicie desde cero incluyendo las etapas contempladas en Primaria, o bien en pacientes remitidos desde Atención Primaria por sospecha de EHGNA. En este último caso, los pacientes remitidos deberían ser aquellos cuya valoración por parte de un hepatólogo aporte un valor añadido: es decir, pacientes con sospecha de fibrosis avanzada en base a la utilización de índices serológicos indirectos predictivos de fibrosis avanzada como el FIB4.

En este nivel asistencial, además de la confirmación diagnóstica de EHGNA, se debe realizar una evaluación más precisa del grado de fibrosis hepática mediante la utilización de técnicas elastográficas, siendo la más ampliamente utilizada el Fibroscan, o bien mediante la realización de una biopsia hepática (13). A

su vez, los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis hepática requieren exploraciones adicionales y un seguimiento específico en unidades de hepatología. Por el contrario, los pacientes con grados inferiores de fibrosis y con buen pronóstico a medio-largo plazo pueden continuar el seguimiento en Atención Primaria.

Independientemente del grado de fibrosis, si no se ha realizado previamente en Atención Primaria se debe realizar una valoración del riesgo metabólico y cardiovascular.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con ausencia de fibrosis hepática avanzada puede realizarse en Atención Primaria, de acuerdo a las recomendaciones ya expuestas de intervenciones para promover hábitos de vida saludable, pérdida de peso y tratamiento de las comorbilidades metabólicas y vasculares. En el caso de pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis hepática estas medidas, con carácter general, son igualmente válidas aunque con algunas consideraciones relevantes. En primer lugar, las recomendaciones dietéticas para perder peso deben individualizarse y tener en cuenta los problemas particulares de los pacientes con cirrosis hepática, en los que es preciso balancear los objetivos de pérdida de peso manteniendo o incrementando la masa muscular. Los programas de ejercicio físico estructurado han demostrado un efecto beneficioso en términos de reducción de la inflamación y fibrosis hepática en pacientes con fibrosis avanzada, independientemente de la pérdida de peso (23).

En segundo lugar, en los pacientes con fibrosis avanzada y obesidad sin respuesta a las intervenciones dietéticas, y cuyo índice masa corporal sea superior a 35 kg/m², se recomienda considerar la indicación de cirugía bariátrica/metabólica con el objetivo de alcanzar la reducción de peso deseada, ya que estos procedimientos han demostrado una reversión del componente inflamatorio de la EHGNA en el 85% de los pacientes, y de la fibrosis en el 34% (24). El balance beneficio/riesgo es claramente favorable en pacientes con fibrosis avanzada, aunque debe valorarse con mucha cautela en paciente con cirrosis, incluso en estadios precoces, en los que el riesgo de complicaciones perioperatorias es significativamente superior. Otras posibles alternativas, actualmente en evaluación, son los procedimientos endoscópicos bariátricos, los cuales tienen el potencial de complementar a las alternativas quirúrgicas ampliando las opciones

disponibles. Cualquiera de estas decisiones debería adoptarse en el contexto de comités multidisciplinares de obesidad, en los que además de hepatólogos participen endocrinólogos, cirujanos, endoscopistas y nutricionistas.

En tercer lugar, una alternativa para los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis sin otra alternativa terapéutica es la posibilidad de recibir tratamiento farmacológico en el contexto de ensayos clínicos fases II y III.

SEGUIMIENTO

Los pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis son los que más se benefician de un seguimiento estrecho en una unidad de hepatología. Los pacientes con cirrosis precisan un seguimiento estandarizado semestral similar al de los pacientes con cirrosis de cualquier otra causa, que incluye una analítica y ecografía de cribado de cáncer de hígado, y en algunos casos la realización de una gastroscopia con una periodicidad de 1-3 años.

En los pacientes con fibrosis avanzada pero sin cirrosis demostrada se recomienda un seguimiento anual para monitorizar la posible progresión hacia una cirrosis y ofrecer opciones de seguimiento individualizado para pacientes que presenten factores de riesgo de progresión acelerada, y valorar opciones de tratamiento dentro de ensayos clínicos en la medida de lo posible (13).

Habitualmente, el seguimiento y tratamiento de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares se llevará a cabo en Atención Primaria, lo que exige una estrecha coordinación entre niveles asistenciales.

Los objetivos en este nivel asistencial se pueden resumir en los siguientes puntos (22):

1. Diagnosticar la EHGNA e identificar a los pacientes con fibrosis hepática significativa
2. Realizar los estudios adicionales necesarios en pacientes con fibrosis hepática avanzada/cirrosis.
3. Derivar a Atención Primaria a los pacientes de bajo riesgo de acuerdo con su nivel de fibrosis hepática, para seguimiento y tratamiento.

4. Ofrecer tratamiento no farmacológico o quirúrgico a los pacientes en los que esté indicado.
5. Valorar la opción de recibir tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos.

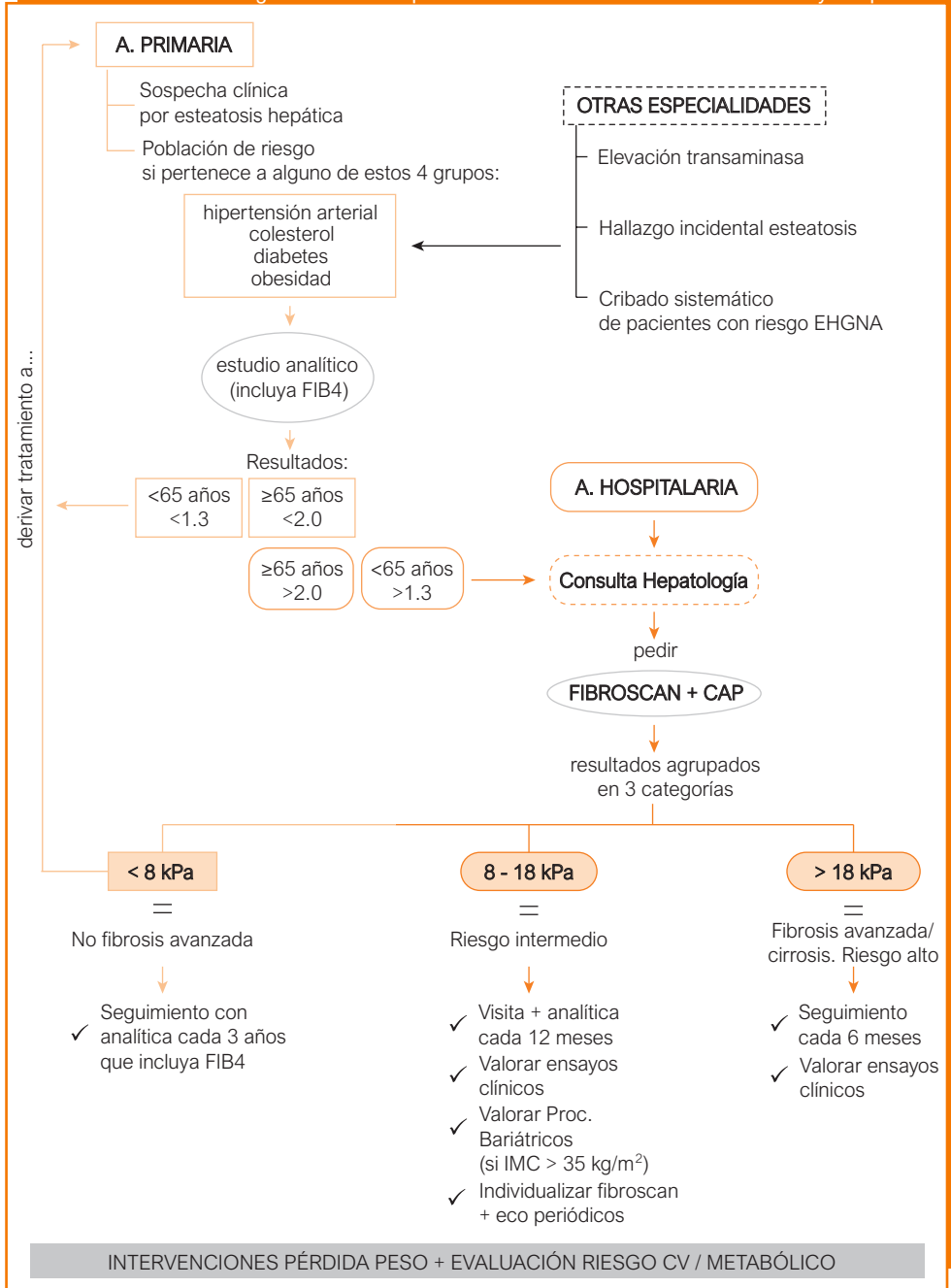
RELACIÓN INTERNIVELES ASISTENCIALES

En un estudio realizado en España en 2016 se analizaron los flujos entre Atención Primaria y la consulta de Hepatología de un hospital de tercer nivel. De todas las primeras consultas atendidas en este último, el 52,9% procedían de Primaria, siendo la alteración de las enzimas hepáticas el motivo de consulta en el 57,7% de los casos, y la EHGNA el diagnóstico más frecuente (29,8%). Es interesante destacar que los motivos de derivación en los pacientes finalmente diagnosticados de EHGNA fueron: alteraciones de las enzimas hepáticas en el 69,2% y esteatosis ecográfica en el 24,2%; y que el 14,2% de los pacientes con EHGNA tenían fibrosis avanzada o cirrosis (25). Una lectura de este estudio es que en el proceso de diagnóstico y tratamiento de la EHGNA están implicados, ineludiblemente, profesionales de diferentes niveles asistenciales y que es necesaria una coordinación entre los diferentes niveles para garantizar no solo un diagnóstico rápido y eficiente para cada paciente, sino también para garantizar la continuidad asistencial durante todo el proceso. El mayor enemigo es el trabajo en compartimentos estancos, de espaldas hacia el paciente, entre diferentes especialidades y niveles.

En la actualidad en España, en ausencia de planes específicos en nuestros sistemas regionales de salud, la atención a esta patología se encuentra fragmentada y depende las iniciativas realizadas a nivel local. La principal necesidad es reconocer la importancia de la EHGNA en términos epidemiológicos y establecer vías clínicas que coordinen la asistencia a los pacientes entre diferentes niveles asistenciales y doten a cada uno de ellos de las herramientas necesarias para identificar, diagnosticar y tratar a los pacientes.

En la figura 1 se muestra una propuesta que integra las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento expuestas en los puntos anteriores, enfatizando la necesaria relación entre atención primaria y hospitalaria, tanto en el proceso diagnóstico como en el seguimiento, que con diferentes matices han demostrado su eficiencia en otros sistemas sanitarios similares al nuestro (16,26,27).

Figura 1: Flujoograma de diagnóstico, estratificación del riesgo, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EHGNA en Atención Primaria y Hospitalaria.



Fuente: Modificado de Llorenç Caballería et al. (22).

Esta relación entre niveles asistenciales debe interpretarse como bidireccional y dinámica. Bidireccional en el sentido de que la comunicación entre diferentes niveles asistenciales y especialistas (médicos, enfermeras, nutricionistas, farmacéuticos...) es clave para lograr el éxito, y la historia clínica electrónica ofrece una oportunidad única para lograr este objetivo. Y dinámica en el sentido de que cada paciente no es estático, sino que se trata de una enfermedad que evoluciona a lo largo del tiempo, no siempre de forma predecible, y que afecta no solo al hígado sino también a otros órganos lo que puede suponer la necesidad de reevaluación fuera de los intervalos de seguimiento propuestos, y por parte de diferentes especialistas.

CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EHGNA supone un auténtico reto para nuestro sistema sanitario debido a su elevada prevalencia, el crecimiento exponencial de nuevos casos y el cortejo de comorbilidades asociadas que precisan de su propia evaluación y tratamiento. La magnitud de las cifras hace necesaria la adopción de medidas estratégicas a escala de sistema de salud, que incorporen objetivos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento claramente establecidos y auditables.

Las características de esta enfermedad, intrínsecamente ligada a otras enfermedades metabólicas y cardiovasculares, implican que la atención a los pacientes necesariamente debe de ser multidisciplinar. Para ello es imprescindible una estrecha coordinación entre e intra niveles asistenciales, definiendo circuitos asistenciales con itinerarios validados y eficientes que garanticen una asistencia que dé respuesta a las necesidades multidimensionales que presentan los pacientes con EHGNA.

REFERENCIAS

1. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul; 16(7): 1138-45.e5.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan; 15(1): 11-20.
3. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases [Internet]. Vol. 66, *Gut*. 2017. p. 1138-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;10(6): 330-44.
5. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 69, *Hepatology*. 2019. p. 2672-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30251>
6. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct; 71(4): 793-801.
7. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2): 367-78.e5; quiz e14-5.
8. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017 Oct; 67(4): 829-46.

9. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericàs JM, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe [Internet]. Vol. 72, *Journal of Hepatology*. 2020. p. 14-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>
10. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up [Internet]. Vol. 61, *Hepatology*. 2015. p. 1547-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>
11. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Vol. 7, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009. p. 1104-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>
12. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, Gurusamy K, Davidson B, Rodríguez-Perálvarez M, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation [Internet]. Vol. 19, *Health Technology Assessment*. 2015. p. 1-410. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta19090>
13. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [Internet]. Vol. 64, *Journal of Hepatology*. 2016. p. 1388-402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
14. Mofrad P. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values [Internet]. Vol. 37, *Hepatology*. 2003. p. 1286–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
15. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review [Internet]. Vol. 2, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017. p. 288-97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30205-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30205-9)

16. El-Gohary M, Moore M, Roderick P, Watkins E, Dash J, Reinson T, et al. Local care and treatment of liver disease (LOCATE) - A cluster-randomized feasibility study to discover, assess and manage early liver disease in primary care. *PLoS One*. 2018 Dec 21;13(12):e0208798.
17. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease [Internet]. Vol. 59, *Hepatology*. 2014. p. 1174-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26717>
18. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Mechanisms in endocrinology: Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders [Internet]. Vol. 169, *European Journal of Endocrinology*. 2013. p. R27-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0296>
19. Graham J, Tudor K, Jebb SA, Lewis A, Tearne S, Adab P, et al. The equity impact of brief opportunistic interventions to promote weight loss in primary care: secondary analysis of the BWeL randomised trial. *BMC Med* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Oct 14];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819170/>
20. Maula A, Kai J, Woolley AK, Weng S, Dhalwani N, Griffiths FE, et al. Educational weight loss interventions in obese and overweight adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 14];37(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785118/>
21. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 14];37(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479535/>
22. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin*. 2019 Aug 16; 153(4): 169-77.

23. O’Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní Fhloinn D, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Jul 27; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15989>
24. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients [Internet]. Vol. 149, *Gastroenterology*. 2015. p. 379-88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
25. Sánchez-Torrijos Y, Ampuero J, Pérez Palacios D, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Analysis of the burden and variability in the management of NAFLD patients in the clinical practice: unifying the required criteria. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019 Apr; 111(4): 270-4.
26. Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Jul; 3(7): 509-17.
27. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019 Aug; 71(2): 371-8.

9.

LA EHGNA Y LA VISIÓN DEL PACIENTE

EVA PÉREZ BECH

Presidenta de la Federación Nacional
de Enfermos y Trasplantados hepáticos

Cuando hablamos de EHGNA, la primera necesidad que presenta la población sin conocimientos médicos es aclarar la terminología. Existe gran confusión ya que se conocen diferentes formas de referirse a esta enfermedad; NASH, NAFLD, EHNA o simplemente 'hígado graso' como comúnmente se denomina en España.

Este primer punto es clave, ya que, si queremos concienciar sobre los peligros que esta enfermedad conlleva, es primordial que a la sociedad le llegue información clara y directa, por lo que acabar con la ambigüedad terminológica debe ser una de nuestras metas.

Esta cuestión está estrechamente relacionada con la segunda y es la falta de diagnóstico. Los pacientes de hígado graso tardan demasiado en ser diagnosticados y normalmente cuando les es descubierta esta dolencia es porque se encuentra ya en un estadio avanzado en el que se hace evidente por los síntomas que muestra. Al ser una enfermedad silenciosa y asintomática en sus

primeras fases, y dada la prevalencia que presenta actualmente en nuestro país, parece evidente que profundizar en una estrategia de detección temprana de la enfermedad es prioritario.

Si la detección temprana es importante, la prevención lo es aún más. Pese a la expansión de la enfermedad que estamos observando, con cifras preocupantes y probablemente por debajo de las reales debido a la inexactitud de la estimación, la sociedad no es consciente del riesgo que supone para su salud. Sigue siendo una dolencia desconocida para el público, aun presentando una prevalencia tan elevada. Es clave por tanto realizar una correcta divulgación y sensibilización sobre la misma.

Hay que incidir en la explicación de los riesgos asociados al hígado graso, no se trata de asustar sino de concienciar. Explicar que es una enfermedad en muchos casos evitable si se siguen hábitos de vida saludables y en este punto entra en juego un factor que consideramos fundamental, la coordinación entre distintas disciplinas.

Los pacientes de hígado graso coinciden en que incertidumbre es el adjetivo más adecuado para describir su sensación cuando reciben un diagnóstico de este tipo.

En primer lugar, en la mayoría de los casos nunca han escuchado hablar de ello, no saben a qué se debe, si conocen o investigan sobre ella aparece el estigma que esta enfermedad lleva asociado en muchas ocasiones. Además, el paciente no conoce solución a la misma, y en la práctica no se le ofrece ninguna más allá de “pierda peso y haga deporte” pero sin ningún tipo de ayuda ni apoyo institucional.

Por lo tanto, nos encontramos ante un paciente desconcertado, desinformado y sin ningún tipo de apoyo. En otros países, y esto es lo que reclama el paciente principalmente, una vez se da a conocer el diagnóstico se pone a disposición de la persona diagnosticada un abordaje multidisciplinar del problema. Existe una coordinación entre el hepatólogo, dietistas y preparadores físicos a quienes se deriva al paciente.

Hoy por hoy el paciente diagnosticado de hígado graso que se encuentra ya en un estado avanzado, encuentra pocas esperanzas de poder revertir su situación ya que la única solución brindada es dieta y deporte, algo que además debe encontrar y seguir por su cuenta y riesgo. No obstante, está demostrado que en ciertas fases de la enfermedad, cuidar la alimentación y realizar ejercicio simplemente ralentizan el avance de la misma, pero no devuelven al paciente al punto de origen en el que su hígado estaba sano.

Es por esto, que a lo que se aferra quien sufre de EHNA es al avance de la investigación médica en este campo. Ahora, es necesario enfocar esto de la manera adecuada, se necesita un gran avance, ampliar conocimientos sobre la enfermedad y para ello hace falta que la inversión sea contundente.

Invertir en la investigación para la curación de una enfermedad nunca debe ser visto como un gasto, y menos en este caso, en el que empezamos a ver una prevalencia enorme que hace entrever que el hígado graso será una de las enfermedades que más afecte a nuestra sociedad si es que no lo es ya. Por ello, el asunto debe ser tomado en serio, desde el sector público y también del privado, para buscar cuanto antes un tratamiento efectivo que mejore la calidad de vida de los pacientes y prolongue en el tiempo la salud hepática.

En definitiva, tras realizar un sondeo de las sensibilidades y visión del paciente respecto a una enfermedad como la EHNA, podemos determinar cuatro puntos fundamentales sobre los que establecer una estrategia.

En primer lugar, la necesidad de ser didácticos desde todos los estamentos para definir con claridad lo que significa la enfermedad. Ser didácticos abarca desde la terminología empleada hasta explicar al paciente diagnosticado claramente qué padece, qué le ha llevado hasta allí y qué soluciones tiene.

El segundo punto es la prevención, tanto implementando amplias campañas de sensibilización social que adviertan de los riesgos como mejorando las estrategias de cribado para conseguir detecciones más tempranas de la enfermedad.

El tercer punto correspondería a la actuación tras diagnóstico y la coordinación interdisciplinar desde el hepatólogo hasta el dietista pasando por especialista en salud y deporte.

Y por último promover la investigación desde todos los ámbitos para encontrar tratamientos realmente efectivos que ayuden a parar la enfermedad.

SOBRE LOS AUTORES

*POR ORDEN DE APARICIÓN DE SUS CAPÍTULOS

JEFFREY V. LAZARUS

Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal)
Hospital Clínic, University of Barcelona

El profesor Jeffrey V. Lazarus es jefe del equipo de sistemas de salud en el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) y profesor asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Es vicepresidente de la junta de la EASL International Liver Foundation, donde dirige el trabajo sobre EHGNA/EHNA, incluida la Declaración de Consenso de Salud Pública de EHGNA y el estudio global de políticas de EHGNA. Es autor de más de 250 publicaciones, incluyendo coautor de la Comisión Lancet GastroHep sobre Hepatitis Viral (2019) y autor principal de la serie The Lancet HIV “HIV Outcomes Beyond Viral Suppression” (2019) y COVID-SCORE + Vacuna, Nature Medicine (2020). Es miembro del Comité de Política y Salud Pública de EASL, de la coalición ICE-HBV, y de las coaliciones de eliminación de hepatitis viral europea (ACHIEVE), española (AEHVE) y danesa, y forma parte del grupo de trabajo de salud pública de la Comisión Lancet COVID-19.

JOSÉ LUIS CALLEJA

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda, Madrid

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe adjunto del Servicio de Gastroenterología en la Clínica Puerta de Hierro. Profesor Asociado y Delegado de Decano en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina.

JAVIER CRESPO

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, de Santander. Licenciado en medicina por la Universidad de Cantabria, profesor universitario en la Universidad de Cantabria e investigador de la unidad de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas IDIVAL.

MANUEL ROMERO GÓMEZ

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Catedrático de Medicina de la Universidad de Sevilla. Director del programa de Enfermedades hepáticas, digestivas e inflamatorias del instituto de Biomedicina de Sevilla. Responsable Nacional del Proyecto Europeo LITMUS (LITMUS-Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis) y coordinador del subproyecto 7 del proyecto europeo FLIP (Fatty Liver Innhibition of Progression). Asesor externo del proyecto Europeo EPoS (Elucidating Pathways of Steatohepatitis). Director fundador del Registro Nacional HepaMet de la AEEH y el Ciberehd. Co-coordinador del Registro Europeo de NAFLD de la EASL. Evaluador de la agencia nacional de investigación (AEI) y del ISCIII, de la agencia europea de investigación y de los institutos nacionales de salud de estados Unidos. Ha patentado una herramienta (DeMILI) para la valoración de la esteatohepatitis y la fibrosis en pacientes con EHmet. Premio Javier Benjumea Puigcerver de la Universidad de Sevilla y Fundación Abengoa en 2014. Ha publicado más de 70 artículos sobre EHGNA. Ha Editado el libro NAFLD/NASH: Biomarkers in detection, diagnosis and monitoring, Springer-Nature 2020.

SALVADOR AGUSTÍN RECIO

Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona

Médico especialista en gastrología en el Hospital Vall d'Hebron. Profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Investigador en el Vall d'Hebron Research Institute, dedicado a la investigación biomédica en el ámbito del diagnóstico, terapia y tratamiento de problemas relacionados con la salud. Premio al investigador joven del ICS en 2016.

MARINA BERENGUER

Ciberehd e IISLaFe, Hospital UP La Fe
y Universidad de Valencia, Valencia

Se licenció en Medicina por la Universidad de Valencia. Profesora Titular Universidad y Facultativo Especialista Área en Hepatología en la Universidad de Valencia. Es autora de más de 400 publicaciones de investigación clínica, básica y traslacional. Cofundadora del Grupo Español de Mujeres Hepatólogas (GEMHEP) y presidenta del primer comité sobre el papel del género en el Trasplante Hepático dentro de la ILTS (International Liver Transplantation Society). Evaluadora en diversas Comisiones, entre las que destaca el “Instituto de Salud Carlos III” en España y ANRS en Francia. Hepatóloga en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe donde es responsable del grupo acreditado de Hepatología y Trasplante Hepático. Coordina el grupo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Presidenta en la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático (International Liver Transplantation Society).

JORGE MESTRE-FERRÁNDIZ

Consultor económico independiente.
Profesor Asociado, Universidad Carlos III, Madrid

Doctor en Economía por la Universidad Autónoma de Barcelona. Consultor económico independiente, tras pasar casi 15 años en la Office of Health Economics, empezando como Economista Industrial y terminando como Director de Consultoría, en diciembre de 2016. Profesor de Organización Industrial y de Economía de la Salud, Universidad Carlos III de Madrid.

JUAN TURNES

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
IIS Galicia Sur, Pontevedra

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) jefe del Servicio de Aparato Digestivo en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Directivo en EOXI Pontevedra e O Salnés Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS). Doctor en biopatología médica por la Universidad de Barcelona. Máster en gestión clínica por la UNED.

EVA PÉREZ BECH

Presidenta de la Federación Nacional
de Enfermos y Trasplantados hepáticos

Desde 1995 hasta 2003 fue presidenta de la Asociación Andaluza de Trasplantados Hepáticos y desde 2004 forma parte de la Junta Directiva de la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH), de la que es miembro fundadora y actualmente presidenta, desde 2016, en representación de más de 95.000 personas diagnosticadas con el virus de la hepatitis C en España y de las asociaciones repartidas por todo el territorio nacional de personas con enfermedad o trasplante hepático.

Eva Pérez Bech forma parte de la Comisión Ejecutiva de COCEMFE, primero como secretaria de Relación con las Entidades Estatales (2018-2020) y actualmente como vicepresidenta (desde 2020).

