

# Hígado graso no alcohólico: clasificación e historia natural

Carlos Hernández Teixidó

Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud San Luis, Mérida

### RESUMEN

A pesar de que la acumulación de grasa en el hígado es común, la mayoría de las personas con NAFLD no experimenta síntomas, pero un subconjunto desarrolla una forma más grave de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Existen varios sistemas de clasificación utilizados en la práctica clínica. La clasificación más comúnmente utilizada es la del American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), que se basa en la histología hepática y divide la enfermedad en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis. Comienza con el acumulo de grasa en el hígado que puede progresar a una inflamación crónica (NASH), fibrosis y, finalmente, cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Varios estudios experimentales han demostrado que los hígados esteatóticos presentan un riesgo del 25 % de progresar por sí mismos a NASH con y sin fibrosis. Este riesgo se ve sustancialmente aumentado por la concomitancia de factores de riesgo metabólicos. La diabetes, el aumento de peso, la hipertensión, la menopausia y los polimorfismos genéticos son los principales factores de riesgo para la progresión de la NAFLD. Un tercio de los pacientes con esteatosis simple y NASH, presenta progresión de la fibrosis, pero un 20 % aproximado presenta regresión de la misma. La fibrosis hepática es el único predictor mayor independiente de mortalidad.

**Palabras clave:** clasificación, esteatosis, NAFLD, NASH, historia natural.

### CONCEPTO DE ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO

El hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es la forma más prevalente de patología crónica hepática en el mundo, y crece de forma paralela a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

A pesar de que la acumulación de grasa en el hígado es común, la mayoría de las personas con NAFLD no experimentan síntomas y no tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas. Sin embargo, un subconjunto de pacientes con NAFLD desarrollan una forma más grave de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH se caracteriza por la inflamación del hígado y la acumulación de fibrosis, pudiendo progresar a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinomas hepatocelulares (HCC)<sup>2,3</sup>.

El NAFLD se define como la infiltración grasa en el hígado, al menos el 5 % de los hepatocitos medida por técnica de imagen o por histología<sup>4</sup>. El diagnóstico de NAFLD requiere la exclusión tanto de causas secundarias de hepatopatía, como la exclusión de un consumo de alcohol mayor de 30 g para hombres y de 20 g para mujeres<sup>5</sup>. Consumos de alcohol superiores a estos límites

indican enfermedad hepática alcohólica; pero pese a no tener un consumo superior a los límites marcados, ingestas menores pueden predisponer a padecer NAFLD si presentara factores de riesgo metabólicos<sup>6</sup>. De esta forma, deben descartarse otras causas de enfermedades concurrentes<sup>7</sup> (Tabla 1).

La denominación de NAFLD ha ido cambiando en los últimos años. Dado el contexto de alta prevalencia y de alto riesgo de padecer NAFLD, la falta de nomenclatura clara para la enfermedad hepática no debida al trastorno por consumo de alcohol, junto con la ausencia de criterios clínicos definidos para un diagnóstico positivo de esta enfermedad ha constituido una necesidad insatisfecha en este sentido. Por ello, un consenso de expertos propone acuñar el término enfermedad hepática metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés)<sup>8</sup>. Este término propuesto resulta algo más apropiado para describir la enfermedad e implica<sup>9</sup>:

- La existencia de criterios metabólicos positivos en lugar de criterios de exclusión, siendo necesario que haya comorbilidades metabólicas.

**Tabla 1.** Enfermedades concurrentes más comunes con NAFLD.

- Enfermedad por hígado graso alcohólico (AFLD).
- Enfermedad por hígado graso secundario a fármacos:
  - Amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides (esteatosis macrovesicular).
  - Valproato, antirretrovirales (esteatosis microvesicular).
- Enfermedad por hígado graso asociado a VHC (genotipo 3).
- Enfermedad por hígado graso asociado a VHB.
- Enfermedad por hígado graso asociado a VIH.
- Otras:
  - Hemocromatosis.
  - Hepatitis autoinmune.
  - Enfermedad celíaca.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Lipodistrofia A/hipobetalipoproteinemia.
  - Hipopituitarismo
  - Hipotiroidismo.
  - Inanición.
  - Enfermedades congénitas del metabolismo.

Fuente: Rinella *et al.*<sup>7</sup>

- La desaparición del vocablo “no alcohólico” que pudiera estigmatizar al paciente, incluso en negativo.
- La adición del vocablo “metabólico” incluyendo así una definición más fisiopatológica. De esta forma se implican en la definición las principales causas de esta enfermedad, como son la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico.

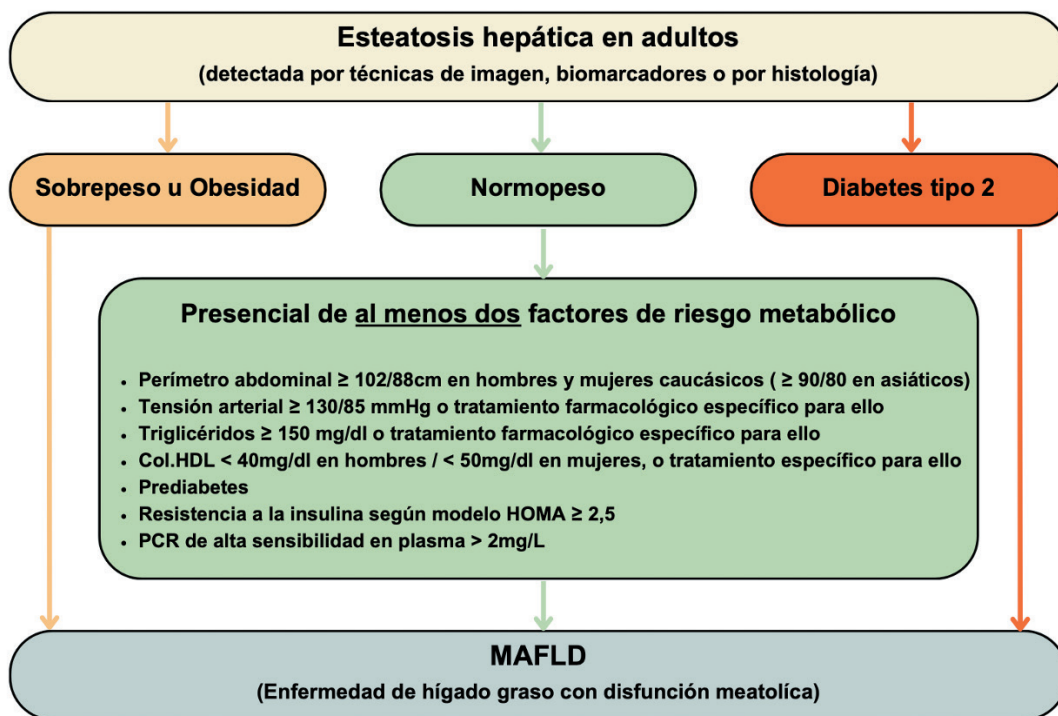
Los criterios positivos propuestos para el concepto de MAFLD son los establecidos en la Figura 1.

Con la inclusión de criterios positivos en el concepto de MAFLD, cabe la posibilidad de coexistencia entre patología hepática metabólica y concomitantes clásicamente excluyentes, como pudieran ser un consumo excesivo de alcohol, enfermedades víricas o hepatitis autoinmunes. Esta concomitancia entre ambas entidades recibe el nombre de “enfermedad hepática dual”<sup>8</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Existen varios sistemas de clasificación utilizados en la práctica clínica. La clasificación más comúnmente utilizada es la del American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), que se basa en la histología hepática y divide la

**Figura 1.** Criterios establecidos para el concepto de MAFLD.



Fuente: Modificado de Eslam *et al.*<sup>8</sup>

enfermedad en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis<sup>7</sup>.

- 1. Esteatosis simple:** se caracteriza por la presencia de acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) en ausencia de inflamación significativa o fibrosis.
- 2. NASH sin fibrosis:** esteatosis con balonización hepatocelular e inflamación lobulillar sin fibrosis o fibrosis leve (F0-F1).
- 3. NASH con fibrosis:** presenta una fibrosis significativa (F2) o avanzada (F3).
- 4. Cirrosis:** NASH con fibrosis de grado 4 (F4).

Cada una de estas categorías se divide en grados de severidad basados en el nivel de inflamación, la cantidad de esteatosis y la presencia o ausencia de fibrosis. La evaluación de la severidad de NAFLD/NASH se realiza mediante la clasificación de actividad y fibrosis, la cual utiliza dos sistemas de puntuación diferentes: el sistema de puntuación de actividad de NAFLD (NAS) y el sistema de puntuación de fibrosis de NAFLD (NASH-CRN)<sup>10</sup> (Tabla 2).

El sistema NASH-CRN asigna una puntuación de 0 a 4 basada en la presencia y severidad de fibrosis. La ausencia de fibrosis se puntúa como 0, mientras que la presencia de fibrosis se puntúa como 1, 2, 3 o 4 según la cantidad y distribución de la fibrosis. Una puntuación NASH-CRN  $\geq 1$  indica la presencia de fibrosis<sup>11</sup>.

El sistema NAS asigna una puntuación de 0 a 8 basada en la presencia y severidad de tres hallazgos histológicos: esteatosis, inflamación y balonización hepatocelular. La presencia de esteatosis se puntúa de 0 a 3, la inflamación se puntúa de 0 a 3 y la balonización se puntúa de 0 a 2. Por lo tanto, la puntuación total varía de 0 a 8, y se considera que una puntuación NAS  $\geq 5$  indica la presencia de NASH<sup>10</sup>.

### HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la enfermedad del NAFLD es compleja y varía de un individuo a otro. En general, la enfermedad se desarrolla a lo largo de varios años, y comienza con el acúmulo de grasa en el hígado que puede progresar a una inflamación crónica (NASH), fibrosis y finalmente cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Clásicamente se ha considerado que los pacientes con esteatosis hepática simple tenían bajo riesgo de progresión a NASH *per se*<sup>12</sup>, sin embargo, varios estudios experimentales han demostrado que los hígados esteatóticos presentan un riesgo del 25 % de progresar por sí mismos a NASH con y sin fibrosis. Este riesgo se ve sustancialmente aumentado por la concomitancia de factores de riesgo metabólicos<sup>13</sup>. La diabetes, el aumento de peso, la hipertensión, la menopausia y los

**Tabla 2.** Evaluación de NAFLD/NASH mediante NAS y NASH-CRN (fibrosis).

Característica	Definición	Score
Grado de esteatosis	Evaluación de la afección del parénquima por esteatosis	< 5 % → 0 5-33 % → 1 (leve) 33-66 % → 2 (moderada) > 66 % → 3 (grave)
Inflamación lobular	Focos por cada 200 campos ópticos	Sin focos → 0 < 2 focos/200 campos → 1 2-4 focos/200 campos → 2 > 4 focos/200 campos → 3
Balonización	Degeneración balonizante hepatocelular	Nada → 0 Escasas células balonizadas → 1 Muchas células balonizadas → 2
NAS	Sumatorio de grado de esteatosis + inflamación lobular + balonización	0-8
NASH-CRN	Evaluación de la fibrosis	Nada → 0 Leve → 1 (perisinusoidal o periportal) Moderada → 2 (perisinusoidal y portal/periportal) Grave → 3 (puentes de fibrosis) Cirrosis → 4

Fuente: Kleiner *et al.*<sup>10</sup>, Puri *et al.*<sup>11</sup>

polimorfismos genéticos son los principales factores de riesgo para la progresión de la NAFLD<sup>1</sup>.

Son varios los estudios que han analizado la progresión de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis en cohortes de pacientes con NAFLD, medida mediante biopsia hepática. Los resultados arrojados por estos estudios sugieren que un tercio de los pacientes con esteatosis simple y NASH, presenta progresión de la fibrosis, y un 20 % aproximado presentan regresión de la misma<sup>14-16</sup>. El ratio de progresión de fibrosis es habitualmente lento, sin embargo en hígados con NASH sin fibrosis es posible encontrar una rápida progresión hacia cirrosis hepática en un periodo inferior a seis años<sup>13,15</sup>.

Una vez que se ha desarrollado cirrosis, el riesgo de desarrollar una complicación mayor como hipertensión portal es del 17 %, 23 % y 52 %, al primer, tercer y décimo año respectivamente<sup>17</sup>.

La progresión de fibrosis se encuentra íntimamente ligada a la evolución histológica de la inflamación<sup>18</sup>. Se debe tener en cuenta que la biopsia hepática refleja únicamente la gravedad de lesiones hepáticas en un punto específico del tiempo, y no refleja los cambios dinámicos no lineales de dichas lesiones<sup>12</sup>.

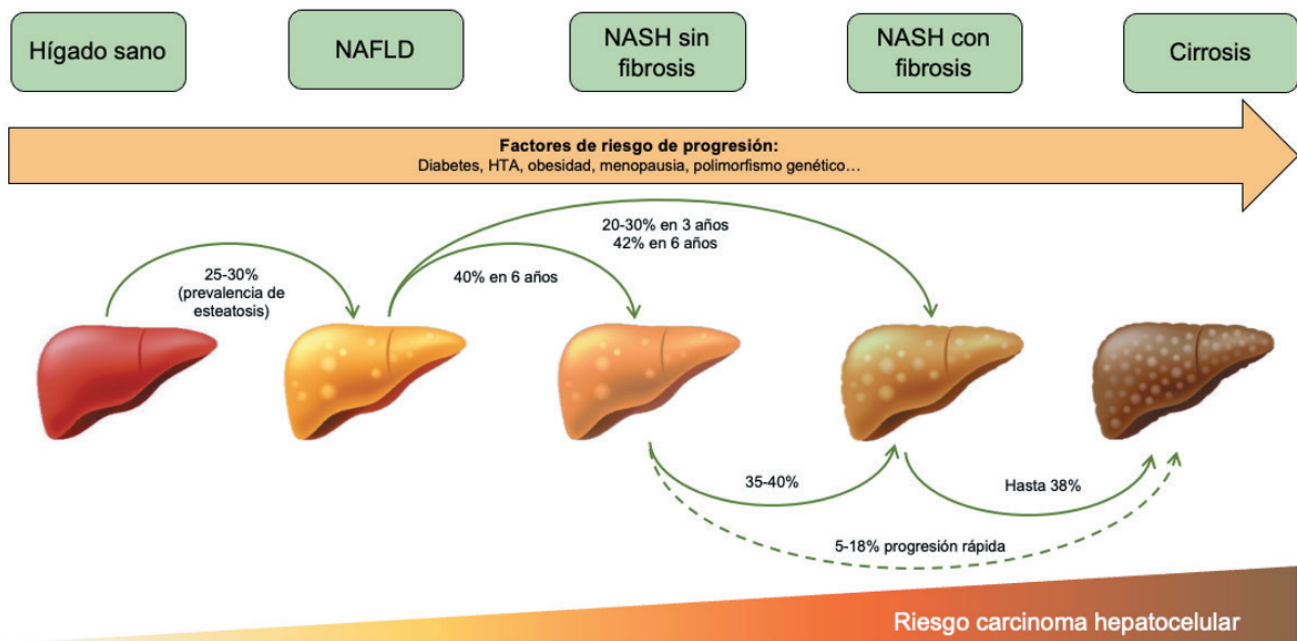
La fibrosis hepática es el único predictor mayor independiente de mortalidad. Esta mortalidad se ve aumentada incluso en estadios iniciales de fibrosis<sup>19</sup>. El estudio sueco Simon *et*

*al.*<sup>20</sup> presentó un riesgo aumentado de mortalidad hepática del 97 % en personas con NAFLD, y del 15,3 % en cuanto a la mortalidad por cualquier causa. El riesgo de mortalidad resultó dependiente del grado de fibrosis, siendo 10,7 % en personas con esteatosis simple, 18,5 % en NASH sin fibrosis, 25 % en NASH con fibrosis, y 49 % en personas con cirrosis. En particular, si se compara la mortalidad de una persona con esteatosis simple, con una persona con NASH sin fibrosis, el segundo presentará un riesgo de mortalidad diez veces mayor que el primero a veinte años.

### PUNTOS CLAVE

- El NAFLD se define como la infiltración grasa en el hígado, al menos el 5 % de los hepatocitos, medida por técnica de imagen o por histología.
- Pese a que clásicamente requería de criterios de exclusión, la llegada del concepto de MAFLD ha permitido su diagnóstico por criterios positivos.
- Se divide en cuatro estadios: esteatosis simple, NASH sin fibrosis, NASH con fibrosis y cirrosis.
- La progresión de la fibrosis se encuentra íntimamente ligada a la evolución histológica de la inflamación y está presenta una evolución no lineal.

Figura 2. Evolución natural del NAFLD/MAFLD.



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de Calzadilla Bertot *et al.*<sup>1</sup>, Pais *et al.*<sup>12</sup>, Wong *et al.*<sup>14</sup>, McPherson *et al.*<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20;17(5):774. doi: 10.3390/ijms17050774.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. 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;41(5):328-349. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.
4. Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):292-301. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.037.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
6. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;132(2):112-7. doi: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004.
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023 Mar 17. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
9. Gasull-Molinera V. Hígado graso no alcohólico. Relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. 2023. 1-50 p.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701.
11. Puri P, Sanyal AJ. Definiciones, factores de riesgo y pruebas diagnósticas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013 Oct 16;2(Suppl 4):S48-S52. doi: 10.1002/cld.271.
12. Pais R, Maurel T. Natural History of NAFLD. *J Clin Med.* 2021 Mar 10;10(6):1161. doi: 10.3390/jcm10061161.
13. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T; LIDO Study Group. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
14. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010 Jul;59(7):969-74. doi: 10.1136/gut.2009.205088.
15. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
16. 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. doi: 10.1002/hep.21327.
17. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013 Mar 15;95(5):755-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31827afb3a.
18. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1912565. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12565.
19. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085.
20. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut.* 2021 Jul;70(7):1375-1382. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786.