

La misma enfermedad, nomenclatura cambiante

Same disease, changing nomenclature

Martín Tagle Arróspide^{1,2,a,b} 

¹ Grupo GastroHealth. Miami, FL, USA.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Gastroenterólogo-Hepatólogo, ^b Profesor asociado de Medicina.

Recibido: 23/11/2023 - Aprobado: 07/12/2023

En el año 1980, Ludwig *et al.* ⁽¹⁾ describieron la histología hepática en pacientes obesos y diabéticos que sin haber consumido alcohol en cantidades significativas, presentaban características casi idénticas a las de aquellas personas que bebían en exceso, es decir, balonización de hepatocitos, cuerpos de Mallory, fibrosis perisinusoidal, infiltrado inflamatorio y esteatosis macrovesicular, acuñando el acrónimo NASH (*non alcoholic steatohepatitis*). Posteriormente, en 1986, Schafner *et al.* ⁽²⁾ introdujeron el término *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) que describía más ampliamente el espectro histológico de la enfermedad, no solo incluyendo a aquellos pacientes que en la biopsia hepática exhibían inflamación como el descrito por Ludwig (NASH), sino también esteatosis hepática simple sin componente inflamatorio. En este artículo nos referiremos a estas entidades y los cambios recientes en la nomenclatura con sus acrónimos originales en inglés.

Es ampliamente reconocido que el interés y las publicaciones sobre NAFLD han aumentado significativamente, lo que refleja la creciente conciencia de la prevalencia y el impacto de la enfermedad, al punto que actualmente es la enfermedad hepática crónica más común, afectando a un tercio de la población mundial, especialmente a diabéticos ⁽³⁾. La enfermedad conocida como NAFLD viene siendo sujeto de miles de artículos de investigación en todos los campos de la ciencia médica en las últimas décadas, reconociéndose ampliamente su íntima relación con la insulino-resistencia, obesidad, hipertrigliceridemia, y síndrome metabólico en general ^(4,5). Sin embargo, hacia comienzos de esta última década se comenzó a cuestionar la validez científica de los términos NAFLD y NASH, que no eran definidos por **lo que son** sino por **lo que no son**. Es decir, ¿cómo era posible que una enfermedad tan seria y prevalente se definiera solamente por

descarte del uso de alcohol, sin tener en cuenta lo medular, que es una alteración del metabolismo?

Con esto en mente, en el año 2020 un panel de expertos definió la enfermedad como MAFLD (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, o enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica) ⁽⁶⁾. Esta nueva definición enfatizaba en forma positiva, el rol crucial de las alteraciones metabólicas que afectan a la mayoría de estos pacientes. Así, mientras el término NAFLD se basaba solamente en la presencia de esteatosis hepática excluyendo el consumo excesivo de alcohol (habiendo discrepancias en la definición de cantidades de alcohol consideradas como *excesivas* según diferentes estudios), MAFLD incorporaba formalmente los criterios que definen la disfunción metabólica (Tabla 1).

Si bien el término MAFLD significó un importante avance en la definición de la enfermedad y fue aceptado por algunos, surgieron preocupaciones sobre la concomitancia de etiologías en una misma persona, el continuo uso del término "fatty" (graso) fue considerado estigmatizante por muchos, y el criterio fijado para definir disfunción metabólica con un mínimo de 2 factores de riesgo fue considerado demasiado restrictivo. Otra crítica que surgió ante la definición de MAFLD fue el hecho de haberse omitido considerar el consumo de alcohol en la población a definir. Estas preocupaciones llevaron a un esfuerzo multilateral bajo los auspicios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), en colaboración con la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), con la participación de profesionales académicos de todo el mundo, incluidos hepatólogos, gastroenterólogos, pediatras, endocrinólogos, hepatopatólogos y expertos en

Citar como: Tagle Arróspide M. La misma enfermedad, nomenclatura cambiante. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(4):297-9. doi: 10.47892/rgp.2023.434.1647

Tabla 1. Definición de MAFLD.

Presencia de esteatosis hepática (por estudio de imágenes, biopsia hepática o biomarcadores), con obesidad / sobrepeso (definida como IMC > 25 kg/m² en caucásicos o > 23 kg/m² en asiáticos) y/o diabetes mellitus tipo 2 o personas con peso normal (IMC < 25 kg/m² en caucásicos o < 23 kg/m² en asiáticos) que además cumplan al menos dos de los siguientes criterios metabólicos de riesgo:

- Circunferencia de cintura ≥ 102/88 cm en hombres y mujeres caucásicos/as (o ≥ 90/80 cm en hombres y mujeres asiáticos/as).
- Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o con tratamiento específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥150 mg/dl o con tratamiento específico.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl para hombres y < 50 mg/dl para mujeres o con tratamiento específico.
- Prediabetes (glicemia en ayunas 100 a 125 mg/dl o glicemia 2 horas post administración de glucosa oral 140 - 199 mg/dL o HbA1c 5,7 a 6,4%
- Score HOMA ≥ 2,5.
- Nivel de proteína C: Reactiva altamente sensible > 2 mg/L.

salud pública y obesidad, junto con colegas de la industria, organismos reguladores y organizaciones de defensa de pacientes, para abordar estas preocupaciones y llegar a un consenso sobre un cambio en la nomenclatura y los criterios diagnósticos de la enfermedad. La reunión se llevó a cabo entre finales de 2021 y comienzos de 2022, involucrando a un total de 236 panelistas de 56 países, participando en cuatro rondas de encuestas en línea y dos reuniones híbridas (7).

A la eliminación del prefijo pre existente *non-alcoholic* en la definición de NAFLD, -ya considerado en la definición de MAFLD- (6) le siguió otra modificación en el consenso mencionado: se consideró por mayoría que la palabra "fatty" (graso) era peyorativa y estigmatizante. Es por eso que se acordó reemplazar la palabra "fatty" por "steatotic" (esteatósico). La segunda modificación surgida del consenso, fue la de la simplificación y al mismo tiempo liberalización de los criterios metabólicos en comparación con los considerados en la definición de MAFLD, eliminándose los criterios HOMA y proteína C reactiva, considerando suficiente cumplir con uno o más de los criterios listados. Así surge el término MASLD (*metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease*) (Tabla 2).

Tabla 2. Definición de MASLD.

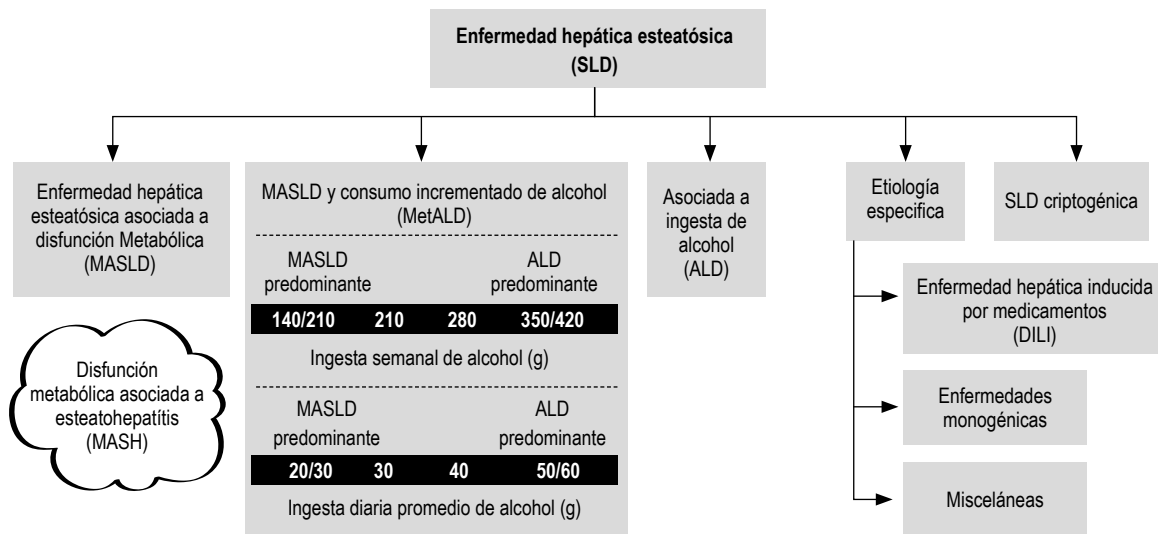
Evidencia de esteatosis hepática en adultos por imágenes, histología o biomarcadores, que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios metabólicos de riesgo:

- IMC ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² en Asia) o circunferencia de cintura 94/80 cm en hombres y mujeres o ajustada por raza.
- Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o 2-h post administración de glucosa oral ≥ 140 mg/dL o HbA1c ≥ 5,7% o diabetes mellitus tipo 2 o tratamiento específico.
- Presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento anti hipertensivo específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl o con tratamiento específico.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl para hombres y < 50 mg/dl para mujeres o con tratamiento específico.

La tercera modificación importante fue la inclusión del consumo de alcohol en forma semi cuantitativa en la definición, pudiéndose categorizar mejor y más específicamente a aquellas personas que teniendo alteraciones metabólicas consumen además cantidades variables de alcohol, definiendo así una categoría de esteatosis hepática mixta, definida como Met-ALD (*MASLD and increased alcohol intake*). Se reconoce así un espectro a través del cual la influencia del componente metabólico o del uso del alcohol puede variar, sugiriendo incorporar incluso cantidades diarias o semanales de alcohol que permitan semi cuantificar el predominio de uno u otro componente. Finalmente, se tuvo en cuenta que puede haber otras etiologías que caen dentro del amplio término de esteatosis hepática como por ejemplo aquella que es inducida por medicamentos, enfermedades genéticas como enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, y otras enfermedades hepáticas específicas que cursan además con esteatosis (VIH, hepatitis C, enfermedad celiaca, malnutrición, etc.) o la coexistencia de MASLD con otras enfermedades hepáticas. Luego de todas estas consideraciones se acordó que el término general sería *steatotic liver disease* (SLD) o enfermedad hepática esteatósica (Figura 1). La Tabla 3 compara las definiciones de NAFLD, MAFLD y MASLD.

Tabla 3. Comparación entre las 3 definiciones discutidas.

| | NAFLD (1986) | MAFLD (2020) | MASLD (2023) |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Definición | Esteatosis hepática en ausencia de consumo excesivo de alcohol (no definido) | Esteatosis hepática en pacientes obesos y/o con diabetes mellitus tipo 2, o con peso normal, pero cumpliendo 2 criterios de disfunción metabólica* y que no utilicen alcohol en forma significativa | Esteatosis hepática en cualquier persona que cumpla con uno o más criterios de disfunción metabólica*. Se elimina el término "fatty" y se incluye la palabra "steatotic" por considerarlo no estigmatizante. El uso del alcohol se define por primera vez en los criterios diagnósticos en forma positiva y detallada |
| Criterios de disfunción metabólica* | No mencionados | Ver Tabla 1 (incluye índice HOMA y proteína C reactiva ultrasensible Menciona a caucásicos y asiáticos solamente como grupos étnicos | Ver Tabla 2 (se menciona ajuste por raza en los parámetros, no se incluye HOMA ni proteína C reactiva) Simplifica los parámetros de glicemia y HbA1c para diabéticos y prediabéticos |
| Uso del alcohol | Se menciona solo como criterio de definición y al mismo tiempo de exclusión, no especificando cantidades | No se especifica | Incorpora parámetros de uso semanal o diario, y permite la coexistencia formas de sobreposición entre disfunción metabólica y uso de alcohol |
| Contexto general | Entidad aislada | Entidad aislada | Es parte de un grupo de enfermedades bajo el gran término "enfermedad hepática esteatósica" |



Adaptado de Rinella *et al.* (7)

Figura 1. Nueva clasificación de los distintos tipos de esteatosis hepática.

En conclusión, ambos consensos que cambiaron la clásica definición de NAFLD por MAFLD y posteriormente MASLD representan un hito en nuestro entendimiento y enfoque de esta verdadera epidemia mundial, permitiendo diagnosticar a más pacientes y de una manera más precisa, y al mismo tiempo mejorar la integración entre las diferentes especialidades que tienen relación con las alteraciones del metabolismo (medicina interna, gastroenterología, cardiología, endocrinología, entre otras). Es nuestra obligación como especialistas poner en práctica estos nuevos conceptos y compartirlos con la comunidad médica y la población general, contribuyendo así a la detección precoz y prevención de las complicaciones cardiometabólicas y hepáticas de esta entidad potencialmente fatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
- Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986;8:283-98.
- Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, Quek J, Yong JN, Tay P, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2691-2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321.

- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107(4):1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6.
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr.* 1999;18(6):353-8. doi: 10.1016/s0261-5614(99)80015-6.
- 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;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.

Correspondencia:

Martín Tagle Arróspide
 Grupo GastroHealth, Miami, FL, EE UU.
 E-mail: martintagle@gmail.com