

De NAFLD a MAFLD para llegar a MASLD: La nueva nomenclatura de esteatosis hepática metabólica

Daniel Durán A., Diego Lizama R., Martina Contreras M., Daniela Simian M., Jaime Poniachik T.

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY

In 2023, the Delphi method was employed to revise the nomenclature for metabolic steatotic liver disease, resulting in the replacement of the term “metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD)” with “metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD)”. This modification has sparked concerns, criticism, and questions within the scientific community. This review investigates the evolution of terminology over recent decades, with a particular focus on the newly established diagnostic criteria. These criteria are more precise, mitigate the stigmatization associated with the disease, and offer improved alignment with its underlying pathophysiology. As such, this terminological refinement marks a significant advancement in the understanding of steatotic liver disease and presents new challenges for research and therapeutic development.

Keywords: steatotic liver disease, metabolic dysfunction, steatohepatitis.

Fecha recepción: 12 junio 2024 | Fecha aceptación: 20 noviembre 2024

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, se creyó que todas las patologías hepáticas eran secundarias al consumo excesivo de alcohol, por lo tanto, cada investigación de esta área se enfocó hacia aquel tema. Sin embargo, en 1980, Ludwig *et al.* identificaron una enfermedad asociada a exceso de grasa hepática con un componente inflamatorio, pero en ausencia de consumo excesivo de alcohol, a la que denominaron “esteatohepatitis no alcohólica” en inglés, “non-alcoholic steatohepatitis (NASH)”⁽¹⁾.

La importancia epidemiológica radica en la gran prevalencia de la esteatosis hepática en Chile y el mundo, la que muchas veces es subestimada por especialistas no hepatólogos, incluyendo a médicos de Atención Primaria y médicos que atienden a pacientes con disfunción metabólica, a pesar de que el síndrome metabólico es la causa subyacente más común de alteraciones incidentales del perfil hepático y es un problema de salud mundial cada vez mayor⁽²⁾. Esto último es respaldado por un trabajo publicado en 2014 en la revista *Annals of Hepatology* donde se declaró a NAFLD (en inglés,

“non alcoholic fatty liver disease”) como la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en los países occidentales⁽³⁾. Si bien existe muy poca información sobre la prevalencia real de la esteatosis hepática en nuestro medio, existen estudios observacionales y retrospectivos realizados en México que indican una prevalencia de hasta 49,2% en pacientes asintomáticos que se realizaron estudios con ecografía abdominal⁽⁴⁾.

En cuanto a Chile, un estudio de hace más de 10 años en un grupo específico de pacientes mostró una prevalencia del 23% de esteatosis hepática⁽⁵⁾. Sin embargo, se estima que este porcentaje podría ser aún mayor, debido a que en esta última década ha existido un aumento significativo en nuestro país de la prevalencia de ciertos factores de riesgo como sobrepeso, obesidad, prediabetes y diabetes. Esto se evidencia en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2016-2017, la cual reportó un aumento en la prevalencia de sobrepeso-obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico de un 75%, 12,3% y 41%, respectivamente⁽⁶⁾. Es por esto que, actualmente, estamos realizando un estudio sobre la prevalencia de esteatosis hepática diagnosticada por ecografía abdominal y elastografía hepática en población general ambulatoria, de tipo cohorte, observacional y analítico, realizado en el Servicio de Imagenología del Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), siendo los resultados preliminares mayores a los esperados, con una prevalencia de 58%.

El término NASH fue utilizado para referirse a las patologías hepáticas que histológicamente se parecían a aquellas enfermedades causadas por el consumo excesivo de alcohol, pero cuya fisiopatología se desconocía. Esto fue un gran avance científico, no obstante, el concepto de NASH no incluía todas las variaciones histológicas de la enfermedad, por ejemplo, excluía la acumulación de grasa hepática, sin asociarse a inflamación hepática. Para englobar

los distintos fenotipos de la patología, Schafner *et al.* introdujeron el término “enfermedad por hígado graso no alcohólico” (NAFLD), que incluía todo el espectro de la enfermedad, desde la esteatosis pura hasta la cirrosis⁽⁷⁾. Si bien el establecimiento de esta nueva nomenclatura permitió un mayor interés, durante el año 2020 comenzaron a haber cuestionamientos sobre la validez de los conceptos, pues tanto NASH como NAFLD no son definidos según lo que son ni los mecanismos fisiopatológicos que tienen, sino que son definidos como exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica (no consumo de alcohol, no causas virales —virus hepatitis B o C—, no otras etiologías). Por esto, durante ese mismo año, se reunió un panel de expertos que renombró a la patología como “hígado graso asociado a disfunción metabólica” (en inglés, “metabolic dysfunction-associated fatty liver disease”, MAFLD)⁽⁸⁾.

El empleo del concepto de MAFLD fue un gran avance para la comunidad científica, pues este nuevo término resaltaba la acción de las alteraciones metabólicas dentro de la fisiopatología de la enfermedad. Asimismo, entregó importantes beneficios clínicos y de investigación al establecerse MAFLD como un diagnóstico positivo debido al conjunto de criterios diagnósticos que permiten adaptar mejor la práctica a las personas con alto riesgo de desarrollar complicaciones y otras comorbilidades metabólicas⁽⁹⁾. Sin embargo, hubo críticas en relación al estigma que implicaba el uso de la palabra “fatty” o “graso” en el nombre de la patología y los criterios fijados para definir la disfunción metabólica, ya que para afirmar la presencia de esta se debían tener al menos dos factores de riesgo cardiometabólicos: o ser obeso o diabético, siendo una definición muy restrictiva y que excluía a una población de pacientes que presentaban disfunción metabólica que no estaban incluidos según esos criterios.

En 2022, un nuevo panel de expertos se reunió, llegando al consenso de que la palabra “grasos” o “fatty” era estigmatizante y peyorativa, siendo reemplazada por “esteatósico” o “steatotic”, dando origen a la “esteatosis hepática metabólica” (en inglés “metabolic dysfunction associated steatotic liver disease”, MASLD). Junto a lo anterior, en aquel consenso entre expertos también se modificaron los criterios establecidos en la definición de MASLD, siendo suficiente cumplir con solo uno de los criterios cardiometabólicos para establecer la disfunción metabólica⁽¹⁰⁾, además de demostrar la esteatosis hepática por alguna imagen (ecografía, escáner o resonancia) o por histología (biopsia hepática).

Si bien estas modificaciones han buscado facilitar la identificación y diagnóstico de las patologías hepáticas derivadas de la disfunción metabólica, el poco tiempo transcurrido entre los últimos cambios de nomenclatura ha provocado cierta confusión en cuanto a los términos que se deben utilizar. Por esta razón, se expondrán las características más relevantes de la actual nomenclatura y sus diferencias respecto a la anterior.

BENEFICIOS DE LA NUEVA NOMENCLATURA

Desde el año 2020 se mantuvo el término de MAFLD acuñado por Eslam *et al.*⁽⁸⁾, debido a las imprecisiones diagnósticas del término anterior que se basaba en un diagnóstico de exclusión, así como a las incertidumbres en torno al límite “seguro” de consumo de alcohol. Esto generaba dificultades al asociar el nombre de la enfermedad con el término “no alcohólico”, que además era estigmatizante en algunos casos. Surgieron preocupaciones sobre la estigmatización asociada con el término “graso” en la nomenclatura de MAFLD. Estas preocupaciones llevaron a un esfuerzo colaborativo entre diversas organizaciones, como la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

(AASLD), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), entre otras, para desarrollar un consenso sobre la nueva nomenclatura y criterios de diagnóstico. Este proceso incluyó la participación de diversos expertos y grupos de pacientes⁽¹¹⁾.

En el año 2023 se utilizó el método Delphi, una técnica de investigación que se usa para recopilar opiniones de expertos sobre un tema específico en el que existe incertidumbre o falta de consenso, con el fin de abordar la problemática de la estigmatización asociada con la terminología en cuestión. Se optó por un término más inclusivo y no estigmatizante, el cual fue “esteatosis hepática” (en inglés, “steatotic liver disease”, SLD), en lugar de “no alcohólico” y “graso”. Además, se reconoció la importancia de mantener el término esteatohepatitis debido a sus implicancias pronósticas. El diagnóstico se basa en criterios afirmativos en lugar de exclusiones como el consumo de alcohol⁽¹⁰⁾.

Si bien hasta ahora se han señalado los beneficios que conlleva que el diagnóstico de MASLD esté fundamentado en criterios afirmativos, es preciso señalar la posibilidad de que esto pueda acarrear consigo errores diagnósticos, puesto que el esfuerzo por englobar un gran número de entidades bajo un mismo término resultaría favorable para aumentar la sensibilidad diagnóstica, pero a expensas de una eventual disminución de la especificidad⁽¹²⁾. Por lo anterior, se corre el riesgo de ignorar alguna otra causa subyacente de la enfermedad esteatósica y, por consiguiente, subtratarla.

Esta nueva nomenclatura incluye varios términos nuevos para una mejor comprensión y manejo de la enfermedad esteatósica hepática. Como término sindromático, incluye varias etiologías, entre ellas el síndrome metabólico (MASLD).

Tabla 1. Criterios cardiometabólicos en adultos para el diagnóstico de MASLD.
Adaptado de Aguirre H et al.⁽¹³⁾

Criterios cardiometabólicos en adultos (Positivo cuando esté presente al menos 1 de los 5)
IMC ≥ 25 kg/m ² o perímetro de cintura > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres o ajustado por etnia
Glicemia en ayunas > 100 mg/dL o 2 horas post carga de glucosa ≥ 140 mg/dL o HbA1c $\geq 5,7\%$ o diabetes tipo 2 o en tratamiento para Diabetes tipo 2
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dL o en tratamiento
Colesterol HDL plasmático < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento

IMC: Índice de masa corporal. HbA1c: Prueba de hemoglobina glicosilada. HDL: Lipoproteínas de alta densidad

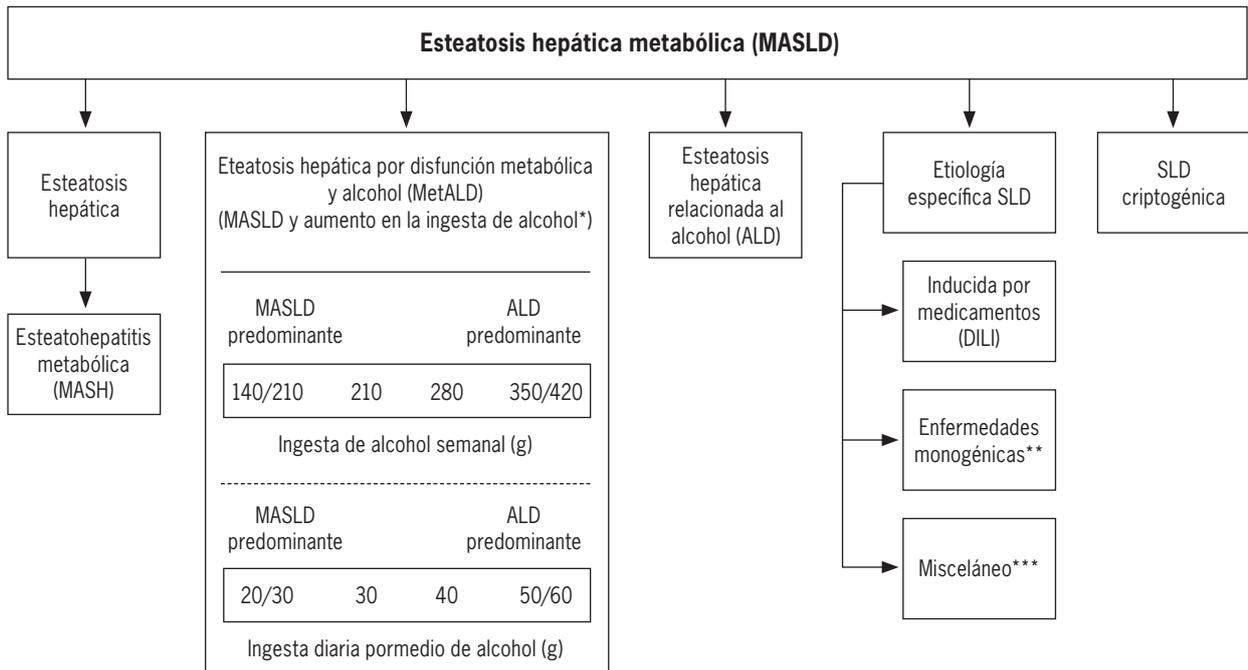
DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA, MASLD, MET-ALD, ALD Y OTRAS ETIOLOGÍAS

En la actualidad el diagnóstico sindromático y más amplio es esteatosis hepática, el cual requiere de alguna imagen (ecografía, escáner, resonancia o elastografía) y/o biopsia que muestre esteatosis hepática. La causa de la esteatosis hepática puede ser variada. Una de las etiologías puede ser MASLD (si existe al menos uno de los factores de riesgo que se mencionan en la tabla de criterios cardiometabólicos) (Tabla 1). La esteatosis puede ser por alcohol, si la ingesta es más de 50 o 60 gr al día en mujeres y hombres, respectivamente o puede ser combinación de MASLD y alcohol (Met-ALD), si la ingesta es entre 20 - 50 gramos de alcohol al día en mujeres y entre 30 - 60 en hombres. En relación a esto, cabe destacar que se ha demostrado incluso en bebedores excesivos que la obesidad incrementa la prevalencia de cirrosis y la desregulación glucémica incrementa la severidad de la fibrosis^(15,16). Existe otro grupo de etiologías específicas que puede explicar la esteatosis, como enfermedad celiaca, daño por fármacos (DILI), hepatitis C, hipobetalipoproteinemia. Por el contrario, si se descarta la

presencia de los factores de riesgo cardiometabólicos mencionados, así como otras causas de esteatosis, se considerará que la esteatosis hepática es de causa criptogénica (Figura 1)⁽¹³⁾.

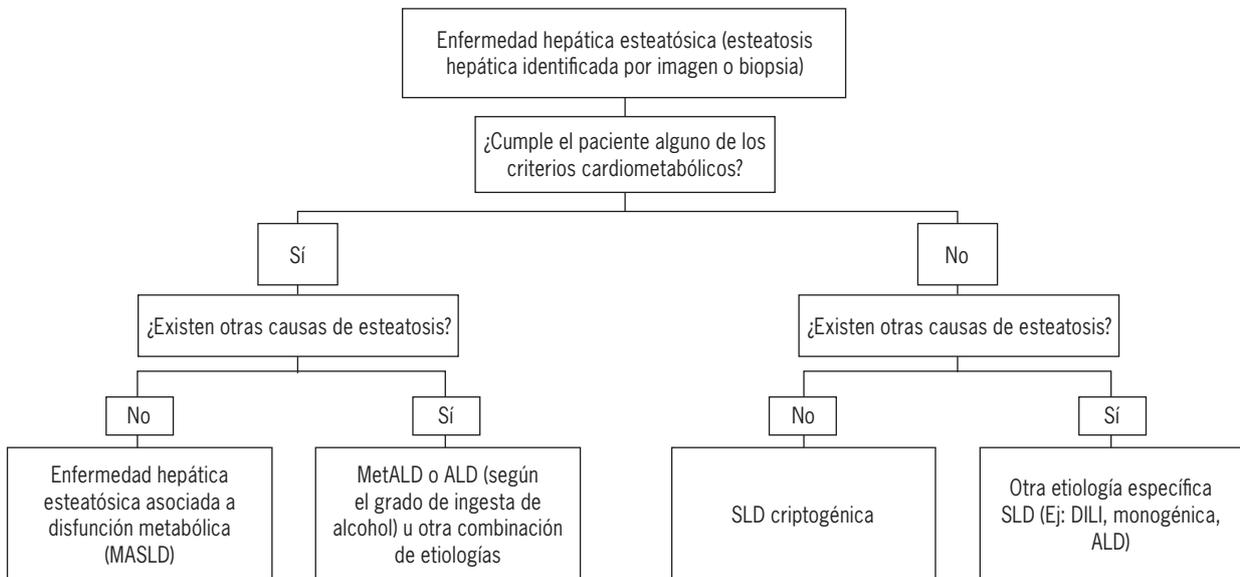
La determinación de las causas subyacentes de la enfermedad hepática esteatósica es crucial para un manejo efectivo de la condición. Diversos factores pueden contribuir a la acumulación de grasa en el hígado, incluyendo la obesidad, la resistencia a la insulina, el consumo de alcohol, uso de ciertos fármacos, trastornos genéticos, entre otros. Reconocer y clasificar estas causas es esencial para el enfoque terapéutico adecuado. Es por esto que el diagnóstico etiológico de enfermedad esteatósica hepática (SLD) requiere un enfoque integral que considere una variedad de factores clínicos, de laboratorio, imagenológicos e incluso a veces, la necesidad de estudio histológico a través de una biopsia hepática cuando hay dudas razonables en su diagnóstico. Para la guía del proceso diagnóstico de la SLD (Figura 2), elaborado por Rinella *et al.* con sus causas subyacentes⁽¹⁰⁾.

Figura 1. Subclasificación de la enfermedad hepática esteatósica. Adaptado de Castro-Narro G.⁽¹⁴⁾



* Ingesta semanal 140-350 g para mujeres y 210-420 g para hombres (promedio diario 20-50 g mujeres y 30-60 g hombres).
 ** Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo
 *** Virus de hepatitis C, malnutrición, enfermedad celíaca

Figura 2. Algoritmo de estudio diagnóstico de la enfermedad hepática esteatósica. Adaptado de Rinella ME et al.⁽¹⁰⁾



MetALD: esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica y consumo de alcohol.
 SLD: esteatosis hepática. DILI: enfermedad hepática inducida por medicamentos. ALD: enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol.

El NASH en la actualidad se reemplazó por MASH (del inglés “metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis” y en español esteatohepatitis metabólica), la cual es una condición más severa dentro del MASLD, donde además de la esteatosis y la inflamación, hay daño hepatocelular dado por balonamiento, hialina de Mallory o fibrosis, dentro de otros hallazgos.

Es importante destacar que si existe alteración de las pruebas hepáticas en pacientes con esteatosis tales como MASLD, Met-ALD o ALD, se debe investigar otras etiologías que alteren las pruebas hepáticas como hepatitis B, hepatitis C, autoinmunidad, hemocromatosis, entre otras.

CONCLUSIÓN

La reciente adopción del término MASLD para la enfermedad hepática esteatótica metabólica

ha causado controversia, debido a críticas acerca de su potencial utilidad y la confusión que podría llegar a causar, tanto en el personal sanitario como en los propios usuarios acerca de su diagnóstico. No obstante, esta nueva nomenclatura, más allá de poner fin al uso de términos considerados como estigmatizantes, proporciona un diagnóstico positivo (no excluyente), permitiendo englobar a una porción de la población que había sido excluida de los estudios previamente, como ocurre con aquellas personas con factores de riesgo cardiometabólicos y consumo medido de alcohol. Por lo tanto, representa un cambio de paradigma que permitiría ampliar investigaciones orientadas a nuevos subgrupos de personas, trayendo consigo un mejor entendimiento de la enfermedad, su pesquisa, desarrollo de nuevas intervenciones, tanto del estilo de vida como farmacológicas, pero, por sobre todo, la mejora en la calidad de vida de las personas.

REFERENCIAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
2. Younossi ZM, Koenig AB, 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;64:73-84.
3. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014;13:166-78.
4. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalence of hepatic steatosis and its relation to liver function tests and lipid profile in patients at medical check-up. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2019;84:290-5.
5. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82-8.
6. Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Estado Nutricional. Santiago de Chile; 2018, p 42.

7. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-98.
8. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
9. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S17-S31.
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F *et al.* NAFLD nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-86.
11. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Goma A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020;40:1254-61.
12. Poniachik J, Roblero JP, Urzúa A, Cattaneo M. A new definition for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2021;74:982-3.
13. Aguirre H, Pérez-Valenzuela JP, Urzúa A, Lazarte R, Norero B, Ginesta A *et al.* Difusión de nueva nomenclatura en esteatosis hepática. *Gastroenterol Latinoam* 2023;34:72-5.
14. Castro-Narro G. Nueva Nomenclatura ALEH. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://alehlatam.org/nueva-nomenclatura-aleh/>.
15. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
16. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, *et al.* Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-8.

CORRESPONDENCIA

Prof. Dr. Jaime Poniachik Teller
 Sección de Gastroenterología,
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 Fono: 569 7799 8368
 E-mail: jponiachik@hcuch.cl

