

EVOLUCIÓN DE MAFLD EN UN GRUPO DE PACIENTES TRAS UNA INTERVENCIÓN PREVIA HACE 10 AÑOS

MAFLD progression in a group of patients after a previous intervention 10 years ago

Arroyo Argüelles JM¹, Castillo Molina L¹, Segarra Balao A¹, Romero Moreno S², Padilla Ávila F¹, de Vicente Ortega A¹, Baeyens Cabrera E¹
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN. JAÉN.
HOSPITAL POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA.

Resumen

La enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) es la disfunción hepática más frecuente en la actualidad.

El objetivo principal del estudio fue la determinación de la progresión de esteatosis hepática a fibrosis en un grupo de pacientes.

Los objetivos secundarios fueron el análisis del impacto de factores de riesgo del síndrome metabólico en la progresión de MAFLD, así como el estudio de la correlación existente entre la elastografía de transición y FIB4 para medir fibrosis.

En 2011 se realizó una intervención sobre 182 pacientes, los cuales fueron diagnosticados de esteatosis y se les recomendó hábitos de vida saludables.

Nuestro estudio actual (año 2021) consistió en evaluar la progresión de la enfermedad hepática de dichos pacientes diagnosticados hace 10 años de esteatosis y analizar los factores de riesgo implicados en el empeoramiento del cuadro clínico.

Para ello se diseñó un estudio de cohortes, observacional, prospectivo y unicéntrico.

De los resultados obtenidos, se puede concluir que existe mayor prevalencia de fibrosis hepática a mayor grado de esteatosis, siendo esta asociación estadísticamente significativa con una $p_{\text{valor}}=0,004$.

Se encontró relación entre el aumento del índice de masa corporal y una progresión en el grado de fibrosis hepática, siendo esta asociación estadísticamente significativa con una $p_{\text{valor}} = 0,007$.

La concordancia entre FIB4 y Fibroscan para la medición del grado de fibrosis hepática demostró ser débil de forma global. Sin embargo, si se evidenció una buena

CORRESPONDENCIA

José María Arroyo Argüelles / jmarroyo94@gmail.com

Hospital Universitario de Jaén - 23007 Jaén.

Fecha de envío: 20/07/2022 - Fecha de aceptación: 19/10/2022

concordancia entre ambos métodos en los pacientes que presentaron un grado de fibrosis F0-F1.

Keywords: MAFLD, fibrosis, esteatosis, síndrome metabólico.

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is the most common liver dysfunction today.

The main objective of the study was to determine the progression from hepatic steatosis to fibrosis in a group of patients.

The secondary objectives were the analysis of the impact of metabolic syndrome risk factors on the progression of MAFLD, as well as the study of the existing correlation between transition elastography and FIB4 to measure fibrosis.

In 2011, an intervention was carried out on 182 patients, who were diagnosed with steatosis and healthy lifestyle habits were recommended.

Our current study (year 2021) consisted of evaluating the progression of liver disease in these patients diagnosed 10 years ago with steatosis and analyzing the risk factors involved in the worsening of the clinical findings.

To this end, an observational, prospective, single-center cohort study was designed.

From the results obtained, it can be concluded that there is a higher prevalence of liver fibrosis with a higher grade of steatosis, this association being statistically significant with a $p_value=0.004$.

An association was found between the increase in body mass index and a progression in the grade of liver fibrosis, this association being statistically significant with a $p_value = 0.007$.

The concordance between FIB4 and Fibroscan for the measurement of the grade of hepatic fibrosis proved to be weak overall. However, a good concordance between both methods was evidenced in patients who presented a grade of fibrosis F0-F1.

Keywords: MAFLD, fibrosis, steatosis, metabolic syndrome.

Introduction

La enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) es la disfunción hepática más frecuente en la actualidad.

El aumento progresivo de su prevalencia en las últimas décadas está íntimamente relacionado con el aumento del síndrome metabólico en la sociedad, afectando de forma

global a uno de cada cuatro adultos, si bien existe una variación geográfica sustancial.

MAFLD es un cuadro con un amplio espectro clínico que abarca desde una simple esteatosis hepática, hasta una esteatohepatitis con fibrosis y posible desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. La célula estrellada hepática es la principal causante de la fibrosis debido a su producción de colágeno y su depósito intraparenquimatoso¹.

El desarrollo de la enfermedad se debe a un daño hepático mantenido durante años cuyo origen está fundamentalmente en hábitos de vida poco saludables que condicionan una insulinoresistencia marcada y todas sus consecuencias metabólicas nocivas para el organismo.

Las comorbilidades de los pacientes con MAFLD condicionan su supervivencia, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes la enfermedad coronaria.

MAFLD suele ser diagnosticado en pacientes que son estudiados por elevación asintomática de transaminasas o en estudios ecográficos abdominales por otros motivos. Es la causa más común de fibrosis y cirrosis en pacientes con elevación inexplicada de transaminasas.

En la ecografía abdominal se aprecia la infiltración grasa como un aumento en la ecogenicidad del parénquima hepático con respecto al parénquima renal, con una alta sensibilidad y especificidad.

La elastografía de transición es una herramienta útil para cuantificar y monitorizar el grado de fibrosis. Tiene alta precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) y para descartar fibrosis (F0).

A día de hoy, el patrón oro de diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática; sin embargo, generalmente este procedimiento queda reservado para pacientes con dudas diagnósticas.

Unos hábitos de vida adecuados (dieta saludable, ejercicio físico regular, pérdida de peso...) son el primer escalón para el tratamiento de MAFLD y el aspecto fundamental en el manejo de estos pacientes.

Actualmente, no existen fármacos comercializados para este cuadro clínico, si bien se están realizando ensayos clínicos con distintos fármacos, siendo algunos de ellos prometedores.

Material y métodos

El objetivo principal del estudio fue la determinación de la progresión de esteatosis hepática a fibrosis, en un grupo de pacientes seleccionados hace 10 años por medio de una analítica de rutina con hipertransaminasemia, en los cuales se realizó el diagnóstico ecográfico de esteatosis.

Por otro lado, los objetivos secundarios del estudio fueron el análisis del impacto de factores de riesgo del síndrome metabólico (hipertensión arterial, Diabetes Mellitus e índice de masa corporal) en la progresión de MAFLD, así como el estudio de la correlación existente entre la elastografía de transición y la prueba serológica FIB4 a la hora de la evaluación del grado de fibrosis.

En 2011 se realizó en el Hospital Universitario de Jaén una intervención sobre 182 pacientes procedentes del Centro de Salud San Felipe de la misma ciudad, los cuales fueron diagnosticados de esteatosis hepática mediante la realización de una ecografía abdominal y se les recomendó una serie de hábitos de vida saludables con el objetivo de intentar frenar la evolución natural de la enfermedad.

Nuestro estudio actual (año 2021) consistió en evaluar la progresión o regresión de la enfermedad hepática de dichos pacientes diagnosticados hace 10 años de esteatosis y analizar los factores de riesgo implicados en el empeoramiento del cuadro clínico, así como valorar la eficacia de los hábitos de vida recomendados a la hora de frenar el avance de la enfermedad.

Para ello se diseñó un estudio de cohortes, observacional, prospectivo y unicéntrico, en el Hospital Universitario de Jaén. Del total de pacientes de la muestra inicial (182), se consiguió reclutar a 92 de ellos.

Los motivos de la reducción del tamaño muestral fueron el fallecimiento de algunos pacientes en este intervalo de tiempo (10 años), la negativa a participar en este nuevo estudio, la dificultad para acudir por motivos laborales y/o personales, cambio de domicilio a otra ciudad, así como la imposibilidad de contacto tanto por vía telefónica como postal.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron la capacidad para deambular, ausencia de trastornos mentales, ausencia de embarazo e ingesta de alcohol < 20 g/día.

Por otro lado, como único criterio de exclusión se contempló la negativa a firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

En los 92 pacientes del estudio actual se llevó a cabo la realización de una analítica de sangre, una ecografía abdominal y una elastografía de transición con el parámetro de atenuación controlado (Fibroscan CAP®).

Se recogieron variables como datos biométricos, consumo de fármacos, datos analíticos, ecográficos y elastométricos, y se compararon con las variables recogidas en el estudio previo de 2011.

La esteatosis hepática se estratificó en: grado 0 (ausencia de esteatosis), grado 1 (esteatosis leve), grado 2 (esteatosis moderada) y grado 3 (esteatosis grave).

Así mismo, la fibrosis se clasificó en: F0-F1 (< 7,5 kPa), F2 (7,5 – 9,5 kPa), F3 (9,5 – 12,5 kPa), F4 (> 12,5 kPa).

Se estableció como fibrosis significativa una fibrosis hepática mayor o igual a F3 (F3-F4).

Todos los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS V21. Las variables cuantitativas se representan a través de media y desviación, y las cualitativas se representan a través de la frecuencia y el porcentaje.

Para estudiar la asociación entre el grado de fibrosis y el grado de esteatosis se utilizó el test exacto de Fisher, para determinar la evolución del grado de fibrosis entre 2011 y la medición actual se calculó la prueba de Wilcoxon y para evaluar la concordancia entre FIB4 y Fibroscan se empleó el coeficiente Kappa.

Para todos los análisis se considera estadísticamente significativo un alfa inferior a 0.05.

Resultados

La muestra total (n) del estudio fue de 92 pacientes.

En la **TABLA 1** se puede observar que la población estudiada consistió en un 38% de mujeres y un 62% de hombres, con una edad media de 59,96 años y un índice de masa corporal (IMC) medio de 30,08 kg/m². El 52,2% de los pacientes presentaban hipertensión arterial y el 25% una Diabetes Mellitus tipo 2.

En cuanto al grado de fibrosis, se evidenció que 63 pacientes (68,5%) presentaron fibrosis F0-F1, 8 pacientes (8,7%) fibrosis F2, 4 pacientes (4,3%) fibrosis F3 y 13 pacientes (14,1%) fibrosis F4. En 4 pacientes no se pudo realizar la medición de fibrosis por Fibroscan debido a obesidad mórbida. El total de pacientes que desarrollaron fibrosis significativa fue de 17 (18,4%).

Haciendo referencia al grado de esteatosis, se objetivó que 29 pacientes (31,5%) no presentaron esteatosis (grado 0), 16 pacientes (17,4%) presentaron esteatosis leve (grado 1), 30 pacientes (32,6%) mostraron esteatosis moderada (grado 2) y 17 pacientes (18,5%) presentaron una esteatosis grave (grado 3).

Según se muestra en la **FIGURA 1**, de los pacientes que presentaron ausencia de esteatosis (grado 0), el 96,4% presentaron fibrosis F0-F1 y el 3,6% fibrosis F2, y ninguno de ellos presentó fibrosis significativa.

Del grupo de pacientes con esteatosis leve (grado 1), el 60% mostraron una fibrosis F0-F1, el 20% una fibrosis F2, el 6,7% una fibrosis F3 y el 13,3% una fibrosis F4. El total de pacientes con esteatosis grado 1 que presentaron fibrosis significativa fue del 20%.

En el grupo de pacientes con esteatosis moderada (grado 2), el 67,9% mostraron una fibrosis F0-F1, el 7,1% una fibrosis F2, el 7,1% una fibrosis F3 y el 17,9% una fibrosis F4. El total de pacientes con esteatosis grado 2 que presentaron fibrosis significativa fue del 25%.

		Total (n = 92)
Sexo, n(%)		
	Hombre	57 (62,0)
	Mujer	35 (38,0)
Edad media (desv. tip.)		59,96 (12,95)
IMC, (desv. tip.)		30,08 (5,89)
HTA, n (%)		
	NO	44 (47,8)
	SÍ	48 (52,2)
Diabetes, n (%)		
	NO	69 (75,0)
	SÍ	23 (25,0)
Grado fibrosis por Fibroscan, n (%)		
	F0-F1	63 (68,5)
	F2	8 (8,7)
	F3	4 (4,3)
	F4	13 (14,1)
Grado de esteatosis medido por Eco, n (%)		
	0	29 (31,5)
	1	16 (17,4)
	2	30 (32,6)
	3	17 (18,5)

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

En el grupo de pacientes con esteatosis grave (grado 3), el 47,1% mostraron una fibrosis F0-F1, el 11,8% una fibrosis F2, el 5,9% una fibrosis F3 y el 35,3% una fibrosis F4. El total de pacientes con esteatosis grado 3 que presentaron fibrosis significativa fue del 41,2%.

Por lo tanto, de la interpretación del diagrama de barras apiladas se puede concluir que existe mayor prevalencia de fibrosis hepática a mayor grado de esteatosis,

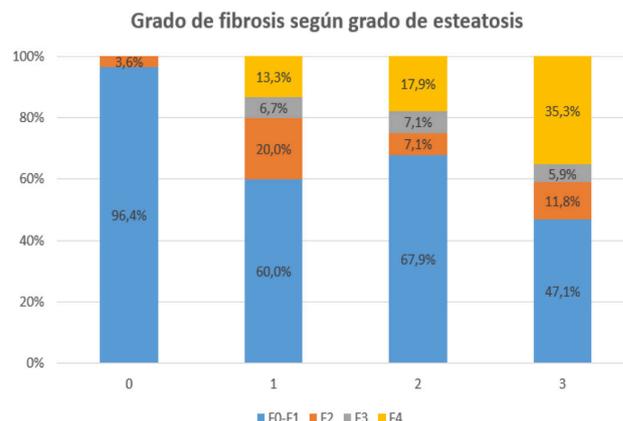


FIGURA 1
GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA SEGÚN GRADO DE ESTEATOSIS.

siendo esta asociación estadísticamente significativa con una $p_{\text{valor}}=0,004$.

Por otra parte, se estudió el cambio en el índice de masa corporal, la Diabetes Mellitus y la hipertensión arterial en los pacientes con respecto a la intervención previa en 2011, con el objetivo de determinar su impacto en el grado de fibrosis hepática.

Son 54 los pacientes que aumentaron su índice de masa corporal desde 2011 hasta 2021. De los 40 pacientes con fibrosis F0-F1 en el estudio de 2011, se vio que en el estudio actual el 80% de ellos mantuvieron ese grado y el 20% restante empeoraron a grados más avanzados de fibrosis. De los 11 pacientes con fibrosis F2 en 2011, el 45,5% disminuyeron su fibrosis a F0-F1, el 36,4% se mantuvieron en F2 y el 18,2% empeoraron a fibrosis significativa. Por último, de los 3 pacientes con fibrosis F3 en 2011, todos (100%) progresaron a F4 en el estudio actual.

Se puede afirmar que solamente se encontró relación entre el aumento del índice de masa corporal y una progresión en el grado de fibrosis hepática, siendo esta asociación estadísticamente significativa con una $p_{\text{valor}} = 0.007$.

En nuestro estudio no se demostró relación con significación estadística entre el desarrollo de Diabetes Mellitus y/o hipertensión arterial con un mayor grado de fibrosis hepática.

Cómo se puede apreciar en el diagrama de sectores (FIGURA 2), a la hora de evaluar la concordancia de la medición de la fibrosis mediante el empleo del FIB4 y de la elastografía de transición (Fibroscan), en el 46% de pacientes no hubo concordancia entre ambos métodos.

Se observó concordancia en el 43% de los pacientes del grupo F0-F1 y, conforme se avanzaba en el grado de fibrosis, la concordancia se volvía más débil, siendo del 6%

Concordancia FIB4 y Fibroscan

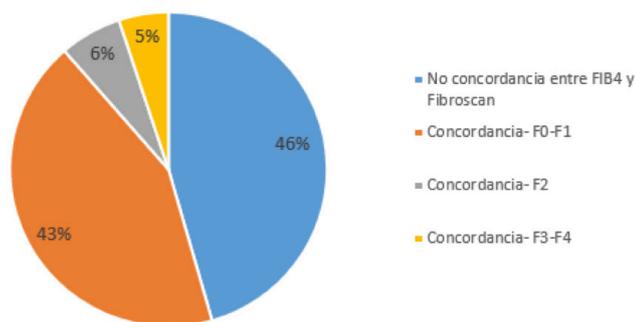


FIGURA 2

CORTE SAGITAL DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DONDE SE VISUALIZA PRÓTESIS DE APOSICIÓN LUMINAL DE DRENAJE TRANSRECTAL HACIA COLECCIÓN POSTOPERATORIA.

en los pacientes con F2 y del 5% en los pacientes con fibrosis significativa.

El coeficiente Kappa presentó un valor de 0,207, representando una concordancia débil entre ambas herramientas clínicas, pero es estadísticamente significativa distinta de cero, $p_{\text{valor}}=0,003$.

Discusión

En primer lugar, mencionar que se trata de un estudio observacional, con las limitaciones estadísticas que ello supone. Por otra parte, cabe mencionar que el año en el que fue realizado este estudio fue 2021, marcado por la crisis sanitaria debido a la pandemia por SARS COV2, lo cual se notó a la hora del reclutamiento de los pacientes pues, un número no despreciable de ellos, tras explicarles el propósito del trabajo, prefirió abstenerse de acudir al hospital debido al miedo por la situación en ese momento.

En cuanto a los resultados obtenidos en el estudio, se confirma la hipótesis inicial y el objetivo principal que no era otro que aportar más evidencia a la ya conocida relación entre el grado de esteatosis y de fibrosis hepática objetivando que, a mayor grado de esteatosis, existe un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis. Así mismo, se ha identificado el índice de masa corporal como un factor de riesgo de progresión del grado de fibrosis hepática, otorgando a este parámetro valor como posible predictor de empeoramiento de daño hepático en pacientes con enfermedad hepática metabólica.

Sin embargo, ni la hipertensión arterial ni la Diabetes Mellitus se han posicionado como factores de riesgo independientes de evolución de enfermedad hepática. No obstante, estos datos deben ser interpretados con cautela, pues existe evidencia científica que apunta a que MAFLD podría aumentar el riesgo de dichas enfermedades², todo ello explicado por el contexto de síndrome metabólico y aumento de resistencia a la insulina típico de estos pacientes.

Por otro lado, se puede concluir que la concordancia entre FIB4 y Fibroscan para medir el grado de fibrosis hepática es débil de forma global. Sin embargo, existe una buena concordancia de ambos métodos en los pacientes que presentan un grado de fibrosis F0-F1. Estos hallazgos son acordes a varias publicaciones existentes al respecto³ y una posible explicación de ello sería que FIB4, al tener en cuenta la edad del paciente para su cálculo, podría dar demasiada importancia a este parámetro a la hora de estimar el daño hepático en pacientes con MAFLD.

Por último, es crucial reseñar la importancia en nuestro estudio de la intervención previa que se realizó hace 10 años en los hábitos de vida de los pacientes (dieta saludable, ejercicio físico regular, control de factores de riesgo cardiovascular...), constatando que prácticamente en un tercio de los pacientes que mostraban esteatosis hepática, ésta había desaparecido en la ecografía actual gracias a estos cambios en su estilo de vida.

Por lo tanto, se puede afirmar que, si se interviene con estas recomendaciones sobre los factores implicados en el síndrome metabólico, cabría esperar una disminución en la prevalencia de MAFLD, evitando así todas las consecuencias derivadas de esta enfermedad. Así mismo, será interesante ver los resultados de los distintos ensayos clínicos existentes hoy en día con fármacos prometedores para ver hasta qué punto podrían interferir en la evolución natural de la enfermedad con el objetivo de frenar el importante impacto de esta afección hepática en la sociedad actual.

Bibliografía

1. Wang S, Friedman SL. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. *J Hepatol* 2020; 73:210–211.
2. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An emerging driver of hypertension. *American Heart Association* 2020; 75:275-284.
3. Amernia B, Hamid Moosavy S, Banoookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterology* 2021; 21:453.