



SESIÓN 9 EHMET / TRASLACIONAL

CRIBAJE EN EHMET, LA ENFERMEDAD EN LA QUE EL ACÚMULO DE GRASA EN EL TEJIDO HEPÁTICO INCREMENTA EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La última sesión justo de esta primera jornada, justo antes de la Conferencia Inaugural, ha llevado por título *EHMET / Traslacional* y ha sido moderada por Miguel Ángel Rubio Herrera, jefe de Sección de Obesidad y riesgo Vascular en el Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y Alberto Muñoz Martín (Granada, XXX confirmar hospital). Ha contado con las ponencias y un debate posterior de las doctoras Nuria Alonso Pedrol, jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol en Badalona (Barcelona), con el tema *Conexión mortal en EHmet: tejido adiposo hepático como mediador del riesgo vascular*, y Carolina Perdomo Zelaya, especialista del Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra, con la ponencia *Más allá de los scores no invasivos para cribaje de EHmet*.

El exceso de triglicéridos almacenados en el hígado en forma de grasa, conocido como esteatosis hepática, puede tener diversas causas. Una de ellas es la enfermedad hepática metabólica (EHmet), que se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente a nivel mundial. En los últimos años, su frecuencia ha aumentado de forma paralela a la epidemia global de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se estima que su prevalencia global ha pasado del 25% en 2016 a más del 30% en la actualidad, y continúa en ascenso. En sujetos con obesidad, la EHmet afecta aproximadamente al 50-70% de los casos; en quienes presentan DM2, entre el 60-80%; y cuando ambas condiciones coexisten, su presencia es prácticamente universal.

Tanto Alonso como Perdomo han empezado explicando en qué consiste la EHmet (MASLD, por sus siglas en inglés), que se debe a la acumulación de grasa en el hígado asociado a la presencia de al menos un factor de riesgo metabólico (obesidad, disglucemia, hipertensión arterial o dislipemia), habiéndose descartado otras causas, como el consumo significativo de alcohol, ciertos fármacos o enfermedades metabólicas hereditarias. “En la actualidad, se considera una enfermedad multisistémica, cuya principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular (CV). Los individuos con EHmet presentan un incremento aproximado del 45% en el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos (mortales y no mortales) y del 50% en el riesgo de insuficiencia cardíaca, riesgo que aumenta de forma significativa a medida que progresa la fibrosis hepática”, ha señalado Alonso.

La especialista ha explicado que la acumulación de grasa en el hígado es el resultado de un desequilibrio entre la captación, síntesis y eliminación de lípidos. En la EHmet, los ácidos grasos que se depositan en el hepatocito provienen principalmente de tres vías: en primer lugar, de la lipólisis del tejido adiposo, responsable de alrededor del 60-70% de los ácidos grasos libres circulantes, proceso que se ve favorecido por la resistencia a la insulina; en



segundo término, de la lipogénesis de novo hepática, que contribuye en torno al 25-30%; y, en menor medida, del aporte dietético de grasas, que supone aproximadamente un 5-10%.

Según la especialista del Germans Trias i Pujol, los mecanismos fisiopatológicos implicados en el incremento del riesgo cardiovascular son múltiples. Uno de los más relevantes es la resistencia hepática a la insulina, estrechamente correlacionada con la cantidad de grasa depositada a nivel hepático. Esta resistencia limita la capacidad del hígado para suprimir la producción endógena de glucosa, originando hiperglucemia e hiperinsulinemia compensatoria. “En este contexto, se ha descrito que la presencia de EHMET se asocia con un aumento de más del doble en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad que a su vez incrementa de manera notable el riesgo cardiovascular”.

Otro mecanismo clave es la alteración del patrón lipídico característico de la EHmet, de naturaleza altamente aterogénica, que se manifiesta por un aumento en las concentraciones séricas de lipoproteínas que contienen ApoB. A ello se suma un estado proinflamatorio y procoagulante, junto con una alteración en la secreción de hepatoquinas (como fetuína-A, fetuína-B y selenoproteína P), que ejerce efectos deletéreos sobre el metabolismo glucídico y lipídico, promoviendo resistencia a la insulina, inflamación sistémica y disfunción metabólica en tejidos periféricos como el músculo, el tejido adiposo, el páncreas y el endotelio vascular, todos ellos estrechamente relacionados con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Todos ellos son factores que contribuyen al incremento del riesgo vascular. Por otra parte, un alto porcentaje de los pacientes con EHmet presenta sobrepeso u obesidad, especialmente de tipo o de distribución visceral. Esta condición se asocia a resistencia a la insulina en el tejido adiposo, la cual desempeña un papel central en la interconexión entre la EHmet y el riesgo cardiovascular. “Dicha resistencia se acompaña de un aumento de la lipólisis, lo que incrementa el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y otros órganos metabólicamente activos (músculo, corazón y riñón), amplificando la disfunción metabólica sistémica. Además, el tejido adiposo disfuncional genera un entorno proinflamatorio crónico y una alteración en el perfil de adipoquinas y citoquinas, que contribuyen de forma adicional al riesgo cardiometabólico”.

Alonso ha añadido que la resistencia a la insulina en la EHmet no se limita al hígado ni al tejido adiposo, sino que también afecta al músculo esquelético y al páncreas, potenciando la disfunción metabólica global y aumentando significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Una auténtica conexión mortal, como indicaba el título de su ponencia. Sin embargo, en la actualidad, en nuestro país no existe un tratamiento farmacológico específico aprobado para la EHmet, “por lo que la piedra angular del manejo sigue siendo la pérdida ponderal”, ha apuntado Alonso. “Diversos estudios han demostrado que la mejoría histológica del hígado es proporcional al grado de pérdida de peso alcanzado: una reducción del 5-7% del peso corporal se asocia a una disminución de la esteatosis hepática; pérdidas entre el 8 y el 10% mejoran la esteatohepatitis; y reducciones superiores al 10% pueden inducir una regresión significativa de la fibrosis. Por tanto, se recomienda la adopción de hábitos de vida saludables, con especial énfasis en la dieta mediterránea, la actividad física regular y la abstinencia del consumo de alcohol”.



No obstante, la proporción de pacientes que logra mantener a largo plazo una pérdida de peso superior al 5% mediante medidas no farmacológicas sigue siendo baja, por lo que en esos casos la especialista considera razonable recurrir a tratamientos farmacológicos indicados para la obesidad o el sobrepeso con comorbilidades metabólicas, junto con las medidas higiénico-dietéticas, o incluso considerar la cirugía bariátrica en pacientes seleccionados. Entre las terapias farmacológicas disponibles destacan los agonistas de los receptores de incretinas, como el receptor de GLP-1 (semaglutida) o los coagonistas GLP-1/GIP (tirzepatida), que han demostrado una eficacia notable en la reducción de peso, la mejora del control glucémico y la prevención de complicaciones cardiovasculares y renales. “Además, se ha observado que estos fármacos reducen el contenido de grasa hepática, favorecen la resolución de la esteatohepatitis (semaglutida, tirzepatida) y mejoran la fibrosis hepática sin empeorar la inflamación (semaglutida dosis 2,4 mg/sem)”.

Alonso ha detallado que, de forma paralela, se encuentran en fases avanzadas de investigación nuevos compuestos basados en la combinación de agonistas de GLP-1, GIP y glucagón, como survodutide o retratutide, que han mostrado resultados muy prometedores: una mejora significativa del control metabólico y glucémico, una notable reducción de la grasa intrahepática (retratutide) y una mejoría histológica de la esteatohepatitis y de la fibrosis hepática (surdutide). Y ha concluido que aunque aún no disponemos de un tratamiento específico para la EHmet, “los avances recientes en terapias incretínicas abren una vía esperanzadora tanto para el abordaje metabólico integral como para la prevención del daño hepático progresivo”.

Por su parte, Carolina Perdomo, tras explicar en qué consiste la EHmet, ha señalado que puede existir como esteatosis pura, esteatosis con inflamación lobular leve, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, MASH por sus siglas en inglés) y carcinoma hepatocelular. La EHNA tiene diversos estadios según el grado de fibrosis.

“La prevalencia mundial de la EHmet alcanza hasta un 45% de la población, y puede alcanzar un 92% en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 2 u obesidad. En los últimos años se ha convertido en la causa más frecuente de cirrosis hepática. Además, la gravedad de la fibrosis hepática se asocia a morbilidad hepática/cardiovascular y a mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, su diagnóstico precoz y abordaje terapéutico son clínicamente cruciales”.

En ese sentido, la biopsia hepática sigue siendo el *gold standard* para diagnosticar MASH (riesgos potenciales y posibles errores de muestreo). En contraste, los scores no invasivos están adquiriendo una importancia creciente en el *screening* y en el seguimiento de la EHmet. Estos scores no invasivos para el cribado de EHmet consisten en pruebas no invasivas (séricas o radiológicas) que identifican “la presencia de fibrosis hepática con una precisión aceptable que permitiría evitar la necesidad de biopsiar a los muchos pacientes que padecen de esta enfermedad”.

Perdomo subraya que las ventajas de los marcadores no invasivos combinados es que ofrecen una precisión mayor para el diagnóstico de estadios avanzados de la EHmet. “Su valoración, que es relativamente sencilla, es imprescindible en los pacientes que acuden a nuestras consultas, puesto que la fibrosis hepática se relaciona con complicaciones hepáticas y extrahepáticas, sobre todo enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica”.



Pero más allá de los scores no invasivos, como indica el título de su charla, la especialista de la Clínica Universidad de Navarra ha indicado que las directrices internacionales multidisciplinares aconsejan utilizar marcadores séricos (por ejemplo, FIB-4 Score) como cribado de EHNA en los pacientes que padecen de EHmet. “Cuando el paciente tiene un FIB-4 Score en rango indeterminado o patológico, se recomienda confirmar la presencia de fibrosis con una prueba no invasiva radiológica (FibroScan) o utilizando la metabolómica (OWLiver, ELF), según disponibilidad. No obstante, en los últimos años se han encontrado marcadores no invasivos más precisos que combinan marcadores séricos y radiológicos, entre ellos FAST Score, MEFIB o Agile 3+”.

Perdomo ha concluido señalando que el cribado de EHmet tiene margen de mejora puesto que las últimas investigaciones han demostrado que la metabolómica e incluso estudios de imagen (por ejemplo, tomografía por Emisión de Positrones) permiten detectar la presencia de inflamación hepática, estadio que precede a la fibrosis hepática avanzada.