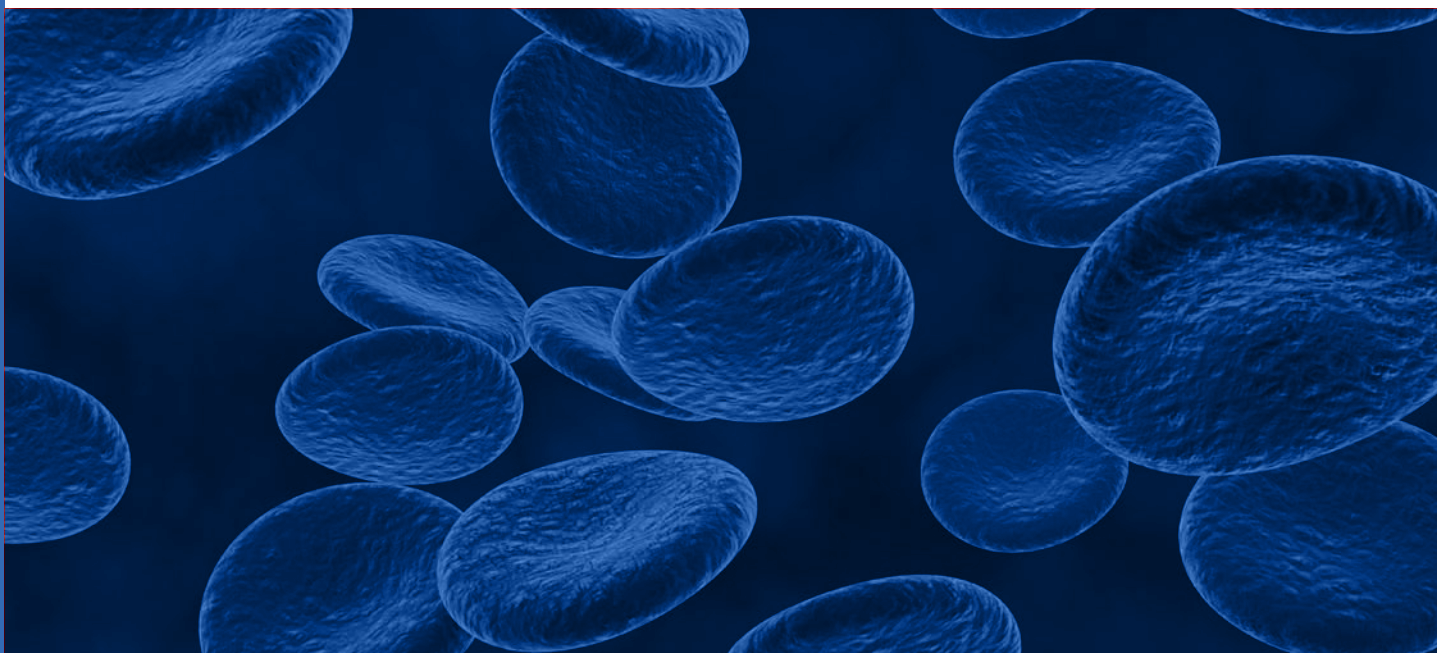


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Ángel Brea Hernando

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Enfermedad del hígado graso no alcohólico. Una enfermedad hepática con múltiples complicaciones cardiometabólicas** ■ 2

por **Ángel Brea Hernando**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una patología que desde hace unos años viene despertando la atención como problema sanitario mundial. Suele ser una enfermedad asintomática, infravalorada e infradiagnosticada y, en términos generales, con escasa conciencia de su asociación con patologías cardiometabólicas. En este artículo se revisa la relación entre la presencia y la gravedad de dicha enfermedad y el riesgo de desarrollar múltiples complicaciones extrahepáticas, aunque en alguna de ellas queda pendiente el establecimiento de un claro vínculo causal.

■ PUESTA AL DÍA ■ 10

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

■ EN EL PUNTO DE MIRA ■ 16

Análisis infográfico de:

Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(7):425-39.

■ ENTREVISTA, **Dr. José Luis Hernández** ■ 18

El Dr. Hernández es Jefe de Sección, Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

COORDINACIÓN

Ángel Brea Hernando

Jefe de Servicio de Medicina Interna, Unidad de Lípidos.
Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. UNA ENFERMEDAD HEPÁTICA CON MÚLTIPLES COMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS

Ángel Brea Hernando

Jefe de Servicio de Medicina Interna, Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño.

Si es usted internista, médico de atención primaria, endocrinólogo, cardiólogo, nefrólogo, o digestólogo debería leer esta revisión.

■ INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología que desde hace unos años viene despertando la atención como problema sanitario mundial por 4 razones: *a)* es la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo; *b)* su prevalencia se incrementa paralelamente a la epidemia mundial de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); *c)* su carácter progresivo, que hace propensos a sus portadores a desarrollar una cirrosis o un hepatocarcinoma, y *d)* por asociarse y favorecer complicaciones cardíacas, renales, metabólicas y tumorales.

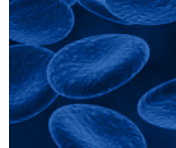
Pese a las razones expuestas, dado que la EHGNA suele ser asintomática, es una enfermedad que está infravalorada e infradiagnosticada y, en términos generales, hay una escasa conciencia de su asociación con las patologías cardiometabólicas.

Este artículo repasa la relación entre la presencia y la gravedad de la EHGNA y el riesgo de desarrollar múltiples complicaciones extrahepáticas, aunque en alguna de ellas queda pendiente el establecimiento de un claro vínculo causal.

■ LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA ENFERMEDAD ESCASAMENTE RECONOCIDA EN LAS GUÍAS

Lamentablemente, las guías de práctica clínica de las sociedades de endocrinología o cardiología no abogan por el cribado de la EHGNA en personas con enfermedad cardiovascular (ECV) o DM2; lo que favorece que la progresión hacia una enfermedad hepática crónica sea potencialmente descuidada y permita su transformación en una cirrosis desapercibida. Por contra, aunque las guías de las sociedades hepatológicas sí recomiendan el cribado de los pacientes con EHGNA para la DM2 y la ECV, aún no lo hacen para la enfermedad renal crónica (ERC) o para tumores no hepáticos, por lo que estas patologías no pueden prevenirse o frenar su progresión potencial.

Es imprescindible despertar una mayor concienciación sobre la EHGNA, fomentar su diagnóstico temprano y favorecer un mejor manejo, tanto de la enfermedad hepática, como de las complicaciones extrahepáticas derivadas de ella.



■ ¿A QUE LLAMAMOS ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO?

La EHGNA abarca un amplio espectro de lesiones histológicas, que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), similares a las inducidas por el alcohol en ausencia de su consumo, o siendo este < 30-40 mg/día en varones y < 20 mg/día en mujeres. Además, en la práctica clínica, el diagnóstico de EHGNA requiere —en ausencia de las causas secundarias que se muestran en la **Tabla 1**¹— la presencia histológica o radiológica de grasa en más del 5% de los hepatocitos.

■ HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Un pequeño porcentaje de las esteatosis simples evolucionan hacia formas más avanzadas de mayor gravedad, con hinchazón y necrosis de los hepatocitos e infiltración por células inflamatorias, dando lugar a la EHNA. Una vez establecida esta, se inicia una progresiva fibrosis del tejido hepático, experimentando una tasa de conversión en cirrosis del 25-30% en 4 años². A su vez, entre un 7 y un 15% de los afectados de EHNA o de cirrosis desarrollan un hepatocarcinoma³. Actualmente, la EHGNA es la segunda indicación principal de trasplante hepático

Tabla 1. Causas secundarias de esteatosis hepática

Nutricionales	Fármacos	Metabólicas	Otras
Alcohol	Glucocorticoides	Enfermedad de Weber-Christian	Infección por VHB o VHC
Malnutrición calórico-proteica	Estrógenos sintéticos	Disbetalipoproteinemia	Enfermedad inflamatoria intestinal
Nutrición parenteral total	AAS	Lipodistrofia	Infección por VIH
Cirugía bariátrica	Ibuprofeno y naproxeno	Depósito de colesterol por déficit de LAL y enfermedad de Wolman	Celiaquía
Resección yeyunoileal	Antagonistas del calcio	Embarazo	Hepatotoxinas ambientales
Síndrome de realimentación	Amiodarona	Enfermedad de Gaucher	– Fósforo
Diverticulosis intestinal con sobrecrecimiento bacteriano	Tamoxifeno	Déficit de α 1-antitripsina	– Setas venenosas
	Metotrexato	Síndrome de Reye	Toxina de <i>Bacillus cereus</i>
	5-fluorouracilo	Hipercortisolismo	Disolventes orgánicos
	Irinotecán	Déficit de hormona del crecimiento	Petroquímicas
	Cisplatino		
	Asparaginasa		
	Ácido valproico		
	Cocaína		
	Antirretrovirales:		
	– Zidovudina		
	– Didanosina		
	Tetraciclinas		
	Hipervitaminosis A		

AAS: ácido acetilsalicílico; LAL: lipasa ácida lisosomal; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada de Angulo, 2002¹.

detrás de la hepatitis C, pero se espera que se convierta en la primera en las próximas décadas⁴.

La EHGNA aumenta un 50% la mortalidad total a 10 años⁵ y, curiosamente, la ECV es la causa más importante, seguida de los cánceres extrahepáticos, las complicaciones hepáticas y metabólicas, junto a la ERC⁶. Por estos motivos, en 2020, un panel de consenso de expertos propuso cambiar el término EHGNA (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) por el de enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*)⁷.

La extensión o estadio de la fibrosis —más que el grado de hinchazón o de inflamación— predice la mortalidad por todas las causas y las complicaciones potencialmente mortales como cirrosis, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, y la presencia de otras enfermedades no hepáticas⁸. Por tanto, un objetivo clínico clave es identificar a aquellos pacientes con fibrosis debida a la EHGNA ya que, si se deterioran los factores metabólicos u otros coadyuvantes, estarán en un riesgo alto de progresar hacia una enfermedad hepática avanzada u otro tipo de morbilidades, como se verá más adelante. Sin embargo, dada la naturaleza potencialmente dinámica de la EHGNA, mediante tratamiento dietético o farmacológico, las lesiones hepáticas pueden revertirse antes de llegar a la cirrosis y controlarse las comorbilidades cardiometabólicas⁹.

■ EPIDEMIOLOGÍA

Pese a que existe un gran número de pacientes no diagnosticados, la prevalencia de EHGNA se estima en un 25% de la población general mundial¹⁰ y varía en función de la raza: 45% hispanos, 33% caucásicos, 25% asiáticos, 24% afroamericanos y 2% esquimales. Según los datos de atención primaria, en España la estimación es del 26%¹¹. Es más frecuente en varones (42%), que en mujeres (24%) e incrementa con la edad y la menopausia¹². También aumenta la prevalencia proporcionalmente al peso (15% en los que tienen normopeso; 33-76% en los obesos y 99% en los candidatos a cirugía bariátrica) y con la presencia de DM2 (40-75%). No obstante, las cifras de diagnóstico en el mundo real son muy inferiores a las aportadas en los estudios; lo que refleja la necesidad de una mejor comprensión de la

EHGNA y de su importancia, ya que tanto los médicos de atención primaria como los especialistas (o los pacientes) subestiman todavía su trascendencia.

■ COMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

La fisiopatología de la EHGNA es extremadamente compleja y multifactorial. En ella se involucran alteraciones lipídicas, metabólicas y de resistencia a la insulina; lipotoxicidad; aumento de los factores procoagulantes, profibróticos y de inflamación crónica; alteraciones de la función intestinal y de su microbioma¹³; junto a la implicación de genes como los de PNPLA3 (adiponutrina o proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa de tipo patatina), TM6SF2 (proteína transmembrana 6 miembro de la superfamilia 2) y otros¹⁴. Por tanto, no es de extrañar que esta enfermedad se asocie (y predisponga) a complicaciones extrahepáticas. En esta revisión haremos hincapié en las consecuencias cardiovasculares (CV) y del metabolismo hidrocarbonado, con una breve reseña a la ERC y a los tumores no hepáticos.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular

La EHGNA se asocia a una mayor incidencia y prevalencia de ECV como la cardiopatía isquémica, el ictus, la arteriopatía de las extremidades inferiores, la insuficiencia cardíaca, las valvulopatías y las arritmias¹⁵. Tal como se resume en la **Tabla 2**, la posible explicación mecanicista se basa en 3 condicionantes que acompañan a la EHGNA: **a)** una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV); **b)** un incremento de la presencia de marcadores de la arteriosclerosis subclínica, y **c)** un aumento de los fenómenos de disfunción cardíaca.

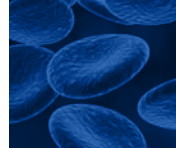


Tabla 2. La enfermedad del hígado graso no alcohólico se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular

Mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular	
Factores lipídicos	Aumento de TG, reducción de cHDL, aumento de LDL oxidadas
Factores inflamatorios	Aumento de PCRus, incremento de IL-6
Factores protrombóticos	Aumento PAI-1, incremento FVIII, aumento proteína C
Metabolismo hidrocarbonado	Intolerancia hidrocarbonada, SM, DM2, resistencia a la insulina
Otros	Hipertensión arterial; obesidad total y visceral
Mayor presencia de marcadores de la arteriosclerosis subclínica	
Aumento del grosor íntima-media carotídeo; aumento prevalencia de placas de ateroma carotídeas	
Disfunción del endotelio arterial con aumento de la rigidez arterial e incremento de la velocidad de la onda del pulso	
Aumento de la prevalencia y la gravedad de la aterosclerosis coronaria e incremento del calcio coronario	
Aumento de la disfunción cardíaca	
Alteraciones en el metabolismo cardíaco	
Disfunción ventricular izquierda diastólica	
Disminución del flujo de reserva coronario	
Esclerosis valvular aórtica	
Calcificaciones valvulares cardíacas	
Mayor incidencia de fibrilación auricular	
Prolongación del intervalo QT	

cHDL: colesterol unido a proteínas de alta densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FVIII: factor VIII; IL-6: interleucina 6; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAI-1: activador del plasminógeno tipo 1; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica

Múltiples estudios muestran una superior prevalencia de placas arterioscleróticas y de la presencia de calcio coronario en pacientes con EHGNA independientemente de los FRCV tradicionales presentes y de los componentes del síndrome metabólico (SM). Un metanálisis de 4 estudios con coronariografía encuentra que al 80% de los pacientes con EHGNA (frente a un 60% en los controles) se les detecta una enfermedad coronaria, definida como la presencia de placas que producen una estenosis igual o superior al 50%¹⁶. Incluso en una serie autopsica infantil, los niños que tenían hígado graso doblaban la frecuencia de presentación de lesiones coronarias¹⁷.

La EHGNA también se asocia a un incremento precoz del grosor íntima-media carotídeo y a una mayor prevalencia de placas, tal como inicialmente demostró nuestro grupo en pacientes de ambos sexos¹⁸. Posteriormente se confirmó en otros estudios y un metanálisis, que encontró que la EHGNA multiplica por 2-3 la presencia en las carótidas de placas de ateroma¹⁹.

Al menos 5 metanálisis de estudios prospectivos y retrospectivos confirman el efecto independiente de la EHGNA sobre el riesgo de eventos CV tanto fatales como no fatales^{3,20-23}. Todos confieren a la EHGNA un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, multiplicándose su probabilidad entre 1,46-1,57 veces, independientemente de los FRCV tradicionales y del SM. Esta mortalidad deriva principalmente de las ECV (cuya incidencia se multiplica por 1,60-2,31) y la muerte de origen CV,

que se multiplica por 1,46-2,16. Los sujetos más propensos a fallecer por ECV son los de edades comprendidas entre los 45 y los 55 años, y cuya probabilidad de mortalidad CV y por cualquier causa es, respectivamente, 8,15 y 4,40 veces mayor². Es destacable que la probabilidad de presentar una ECV se eleva hasta 2,8 veces ante una mayor gravedad de la EHGNA²² y que el estadio de extensión de la fibrosis es el predictor histológico más potente, tanto de los eventos adversos relacionados con el hígado como de las complicaciones CV^{24,25}.

Cuando se han analizado datos de territorios vasculares concretos, se ha observado que el riesgo de infarto de miocardio y el de ictus isquémico se multiplican entre 2-2,5 veces^{23,26}. Algunos estudios de cohortes también han hallado una asociación entre la EHGNA y el riesgo de progresión de la aterosclerosis coronaria o carotídea y, lo que es más destacable, que la mejora o resolución de la EHGNA en las imágenes ecográficas se asoció con un menor riesgo de desarrollo de la aterosclerosis carotídea^{27,28}.

La relación fisiopatológica de la EHGNA con la mortalidad CV queda realizada cuando se comparan pacientes con cirrosis secundaria a EHNA con otros cirróticos debido a infección por el virus de la hepatitis C. Aunque ambos tienen similar mortalidad hepática, la mortalidad CV a 10 años es de un 28% en los primeros, mientras que en los segundos no llega a un 2%²⁹.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo de arritmias cardíacas

Diversos estudios de cohortes, con seguimientos de más de 10 años efectuados a pacientes afectados de EHGNA, han demostrado que —en comparación con personas sin hígado graso— la presencia de esteatosis hepática se asocia de forma independiente con una mayor propensión a desarrollar fibrilación auricular (FA)³⁰ y una mayor prevalencia de la FA de nuevo inicio^{31,32}, persistente o permanente, tras ajustar por múltiples factores de riesgo arritmogénicos, tanto en pacientes diabéticos como en los que no tienen diabetes³³.

Al menos 4 metanálisis³⁴⁻³⁷ —el más grande y reciente efectuado sobre 9 estudios y 364.919 pacientes³⁷— confirman que la EHGNA diagnosticada ecográficamente se asoció con un aumento de casi el doble en la prevalencia e incidencia de FA, independientemente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y otros factores de riesgo para la FA. De forma destacable, esta probabilidad se quintuplica en pacientes con diabetes³⁷.

La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) con la frecuencia cardíaca es un importante factor de

riesgo de arritmias y muerte súbita cardíaca. Dos estudios sugieren que la presencia y gravedad de la EHGNA se asocia con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, incluso después de ajustar los factores de riesgo de ECV que se sabe están asociados con intervalos QTc más largos, tanto en pacientes con DM2 como en la población general^{38,39}. Por tanto, no es de extrañar el hallazgo de que la EHGNA también se asocia con un riesgo casi 3 veces mayor de presentar arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, independientemente de múltiples factores de riesgo de ECV, de las comorbilidades y del uso de fármacos⁴⁰.

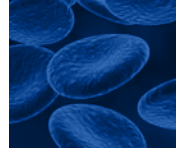
La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo de valvulopatías y de calcificación valvular

La degeneración esclerótica de la válvula aórtica y la calcificación del anillo mitral están asociadas a los mismos FRCV que ocasionan las lesiones arterioscleróticas coronarias y a malos resultados CV, por lo que favorecen la presencia de arritmias cardíacas. Varios estudios han sugerido que la EHGNA se asocia con la presencia de calcificación de las válvulas aórtica y mitral en individuos con y sin DM2^{41,42}. Un metanálisis de 3 estudios confirma que la prevalencia de esclerosis valvular aórtica se dobla en sujetos con EHGNA comparados con controles emparejados y tras ajustar por otros factores⁴³.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta las anomalías miocárdicas estructurales y funcionales

Mediante resonancia magnética cardíaca con espectroscopia, se ha mostrado una mayor prevalencia de anomalías del metabolismo miocárdico del trifosfato de adenosina en los pacientes con EHGNA⁴⁴. En la ecocardiografía Doppler, estos pacientes también muestran signos de aumento del IMC y de mayor remodelado del ventrículo izquierdo con aumento de su diámetro telediastólico, y se ha encontrado una correlación positiva entre estas anomalías y la gravedad histológica⁴⁵. Estas alteraciones cardíacas estructurales y funcionales se han confirmado en un metanálisis de más de 3.000 pacientes procedentes de estudios de adultos y niños con EHGNA⁴⁶.

Desde el punto de vista clínico, algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que tanto la presencia de EHGNA como su gravedad incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca y el de hospitalización por



agudización de esta causa⁴⁷. Desde la óptica del pronóstico de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda, un estudio demostró que aquellos que además presentan EHGNA tuvieron un riesgo 1,8 veces mayor de mortalidad por todas las causas, tanto hospitalaria como tras el alta. Independientemente de otros factores, la presencia de EHGNA y su nivel de gravedad se asociaron al incremento de este riesgo.

La recíproca relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus tipo 2

La EHGNA y la DM2 coexisten con frecuencia, influyéndose mutuamente y actuando de forma sinérgica para aumentar el riesgo de agravamiento de ambas patologías.

La diabetes mellitus tipo 2 aumenta la probabilidad de enfermedad del hígado graso no alcohólico y su progresión

La EHGNA puede afectar hasta al 70% de los pacientes con DM2 y hasta al 30-40% de los que tienen diabetes mellitus tipo 1⁴⁸. Un metanálisis demuestra que la DM2 no solo aumenta el riesgo de desarrollar EHNA y fibrosis (con prevalencias respectivas del 37 y el 17%)⁴⁹, sino que también eleva el riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular; hospitalizaciones y mortalidad, tanto total (que triplica su probabilidad) como por complicaciones hepáticas, que se multiplica por 22,3⁵⁰.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta la probabilidad de diabetes mellitus tipo 2

Una pléyade de estudios longitudinales de cohortes coincide en que la EHGNA es un predictor de prediabetes y de diabetes franca, superior al SM con independencia de sus constituyentes y de otros factores cardiometabólicos. La EHGNA multiplica casi por 3 el riesgo de prediabetes a 10 años, y si los pacientes con EHGNA presentan una intolerancia hidrocarbonada, el 70% desarrollará DM2 franca durante la siguiente década. Un reciente metanálisis de más de medio millón de personas, de las que el 30,8% tenía EHGNA, demuestra que esta afección multiplica el riesgo de DM2 incidente por 2,19, en comparación con quienes tienen un hígado sano⁵¹. Este riesgo se eleva hasta 3,42 veces si existe EHNA avanzada con fibrosis. Además, la

coexistencia de DM2-EHGNA dificulta el logro de un buen control glucémico, exagera la resistencia a la insulina y promueve la dislipidemia aterogénica, por lo que aumenta todavía más el riesgo de desarrollar eventos CV mayores y el de ERC, particularmente en los pacientes diabéticos con EHGNA avanzada.

Afortunadamente, algunos estudios también observan que la incidencia de DM2 se reduce si la EHGNA mejora o se resuelve, independientemente de los cambios de peso⁵².

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta la probabilidad de enfermedad renal crónica

Desde hace poco más de 10 años, un número cada vez mayor de estudios observacionales ha demostrado que la EHGNA se asocia con una mayor prevalencia e incidencia de ERC de forma significativa, incluso tras el ajuste por FRCV tradicionales y factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal. El último y mayor metanálisis hasta la fecha (11 estudios observacionales con cerca de 350.000 pacientes con EHGNA y con un seguimiento de hasta 9,7 años) corrobora lo establecido en otros estudios previos: que la EHGNA confiere un 45% más de riesgo de incidencia de ERC en estadio ≥ 3 ⁵³. En un metanálisis de los mismos autores, realizado 3 años antes, se observó que el riesgo de ERC se incrementa progresivamente con la gravedad de la hepatopatía, alcanzando en su nivel medio-alto una elevación de hasta el 59%.

Aunque los autores reconocen que es necesario establecer una clara relación causal entre EHGNA y ERC, en un estudio se comprobó mediante biopsias repetidas que la mejora de la EHGNA se asociaba de forma independiente con la mejora de la función renal⁵⁴.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta la probabilidad de tumores colorrectales y otros cánceres extrahepáticos

Múltiples estudios observacionales de cohortes han comprobado que la EHGNA se asocia con casi el doble de riesgo de desarrollar cánceres extrahepáticos, predominantemente del tracto gastrointestinal (colon, estómago, páncreas, etc.) y de útero. En un metanálisis de 11 de dichas publicaciones y 91.124 pacientes, de los que un tercio tenían un hígado graso, se corroboró que la EHGNA

se asocia a la incidencia y prevalencia de cáncer y adenomas colorrectales, independientemente de la edad, el sexo, el tabaquismo, el IMC y la presencia de DM2 o SM⁵⁵. Una publicación procedente de la Clínica Mayo, con los datos de 8 años de seguimiento longitudinal⁵⁶, mostró que la asociación con el riesgo de cáncer fue más fuerte en la EHGNA que en la obesidad, la cual parecía no influir en ausencia de EHGNA, sugiriendo que la esteatosis podría ser un mediador de la relación obesidad-cáncer. Otros tumores (mama, tiroides, próstata, pulmón, riñón, etc.) también se han asociado a la presencia de EHGNA⁵⁷. En un estudio de cohorte con emparejamiento, que incluyó a 10.568 personas con EHGNA comprobada mediante biopsia y con una mediana de seguimiento de 14 años, se relacionó la gravedad histológica con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer⁵⁸.

La evidencia acumulada sugiere un papel de la EHGNA y del tejido adiposo visceral expandido, como órganos endocrino-paracrinos, que facilitarían el desarrollo de cáncer. Sin embargo, se necesita más investigación para dilucidar mejor el vínculo entre la EHGNA y una mayor carcinogénesis.

CONCLUSIONES

La EHGNA es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo. No es simplemente un diagnóstico irrelevante de "hígado graso", como se creía en el pasado, sino que conlleva un riesgo de morbilidad y mortalidad significativas. Su carácter progresivo facilita el desarrollo hacia una hepatopatía con fibrosis avanzada, cirrosis, hepatocarcinoma e insuficiencia hepática, que podría requerir un trasplante de hígado. Pero, además, durante la última década se ha demostrado que la EHGNA también aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades CV (su principal causa de mortalidad), DM2, ERC y ciertos cánceres extrahepáticos, especialmente colorrectales.

La posibilidad de que cualquier paciente con transaminasas plasmáticas elevadas o esteatosis en las imágenes radiológicas (y en mayor medida si es diabético u obeso) tenga EHGNA siempre debe tenerse en cuenta.

Se considera muy necesario el desarrollo de programas de concienciación global sobre la EHGNA y sus complicaciones hepáticas y extrahepáticas, frecuentemente olvidadas por las guías de práctica clínica. Solo con un mejor conocimiento es probable que los médicos busquen diagnosticar las diferentes etapas de esta enfermedad hepática y sospechen las posibles complicaciones cardiometabólicas y tumorales relacionadas con la EHGNA.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-31.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-49.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, *et al*. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, *et al*. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-21.
- Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2017;2:199-210.
- 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.
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, *et al*. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67:1265-73.
- Brea Á, Pintó X, Ascaso JF, *et al*. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (II). Tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:185-200.
- 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.
- Caballería L, Pera G, Auladell MA, *et al*. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:24-32.
- Carulli L, Lonardo A, Lombardini S, Marchesini G, Loria P. Gender, fatty liver and GGT. *Hepatology*. 2006;44:278-9.
- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323:1175-83.
- Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: from new variants to the clinic. *J Hepatol*. 2020;72:1196-209.
- Brea Á, Pintó X, Ascaso JF, *et al*. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (I). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:141-8.
- Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: Meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:10-6.
- Schwimmer JB, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology*. 2005;42:610A [Abstract].
- Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045-50.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49:600-7.

20. Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, Sun L. Independent Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2013;124958.
21. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386.
22. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589-600.
23. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S209-16.
24. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691-705.
25. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, *et al*. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-25.e12.
26. Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, Liang C, Li J. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9:2752-60.
27. Sinn DH, Cho SJ, Gu S, *et al*. Persistent Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Carotid Atherosclerosis. *Gastroenterology*. 2016;151:481-8.
28. Sinn DH, Kang D, Chang Y, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66:323-9.
29. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, *et al*. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:682-9.
30. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
31. Sinner MF, Wang N, Fox CS, *et al*. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:219-24.
32. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, *et al*. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. *Heart*. 2014;100:1511-6.
33. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:301-9.
34. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:525-32.
35. Minhas AM, Usman MS, Khan MS, Fatima K, Mangi MA, Illovsky MA. Link Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2017;9:e1142.
36. Zhou Y, Lai C, Peng C, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2017;13:250-7.
37. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, *et al*. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int*. 2019;39:758-69.
38. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:663-9.
39. Hung CS, Tseng PH, Tu CH, *et al*. Nonalcoholic fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001820.
40. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, *et al*. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39:1416-23.
41. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, *et al*. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1690-5.
42. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2014;9:e88371.
43. Di Minno MN, Di Minno A, Ambrosino P, Songia P, Tremoli E, Poggio P. Aortic valve sclerosis as a marker of atherosclerosis: Novel insights from hepatic steatosis. *Int J Cardiol*. 2016;217:1-6.
44. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, *et al*. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51-8.
45. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, *et al*. Association of nonalcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018;68:764-72.
46. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:213737.
47. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, *et al*. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5:262-70.
48. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:99-114.
49. Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, *et al*. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:793-801.
50. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1020-5.
51. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70:962-9.
52. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38: 1673-79.
53. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-323082.
54. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, *et al*. Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:332-44.
55. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2018;41:372-82.
56. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019;71:1229-36.
57. Wang Z, Zhao X, Chen S, *et al*. Associations Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancers in a Large Cohort in China. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:788-96.e4.
58. 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;70:1375-82.

LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y EL CORAZÓN

Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review.** *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:948-63.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) comprende una serie de lesiones hepáticas de evolución progresiva: la esteatosis (> 5% de infiltración grasa en hepatocitos) que deriva en esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis que finalmente evoluciona a cirrosis. Aunque la biopsia es actualmente el único método disponible para evaluar el estadio en el que se encuentra la enfermedad, las técnicas de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética resultan de gran ayuda. Su prevalencia mundial se estima en un 25,24%, siendo mayor en hombres y personas de edad avanzada. La prevalencia es aún mayor en Estados Unidos (30%) siendo además la segunda causa de trasplante hepático después de la hepatitis C e incluso se prevé que en los próximos años la EHNA sobrepase a esta como primera causa de trasplante hepático.

Existe una asociación entre la EHGNA y la enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, ambas patologías comparten factores de riesgo cardiometabólico similares y esto dificulta diferenciar con exactitud la contribución de la EHGNA en la ECV. Numerosos estudios han evaluado los mecanismos de asociación entre ambas. En algunos, el hígado parece estar involucrado en la patofisiología del síndrome metabólico con el consiguiente desarrollo posterior de la ECV, mientras que en otros, la EHGNA se trata más bien de una manifestación de daño orgánico terminal debido al síndrome metabólico preexistente. Las opciones de tratamiento para la EHGNA se han ampliado en los últimos años con fármacos como el ácido obeticoólico, elafibranor o cenicriviroc. El objetivo de esta revisión es examinar los mecanismos de conexión entre la EHGNA y la ECV y conocer su abordaje para diseñar medidas que reduzcan su morbilidad y mortalidad.

Posiblemente existan muchos mecanismos por los que la EHGNA incrementa el riesgo de ECV. Un mecanismo temprano en el proceso de desarrollo de aterosclerosis es la disfunción endotelial. En los pacientes con EHGNA se observan altos niveles de dimetil arginina asimétrica, que actúa como un antagonista endógeno de la óxido nítrico sintasa. También en estos pacientes se observan niveles altos de homocisteína relacionados con un aumento de la resistencia vascular intrahepática que impide la síntesis de óxido nítrico y aumenta los niveles de estrés oxidativo que favorecen a su vez la activación plaquetaria. Otros marcadores circulantes de inflamación sistémica también aumentados en estos pacientes son la interleucina 6, la proteína C reactiva, la interleucina 1-beta, el factor de necrosis tumoral- α , la quimiocina (C-C motif) ligando 22 (CCL22), molécula de adhesión endotelial soluble ICAM-1 y el ratio entre los fenotipos de macrófagos M1/M2. La obesidad juega un papel directo en el balance de células de Kupffer M1/M2 y en la secreción de citocinas proinflamatorias. Esta inflamación sistémica aumenta la disfunción endotelial, altera el tono vascular y favorece la formación de placas vasculares.

El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo lipídico a través de los procesos de lipogénesis, lipólisis y recaptación/secreción de lipoproteínas séricas. La EHGNA altera el perfil lipídico sérico causando un aumento de los niveles de triglicéridos (TG), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como una disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, el estudio de las distintas subclases de lipoproteínas en los pacientes con EHGNA revela un diámetro de partícula LDL significativamente menor, una mayor concentración de partículas y de LDL-IVb, pero niveles disminuidos de HDL2b, de lo que podría deducirse un posible mecanismo por el que los pacientes con EHGNA grave pueden tener un mayor riesgo de padecer ECV.

La EHGNA está también relacionada con la resistencia a la insulina, otro factor de riesgo de ECV. Un estudio prospectivo de 1.051 pacientes incluidos en el estudio de Framingham (*J Hepatol.* 2017;66:390-7) demostró que la presencia de grasa hepática está asociada a un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus 2 (*odds ratio*: 1,43; intervalo de confianza del 95%, 1,09-1,88).

Por otro lado, los factores protrombóticos, aumentados en pacientes con EHGNA, podrían también incrementar el riesgo de aterosclerosis en estos pacientes. Además, no existen datos concretos que determinen el papel de factores genéticos en la EHGNA y el desarrollo de la ECV.

Varios metanálisis han estudiado la incidencia de eventos cardiovasculares tales como infarto, ictus, revascularización coronaria o muerte entre la población con EHGNA y se ha encontrado una relación directa entre la gravedad de la EHGNA y la incidencia de dichos eventos. En comparación con los pacientes que no tienen EHGNA, los pacientes con EHGNA presentan un aumento del grosor de la íntima-media carotídea y mayor número de placas ateroscleróticas, independientemente de las características del síndrome metabólico subyacente. También se han identificado cambios en la estructura del músculo cardíaco en pacientes con EHGNA como aumento de la masa miocárdica y del espesor de la pared ventricular izquierda. Además, en el estudio alemán de la población de Pomerania —SHIP (*Study of Health in Pomerania*)— los individuos con esteatosis hepática mostraron un riesgo un 33% mayor de presentar esclerosis de la válvula aórtica en comparación con la población general. Estos cambios en la estructura miocárdica suponen a su vez un riesgo de tener arritmias, hecho que ha sido confirmado en distintos estudios.

Como conclusión, se puede decir que la EHGNA y la ECV comparten numerosos factores de riesgo debido a que ambas son manifestaciones finales de daño orgánico del síndrome metabólico. Además, la EHGNA incrementa de manera independiente el riesgo de presentar aterosclerosis, cardiomiopatía y arritmia, que clínicamente resultan en un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Definir los mecanismos de conexión entre ambas enfermedades ofrece la oportunidad de desarrollar nuevas terapias y estrategias dirigidas especialmente a la prevención de la ECV. Además, dada la heterogeneidad del proceso de la enfermedad, la relación de la EHGNA con la diabetes mellitus y la ECV debe explorarse en profundidad, ya que la EHGNA podría preceder o promover el desarrollo del síndrome metabólico. Finalmente, los autores concluyen que, por el momento, el tratamiento clave de la ECV inducida por la EHGNA debería estar enfocado en la modificación del estilo de vida para disminuir el riesgo cardiovascular.

MENSAJES CLAVE

- El objetivo de esta revisión es examinar los mecanismos de conexión entre la EHGNA y la ECV y conocer su abordaje para diseñar medidas que reduzcan su morbilidad y mortalidad.
- La EHGNA y la ECV comparten numerosos factores de riesgo debido a que ambas son manifestaciones finales de daño orgánico del síndrome metabólico.
- Dada la heterogeneidad del proceso de la enfermedad, la relación de la EHGNA con la diabetes mellitus y la ECV debe explorarse en profundidad, ya que la EHGNA podría preceder o promover el desarrollo del síndrome metabólico.
- Las opciones de tratamiento para la EHGNA se han ampliado en los últimos años con fármacos como el ácido obeticólico, elafibranor o cenicriviroc. Los autores concluyen que el tratamiento clave de la ECV inducida por la EHGNA debe estar enfocado hacia la modificación del estilo de vida para disminuir el riesgo cardiovascular.

COMPLICACIONES, MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. **Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease.** *Metabolism.* 2020; 111S:154170.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un problema de salud pública cada vez más visible que afecta a un cuarto de la población adulta mundial. La carga de la EHGNA está influida por la epidemia de obesidad y diabetes mellitus 2 (DM2) y se estima que la prevalencia de ambas seguirá aumentando en las próximas décadas. Como consecuencia de ello, las complicaciones hepáticas derivadas de la EHGNA —esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular— y la necesidad de trasplantes hepáticos se prevé que vayan también en aumento.

Existe una amplia evidencia clínica que apunta a que la EHGNA está relacionada no solo con una mayor morbilidad y mortalidad por afectación hepática, sino también con el riesgo de desarrollar enfermedades extrahepáticas como la enfermedad cardiovascular (ECV), el cáncer extrahepático (especialmente cáncer colorrectal), la DM2 y la enfermedad renal crónica. Por todo ello, la EHGNA supone una carga considerable para la salud y la economía mundial y es una causa frecuente de mala calidad de vida en la población.

Este artículo propone una revisión pormenorizada de la literatura médica actual disponible sobre las complicaciones, la morbilidad y la mortalidad de la EHGNA.

Numerosos estudios de cohortes han documentado que la EHGNA, especialmente en estado avanzado, está asociada con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. La primera causa de muerte entre los pacientes con EHGNA son las ECV seguidas por cánceres extrahepáticos y una variedad de complicaciones hepáticas. En un metanálisis de 45 estudios que incluía casi 8,5 millones de pacientes con un seguimiento de 4 a 13 años se estimó que la tasa de mortalidad por 1.000 personas-año era de 15,4 para pacientes con EHGNA y de 25,6 para los que tenían EHNA (J Hepatol. 2019;70:531-44).

Como ocurre en otras enfermedades hepáticas crónicas, la gravedad de la fibrosis hepática es el mayor determinante en el pronóstico de la EHGNA. Se estima que un 20% de los pacientes con EHNA con fibrosis avanzada o cirrosis progresan a cirrosis o desarrollan fallo hepático respectivamente en un período de aproximadamente 2 años. Del mismo modo, la progresión de EHNA a cirrosis es generalmente lenta pero no uniforme en todos los pacientes y es probablemente más dinámica de lo que se pensaba e incluso se ha visto que existe un grupo de pacientes con esteatosis simple que pueden evolucionar a EHNA o incluso a cirrosis.

La obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EHGNA que frecuentemente va asociada a ECV y DM2. Todas estas entidades comparten factores de riesgo cardiometabólicos y es frecuente que la EHGNA se desarrolle en individuos con adiposidad visceral, DM2, resistencia a la insulina y baja forma física. En tales individuos sin predisposición genética a la EHGNA se cree que esta es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Al mismo tiempo, el seguimiento de casi 89.000 individuos con EHGNA mostró una incidencia 2,2 puntos más alta de DM2 que la población sin signos de EHGNA (Diabetes Care. 2018;41:372-38). Sin embargo, esta asociación no ha podido demostrarse en la población pediátrica.

Asimismo, la EHGNA está asociada a un mayor riesgo de ciertos cánceres extrahepáticos. Un estudio de cohortes que incluyó a 4.722 individuos con EHGNA con segui-

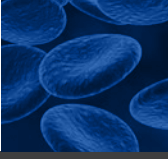
miento durante 8 años mostró que estos pacientes tenían un 90% más de probabilidad de desarrollar un tumor maligno, especialmente gastrointestinal, que el grupo ajustado a su edad y sexo sin EHGNA (J Hepatol. 2019;71:1229-36). Otro estudio surcoreano, en el que se siguió a 25.947 mujeres durante 7,5 años, mostró que la EHGNA estaba asociada a aproximadamente un 90% de riesgo de desarrollar cáncer de mama (J Hepatol. 2018;68:140-6). En hombres, la asociación de la EHGNA con el cáncer de próstata no parece estar tan clara.

Finalmente, varios estudios observacionales han mostrado que la EHGNA está asociada con un incremento de la prevalencia e incidencia de enfermedad renal crónica. En esta población la prevalencia media es aproximadamente del 20-55% entre los adultos con EHGNA en comparación con el 5-30% de los pacientes sin esteatosis.

Los autores concluyen que, a pesar de que se ha investigado ampliamente la enfermedad durante las dos últimas décadas y de que ha mejorado sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, quedan todavía incógnitas por dilucidar. De manera específica, la historia natural de la EHGNA no está clara y se desconoce el porqué de la gran variabilidad interindividual de su progresión. Se necesitan más estudios que clarifiquen la asociación de la EHGNA con las patologías mencionadas en esta revisión y son además necesarios programas de concienciación de la enfermedad para que el personal clínico pueda diagnosticar de manera más eficaz los diferentes estadios y prevenir de ese modo sus complicaciones.

MENSAJES CLAVE

- La EHGNA es un problema de salud pública cada vez más visible que afecta a un cuarto de la población adulta mundial.
- La historia natural de la EHGNA no está clara y se desconoce el porqué de la gran variabilidad interindividual de su progresión.
- Este artículo propone una revisión pormenorizada de la literatura médica actual disponible sobre las complicaciones, la morbilidad y la mortalidad de la EHGNA.
- Existe una amplia evidencia clínica que apunta a que la EHGNA está relacionada con una mayor morbilidad y mortalidad por afectación hepática, pero también con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, cáncer extrahepático (especialmente cáncer colorrectal), DM2 y enfermedad renal crónica.



ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS, MECANICISTAS Y TERAPÉUTICAS

Niederseer D, Wernly B, Aigner E, Stickel F, Datz C. **NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations.** *J Clin Med.* 2021 Jan 26;10(3):467.

Durante la última década, una fuerte evidencia ha demostrado una interacción significativa y una relación multifacética entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la enfermedad cardiovascular (ECV). En la actualidad los mecanismos fisiopatológicos que asocian la EHGNA con la ECV no se comprenden completamente y la literatura existente sobre el papel de la EHGNA como factor de riesgo independiente de ECV y de exceso de mortalidad CV en pacientes con EHGNA ha arrojado resultados contradictorios, por lo que debe interpretarse con precaución.

En este artículo se resumen los datos disponibles sobre los vínculos epidemiológicos de la EHGNA con las ECV y los posibles mecanismos, así como las opciones de tratamiento actuales y futuras.

La EHGNA y la ECV comparten varios factores de riesgo. Al igual que la ECV, la EHGNA es muy prevalente en la población total de los países desarrollados con una prevalencia de entre el 20% y el 30%. En pacientes obesos y pacientes con diabetes, la prevalencia aumenta hasta un 90%. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados con EHGNA padecen hiperlipidemia, un factor de riesgo independiente establecido de enfermedad cardiovascular. Además, existen evidencias de inflamación sistémica de bajo grado tanto en la EHGNA como en la ECV.

Dado que tanto la EHGNA como las enfermedades cardiovasculares son enfermedades con alta prevalencia y que comparten varios factores de riesgo, no sorprende que existan abundantes coincidencias en los datos epidemiológicos de la EHGNA y la ECV. Los estudios observacionales sugieren un vínculo entre el diagnóstico de EHGNA y un aumento del riesgo de ECV y de eventos cardiovasculares, incluida la muerte. Los marcadores de disfunción endotelial como son el aumento del grosor de la íntima media y la menor dilatación mediada por flujo son más frecuentes en pacientes con EHGNA. El riesgo de accidente cerebrovascular es mayor en los sujetos con EHGNA que en la población general.

Algunos expertos consideran la EHGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet), resis-

tencia a la insulina (RI) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Es una enfermedad estrechamente integrada en el SMet, que describe la típica incidencia común de factores de riesgo cardiovascular establecidos, como sobrepeso/obesidad, dislipidemia y alteración de la homeostasis de la glucosa. La prevalencia de EHGNA aumenta con el número de manifestaciones de los componentes del SMet. La mayoría de los sujetos con EHGNA son obesos y la prevalencia en la población general aumenta con los grados progresivos de obesidad, aproximándose a casi el 95% en sujetos sometidos a cirugía metabólica.

En varios estudios se han constatado las asociaciones epidemiológicas de EHGNA y otras manifestaciones de enfermedad cardiovascular, como son la enfermedad valvular cardíaca además de la enfermedad vascular y metabólica, es decir, calcificación del anillo mitral y esclerosis aórtica.

Los posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre EHGNA y ECV son la inflamación y el estrés oxidativo, la microbiota intestinal, la dislipidemia, la disfunción del tejido adiposo y la disfunción del endotelio.

Entre las opciones de tratamiento para la EHGNA complicada por ECV se encuentran intervenciones del estilo de vida, como dejar de fumar, perder peso corporal y restricción energética, llevar una nutrición saludable y hacer ejercicio. Los medicamentos utilizados son aspirina, fármacos reductores de los niveles de lípidos, antihipertensivos y fármacos antidiabéticos.

Si la intervención en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico adecuado de las comorbilidades no son suficientes para reducir el riesgo general, la cirugía bariátrica para el tratamiento de la EHGNA es una opción final. La cirugía bariátrica puede inducir la pérdida de peso y mejorar los efectos perjudiciales del SMet y la DM2. Datos recientes han demostrado efectos significativos de la cirugía bariátrica sobre el GLP-1 y otras hormonas intestinales e importantes cambios beneficiosos en las anomalías lipídicas, metabólicas e inflamatorias en la EHGNA. La cirugía bariátrica puede, por tanto, revertir algunos de los cambios patológicos del hígado en pacientes con EHGNA y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y reducir los efectos CV.

MENSAJES CLAVE

- Existe evidencia abrumadora que sugiere una asociación de la ECV con la EHGNA. Sin embargo, los mecanismos relacionados siguen siendo en gran medida especulativos.

- Es probable que los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la ECV y la EHGNA sean idénticos, siendo los factores principales el estilo de vida, el tabaquismo, el sedentarismo con malos hábitos nutricionales y la inactividad física.
- Estos factores de comportamiento, entre otros, desencadenan cambios en la microbiota intestinal, inflamación, dislipidemia y estrés oxidativo, lo que conduce a síndrome metabólico, diabetes y obesidad, así como a aterosclerosis.
- Las opciones de tratamiento para contrarrestar tanto la progresión como el desarrollo de ECV y EHGNA incluyen intervenciones en el estilo de vida, tratamiento médico óptimo de las comorbilidades y, como posibilidad final, cirugía bariátrica.
- Como no se dispone de una farmacoterapia causal de la EHGNA, se necesitan con urgencia más investigaciones para abordar las necesidades insatisfechas de una población en crecimiento con EHGNA y ECV.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA QUE REQUIERE UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO Y HOLÍSTICO

Giovanni Targher, Herbert Tilg, Christopher D Byrne. **Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:578–88.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un problema de salud pública en todo el mundo que afecta aproximadamente al 30% de la población adulta y causa una considerable morbilidad y mortalidad hepática y extrahepática. La EHGNA se asocia con un mayor riesgo de padecer mortalidad por todas las causas.

Esta revisión narrativa proporciona una descripción general de la literatura actual para respaldar la noción de que la EHGNA es una enfermedad multisistémica y describe la fuerte asociación entre la presencia y la gravedad de la EHGNA y el riesgo de desarrollar múltiples complicaciones extrahepáticas.

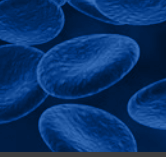
En los últimos 6 años, se ha hecho cada vez más evidente que la EHGNA es una enfermedad multisistémica, que no solo aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas como esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis o carcinoma hepatocelular, sino que también aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones extrahepáticas como diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica y algunos tipos de neoplasias malignas extrahepáticas (por ejemplo, cáncer colorrectal).

A pesar de la creciente evidencia que vincula la EHGNA con diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y algunos cánceres extrahepáticos, aún no se ha establecido una asociación causal. Probablemente existen múltiples mecanismos subyacentes por los cuales la EHGNA podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y complicaciones extrahepáticas.

En esta revisión se describe la evidencia epidemiológica que existe sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, de arritmias, de diabetes tipo 2, de enfermedad renal crónica y de tumores colorrectales y otros cánceres extrahepáticos en los pacientes con EHGNA. Además, se analiza el conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos de la EHGNA: desequilibrio de adipocinas o citocinas e inflamación crónica, microbioma, entorno proinflamatorio en los cánceres extrahepáticos y los vasos como objetivo de las citocinas proinflamatorias. Se expone también el diagnóstico y manejo de las complicaciones extrahepáticas: diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares.

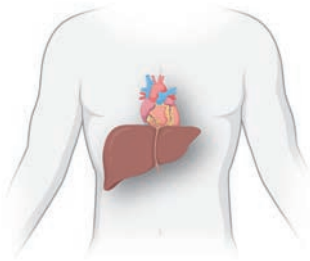
Las guías de actuación existentes de las sociedades hepatológicas recomiendan el cribado de pacientes con EHGNA para la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, pero no recomiendan ningún cribado específico para la enfermedad renal crónica o los cánceres extrahepáticos y no definen las pruebas de cribado para las complicaciones de la enfermedad cardiovascular. Mientras, las guías de actuación de las sociedades no hepatológicas no abogan por la detección del hígado graso no alcohólico y las complicaciones relacionadas con el hígado en personas con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica o diabetes tipo 2, lo que convierte al hígado en un órgano potencialmente descuidado y permite que la progresión de la enfermedad crónica a cirrosis pueda pasar desapercibida en gran medida.

Abordar la creciente carga de EHGNA requerirá la creación de un grupo de trabajo multidisciplinario y un marco para avanzar y adoptar nuevas formas colaborativas de trabajo para brindar atención y manejo holístico y centrado en la persona de las personas con NAFLD.



MENSAJES CLAVE

- Todas las personas con EHGNA deben someterse a programas de detección de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica y cánceres extrahepáticos similares a los que se suelen adoptar para personas sin EHGNA de edad y sexo similares.
- Se recomienda un enfoque de equipo multidisciplinario para los pacientes con EHGNA.
- Es de esperar que con la colaboración de trabajo entre los profesionales de la salud que atienden a este grupo de pacientes se logre un diagnóstico más temprano y un mejor manejo, no solo de la enfermedad hepática, sino también de las complicaciones extrahepáticas derivadas de la EHGNA.



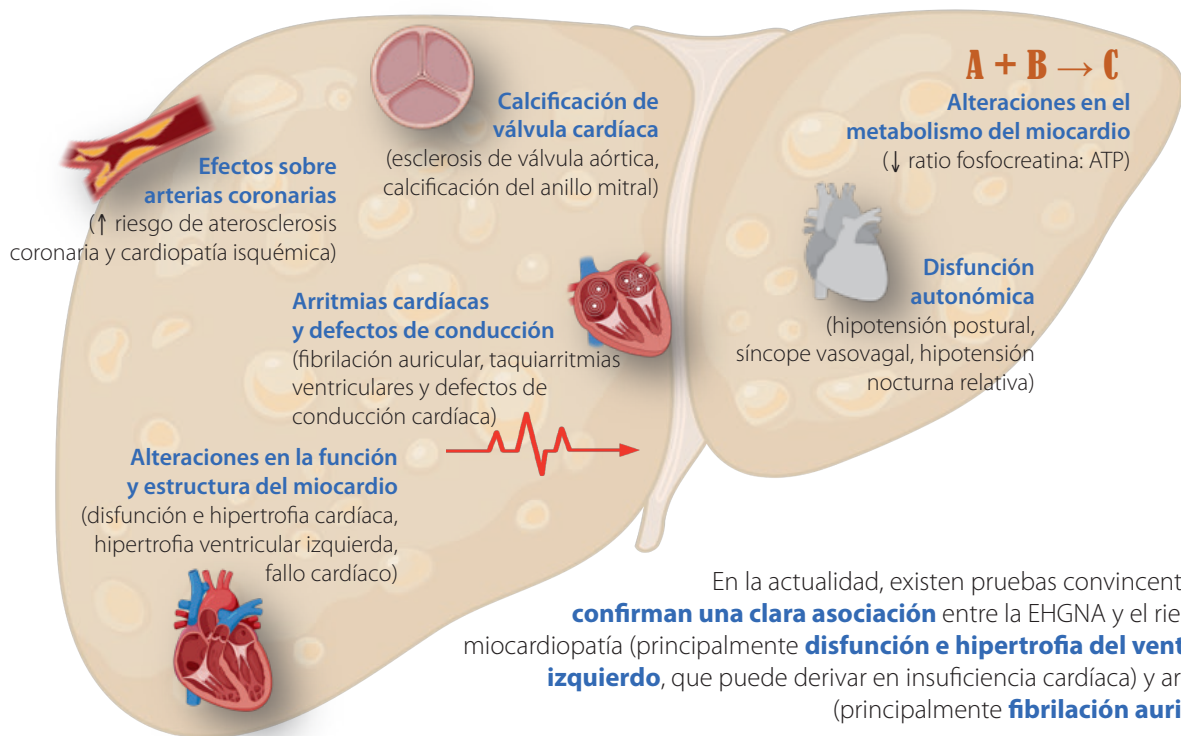
Riesgo de cardiomiopatía y arritmias cardíacas en pacientes con la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G.
Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(7):425-439

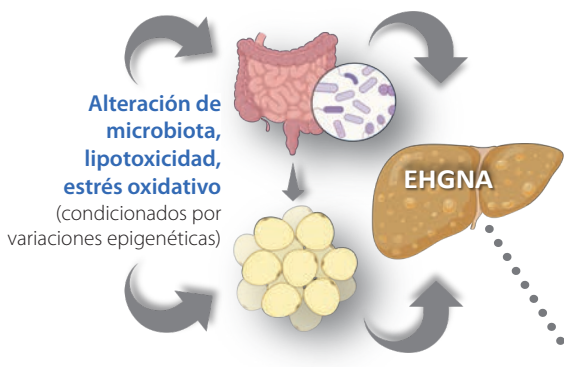
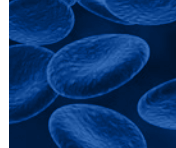
La **enfermedad cardiovascular** (ECV) es más frecuente y determinante que las enfermedades hepáticas en el desarrollo de la enfermedad del hígado graso (EHGNA), siendo la **principal causa de muerte** (40-45%) en este grupo de pacientes. Este artículo revisa las evidencias clínicas que apoyan la **asociación entre la EHGNA y el riesgo de cardiomiopatía, arritmias o defectos de conducción**. Muestra además, las **opciones de tratamiento** actuales y futuras para la EHGNA.



EHGNA

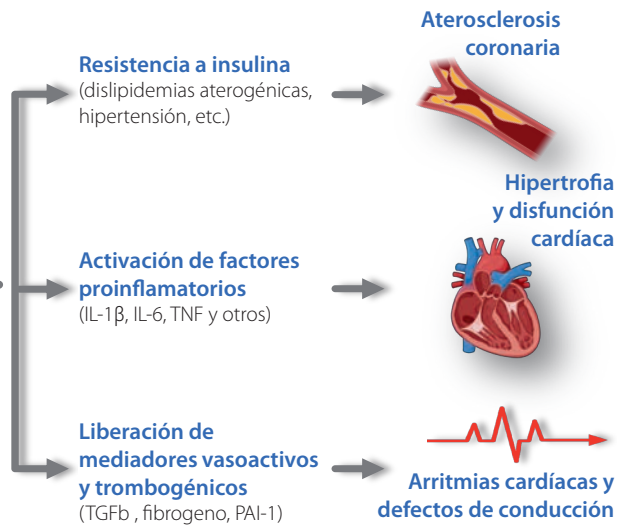


En la actualidad, existen pruebas convincentes que **confirman una clara asociación** entre la EHGNA y el riesgo de miocardiopatía (principalmente **disfunción e hipertrofia del ventrículo izquierdo**, que puede derivar en insuficiencia cardíaca) y arritmias (principalmente **fibrilación auricular**).



La EHGNA aumenta la resistencia a la insulina, predispone a la dislipidemia aterogénica y provoca la liberación de mediadores proinflamatorios, profibrogénicos y vasoactivos que pueden **favorecer** el desarrollo de **complicaciones cardíacas y arrítmicas**.

La **inflamación sistémica de grado bajo** contribuye al desarrollo de las complicaciones relacionadas con la EHGNA



El tratamiento actual se centra en: **reducir la obesidad**; controlar los **factores de riesgo cardio-metabólicos** utilizando agentes con posibles efectos beneficiosos para el hígado; evitar la **progresión de la fibrosis hepática**; y prevenir las **complicaciones posteriores** (cirrosis, carcinoma hepatocelular).

Entre los fármacos empleados destaca el uso de **estatinas** (\downarrow riesgos ECV) y **metformina** (mejora la resistencia a insulina).

Otros agentes con resultados prometedores son los **agonistas de PPAR** y **GLP1** con evidencias histológicas en estos pacientes. Pendientes además, de los resultados de otros agentes que están siendo evaluados (fase III) (ej. **agonista del FXR**, **inhibidor de ASK1**).



CONCLUSIONES

Esta revisión confirma **la existencia de una clara asociación** entre la prevalencia y severidad de la EHGNA y el riesgo de miocardiopatía, arritmias cardíacas y defectos de la conducción cardíaca. La EHGNA, como enfermedad multisistémica, debe ser objeto de una cuidadosa **evaluación de factores de riesgo cardiometabólicos** asociados a la misma, tal y como se recomienda en las guías clínicas.

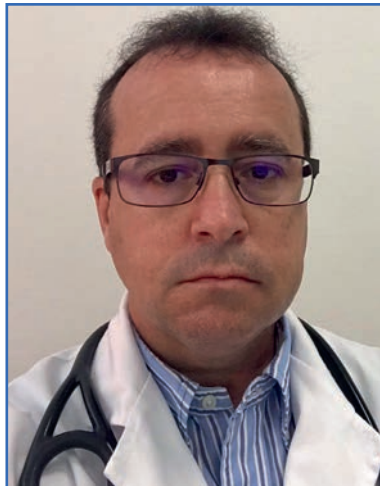
A pesar de que existe un gran número de posibles mecanismos que relacionan la enfermedad con estos eventos cardiovasculares, ninguno de ellos ha establecido definitivamente una relación causa-efecto, lo que **hace necesario seguir profundizando** en la fisiopatología de la EHGNA y su asociación con la ECV.

“LA PÉRDIDA PONDERAL ADECUADA ES LA PIEDRA ANGULAR DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”

¿Por qué, a pesar de las evidencias existentes, las guías de práctica clínica no abogan por el cribado de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) en personas con enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2?

➤ Algunos estudios recientes han investigado la utilidad de los programas de cribado para la detección de fibrosis hepática relevante en la población general y en sujetos con factores de riesgo. De hecho, la guía de práctica clínica sobre el manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, publicada en 2018 bajo el auspicio de la Asociación Española para el estudio del Hígado, recomienda hacer un cribado de EHGNA en individuos con diabetes, obesidad y síndrome metabólico, aunque también señala que no se dispone de datos para afirmar que esta estrategia sea coste-efectiva. En general, se considera que se debe tener en cuenta el diagnóstico de EHGNA en cualquier sujeto con esteatosis hepática y factores de

riesgo (como diabetes y obesidad) incluso en ausencia de elevación de las transaminasas o de la GGT, una vez descartadas otras causas de hepatopatía o esteatosis.



DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ

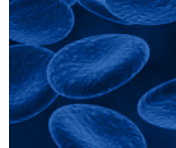
Jefe de Sección, Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

¿Por qué la diabetes y la obesidad son elementos etiopatogénicos fundamentales en la EHGNA?

➤ Ambas entidades comparten el mecanismo patogénico clave en la EHGNA: la resistencia a la insulina. Múltiples trabajos han demostrado la relación entre la resistencia a la insulina y la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de eventos cardiovasculares. Por ello, la prevalencia de EHGNA es significativamente superior en pacientes con diabetes, obesidad y síndrome metabólico en comparación con la población general.

¿Hasta qué punto el estilo de vida puede condicionar el desarrollo de EHGNA?

➤ El estilo de vida está claramente relacionado con el desarrollo de EHGNA, dado que esta entidad es muy prevalente en sujetos con obesidad, típicamente central. La obesidad es uno de los factores patogénicos de la EHGNA a través de un



mecanismo de inflamación crónica de bajo grado, mediado por citocinas proinflamatorias.

Los estilos de vida poco saludables se han correlacionado con el desarrollo y con la progresión de la enfermedad hepática y, de hecho, la modificación del estilo de vida que conduce a una pérdida ponderal adecuada es la piedra angular del tratamiento actual de la EHGNA. De acuerdo con datos de la Sociedad Española de Nutrición, una pérdida de peso del 5% reduce la esteatosis y una reducción mayor del 10% se ha asociado con una regresión de la esteatosis y de la fibrosis.

La mayoría de las veces la EHGNA cursa de forma asintomática, pero ¿existen síntomas y signos inespecíficos que, en determinados perfiles de pacientes, deberían hacer sospechar al médico la presencia de EHGNA?

► La sintomatología asociada a la EHGNA, cuando existe, es inespecífica. En estadios iniciales, algunos pacientes pueden presentar astenia y malestar o dolor abdominal impreciso a nivel epigástrico o en hipocondrio derecho. En fases más avanzadas de la enfermedad, sobre todo cuando se ha desarrollado una cirrosis, pueden presentar náuseas y vómitos, diarrea, prurito, pérdida de apetito, confusión, sangrado digestivo e ictericia.

¿Cuáles son los hallazgos lipídicos característicos de la EHGNA?

► El perfil lipídico característico de los pacientes con EHGNA es el fenotipo de “dislipemia aterogénica” caracterizado por una elevación de los triglicéridos y un descenso del colesterol unido a HDL. Este fenotipo implica la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas. Además, la presencia de

un perfil lipídico aterogénico se correlaciona con la gravedad de la EHGNA.

¿Qué impacto tiene la EHGNA en el riesgo cardiovascular?

► LA EHGNA, al igual que la arteriosclerosis, se puede considerar una enfermedad inflamatoria sistémica de bajo grado. Además, la principal causa de mortalidad en esta enfermedad es la cardiovascular. En los pacientes con EHGNA se han descrito múltiples alteraciones relacionadas con el desarrollo de arteriosclerosis e independientes de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la disfunción endotelial, la hipertrofia miocárdica, un aumento del grosor íntima-media y del número de placas carotídeas, una elevación de factores proinflamatorios y proaterogénicos (PCR ultrasensible y fibrinógeno) y un descenso de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina. De acuerdo con estos hallazgos etiopatogénicos, se puede afirmar que la EHGNA se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular independiente de los factores de riesgo vascular clásicos y de la grasa visceral.

¿Cómo deben tratarse las alteraciones lipídicas de la EHGNA? ¿Se pueden usar las mismas estrategias farmacológicas que en dislipemias no asociadas a EHGNA?

► Las estrategias de control de las alteraciones lipídicas en la EHGNA deben basarse en evitar el consumo de alcohol, una dieta hipocalórica con unas proporciones de hidratos de carbono entre el 50-60% y un 20-25% de grasas, que son las que contiene una dieta mediterránea. Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 han mostrado una mejoría de la esteatosis hepática en algunos trabajos. El ejercicio físico aeróbico (150-300 min de mode-

rada intensidad o bien 75-150 min de intensidad vigorosa, por semana) debe también implementarse para el control de las alteraciones lipídicas y de la obesidad asociada a la enfermedad. Respecto al tratamiento hipolipemiente farmacológico, deben seguirse las mismas recomendaciones que para la población general, basadas en las guías europeas de dislipemia y teniendo en cuenta los dos enfoques esenciales: el riesgo vascular basal y los niveles de colesterol unido a LDL al inicio del tratamiento. En general, las estatinas son fármacos seguros en esta entidad.

¿Puede el tratamiento de la EHGNA disminuir el riesgo cardiovascular?

► En realidad, el abordaje terapéutico de la EHGNA es complejo y se basa en tratamientos específicos para la enfermedad hepática y en el control óptimo de los factores de riesgo y las comorbilidades asociadas. En este último caso, el control de la dislipemia aterogénica, de la hipertensión arterial, de la diabetes y de la obesidad reduce el riesgo cardiovascular como es bien conocido por los numerosos estudios publicados, en este sentido, en la literatura médica.

Entre los fármacos (actuales o en fase de investigación) para el tratamiento específico de la EHGNA, alguno de ellos, como los análogos de GLP-1 o los inhibidores del SGLT2, han demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y se espera que sean beneficiosos en la EHGNA tanto en la vertiente cardiovascular como hepatoprotectora (estudios LEAN, SEMA-NASH, E-LIFT y DEAN). Sin embargo, en el momento actual no existen datos sólidos respecto a la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes no diabéticos con EHGNA.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2021 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group