

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Riesgo cardiovascular en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Javier Crespo^{1,2*}, Paula Argos², Carolina Jiménez², Marta Alonso^{2,3}, Tomás de Vega⁴ y Paula Iruzubieta^{5,2}

¹Departamento de Medicina y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander; ²Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander; ³Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria, Santander; ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Sierrallana, Torrelavega; ⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Facultad de Medicina, Universidad Cantabria, Santander. España

Resumen

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) constituye la principal causa de hepatopatía crónica en el mundo y se reconoce como un determinante cardiovascular sistémico. Más allá de la progresión hepática hacia fibrosis avanzada o carcinoma hepatocelular, la primera causa de morbilidad en estos pacientes es la enfermedad cardiovascular. Diversas cohortes y metaanálisis han demostrado que la MASLD incrementa de forma independiente el riesgo de infarto de miocardio, ictus, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y daño microvascular. El gradiente de riesgo se acentúa con la fibrosis, incluso en individuos jóvenes y en mujeres, lo que obliga a una valoración sistemática del riesgo vascular en la práctica clínica hepatológica. Los mecanismos que explican esta asociación incluyen resistencia a la insulina, lipotoxicidad, inflamación sistémica, disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación, remodelado cardíaco y factores emergentes como la microbiota intestinal. Sin embargo, los algoritmos clásicos de predicción de riesgo cardiovascular muestran un rendimiento limitado en la MASLD, por lo que se recomienda incorporar biomarcadores hepáticos, técnicas de imagen vascular y modelos integrados. El manejo debe basarse en la modificación intensiva del estilo de vida, con pérdida de peso del 7-10%, dieta de patrón mediterráneo o DASH, ejercicio aeróbico y de fuerza, y abandono del tabaco y del alcohol. La farmacoterapia se articula en torno a estatinas y otros hipolipemiantes e hipolipidemiantes, a los que se añaden agonistas de GLP-1 y probablemente agonistas duales GLP-1/GIP, GLP-1/Glucagón y agonistas triples, inhibidores de SGLT2 y nuevos agentes como el resmetirom, en un marco cardio-reno-hepato-metabólico. El seguimiento longitudinal exige una aproximación multidisciplinaria y dinámica, que integre prevención vascular, protección hepática y cuidado renal como pilares inseparables en el abordaje contemporáneo de la MASLD.

Palabras clave: Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Eventos cardíacos adversos mayores (MACE). Fibrosis hepática. Modificación del estilo de vida. Enfermedad hepática esteatósica (SLD).

Cardiovascular risk in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as the leading cause of chronic liver disease worldwide and is now recognized as a systemic cardiovascular determinant. Beyond hepatic progression toward advanced fibrosis

***Correspondencia:**

Javier Crespo
E-mail: javier.crespo@scsalud.es

Fecha de recepción: 30-08-2025

Fecha de aceptación: 06-10-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000031

Disponible en línea: 03-02-2026

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(4):362-385

www.clinicasgastroenterologiademexico.com

3081-4928 / © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

or hepatocellular carcinoma, cardiovascular disease represents the principal driver of morbidity and mortality in these patients. Multiple cohorts and meta-analyses have consistently demonstrated that MASLD independently increases the risk of myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, heart failure with preserved ejection fraction, and microvascular injury. The risk gradient is magnified by the presence of fibrosis, even among young individuals and women, underscoring the need for systematic vascular risk assessment in hepatology practice. The mechanistic underpinnings of this association encompass insulin resistance, lipotoxicity, systemic inflammation, endothelial dysfunction, coagulation abnormalities, cardiac remodeling, and emerging axes such as the gut microbiota. Classical cardiovascular risk prediction algorithms, however, perform suboptimally in MASLD, supporting the integration of hepatic biomarkers, vascular imaging modalities, and combined risk models. Management should rely on intensive lifestyle modification, including a 7-10% weight reduction, adoption of Mediterranean or DASH dietary patterns, structured aerobic and resistance exercise, and complete avoidance of alcohol and tobacco. Pharmacotherapy is anchored in statins and lipid-lowering agents, complemented by GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, and novel compounds such as resmetirom, within a comprehensive cardio-hepato-metabolic framework. Longitudinal follow-up mandates a multidisciplinary and dynamic approach, integrating vascular prevention, hepatic protection, and renal care as inseparable pillars of contemporary MASLD management.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Major adverse cardiac events (MACE). Hepatic fibrosis. Lifestyle modification. Steatotic liver disease (SLD).

Introducción

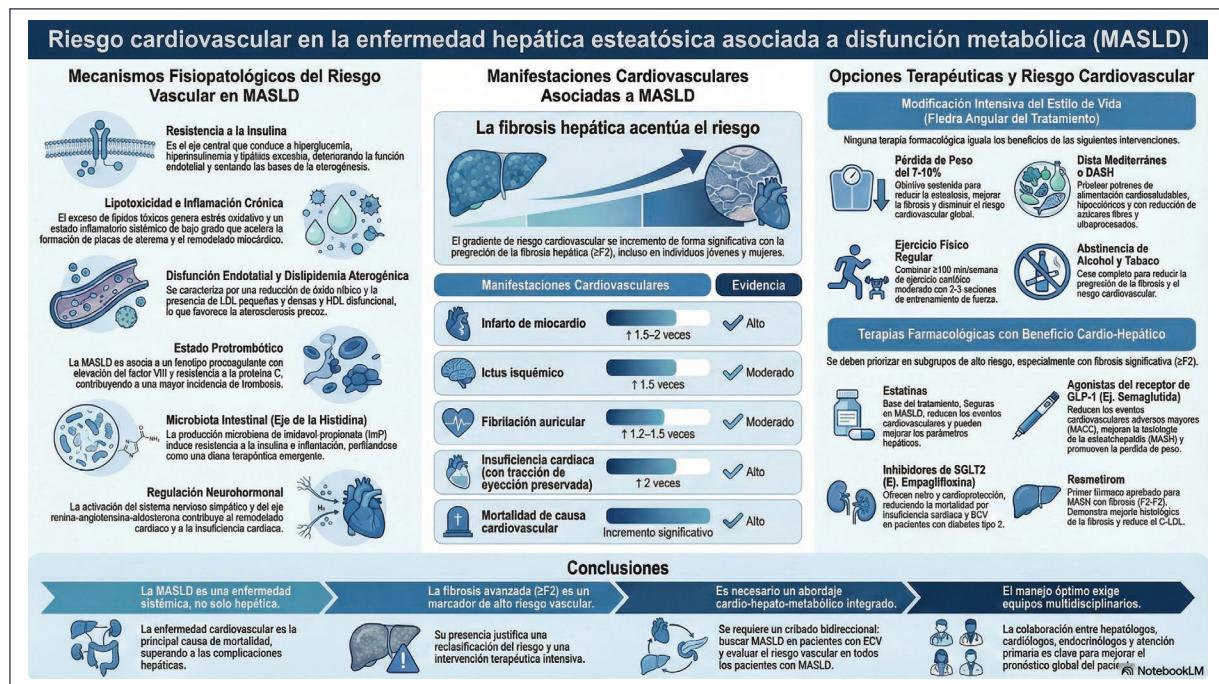
La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) constituye actualmente la primera causa de hepatopatía crónica en el mundo. Su prevalencia global se estima entre el 25% y el 30% de la población adulta, con cifras que superan el 40% en regiones con elevada incidencia de obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2¹. El reciente cambio en la nomenclatura, de NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) a MASLD, refleja mejor la íntima asociación con la disfunción metabólica y subraya que esta enfermedad no es un epifenómeno aislado, sino una manifestación hepática de un síndrome multisistémico^{2,3}. La relevancia clínica de la MASLD trasciende claramente la progresión hepática hacia fibrosis avanzada, cirrosis o carcinoma hepatocelular⁴⁻⁶. De hecho, la principal causa de morbilidad en estos pacientes es de origen cardiovascular, y no hepática⁷⁻⁹.

Los mecanismos que sustentan esta asociación son múltiples y complejos, en consonancia con la teoría de los «múltiples impactos», que integra resistencia a la insulina, lipotoxicidad, inflamación sistémica, disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación, regulación neurohormonal, microbiota intestinal y determinantes genéticos¹⁰⁻¹³ y condicionantes sociales y comerciales (nuestro LAnct). De forma destacada, emergen nuevos mediadores, como el imidazol-propionato, metabolito derivado del catabolismo microbiano de la histidina, que se perfila como un marcador patogénico clave y posible diana terapéutica en un futuro inmediato¹⁴⁻¹⁶.

Pese a la magnitud de la evidencia, la práctica clínica continúa centrada casi en exclusiva en la detección y

la monitorización de la fibrosis hepática, mientras que la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) es escasa o inexistente en la mayoría de las consultas. Una encuesta nacional en hospitales españoles mostró que menos del 17% realizan una exploración física básica orientada al riesgo, solo un 10% utiliza calculadoras, más de la mitad no solicitan pruebas complementarias y apenas el 46% dedican un tiempo significativo al consejo de estilo de vida; únicamente uno de cada cuatro dispone de circuitos multidisciplinarios¹⁷. Este déficit asistencial, sumado al bajo rendimiento de las puntuaciones de riesgo clásicas, refuerza la necesidad de integrar de manera sistemática la valoración vascular en nuestras consultas, apoyada en biomarcadores, técnicas de imagen y un abordaje multidisciplinario. A esta infraevaluación se añade que los algoritmos clásicos de predicción, como el *Framingham Risk Score* o las *Pooled Cohort Equations*, presentan un rendimiento limitado en esta población, con pobre discriminación y mala calibración, como ha demostrado el estudio TARGET-NASH¹⁸.

El creciente reconocimiento de la MASLD como determinante independiente de riesgo vascular obliga a replantear la aproximación de los hepatólogos a esta patología. La magnitud del problema exige no solo comprender los mecanismos fisiopatológicos que explican su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV), sino también identificar con claridad los distintos desenlaces clínicos implicados y disponer de herramientas adecuadas para su estratificación. Este marco de actuación se alinea con las guías recientes de la European Association for the Study of the Liver (EASL), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la European Association



Resumen gráfico. Riesgo cardiovascular en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos del incremento del riesgo vascular en la MASLD

Mecanismo	Efectos cardiovasculares principales
Resistencia a la insulina	Hiperglucemias, hiperinsulinemias, disfunción endotelial, aterogénesis acelerada
Lipotoxicidad e inflamación crónica	Estrés oxidativo, producción de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, remodelado vascular y miocárdico
Disfunción endotelial y dislipidemia aterogénica	Reducción de óxido nítrico, LDL pequeñas y densas, HDL disfuncional → aterosclerosis precoz
Fibrosis hepática	Marcador de mortalidad de causa cardiovascular, daño multiorgánico, progresión de aterosclerosis
Estado protrombótico	Elevación del factor VIII, resistencia a proteína C → trombosis arterial y venosa
Microbiota intestinal (eje de la histidina)	Producción de imidazol-propionato por <i>urda</i> → resistencia a la insulina, inflamación endotelial, rigidez arterial. Potencial diana terapéutica emergente
Regulación neurohormonal	Activación simpática y RAAS → remodelado cardíaco, insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada
Genética y heterogeneidad causal	Variantes como <i>PNPLA3/TM6SF2</i> promueven esteatosis, pero reducen VLDL; otras variantes aumentan el riesgo coronario

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. La fisiopatología de la MASLD conecta el hígado, el sistema cardiovascular y el metabolismo, justificando el abordaje integrado cardio-hepato-metabólico.

for the Study of Obesity (EASO), y con las guías de hipertensión de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) de 2024 y del American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) de 2025, que consolidan una aproximación global basada en el riesgo y

ofrecen al hepatólogo una referencia actualizada para integrar la valoración cardiovascular en la práctica asistencial¹⁹⁻²².

Con este objetivo, el presente artículo ofrece una revisión crítica y estructurada del vínculo entre la MASLD y el RCV, dirigida a hepatólogos expertos, pero no

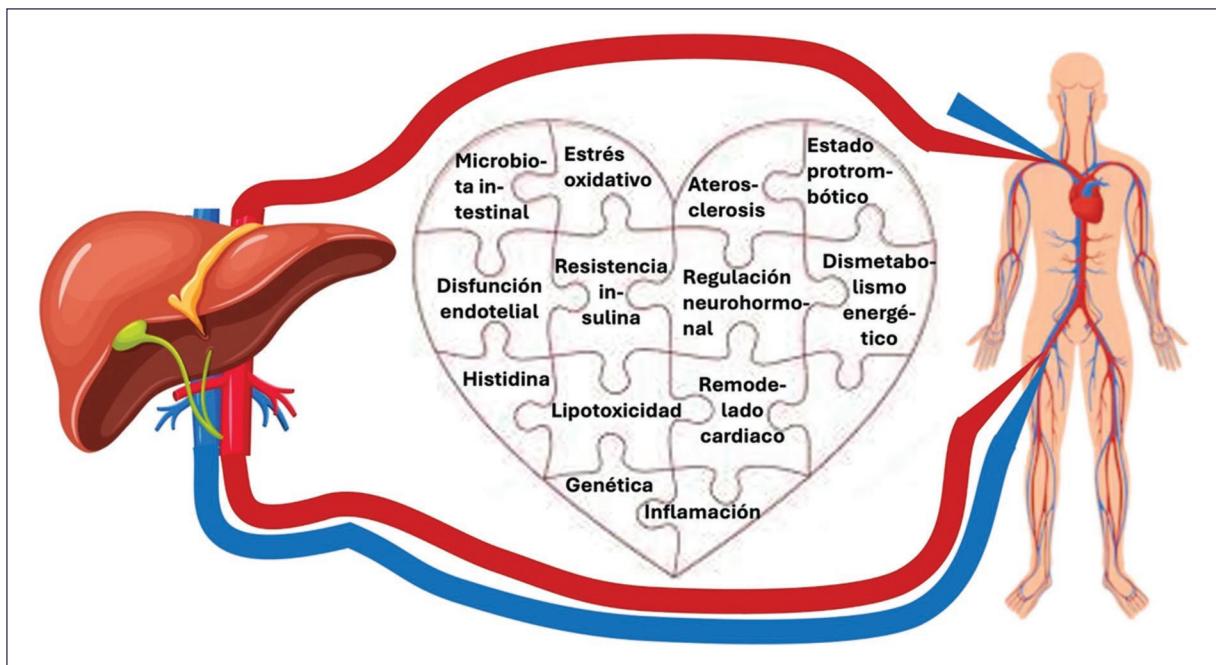


Figura 1. Mecanismos asociados con la fisiopatología del incremento del riesgo vascular en la MASLD.

necesariamente familiarizados con los aspectos técnicos del riesgo vascular. El manuscrito propone un recorrido deliberado y progresivo que transita desde los mecanismos fisiopatológicos hasta la descripción sistemática de los RCV asociados a la MASLD, para posteriormente analizar las herramientas de evaluación disponibles y concluir con una reflexión crítica sobre la brecha existente en la práctica clínica hepatológica y las estrategias multidisciplinarias necesarias, incluyendo el abordaje del manejo clínico del RCV en esta población. Nuestra esperanza es poder contribuir a un cambio de paradigma en la práctica clínica, que contemple de forma conjunta el cuidado del hígado y la protección cardiovascular.

Fisiopatología del incremento del riesgo vascular en la MASLD

La fisiopatología de la MASLD es extraordinariamente compleja y responde a la teoría de los múltiples impactos simultáneos, que integran factores metabólicos, inflamatorios, genéticos, ambientales y de la microbiota¹⁰⁻¹³. Sin embargo, para comprender el aumento del RCV en estos pacientes, resulta más apropiado centrarse en los mecanismos que, de forma directa o indirecta, vinculan al hígado con la patología cardiovascular (Tabla 1 y Fig. 1).

Resistencia a la insulina y dismetabolismo energético

La resistencia a la insulina es el eje central. Conduce a hiperglucemia, hiperinsulinemia y lipólisis excesiva, con aflujo de ácidos grasos libres al hígado y sobrecarga lipídica en múltiples tejidos. Esta situación no solo promueve la esteatosis hepática, sino que deteriora la función endotelial al reducir la biodisponibilidad de óxido nítrico y activar vías proinflamatorias, sentando la base de la aterogénesis²³.

Lipotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo

El exceso de lípidos tóxicos (diacilglicéridos, ceramidas) induce disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, activando la respuesta del retículo endoplásmico y la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6. El resultado es un estado inflamatorio sistémico de bajo grado que acelera la formación y la progresión de placas ateroscleróticas, y contribuye al remodelado miocárdico²⁴.

Disfunción endotelial y atherosclerosis

La disfunción endotelial, caracterizada por una reducción del óxido nítrico y un aumento del estrés

oxidativo, junto con la expresión de moléculas de adhesión, favorece la infiltración leucocitaria y la formación de placas. La dislipidemia típica de la MASLD (lipoproteínas de baja densidad [LDL] pequeñas y densas, lipoproteínas de alta densidad [HDL] disfuncionales, hipertrigliceridemia) es altamente aterogénica y refuerza este proceso^{25,26}.

Estado protrombótico

La MASLD se asocia a un fenotipo procoagulante con elevación del factor VIII y resistencia a la proteína C activada. Esta condición contribuye a la mayor incidencia de trombosis arterial y venosa en esta población²⁷.

Microbiota intestinal: el eje emergente de la histidina

La microbiota intestinal representa un puente entre el hígado y el aparato cardiovascular. De particular relevancia es el metabolismo microbiano de la histidina, capaz de generar imidazol-propionato (ImP) a través de bacterias portadoras del gen *urdA*. Este metabolito, descrito inicialmente en la diabetes y la obesidad, induce resistencia a la insulina, inflamación endotelial y rigidez arterial, y aparece con frecuencia en condiciones íntimamente ligadas a la MASLD. Se ha propuesto el concepto de biotipo ImP⁺/urdA^{high}, que confiere un fenotipo de resistencia a la insulina, esteatosis y riesgo vascular inflamatorio. El ImP se perfila como un marcador funcional emergente y una posible diana terapéutica de primer orden para el abordaje del riesgo vascular en la MASLD^{14-16,28-30}.

Regulación neurohormonal y remodelado cardiaco

La activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, favorecida por la inflamación y la resistencia a la insulina, contribuye al desarrollo de insuficiencia cardíaca, particularmente con fracción de eyección preservada³¹.

Genética y heterogeneidad causal

Los estudios de aleatorización mendeliana sugieren que la relación entre esteatosis hepática y enfermedad coronaria depende del mecanismo biológico. Variantes como *PNPLA3* o *TM6SF2* promueven la esteatosis al tiempo que reducen la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), confiriendo un perfil lipídico

paradójicamente menos aterogénico. En cambio, otras variantes asociadas a dislipidemia favorecen un RCV neto más alto³².

En conclusión, el incremento del RCV en la MASLD resulta de la convergencia de múltiples vías fisiopatológicas: resistencia a la insulina, lipotoxicidad e inflamación sistémica, disfunción endotelial, fibrosis avanzada, estado protrombótico y remodelado cardiaco^{33,34}. Entre ellas, el metabolismo microbiano de la histidina y la producción de ImP se pueden consolidar como un mecanismo emergente de máxima relevancia, que podría redefinir en el futuro próximo el abordaje terapéutico del riesgo vascular en esta enfermedad.

Conceptos fundamentales en riesgo vascular y eventos cardiovasculares adversos mayores

La comprensión del riesgo vascular es imprescindible para interpretar el pronóstico de los pacientes con MASLD. Aunque la hepatología ha centrado tradicionalmente su atención en los desenlaces hepáticos, la carga de ECV asociada a esta patología obliga a manejar con precisión conceptos y herramientas habitualmente empleados en cardiología y medicina interna.

Definición de riesgo vascular

El término «riesgo vascular» hace referencia a la probabilidad de desarrollar, en un horizonte temporal definido, un evento cardiovascular o cerebrovascular clínicamente relevante. Tradicionalmente se ha limitado al ámbito aterosclerótico, pero en sentido amplio incluye eventos tanto arteriales como venosos. Su magnitud depende de la suma de factores de riesgo clásicos, como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y obesidad central, y de determinantes emergentes como la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado, la disfunción endotelial y la disbiosis intestinal, cuya relevancia fisiopatológica y pronóstica está cada vez mejor documentada^{8,35}.

Eventos cardiovasculares adversos mayores

Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, *major adverse cardiovascular events*) son los desenlaces clínicos de mayor impacto en la práctica clínica y en la investigación. Su definición estricta, empleada en la mayoría de los ensayos de registro, incluye el infarto de miocardio e ictus isquémico no

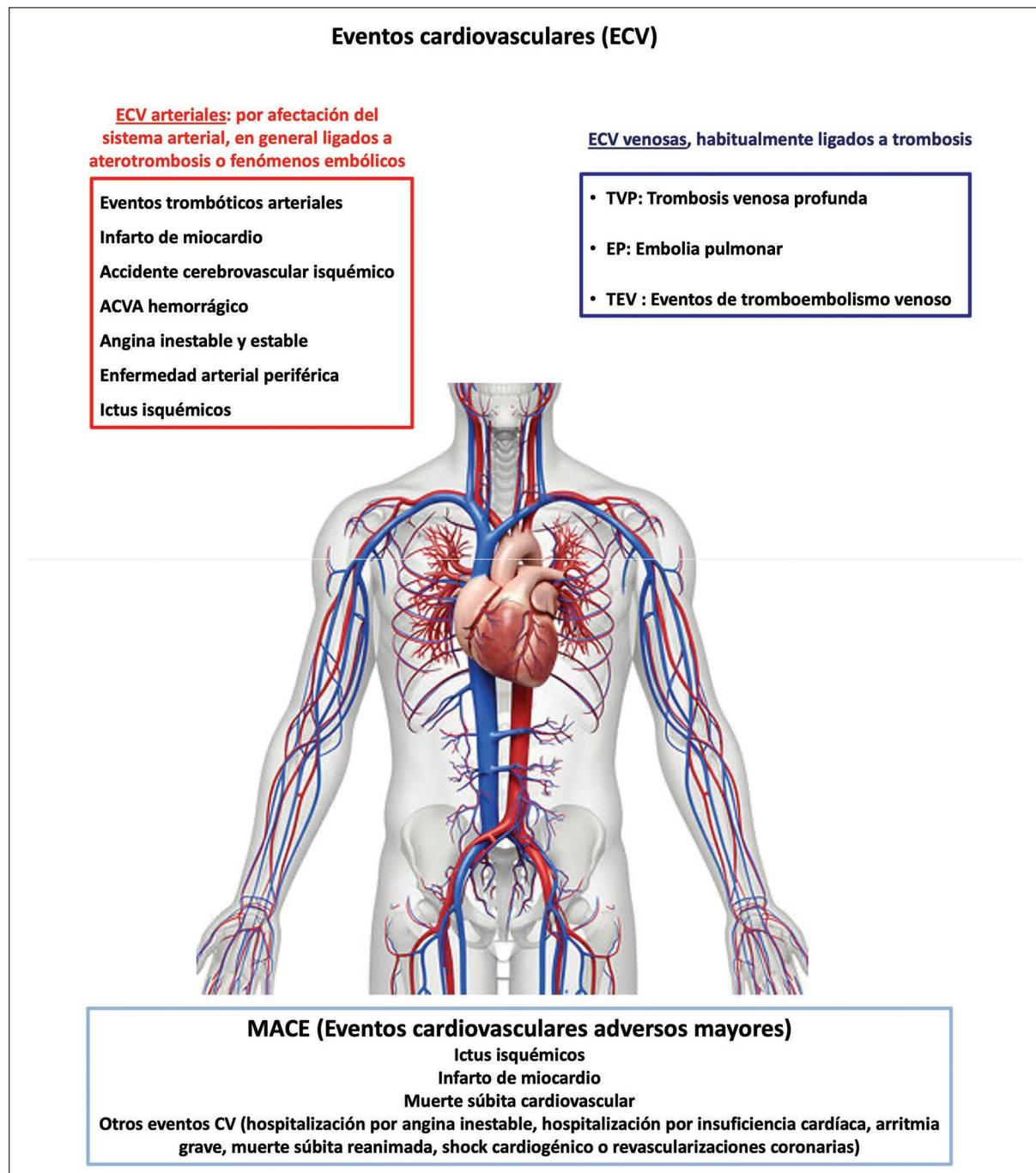


Figura 2. Eventos cardiovasculares asociados que pueden presentarse en los pacientes con MASLD.

mortales y la muerte de causa cardiovascular (Fig. 2). En sentido más amplio, el término se extiende para abarcar la hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca, las revascularizaciones coronarias, las arritmias graves con compromiso vital y la resucitación tras la muerte súbita. La heterogeneidad en el uso del concepto obliga a interpretar críticamente los resultados de la literatura y dificulta las comparaciones entre estudios³⁶.

Medición clínica del riesgo vascular

La correcta estimación de este riesgo requiere una recogida sistemática de parámetros clínicos y analíticos. La presión arterial debe medirse en condiciones estandarizadas, con dispositivos validados, tras un periodo de reposo y evitando interpretaciones a partir de valores aislados. El perfil lipídico completo (colesterol total,

Tabla 2. Manifestaciones cardiovasculares asociadas a MASLD y nivel de evidencia

Manifestación cardiovascular	Evidencia epidemiológica	Magnitud del riesgo	Nivel de evidencia (EASL/AASLD)
Infarto de miocardio	Cohortes y metaanálisis	↑ 1.5-2 veces	Alto
Ictus isquémico	Cohortes poblacionales	↑ 1.5 veces	Moderado
Fibrilación auricular	Estudios poblacionales	↑ 1.2-1.5 veces	Moderado
Insuficiencia cardiaca (con fracción de eyeción preservada)	Cohortes y metaanálisis	↑ 2 veces	Alto
Mortalidad de causa cardiovascular	Metaanálisis (> 10,000 casos)	Incremento significativo	Alto

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver.

La MASLD se asocia a un incremento independiente del riesgo cardiovascular, con mayor magnitud en presencia de fibrosis avanzada. La insuficiencia cardiaca con fracción de eyeción preservada y la mortalidad de causa cardiovascular global destacan como manifestaciones con evidencia más sólida.

colesterol unido a LDL [C-LDL], colesterol unido a HDL [C-HDL], triglicéridos, colesterol No-HDL y, cuando sea posible, apolipoproteína B) constituye la base de cualquier modelo de predicción. No se debe olvidar medir, al menos una vez en la vida, la lipoproteína (a). (Mencionar resistencia a insulina HOMA-IR, inflamación sistémica PCR-us, congestión NT-ProBNP y daño miocárdico Tropo I). La glucemia en ayunas y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) son imprescindibles para detectar diabetes o prediabetes. La cuantificación del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro de la cintura permite valorar la adiposidad global y central (y si es posible la determinación de la composición corporal con medición del tejido adiposo visceral mediante BIA, DEXA, BOD-POD, TAC, RMN o PET), y la historia detallada de tabaquismo debe recogerse de manera sistemática. Finalmente, la determinación del cociente albúmina/creatinina en orina añade información crítica: la microalbuminuria refleja daño microvascular no solo renal sino sistémico y se asocia con un incremento independiente del RCV y del riesgo renal, incluso en individuos con filtrado glomerular preservado³⁷.

Herramientas de estratificación del riesgo

La predicción del RCV en población general se apoya en algoritmos validados que combinan la edad, el sexo y los factores de riesgo convencionales. Estas herramientas las analizaremos más adelante.

Daño cardiovascular subclínico

Más allá de los factores de riesgo y los algoritmos clínicos, la detección de daño subclínico aporta una

dimensión complementaria^{38,39}. Estos aspectos los abordaremos más adelante.

En conclusión, el hepatólogo debe familiarizarse con los fundamentos del riesgo vascular y del concepto de MACE, así como con las métricas y los parámetros necesarios para su medición. Este marco conceptual es esencial para interpretar el impacto de la MASLD en el pronóstico cardiovascular y para integrar la perspectiva hepática en la prevención vascular contemporánea.

Riesgos cardiovasculares asociados a la MASLD

La MASLD se configura hoy como un determinante cardiovascular sistémico. Su asociación con desenlaces clínicos mayores trasciende el acompañamiento de factores de riesgo clásicos y abarca un espectro amplio que incluye eventos aterotrombóticos, arritmias, insuficiencia cardiaca de predominio diastólico, disfunción microvascular y riesgos específicos en subgrupos seleccionados (Tabla 2). La magnitud del riesgo se incrementa con la progresión de la fibrosis hepática, persiste tras ajustar por confusión cardiometabólica y alcanza incluso a poblaciones tradicionalmente consideradas de menor riesgo, como las mujeres y los adultos jóvenes⁴⁰.

Eventos aterotrombóticos (MACE): infarto de miocardio, ictus y muerte de causa cardiovascular

La evidencia contemporánea confirma un exceso de riesgo de MACE que persiste tras ajustar por los factores clásicos y se acentúa cuando coexiste fibrosis

hepática significativa⁴⁰. En términos cuantitativos, el riesgo de cardiopatía isquémica y de infarto de miocardio está aumentado en torno a un 25-30% en los pacientes con MASLD, con independencia de la edad, el sexo y la comorbilidad cardiometabólica, según un metaanálisis que integró aproximadamente 1.2 millones de individuos⁴¹. Alon et al.⁴² confirman este hecho y documentan incrementos significativos del riesgo de infarto, ictus, fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardiaca en estos pacientes. Un metaanálisis posterior demostró mayores morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular, incluyendo el fenotipo *lean NAFLD*⁴³. En el ictus, la relación es igualmente consistente y presenta un gradiente con la fibrosis hepática. Un metaanálisis publicado en *Stroke* mostró que el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales aumenta con la gravedad de la MASLD⁴⁴. En menores de 40 años, una revisión sistemática y metaanálisis de 10.6 millones de personas estimó una *hazard ratio* (HR) global de 1.63 para eventos cardiovasculares, con incrementos significativos en cardiopatía coronaria, ictus, FA e insuficiencia cardiaca, lo que obliga a anticipar la evaluación vascular cuando coexiste MASLD en edades tempranas^{45,46}. Esta «señal hepática» se traduce clínicamente en una mayor carga de MACE conforme progresa la enfermedad, lo que justifica integrar la estratificación de la fibrosis en la valoración del riesgo vascular⁴⁰. La evidencia de la práctica real corrobora estos hallazgos. En una cohorte del UK Biobank, la MASLD emergió como un factor independiente de mortalidad por todas las causas y de eventos cardiovasculares adversos; además, añadir la MASLD a los modelos tradicionales mejoró la capacidad de predicción de desenlaces⁴⁷. Tras un infarto de miocardio, un Fatty Liver Index (FLI) > 60 se asoció con mayor mortalidad de causa cardiovascular a 12 años, independientemente de la obesidad y la diabetes, en la cohorte Alpha Omega⁴⁸. En una cohorte longitudinal, tanto la persistencia como el desarrollo de esteatosis se vincularon a mayor riesgo de infarto, ictus, insuficiencia cardiaca y mortalidad, frente a quienes no presentaban MASLD; la regresión de la esteatosis se asoció con un perfil de riesgo más favorable, lo que apunta a un componente potencialmente reversible del exceso de riesgo vascular⁴⁹. En subpoblaciones de alto riesgo, la magnitud del problema es aún mayor, tal como ya hemos señalado. En la diabetes tipo 2 se ha demostrado que la MASLD se asocia con un incremento significativo de ECV y de mortalidad por cualquier causa, con diferencias absolutas de riesgo clínicamente relevantes⁵⁰. Respecto a la mortalidad de causa cardiovascular y la muerte

súbita, la literatura muestra señales heterogéneas. Mientras algunos estudios han observado un aumento claro de la mortalidad de causa cardiovascular, otros detectan un exceso de eventos que no siempre se traducen en mortalidad específica, posiblemente por competencia de riesgos y diferencias metodológicas⁴³. La asociación con la muerte súbita cardiaca es emergente y requiere confirmación prospectiva; en pacientes portadores de un desfibrilador, la presencia de MASLD se ha vinculado a mayor carga de arritmias ventriculares y eventos adversos⁵¹. La MASLD constituye un determinante independiente de MACE, con un gradiente de riesgo relacionado con la fibrosis, expresividad alta en la diabetes tipo 2 y presencia significativa en adultos jóvenes. Esta realidad obliga a integrar de manera sistemática la dimensión cardiovascular en la valoración clínica, especialmente cuando la fibrosis o el fenotipo cardiometabólico son relevantes^{40,47,52} (Tabla 3).

Arritmias: fibrilación auricular y otras

La FA es la arritmia más sólidamente vinculada a la MASLD. Se ha observado un incremento significativo del riesgo de FA en los pacientes con MASLD, asociación que persiste tras ajustar por confusores cardiométabólicos. Un metaanálisis de cohortes confirmó el aumento del riesgo de FA (junto con infarto, ictus e insuficiencia cardiaca)⁴². En una gran cohorte nacional, la incidencia de FA fue mayor en los pacientes con MASLD y aumentó de forma progresiva con la fibrosis hepática; el exceso fue patente incluso en adultos jóvenes, y se acentuó con la fibrosis avanzada⁵³. Además, un estudio efectuado mediante aleatorización mendeliana sugiere que los fenotipos más graves (p. ej., MASH [*Metabolic dysfunction Associated Steato Hepatitis*]) podrían relacionarse causalmente con FA, mientras que para la MASLD global la evidencia es menos concluyente⁵⁴. En conjunto, los hallazgos apoyan considerar la vigilancia de FA en los pacientes con MASLD y fibrosis significativa. Además, se han descrito alteraciones de la repolarización (prolongación y dispersión del QTc) y un posible aumento de las arritmias ventriculares, probablemente mediadas por inflamación sistémica, disfunción autonómica y fibrosis miocárdica difusa⁵⁵. La asociación entre fibrosis hepática y FA refuerza el papel del daño estructural hepático como marcador de riesgo arrítmico⁵⁶. En la MASLD con fibrosis significativa o fenotipos de alto riesgo, resulta aconsejable incorporar un cribado oportunista de FA (pulsos/ electrocardiograma) y revisar los factores proarrítmicos (electrolitos, prolongadores de QT).

Tabla 3. Evidencia procedente de cohortes y de estudios sobre riesgo cardiovascular en la MASLD

Estudio/cohorte	Población	Hallazgos principales	Implicaciones en MASLD
MESA ⁷⁷	Cohorte poblacional multiétnica	PCE mostró estadístico $c \approx 0.69$ en esteatosis moderada-grave; subestimación marcada en mujeres	Los modelos clásicos infraestiman el riesgo, en especial en mujeres y en enfermedad avanzada
UK Biobank ⁴⁷	Cohorte poblacional del Reino Unido	MASLD asociada con incremento de MACE y mortalidad de causa cardiovascular	MASLD aporta riesgo adicional no captado por algoritmos convencionales
TARGET-NASH ¹⁸	Cohorte multicéntrica de práctica clínica	Framingham, PCE y PREVENT con estadístico c 0.58-0.60; mala calibración (sobreestimación en alto riesgo, subestimación en bajo riesgo)	Limitaciones serias de los modelos clásicos en MASLD
HEPAMET/ETHON ⁷⁸	Cohorte clínica vs. poblacional	Pacientes con MASLD mayor prevalencia de eventos cardiovasculares y más categorías elevadas de SCORE; MASH y fibrosis avanzada = predictores independientes de alto riesgo	La fibrosis hepática añade poder pronóstico en la estratificación del riesgo
Cohorte cardiometabólica de Atenas ⁷⁹	Pacientes con factores cardiometabólicos	FIB-4 asociado de forma consistente con lesión arterial subclínica y eventos cardiovasculares; mejora modesta de discriminación	El FIB-4 puede integrarse en modelos de predicción cardiovascular en MASLD
NAFLD CV-risk score ⁸⁰	Modelo específico (edad, volumen plaquetario medio, diabetes)	AUROC $\approx 0.83-0.84$ para predecir MACE a 1 año; mejor que Framingham y QRISK2	Prometedor, pero pendiente de validación externa amplia
Metaanálisis en mujeres ⁸²	Mujeres con MASLD	Mayor RCV que en hombres, con amplificación a mayor gravedad hepática	La estratificación debe considerar el sexo como modificador clave
Diabetes tipo 1 y MASLD ⁸³	Pacientes con diabetes tipo 1 y MASLD	OR ajustada 4.26 para ASCVD	La coexistencia de MASLD multiplica el riesgo en subgrupos vulnerables
Metaanálisis en Jóvenes ⁴⁵	Población ≤ 40 años	HR agrupada 1.63 para eventos cardiovasculares en MASLD	Justifica la integración temprana de variables hepáticas en los modelos de predicción
MASLD vs. MAFLD ^{41,84,85}	Estudios poblacionales	RCV mayor en MAFLD (51.1%) vs. MASLD (35.0%); diferencias en rigidez hepática y gravedad metabólica	MAFLD podría captar mejor el gradiente de riesgo aterosclerótico
Grasa pericárdica/periaórtica ⁸⁶	Estudios de imagen	Mayor volumen asociado con gravedad de MASLD; mejora la predicción al añadirse a factores clásicos	Posible marcador adicional en predicción del riesgo

ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; AUROC: área bajo la curva ROC; FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores; HR: hazard ratio; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; OR: odds ratio; RCV: riesgo cardiovascular.

La evidencia de cohortes muestra que los modelos clásicos infraestiman el riesgo cardiovascular en la MASLD, con especial impacto en las mujeres, los jóvenes y los pacientes con fibrosis avanzada. Los modelos específicos, como el NAFLD CV-risk score, ofrecen mejor discriminación, pero requieren validación externa antes de su aplicación generalizada.

«Cardiomiotía de la MASLD»: disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

La cardiomiotía asociada a la MASLD se manifiesta por remodelado auricular y ventricular izquierdo, disfunción diastólica y elevación de las presiones de llenado. Un metaanálisis de 31 estudios demostró un

mayor volumen auricular izquierdo, masa ventricular izquierda y, sobre todo, deterioro de la función diastólica en la MASLD⁵⁷. Esta alteración estructural-funcional se traduce en mayor riesgo de insuficiencia cardiaca incidente, con un exceso más marcado para insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada frente a fracción de eyección reducida en análisis poblacionales⁵⁸. Una revisión realizada por Mantovani

et al.⁵⁹ sintetiza la evidencia clínica y translacional que vincula la MASLD con la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, proponiendo a la MASLD como fenotipo de cardiometabolismo adverso con afectación miocárdica y vascular difusa. En pacientes con MASLD y disnea de esfuerzo, edema o elevación del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la sospecha de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada debe plantearse de manera temprana; la coexistencia de obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y fibrosis hepática incrementa la probabilidad pretest y justifica una evaluación cardiológica estructurada.

Enfermedad microvascular y subclínica

Los marcadores de daño vascular silencioso están aumentados en la MASLD. En una revisión que incluyó 59 estudios (16,179 casos y 26,120 controles), la MASLD se asoció a un incremento absoluto de 0.123 mm en el grosor íntima-media carotídeo ($\approx 20.6\%$)⁶⁰. La rigidez de la pared arterial está aumentada tanto en la MASLD como en la MAFLD (*Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*), con asociaciones más intensas en la MAFLD y en las mujeres⁶¹. En cuanto a la microcirculación coronaria, la MASLD se asocia a disfunción microvascular (reducción de la reserva de flujo), lo que sugiere una base funcional para la mayor propensión a isquemias significativas⁶². En personas con diabetes tipo 2 y MASLD, la fibrosis evaluada por el índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB-4) o por la *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) se asocia de forma independiente con el calcio coronario (CAC) y mejora, modestamente, la estratificación coronaria²⁵. En paralelo, la regresión de la esteatosis se ha asociado a menor progresión del CAC, apoyando la modificabilidad del riesgo vascular⁶³. La afectación microvascular renal (albuminuria, filtrado glomerular) es más prevalente en la MASLD, con aproximadamente 1.45 veces más riesgo de enfermedad renal crónica incidente en el largo plazo⁶⁴. La presencia de daño vascular subclínico refuerza la indicación de intensificar la prevención cardiovascular. En hepatología, su utilidad es mayor cuando esta evaluación puede cambiar decisiones (p. ej., reclasificar un riesgo dudoso o priorizar terapias cardiometabólicas).

Otros riesgos específicos

DIABETES TIPO 1

En los adultos con diabetes tipo 1, la coexistencia de esteatosis y fibrosis significativa se asocia a un

incremento muy sustancial del RCV estimado a 10 años, frente a la diabetes tipo 1 sin esteatosis o con esteatosis sin fibrosis. Este hallazgo se mantuvo en todos los subgrupos por sexo, edad, HbA1c y función renal⁶⁵.

HIPERTENSIÓN

La MASLD incrementa un 66% el riesgo de hipertensión arterial incidente, con mayores prevalencias a medida que aumentan los estratos de presión arterial; además, la coexistencia de MASLD se asocia a mayor mortalidad total y por causa cardiovascular en los sujetos hipertensos, lo que puede traducirse en más casos de hipertensión arterial resistente^{66,67}.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

La relación entre integridad hepática y función cognitiva es un tema en evaluación. Un estudio nacional mostró que un FIB-4 alto se asocia con un 18% más de riesgo de demencia incidente, incluso tras ajustes amplios⁶⁸. Sin embargo, otros análisis poblacionales (UK Biobank) no han confirmado un exceso global cuando se usa el FLI como proxy de MASLD, por lo que la causalidad permanece abierta⁶⁹.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Los estudios poblacionales recientes sugieren un mayor riesgo de tromboembolia venosa en los pacientes con MASLD. En Corea, la presencia de MASLD se asoció a más eventos de tromboembolia venosa en seguimiento, mientras que en el *Tromsø Study* los valores elevados de FLI se relacionaron con tromboembolia venosa incidente, si bien parte de la asociación se explicó por adiposidad general^{70,71}. La señal es emergente y requiere confirmación con medidas directas de hígado graso y ajuste fino por obesidad central.

Desempeño de puntuaciones de riesgo generales e incorporación de la «señal hepática»

Los algoritmos clásicos (PCE/SCORE2/Framingham) muestran limitaciones de calibración y discriminación en la MASLD, con subestimación del riesgo en las mujeres y en esteatosis moderada-grave. La incorporación de marcadores hepáticos no invasivos, en especial el FIB-4, aporta valor incremental sobre los sistemas convencionales y parece mediar parte de su efecto a través de lesión vascular, según análisis contemporáneos del

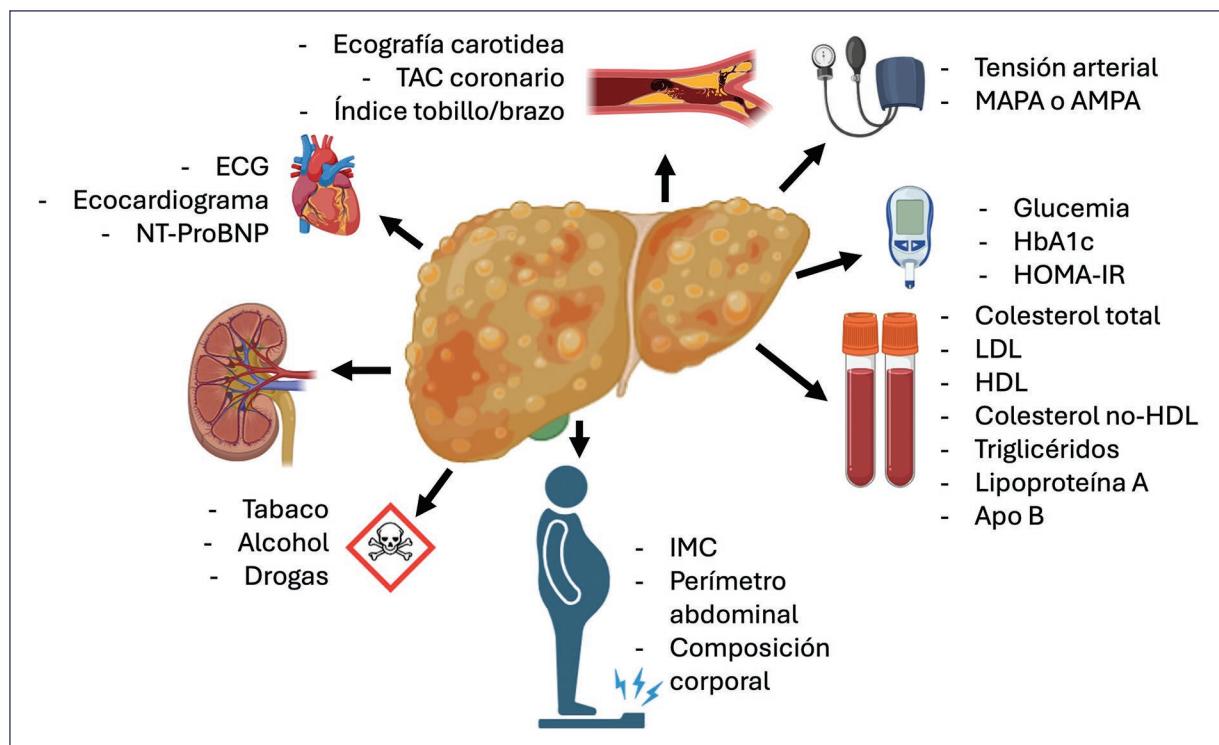


Figura 3. Evaluación del riesgo cardiovascular en el paciente con MASLD. AMPA: automedición de la presión arterial; ECG: electrocardiograma; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; TAC: tomografía computarizada.

Athens Cardiometabolic Registry y de cohortes integradas⁷². Adicionalmente, el *Steatosis-associated Fibrosis Estimator score* (SAFE) muestra utilidad para estratificar la fibrosis y facilitar circuitos asistenciales que conectan decisiones hepáticas y cardiovasculares⁷³.

Genética y causalidad

Los estudios de aleatorización mendeliana indican que el vínculo entre esteatosis y cardiopatía coronaria depende del mecanismo lipídico subyacente: cuando se excluyen variantes que reducen la secreción hepática de VLDL (p. ej., *PNPLA3*, *TM6SF2*, *APOB* y *MTTP*), la asociación con enfermedad de las arterias coronarias emerge con mayor claridad; en cambio, agregarlas diluye o invierte la señal, al acompañarse de perfiles de lipoproteínas «aparentemente favorables»^{74,75}. Esta biología divergente ayuda a explicar por qué no toda «grasa hepática» confiere el mismo RCV, y refuerza el énfasis clínico en fenotipificar más allá de la esteatosis (fibrosis, dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina, inflamación).

La evidencia disponible sitúa a la MASLD como un determinante cardiovascular sistémico: incrementa los

MACE, favorece la FA, se asocia a un fenotipo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada, presenta una huella microvascular/subclínica amplia y agrava los riesgos en escenarios específicos (diabetes tipo 1, hipertensión, posible deterioro cognitivo, tromboembolia venosa). El gradiente por fibrosis es un elemento transversal. En hepatología, esto implica documentar sistemáticamente la dimensión cardiovascular, reconocer subgrupos de alto riesgo y considerar la derivación temprana a unidades de riesgo vascular cuando la carga de riesgo o el daño de órgano diana lo aconsejen.

Evaluación del riesgo cardiovascular en la MASLD

Importancia de la clasificación del riesgo

La estratificación del RCV constituye un pilar esencial en la atención a los pacientes con MASLD, ya que la ECV es su principal causa de mortalidad. Su adecuada clasificación permite identificar a individuos sin ECV manifiesta, pero con riesgo elevado, lo que posibilita la implementación precoz de medidas

Tabla 4. Modelos de determinación del riesgo cardiovascular y su aplicabilidad en los pacientes con MASLD

Modelo	Variables principales incluidas	Limitaciones en MASLD	Posibles ajustes o consideraciones prácticas
Framingham Risk Score (FRS)	Edad, sexo, tabaquismo, presión arterial, colesterol total, HDL, glucemia	Tiende a infravalorar el riesgo cardiovascular en MASLD (estadístico $c \approx 0.58$ en cohortes específicas)	Puede complementarse con marcadores hepáticos (p. ej., FIB-4).
Pooled Cohort Equations (PCE)	Edad, sexo, lípidos, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo	Desempeño similar a FRS; infravalora el riesgo residual en MASLD	Ajustar con fibrosis hepática o imagen vascular.
SCORE2/SCORE2-OP	Edad, sexo, presión arterial, lípidos, tabaquismo, región europea de riesgo	Diseñado para población europea; en MASLD también tiende a infravalorar el riesgo	Possible recalibración incorporando fibrosis o biomarcadores hepáticos
PREVENT (AHA, 2023)	Factores clásicos + renales (TFGe, albúmina/creatinina), HbA1c, indicadores sociales	No validado específicamente en MASLD; desempeño ligeramente mejor que FRS/ PCE (estadístico $c \approx 0.60$ en algunas cohortes)	Potencialmente útil en MASLD con comorbilidad metabólica y renal, aún sin validación formal
Submodelos PREVENT	PREVENT-CVD (enfermedad cardiovascular global), PREVENT-ASCVD (enfermedad aterosclerótica), PREVENT-HF (insuficiencia cardíaca)	Aumenta granularidad del riesgo, pero no validado en MASLD	Puede ayudar a identificar riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada relevante en MASLD
SAFE score	Riesgo cardiovascular integrado con biomarcadores hepáticos (ej. FIB-4, ELF)	Validación inicial en cohortes MASLD, aún limitada	Muy prometedor como herramienta cardio-hepato-metabólica

ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los modelos clásicos de riesgo cardiovascular han sido validados en población general y se utilizan ampliamente en la práctica clínica, pero muestran un rendimiento limitado en los pacientes con MASLD, ya que tienden a infraestimar el riesgo residual debido a que no incluyen variables hepáticas ni metabólicas propias de esta enfermedad. El modelo PREVENT, desarrollado por la American Heart Association en 2023, supone un avance respecto a las ecuaciones tradicionales porque incorpora parámetros renales (filtrado glomerular, albuminuria), glucémicos (HbA1c) y sociales (índice de privación), además de ofrecer distintos submodelos (PREVENT-CVD, PREVENT-ASCVD, PREVENT-HF). Aunque mejora modestamente la discriminación, aún no ha sido validado específicamente en la MASLD y debe usarse con cautela en este contexto. La plataforma U-Prevent no es un modelo en sí mismo, sino una herramienta digital que permite calcular distintos modelos (incluidos FRS, SCORE2, PREVENT) y compararlos en la práctica clínica. Puede ser útil para hepatólogos como recurso práctico. El *SAFE score*, que integra factores cardiovasculares y hepáticos (p. ej., FIB-4, ELF), surge como un modelo adaptado a la MASLD y podría convertirse en la herramienta más apropiada para la estratificación cardio-hepato-metabólica, aunque su validación aún es preliminar. En la práctica, la mejor estrategia es combinar modelos tradicionales con información hepática adicional (fibrosis, biomarcadores o imagen no invasiva), hasta disponer de modelos validados específicamente para la MASLD.

preventivas, además de orientar la intensidad de las intervenciones y fijar objetivos terapéuticos concretos de presión arterial, C-LDL o HbA1c.

Medición clínica de los factores de riesgo

El primer paso consiste en la medición clínica sistemática de los factores de riesgo clásicos: presión arterial, perfil lipídico completo, glucemia y HbA1c, IMC, perímetro abdominal, tabaquismo y antecedentes familiares de ECV prematura. Esta aproximación básica constituye el pilar sobre el que se construye la estratificación pronóstica en la MASLD (Fig. 3).

Calculadoras de riesgo cardiovascular y clasificación (Tabla 4)

La predicción del RCV en la población general se fundamenta en algoritmos validados que combinan

edad, sexo y factores de riesgo convencionales, entre los que destacan las *Pooled Cohort Equations* (PCE) recomendadas en los Estados Unidos de América, el SCORE2 de uso extendido en Europa, y el algoritmo de Framingham, considerado el estándar de referencia^{77,78}. Estos modelos estiman la probabilidad de presentar un evento cardiovascular mayor a 10 años y permiten clasificar a los individuos en categorías de riesgo (bajo, moderado, alto o muy alto), constituyendo la base para la toma de decisiones preventivas¹⁹ y terapéuticas. No obstante, presentan limitaciones en determinados subgrupos, como las mujeres jóvenes y los pacientes con hepatopatía metabólica, en quienes tienden a subestimar el riesgo real^{19,38}. En este contexto, las guías ESC 2021 recomiendan el SCORE2 como herramienta de referencia¹⁹, mientras que la guía ACC/AHA 2025 introduce una aproximación basada en el riesgo global mediante la calculadora PREVENT, enfatiza la necesidad de instaurar tratamiento precoz y

adapta las recomendaciones a subpoblaciones específicas como mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad renal, hipertensión resistente o deterioro cognitivo, configurándose así como una herramienta práctica y accesible para la estratificación del riesgo en la práctica clínica²². Finalmente, el SAFE, concebido inicialmente para la estratificación de la fibrosis en atención primaria, se ha planteado también como una estrategia de priorización cardiovascular²⁰.

Limitaciones de los sistemas de predicción del riesgo en los pacientes con MASLD

Los modelos tradicionales no fueron diseñados para poblaciones con hepatopatía y presentan defectos de discriminación y calibración. En el estudio MESA, las PCE mostraron una capacidad discriminativa modesta (estadístico c: ≈0.69), que descendía hasta casi 0.65 en pacientes con esteatosis moderada-grave, con una marcada subestimación del riesgo en las mujeres⁷⁷. De manera concordante, en el UK Biobank, la presencia de MASLD se asoció con un incremento de los MACE y de la mortalidad por causa cardiovascular, pero la inclusión de esta variable en los modelos tradicionales apenas mejoró la predicción⁴⁷.

El estudio multicéntrico TARGET-NASH confirmó que Framingham, PCE y PREVENT rendían pobremente en la MASLD, con un estadístico centro 0.58 y 0.60, y mala calibración¹⁸. Estos defectos se traducen en una infraestimación del riesgo en las mujeres, los adultos jóvenes y el fenotipo metabólicamente sano.

Un aspecto adicional es la influencia de los eventos competitivos (cirrosis, hepatocarcinoma), que pueden sesgar las estimaciones de riesgo si se aplican modelos de Cox estándar. En este contexto, es preferible emplear funciones de incidencia acumulada o modelos de subdistribución de Fine-Gray para analizar de forma más precisa el RCV y el riesgo no cardiovascular en los pacientes con MASLD^{80,81}.

Evidencia de cohortes clínicas y biomarcadores

En el registro HEPAMET, comparado con la cohorte poblacional ETHON, los pacientes con MASLD presentaban mayor prevalencia de eventos cardiovasculares y alcanzaban con más frecuencia categorías elevadas de SCORE, incluso tras excluir la ECV previa. La presencia de MASH y, sobre todo, de fibrosis avanzada,

se asoció de manera independiente con alto riesgo, lo que subraya la relevancia pronóstica de la señal hepática⁷⁸. Entre los biomarcadores, el FIB-4 ha demostrado una asociación consistente con lesión arterial subclínica y con eventos cardiovasculares, mejorando modestamente la discriminación de los modelos y asociándose a mayor mortalidad con puntos de corte elevados⁷⁹. Asimismo, se han desarrollado modelos específicos, como el *NAFLD CV-risk score*, que combina la edad, el volumen plaquetario medio y la diabetes, con un área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de 0.83-0.84 para predecir MACE a 1 año, superando a Framingham y QRISK2, aunque todavía requiere validación externa⁸⁰. El SAFE, inicialmente concebido para estratificar la fibrosis hepática, se ha validado también como herramienta útil para identificar individuos con mayor vulnerabilidad vascular^{20,79}. Estos hallazgos ilustran un aspecto fundamental: los biomarcadores y los índices diseñados para la estratificación hepática aportan, con un cambio de perspectiva, valor pronóstico cardiovascular.

Subgrupos clínicos y fenotipos diagnósticos

Determinados subgrupos clínicos presentan vulnerabilidades específicas. En un metaanálisis, las mujeres con MASLD mostraron mayor RCV que los hombres, con amplificación cuanto mayor era la gravedad hepática⁸². En la diabetes tipo 1, la coexistencia de MASLD se asocia con un incremento marcado del riesgo atherosclerótico (*odds ratio* ajustada: 4.26 para enfermedad cardiovascular atherosclerótica [ASCVD])⁸³. En población joven (≤ 40 años), un metaanálisis informó una HR agrupada de 1.63 para eventos cardiovasculares en la MASLD⁴⁵.

Los fenotipos diagnósticos también influyen. El constructo MAFLD (no mencionado previamente ni definido), al integrar criterios metabólicos, capta mejor el gradiente atherosclerótico que la MASLD. Los estudios han mostrado mayor riesgo en la MAFLD (51.1%) que en la MASLD (35.0%), con diferencias en rigidez hepática y gravedad metabólica^{41,84,85}. Por otra parte, el volumen de grasa pericárdica y periaórtica se asocia a mayor gravedad de las MASLD y mejora la predicción cuando se añade a los factores clásicos del síndrome metabólico⁸⁶.

Tabla 5. Biomarcadores y técnicas de imagen para la evaluación subclínica del riesgo cardiovascular en pacientes con MASLD

Parámetro	Descripción	Hallazgos en MASLD	Implicaciones clínicas
Microalbuminuria ⁸⁷	Marcador clásico de disfunción endotelial y daño renal precoz	Asociada con mayor rigidez arterial y mortalidad de causa cardiovascular, incluso sin enfermedad renal establecida	Identifica disfunción vascular precoz; cribado sencillo y coste-efectivo
PCR ultrasensible/IL-6 ²⁴	Biomarcadores inflamatorios	Elevadas en MASLD; se correlacionan con progresión de aterosclerosis y mayor incidencia de eventos	Indican inflamación sistémica; potencial para estratificación adicional del riesgo
Troponina ultrasensible ⁸⁸	Marcador de daño miocárdico subclínico	Niveles más altos en MASLD con fibrosis avanzada, incluso sin cardiopatía clínica	Detecta disfunción ventricular temprana; útil en alto riesgo
NT-proBNP ⁸⁸	Marcador de estrés parietal cardíaco	Elevado en MASLD; se asocia con fibrosis avanzada y riesgo de insuficiencia cardíaca	Ayuda a identificar riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
FIB-4/MASLD fibrosis score ^{25,79}	Índices séricos de fibrosis hepática	Asociados con aterosclerosis coronaria, progresión de CAC y eventos cardiovasculares	Biomarcadores hepáticos que aportan valor pronóstico cardiovascular
SAFE score ⁷⁹	Sistema diseñado para fibrosis en atención primaria	Útil para identificar individuos con mayor vulnerabilidad vascular	Herramienta de priorización práctica en estratificación integrada
CAC ⁶³	Tomografía computarizada para cuantificación de calcificación coronaria	Predictor más robusto de aterosclerosis subclínica; progresión más rápida en MASLD; enlentecimiento con regresión de esteatosis	Justifica reclasificación a riesgo alto; marcador independiente de eventos
Ecografía carotídea ⁸⁹	Valoración de placas y de grosor íntima-media	Mayor prevalencia de ateromatosis en MASLD, independiente de factores clásicos	Técnica accesible; útil para detección precoz en riesgo intermedio
Velocidad de onda de pulso ⁹⁰	Medida de rigidez arterial	Aumentada en MASLD; se correlaciona con el grado de fibrosis hepática	Refuerza el concepto de remodelado vascular paralelo al hepático
Resonancia magnética cardíaca ⁹¹	Técnica avanzada para estructura y función miocárdica	Detecta disfunción ventricular y fibrosis difusa en MASLD sin cardiopatía previa	Herramienta de investigación; anticipa riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

CAC: calcio coronario; FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reactiva. Los biomarcadores analíticos y las técnicas de imagen aportan información complementaria a los modelos clásicos, permitiendo detectar daño vascular o miocárdico subclínico en los pacientes con MASLD. El CAC y la ecografía carotídea son las herramientas más validadas para la reclasificación del riesgo, mientras que biomarcadores como la troponina, el NT-proBNP y el FIB-4 ofrecen perspectivas innovadoras para la integración cardio-hepato-metabólica.

Evaluación no invasiva de la enfermedad cardiovascular subclínica (Tabla 5)

La aproximación clínica puede ser insuficiente para captar la magnitud real del riesgo. En este contexto, la evaluación no invasiva adquiere un papel crucial.

BIOMARCADORES ANALÍTICOS

La microalbuminuria, marcador de disfunción endotelial, se asocia en la MASLD con rigidez arterial y mortalidad de causa cardiovascular, incluso sin enfermedad renal establecida⁸⁷. La proteína C reactiva ultrasensible y citocinas como la interleucina 6 se

correlacionan con progresión aterosclerótica y mayor incidencia de eventos²⁴. La troponina ultrasensible y el NT-proBNP detectan disfunción miocárdica subclínica, con niveles más altos en los pacientes con fibrosis avanzada aun sin cardiopatía conocida⁸⁸. HOMA IR. Además, índices séricos de fibrosis hepática como el FIB-4 y el *MASLD fibrosis score* se han vinculado con mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria y progresión del CAC, incluso en pacientes diabéticos²⁵.

TÉCNICAS DE IMAGEN

El CAC es el marcador más robusto de aterosclerosis subclínica y predice la incidencia de eventos en los

pacientes con MASLD, con progresión más acelerada que en los controles y enlentecimiento si se logra la regresión de la esteatosis⁶³. La ecografía carotídea muestra mayor prevalencia de placas y grosor íntima-media aumentado (técnica en desuso) en la MASLD, independientemente de los factores clásicos⁸⁹. La rigidez arterial evaluada por la velocidad de onda de pulso se correlaciona con fibrosis hepática⁹⁰ ECG y ecocardio. Finalmente, la resonancia magnética cardiaca ha permitido detectar disfunción ventricular y fibrosis difusa en pacientes con MASLD sin cardiopatía conocida, anticipando un riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada⁹¹.

Guías clínicas y aplicabilidad práctica

Las guías recientes refuerzan la necesidad de integrar estos hallazgos. La guía ESC/ESH 2024 de hipertensión arterial destaca la importancia de medir la presión arterial de manera estandarizada e identificar daño de órgano diana²¹. Las guías EASL-EASD-EASO 2024 reconocen a la MASLD como un factor de riesgo independiente y a la fibrosis avanzada como un determinante pronóstico²⁰. Por su parte, la guía ACC/AHA 2025 recomienda PREVENT como modelo global, con apartados específicos para mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad renal, hipertensión resistente o deterioro cognitivo²².

La aplicabilidad de estas herramientas en la práctica clínica no debe entenderse como un mandato universal. Su mayor utilidad se observa en pacientes con riesgo intermedio, en aquellos con resultados discordantes entre la clínica y los sistemas de puntuación tradicionales, o cuando existe sospecha de daño vascular no explicado por los factores habituales. En la mayoría de los casos, la evaluación avanzada y la interpretación de estos hallazgos deben corresponder a especialistas en RCV, idealmente en unidades multidisciplinarias que integren hepatología, cardiología, endocrinología y nefrología. El cometido del hepatólogo consiste en identificar a los pacientes candidatos a esta valoración y propiciar su derivación, asegurando así una atención verdaderamente integral en una enfermedad cuya principal amenaza pronóstica trasciende al hígado.

Mensajes clave para la práctica

- La estratificación del RCV debe realizarse en todos los pacientes con MASLD, incluso sin enfermedad cardiovascular conocida.

- La fibrosis significativa ($\geq F2$) justifica reclasificar el riesgo hacia categorías más altas.
- Los sistemas clásicos de determinación del riesgo pueden complementarse con biomarcadores hepáticos, metabólicos, cardiovasculares o pruebas de imagen vascular.
- La detección de ECV subclínica exige medidas preventivas intensivas.
- La derivación a unidades multidisciplinarias mejora la integración asistencial y la prevención cardiovascular en los pacientes con MASLD.

Manejo del riesgo cardiovascular en la MASLD

Recomendaciones basadas en la evidencia para dieta, ejercicio y pérdida ponderal

El tratamiento de la MASLD se basa principalmente en una modificación intensiva del estilo de vida, ya que es la estrategia más efectiva para mejorar tanto las complicaciones hepáticas como el RCV. Actualmente no existe ninguna terapia farmacológica que iguale los beneficios de la pérdida de peso, la mejora de la dieta y el aumento de la actividad física^{20,92,93}.

Las guías clínicas recomiendan una pérdida de peso sostenida del 7-10%, con metas intermedias del 3-5% en los primeros meses para favorecer la adherencia²⁰. La dieta debe ser personalizada según las preferencias, la cultura y el estilo de vida del paciente, priorizando patrones alimentarios saludables⁹⁴. La dieta mediterránea es la más respaldada, especialmente en su variante rica en polifenoles⁹⁵⁻⁹⁷, pero la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) y los patrones vegetarianos saludables también son opciones válidas⁹⁸⁻¹⁰⁰. La clave es una alimentación hipocalórica que el paciente pueda mantener a largo plazo, con reducción de azúcares libres, en especial de la fructosa y las bebidas azucaradas¹⁰¹⁻¹⁰³. También pueden considerarse estrategias como el ayuno intermitente o la alimentación con restricción horaria, siempre bajo supervisión profesional^{104,105}.

En relación con el consumo de sustancias, se recomienda la abstinencia total de alcohol, incluso en pequeñas cantidades, debido a su efecto negativo sobre la fibrosis hepática y el RCV¹⁰⁶. En contraste, el consumo habitual de café (2-3 tazas al día) se asocia a beneficios hepáticos y metabólicos, gracias a sus compuestos antioxidantes^{107,108}.

Tabla 6. Opciones terapéuticas en la MASLD y riesgo cardiovascular

Intervención	Efecto hepático	Efecto cardiovascular	Coste y disponibilidad
Pérdida de peso (7-10%)	↓ Esteatosis, mejora fibrosis	↓ Riesgo global	Muy coste-efectiva
Dieta mediterránea o DASH	Mejora esteatosis	↓ Eventos cardiovasculares	Alta disponibilidad
Ejercicio regular	↓ Esteatosis, mejora sensibilidad a insulina	↓ Riesgo cardiovascular, mejora VO ₂ máx	Muy coste-efectiva
Estatinas	Seguras, ↓ esteatosis leve	↓ Mortalidad de causa cardiovascular	Bajo coste
Agonistas del receptor de GLP-1	↓ Grasa hepática, mejora NASH	↓ MACE (en diabetes tipo 2)	Alto coste
Inhibidores del SGLT2	↓ Esteatosis hepática	↓ Insuficiencia cardíaca y mortalidad de causa cardiovascular	Alto coste
Resmetirom	↓ Fibrosis histológica	Aún sin datos cardiovasculares robustos	Coste elevado, disponibilidad restringida

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; VO₂máx: consumo máximo de oxígeno.

Las intervenciones más coste-efectivas siguen siendo la modificación del estilo de vida y el uso de estatinas. Los fármacos innovadores (agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT2, resmetirom) deben priorizarse en subgrupos de alto riesgo, por su disponibilidad limitada y elevado coste.

La actividad física es fundamental en el manejo de la MASLD, incluso sin una pérdida de peso significativa. Se recomienda combinar ejercicio aeróbico y de fuerza, con un mínimo de 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada o 75 minutos vigorosa, además de dos o tres sesiones semanales de entrenamiento de fuerza^{109,110}. El ejercicio de alta intensidad por intervalos también es una opción eficaz^{111,112}. Es importante reducir el tiempo de sedentarismo, incorporando pausas activas durante el día y fomentando movimientos cotidianos como caminar, subir escaleras o realizar estiramientos breves, lo que favorece la adherencia a largo plazo¹¹³.

Otras recomendaciones

El sueño debe ser evaluado como parte del abordaje integral de la MASLD, ya que la apnea obstructiva del sueño es frecuente en estos pacientes y se asocia a mayor riesgo de fibrosis hepática¹¹⁴. Se recomienda realizar cribado sistemático (escala Stop-Bang o escala de somnolencia de Epworth) y, si se detecta riesgo, derivar a una unidad del sueño. El tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria, junto con la pérdida de peso, puede mejorar la evolución hepática y el RCV¹¹⁵.

El tabaquismo también contribuye a la progresión de la MASLD, por lo que debe recomendarse su abandono total^{119,116,117}. De forma complementaria, se ha identificado que el exposoma, es decir, la exposición a

contaminantes ambientales, como partículas finas y dióxido de nitrógeno, aumenta el riesgo de desarrollar o empeorar la enfermedad, por lo que debe considerarse dentro del enfoque preventivo^{118,119}.

Finalmente, el éxito de cualquier intervención en la MASLD depende en gran medida del acompañamiento conductual²⁰. Es fundamental establecer objetivos realistas, realizar un seguimiento estructurado, identificar barreras individuales y ofrecer apoyo continuo. Herramientas como el autorregistro, la retroalimentación frecuente, el uso de tecnologías móviles y el soporte de equipos multidisciplinarios, incluyendo psicólogos o coaches de salud, son clave para mantener los cambios a largo plazo y mejorar los resultados clínicos^{113,120}.

Uso racional de las terapias farmacológicas en la MASLD: un marco integrado cardio-RENO-hepato-metabólico (Tabla 6)

La farmacoterapia en la MASLD debe entenderse como parte de una estrategia global que no se limita al hígado, sino que integra la prevención y el tratamiento del RCV y del riesgo metabólico. Tanto las guías europeas conjuntas EASL-EASD-EASO de 2024²⁰ como la guía de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) de 2023¹²¹ coinciden en que la fibrosis hepática, más que la inflamación, es el determinante pronóstico más robusto de mortalidad global y por causa cardiovascular. Ello implica que la

intensidad de la intervención farmacológica debe graduarse según la presencia de fibrosis significativa (\geq F2), que marca un fenotipo de riesgo vascular avanzado y exige una estrategia intensiva de control de lípidos, presión arterial, glucemia y peso corporal.

ESTATINAS Y OTROS HIPOLIPIDEMIANTES: LA BASE OLVIDADA

Las estatinas constituyen una piedra angular del manejo farmacológico en la MASLD. Son capaces de reducir el C-LDL y la apoB, y consecuentemente el riesgo vascular de forma segura. Un análisis *post hoc* del estudio GREACE demostró que su uso en pacientes con enfermedad coronaria y alteraciones hepáticas leves no solo redujo los eventos cardiovasculares, sino que incluso mejoró los parámetros hepáticos¹²². Sin embargo, siguen infraprescribiéndose en la práctica clínica. En pacientes de alto o muy alto riesgo, los objetivos lipídicos deben ser estrictos, definidos en términos de C-LDL C-No-HDL y apoB, siguiendo las recomendaciones de la ESC de 2021¹⁹. Cuando no se alcanza la meta con estatinas de alta intensidad, se debe añadir ezetimiba, y ante la persistencia del riesgo, recurrir a la asociación con ácido bempedoico, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK9) O inclisirán¹²³. La lipoproteína (a) constituye un factor hereditario de riesgo residual y puede justificar en el futuro el uso de terapias específicas, como pelacarsen u olpasirán¹²⁴.

INCRETINAS Y AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1): UN CAMBIO DE PARADIGMA

Los agonistas del receptor del GLP-1 han pasado de ser agentes hipoglucemiantes para convertirse en terapias de modulación multiorgánica. En marzo de 2025, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la semaglutida para la MASH con fibrosis significativa al producir la resolución histológica de NASH (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*) en un 62.9% de los pacientes¹²⁵ y mejoría de fibrosis. Además, el ensayo SELECT, con más de 17,600 pacientes con obesidad y ECV sin diabetes, documentó una reducción del 20% en los MACE¹²⁶. La liraglutida mostró también resolución de la NASH en el ensayo LEAN (39% vs. 9% con placebo)¹²⁷ y reducción de los eventos cardiovasculares en el estudio LEADER¹²⁸. La semaglutida, por su parte, redujo los MACE en el ensayo SUSTAIN-6¹²⁹.

El futuro inmediato es aún más ambicioso. Los agonistas dobles del GLP-1 y del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), como la tirzepatida,

han demostrado pérdidas de peso superiores al 20% y mejoras hepáticas significativas¹³⁰. Los agonistas del GLP-1 y del glucagón, como la cotadutida, han mostrado reducciones de la grasa hepática y de los triglicéridos¹³¹. Y los agonistas triples, como la retatrutida, han logrado reducciones de peso del 24 % y descensos notables de la grasa hepática en estudios de fase II¹³². Así, los fármacos incretínicos han dejado de ser «antidiabéticos» para situarse en el centro de un arsenal cardio-hepato-metabólico.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2): NEFRO- Y CARDIOPROTECCIÓN EN UN SOLO PASO

Los inhibidores del SGLT2 han demostrado de forma consistente su impacto en la insuficiencia cardiaca y en la enfermedad renal crónica. En el estudio EMPAREG OUTCOME, la empagliflozina redujo la mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo¹³³. Su utilidad en la MASLD se potencia cuando coexisten albuminuria, tasa de filtrado glomerular reducida o insuficiencia cardiaca¹³⁴. La combinación de un inhibidor de SGLT2 y un agonista de GLP-1 RA ofrece complementariedad metabólica y hemodinámica, sumando para el control del peso, la glucemia y la rigidez arterial.

PIOGLITAZONA: EFICACIA HISTOLÓGICA, USO SELECTIVO

La pioglitazona mantiene un lugar en el tratamiento de los pacientes con NASH y diabetes tipo 2. En un ensayo a largo plazo mejoró la necroinflamación y la fibrosis, aunque con efectos adversos de ganancia ponderal y edema¹³⁵. Por ello, su uso se recomienda solo en perfiles seleccionados, cuando la resistencia a la insulina sea prominente y el balance beneficio-riesgo resulte favorable.

RESMETIROM: EL PRIMER ANTIFIBRÓTICO APROBADO

En 2024, la FDA aprobó el resmetirom como primer antifibrótico para la MASH con fibrosis F2-F3, por demostrar mejoría de la fibrosis y resolución de la MASH, además de reducir el C-LDL, la apoB y los triglicéridos¹³⁶.

Secuenciación clínica y adherencia

En la fibrosis \geq F2 o con RCV muy alto, la secuencia debe comenzar con estatinas de alta intensidad, añadir

ezetimiba y un inhibidor de PCSK9 si es necesario, introducir un agonista de GLP-1 (semaglutida, liraglutida), considerar un inhibidor de SGLT2 en presencia de insuficiencia cardiaca, albuminuria o tasa de filtrado glomerular reducida, añadir resmetirom en la MASH con fibrosis F2-F3 y reservar la pioglitazona para pacientes con NASH y diabetes tipo 2.

A ello se suma un aspecto frecuentemente olvidado: la adherencia terapéutica. Los estudios en hipertensión y prevención secundaria muestran que hasta un 40% de los pacientes abandonan los tratamientos preventivos de forma crónica, lo que se asocia a un aumento de eventos y de mortalidad¹³⁷. La entrevista motivacional, la simplificación de los esquemas posológicos y el uso de recordatorios digitales son herramientas que deben integrarse en el seguimiento clínico. En definitiva, la farmacoterapia en la MASLD debe dejar atrás la visión hepatocéntrica y asumirla como una estrategia integrada cardio-RENO-hepato-metabólica.

Seguimiento longitudinal del riesgo cardiovascular en pacientes con MASLD: marco práctico e integrado

El RCV en los pacientes con MASLD no es una fotografía estática, sino un proceso dinámico que debe abordarse en el marco de un continuo cardio-hepato-renal-metabólico. La fibrosis \geq F2 debe considerarse un umbral de RCV avanzado^{20,46,138}.

EVALUACIÓN BASAL: TRAZAR EL MAPA DE RIESGO

El primer acto clínico debe ser exhaustivo e integrar una historia cardiométrabólica completa (antecedentes, hábitos de vida, consumo de tabaco y alcohol, dieta, actividad física y sueño), una exploración dirigida (IMC, perímetro de la cintura, presión arterial protocolizada) y pruebas de laboratorio con perfil lipídico, incluyendo apoB, HbA1c, creatinina con estimación del filtrado glomerular y cociente albúmina/creatinina. La determinación de la lipoproteína (a) al menos una vez en la vida añade valor pronóstico. De forma paralela, la fibrosis debe estratificarse mediante el FIB-4, y cuando el resultado sea intermedio o elevado, o exista discordancia con el fenotipo clínico, complementarse con elastografía para evaluar la rigidez hepática. Este núcleo debe completarse con una métrica de salud cardiovascular global, como el *Life's Essential 8* (LE8), que evalúa la dieta, la actividad física, el tabaquismo, el sueño, el IMC, el colesterol no HDL, la glucemia y la presión arterial. Un LE8 alto se asocia a menor incidencia de MASLD y

mejor pronóstico^{139,140}. La albuminuria merece especial atención, pues constituye un marcador de daño de órgano diana y de RCV aumentado, condiciona tanto los objetivos tensionales como la selección de fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], inhibidores de SGLT2, finerenona en nefropatía DM), y su persistencia debe confirmarse en al menos dos de tres determinaciones³⁷.

SEGUIMIENTO DINÁMICO Y ESTRATIFICADO

El ritmo de reevaluación debe adaptarse al riesgo. En los pacientes sin fibrosis ni comorbilidad mayor, es suficiente una revisión anual con presión arterial, perímetro de cintura, LE8, lípidos/apoB, HbA1c, cociente albúmina/creatinina, transaminasas y FIB-4. En los pacientes con diabetes, hipertensión o dislipidemia, el intervalo se acorta a 6-12 meses. En aquellos con fibrosis \geq F2 o ECV establecida, se recomienda un control estrecho cada 3-6 meses durante el primer año de intervención intensiva, con repetición del FIB-4 a los 6-12 meses y elastografía anual (o antes en caso de progresión clínica o bioquímica). La revisión a corto plazo (3-6 meses tras la primera visita) debe centrarse en verificar la adherencia a la dieta, el ejercicio y la medicación, identificar las posibles barreras y ajustar el plan. En este periodo bastan los parámetros básicos en los pacientes de bajo riesgo, mientras que en aquellos con fibrosis significativa conviene añadir el perfil lipídico y las transaminasas.

IMAGEN VASCULAR Y RECLASIFICACIÓN

En escenarios de riesgo intermedio o en caso de discordancia entre las puntuaciones de riesgo tradicionales y el fenotipo clínico, la imagen vascular resulta determinante. La puntuación del CAC es la prueba más validada: unos valores \geq 100 unidades Agatson obligan a intensificar la prevención cardiovascular. En la MASLD, la prevalencia de CAC \geq 300 es elevada, y un FIB-4 intermedio o alto predice progresión acelerada del CAC^{39,77}. Si la determinación del CAC no está disponible, la medición del grosor íntima-media carotídeo o la detección de placas carotídeas añade valor, y en la MASLD con biopsia la fibrosis se asocia a un grosor íntima-media elevado y una mayor carga de placas⁸⁹. La velocidad de la onda de pulso ofrece una fenotipificación adicional de la rigidez arterial con valor pronóstico⁹⁰.

Tabla 7. Decálogo de consejos prácticos en la consulta del paciente con MASLD

N.º	Consejo práctico (qué hacer en la consulta)	Referencias
1	Peso: fijar objetivo de pérdida ≥ 7-10% en 6-12 meses; diseñar plan de mantenimiento y seguimiento periódico; evitar metas poco realistas que desmotiven	92,93
2	Dieta: priorizar dieta mediterránea (incluyendo variantes como <i>green-Med</i>); alternativas DASH o <i>plant-based</i> ; reducir azúcares libres, fructosa y ultraprocesados; adaptar al contexto del paciente	94,97,99,103
3	Ejercicio: prescribir ≥ 150 min/semana moderado o ≥ 75 min/semana vigoroso; combinar aeróbico + fuerza; considerar ejercicio de alta intensidad por intervalos en pacientes motivados; romper sedentarismo con pausas activas	109,111,113
4	Sueño y apnea obstructiva del sueño: cribar apnea con STOP-Bang en pacientes de riesgo (ronquidos, hipertensión arterial resistente, somnolencia); derivar a estudio y tratamiento	114,115
5	Alcohol y café: reforzar abstinencia absoluta de alcohol; recomendar consumo de café (2-3 tazas/día) salvo contraindicaciones, por su asociación con menor riesgo de fibrosis	106,107,108
6	Conductual y organizativo: acompañar todas las recomendaciones con fijación de objetivos, autorregistro, retroalimentación periódica y soporte digital; derivar a programas multidisciplinarios si fracaso en 3-6 meses	20
7	Tabaco: indagar en cada consulta; dar consejo breve; derivar a programas especializados de cesación, dada su asociación con progresión de fibrosis y riesgo cardiovascular	116,117
8	Exposoma ambiental: sensibilizar sobre contaminación (PM _{2.5} , PM ₁₀ , NO ₂); recomendar reducir exposición (p. ej., evitar ejercicio en picos de polución)	118,119
9	Motivación: utilizar entrevista motivacional; centrar la comunicación en logros alcanzables; evitar mensajes contraproducentes sobre pérdidas rápidas de peso	113
10	Personalización y red asistencial: adaptar el plan a la edad, la comorbilidad, la situación social y las preferencias; fomentar un abordaje multidisciplinario (nutrición, psicología, rehabilitación, riesgo cardiovascular)	20

Este decálogo sintetiza las medidas prácticas basadas en la evidencia para la consulta hepatológica en pacientes con MASLD. Integra intervenciones sobre estilo de vida con énfasis en la personalización y el trabajo multidisciplinario, orientado a mejorar la adherencia y el pronóstico cardiovascular y hepático.

INTERVENCIÓN Y AJUSTES SEGÚN LOS RESULTADOS

El seguimiento no debe limitarse a monitorizar, sino que exige una optimización intensiva de los factores de riesgo:

- Lípidos: estatinas de alta intensidad como primera línea, con objetivos < 40 en riesgo extremo, < 55 mg/dl de C-LDL en muy alto riesgo y < 70 mg/dl en alto riesgo, y apoB < 65 mg/dl como diana complementaria¹³⁹. Si no se alcanzan, añadir ezetimiba, bempedoico y considerar un inhibidor de PCSK9 o inclisirán.
- Presión arterial: objetivo < 130/80 mmHg si se tolera; iniciar IECA/ARA-II en presencia de albuminuria, añadir Antagonista del calcio y/o diurético tiazídico o similar, y espinolactona si persiste fuera de objetivos¹⁴⁰.
- Glucemia y peso/adiposidad: la semaglutida reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con obesidad sin diabetes¹²⁶ y con diabetes con/sin obesidad, mejora la histología hepática¹²⁵; los inhibidores de SGLT2 reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, los eventos renales y la mortalidad de causa cardiovascular¹³³; el resmetirom ha

demostrado beneficio histológico y un perfil lipídico cardioprotector¹³⁶.

- Fibrosis ≥ F2 confirmada: seguimiento más estrecho, considerar resmetirom y priorizar agonistas de GLP-1 o inhibidores de SGLT2 según el fenotipo metabólico.
- Ateroesclerosis subclínica significativa (CAC ≥ 100 o grosor íntima-media carotídeo elevado o placa carótidea o índice tobillo-brazo): aplicar estrategias de prevención intensiva como en pacientes de muy alto riesgo, incluso sin eventos.

ADHERENCIA Y METAS A LARGO PLAZO

El éxito del seguimiento exige estructurar objetivos SMART (*Specific, Measurable, Achievable, Relevant, Time-bound*): pérdida ponderal del 7-10% en 6-12 meses, ≥ 150-300 min/semana de ejercicio aeróbico moderado o 75-150 min de ejercicio vigoroso más 2-3 sesiones de fuerza, 7-8 h de sueño regular, abandono del tabaco y logro de metas lipídicas, tensionales y glucémicas personalizadas. El LE8 debe recalcularse cada 6-12 meses para dirigir la intervención hacia los

dominios peor puntuados. La adherencia terapéutica es crítica: cerca del 50% de los pacientes abandona los tratamientos preventivos crónicos al cabo de 1 año, con aumento de la mortalidad total y de causa cardiovascular¹³⁷. En la MASLD, en la que la prevención es multimodal y prolongada, este fenómeno resulta especialmente dañino. El seguimiento debe incorporar evaluación de la adherencia, herramientas digitales (recordatorios, telemonitorización, *telecoaching*), entrevista motivacional y cribado de determinantes sociales (inseguridad alimentaria, entornos obesogénicos), con derivación a recursos comunitarios cuando sea posible. Finalmente, el análisis de desenlaces debe contemplar tanto los eventos cardiovasculares como la progresión hepática y la mortalidad de causa no cardiovascular. Para minimizar los sesgos, en contextos de riesgos competitivos deben emplearse modelos de subdistribución de Fine-Gray⁸¹.

En síntesis, el seguimiento longitudinal en la MASLD exige un modelo de atención que combine estratificación inicial precisa, reevaluación periódica ajustada al riesgo, integración de biomarcadores hepáticos, cardiovasculares y renales, realización de imagen vascular cuando sea pertinente, intensificación terapéutica basada en el fenotipo y estrategias robustas de adherencia. El hepatólogo debe asumir que cuidar el hígado en la MASLD es inseparable de prevenir la aterotrombosis, proteger el riñón y preservar el corazón.

Conclusiones (Tabla 7)

La MASLD constituye una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia, pues afecta a más de una cuarta parte de la población adulta mundial, con tendencia creciente y especial impacto en individuos en edad laboral¹⁴¹. Su carácter no es exclusivamente hepático; se trata de una condición sistémica, estrechamente vinculada al riesgo vascular, hasta el punto de que la ECV constituye la principal causa de mortalidad en estos pacientes¹⁴². La fibrosis avanzada debe asumirse como el principal marcador pronóstico, integrando prevención hepática y cardiovascular¹⁴³. Este conocimiento obliga a superar la dicotomía entre hepatología y cardiología, entendiendo el riesgo en un continuo cardio-hepato-renal-metabólico. En la práctica, esto implica dos acciones simultáneas: cribar la MASLD en los pacientes con ECV, y viceversa, cribar la ECV en todos los pacientes con MASLD, independientemente de que presenten o no factores

de riesgo clásicos¹⁴⁴. La valoración del riesgo vascular debe apoyarse en escalas validadas, pruebas no invasivas de fibrosis (FIB-4, elastografía) y, cuando exista riesgo intermedio o discordancia, implementación de técnicas complementarias para reclasificar el riesgo CV¹⁴⁵.

En términos de tratamiento, la MASLD presenta dos vertientes críticas: la hepática y la cardiovascular. La modificación intensiva del estilo de vida sigue siendo la piedra angular: pérdida de peso, patrón dietético cardiosaludable (dieta mediterránea como referencia), ejercicio aeróbico y de fuerza, higiene del sueño y abandono del tabaco¹⁴⁶ y del alcohol. En paralelo, el desarrollo de fármacos con eficacia dual (GLP-1, SGLT2, resmetriom) abre una nueva etapa de intervención cardio-hepática cardio-RENO-hepática-metabólica¹⁴⁷. El abordaje óptimo requiere equipos multidisciplinarios, que integren hepatólogos, cardiólogos, endocrinólogos, internistas, nefrólogos y profesionales de atención primaria, garantizando los circuitos de cribado, prevención e intervención coordinada¹⁴⁸. Esta visión ha quedado reflejada en las guías europeas multidisciplinarias, que recalcan la necesidad de una integración plena en los sistemas de salud¹⁴⁹.

En conclusión, la MASLD es una enfermedad prevalente, multisistémica y de alta carga sanitaria, cuyo impacto trasciende el hígado. Incrementa de forma significativa la mortalidad, especialmente por causa cardiovascular, y exige una valoración rigurosa y periódica del riesgo vascular, así como un cribado bidireccional entre hepatología y cardiología. El tratamiento debe combinar cambios de estilo de vida y terapias con beneficio dual, bajo el liderazgo de equipos multidisciplinarios capaces de abordar el continuo cardio-RENO-hepática-metabólica. Solo así será posible reducir la carga clínica y social de la MASLD, y mejorar el pronóstico global de estos pacientes¹⁵⁰.

Financiamiento

Este proyecto ha recibido financiamiento del European Horizon's Research and Innovation Programme HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02 (agreement No 101095679) y del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, España (PI22/01853).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que utilizaron inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito, en concreto ChatGPT5 Thinking para la edición final del capítulo y la configuración de las tablas.

Referencias

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2024;31(Suppl):S32-50.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new nomenclature for fatty liver disease: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2023;79:1174-89.
3. Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Crespo J. Lights and shadows in the new definition of steatotic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024;116:523-5.
4. Ivancovsky Wajcman D, Byrne CJ, Dillon JF, Brennan PN, Villota-Rivas M, Younossi ZM, et al. A narrative review of lifestyle management guidelines for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology.* 2024 Aug 15. doi: 10.1097/HEP.0000000000001058. Online ahead of print.
5. Wong VWS, Zelber-Sagi S, Cusi K, Carrieri P, Wright E, Crespo J, et al. Management of NAFLD in primary care settings. *Liver Int.* 2022;42:2377-89.
6. Aller R, Calleja JL, Crespo J, Romero-Gómez M, Turnes J, Benmarzouk-Hidalgo OJ, et al. Advanced fibrosis associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in Spain: results of a Delphi study. *Gastroenterol Hepatol.* 2024;47:337-46.
7. 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.
8. Mantovani A, Dalbeni A, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:384-98.
9. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:168-85.
10. Fondevila MF, Fernández U, Heras V, Parracho T, González-Rellan MJ, Novoa E, et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase 1A in hepatic stellate cells protects against fibrosis. *J Hepatol.* 2022;77:15-28.
11. Santos-Laso A, Gutiérrez-Larrañaga M, Alonso-Peña M, Medina JM, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, et al. Pathophysiological mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease: from drivers to targets. *Biomedicines.* 2021;10:46.
12. Barbier-Torres L, Fortner KA, Iruzubieta P, Delgado TC, Giddings E, Chen Y, et al. Silencing hepatic MCJ attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by increasing mitochondrial fatty acid oxidation. *Nat Commun.* 2020;3:113360.
13. González-Rellan MJ, Parracho T, Heras V, Rodríguez A, Fondevila MF, Novoa E, et al. Hepatocyte-specific O-GlcNAc transferase downregulation ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by improving mitochondrial function. *Mol Metab.* 2023;75:101776.
14. Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell.* 2018;175:947-61.
15. Xu Q, Wang W, Li Y, Liu Y, Liu Y. Imidazole propionate in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a mini review. *Front Immunol.* 2024;15:1454210.
16. Mastrangelo A, Robles-Vera I, Mañanes D, Galán M, Femenía-Muiña M, Redondo-Urzaíñqui A, et al. Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis. *Nature.* 2025;645:254-61.
17. Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Fortea JL, Cuadrado A, Rivas-Rivas C, Rodríguez-Duque JC, et al. National digestive disease specialists survey on cardiovascular risk management in non-alcoholic fatty liver disease in spanish hospitals. *Liver Int.* 2021;41:1243-53.
18. Barratt AS IV, Tapper EB, Newsome PN, Gazis D. Cardiovascular risk assessment tools are poorly calibrated and have limited discrimination in patients with MASLD: findings from TARGET-NASH. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(6):in press.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337.
20. Tacke F, Horn P, Wong VW-S, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of MASLD. *J Hepatol.* 2024;81:492-542.
21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassie G, Januszewicz A, et al. 2023 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45:3725-828.
22. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86:1567-678.
23. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in NAFLD revisited after a decade. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:735-46.
24. Buzzetti E, Pinzani M, Tschoatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:55-72.
25. Denimal D, Ponnaiah M, Jeannin AC, Phan F, Hartemann A, Boussouar S, et al. Non-invasive NAFLD biomarkers estimate cardiovascular risk based on coronary artery calcium score in type 2 diabetes: a cross-sectional study with two independent cohorts. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:59.
26. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl AM, Dasarathy S, et al.; NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective study of outcomes in adults with biopsy-proven NAFLD: the NASH CRN. *Hepatology.* 2021;74:329-40.
27. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *J Hepatol.* 2020;73:746-62.
28. Molinaro A, Nemet I, Lassen PB, Chakaroun R, Nielsen T, Aron-Wisniewsky J, et al. Microbially produced imidazole propionate is associated with heart failure and mortality. *JAAC Heart Failure.* 2023;11:810-21.
29. Zeng Y, Wu Q, Guo M, Teng F, Jiang C, Chen J, et al. Gut microbiota-derived imidazole propionate: an emerging target for the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1409119.
30. Xu Q, Wang W, Li Y, Liu Y, Liu Y. Imidazole propionate in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a mini review. *Front Immunol.* 2024 Aug 29:15:1454210.
31. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Eur Heart J.* 2022;43:381-93.
32. Jamialahmadi O, De Vincentis A, Tavaglione F, Malvestiti F, Li-Gao R, Mancina RM, et al. Partitioned polygenic risk scores identify distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med.* 2024;30:3614-23.
33. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF- α -receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology.* 2001;34:1158-63.
34. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun.* 2018;2:807-20.
35. Iruzubieta P, Medina JM, Fernández-López R, Crespo J, de la Cruz F. A role for gut microbiome fermentative pathways in fatty liver disease progression. *J Clin Med.* 2020;9:1369.
36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation.* 2019;139:1082-143.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102:974-89.
38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2019;140:596-646.
39. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:434-47.
40. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:903-13.
41. Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:270.
42. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:938-46.

43. Bisaccia G, Ricci F, Khanji MY, Khanji MY, Sorella A, Melchiorre E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48:101571.
44. Xu J, Dai L, Zhang Y, Wang A, Li H, Wang Y, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and risk of future ischemic stroke events. *Stroke.* 2021;52:103-10.
45. Liao YL, Zhu GY, Chang C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Cardiovasc Med.* 2024;10:1291438.
46. Ng CH, Lim WH, Lim GEH, Tan DJH, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality outcomes by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1693-704.
47. Ma W, Wu W, Wen W, Xu F, Han D, Lyu J, et al. Association of NAFLD with cardiovascular disease and all-cause mortality: a large-scale prospective cohort study based on UK Biobank. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221122478.
48. Heerkens L, van Kleef LA, de Knecht RJ, Voortman T, Geleijnse JM. Fatty liver index and mortality after myocardial infarction: a prospective analysis in the Alpha Omega Cohort. *PLoS One.* 2023;18:e0287467.
49. Park J, Kim G, Kim BS, Han KD, Kwon SY, Park SH, et al. The association between changes in hepatic steatosis and hepatic fibrosis with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;194:110191.
50. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all-cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ.* 2024;384:e076388.
51. Gao Y, Li X, Yang J, Zhang Z, Chen Z, Wu S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias and major cardiovascular events in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2025;22:2353-60.
52. Crespo J, Irizubietza P, Fernández Rodríguez CM. The liver as a thermometer of cardiometabolic health: time to prioritize MASLD in Global Health Policy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2025 Jun 27. doi: 10.17235/reed.2025.11339/2025. Online ahead of print.
53. Cho EJ, Chung GE, Yoo JJ, Cho Y, Lee KN, Shin DW, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with new-onset atrial fibrillation stratified by age groups. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:94.
54. Li Z, Zhang B, Li J, Tao Z, Wu Y. Assessing causal relationship between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation. *J Hepatol.* 2023;78:63-5.
55. Chen Z, Liu J, Zhou F, Li H, Zhang XJ, She ZG, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2021;128:1747-65.
56. Kang MK, Park JG, Kim MC. Association between atrial fibrillation and advanced liver fibrosis in patients with NAFLD. *Yonsei Med J.* 2020;61:860-7.
57. Goliopoulou A, Theofilis P, Oikonomou E, Anastasiou A, Pantelidis P, Gounariyi MI, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:14292.
58. Fudim M, Zhong L, Patel KV, Khera R, Abdulkhaled MF, Diehl AM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021654.
59. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1522-34.
60. Khoshbaten M, Maleki SH, Hadad S, Barai A, Rocha AV, Poudel L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1554.
61. Yoo TK, Lee SW, Lee MY, Choi H, Sung KC. Influence of MAFLD and NAFLD on arterial stiffness: a longitudinal cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34:1769-78.
62. Jain H, Pervez N, Dey D, Raza FA, Jain J, Ahmed M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with coronary flow reserve impairment: a pilot meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103:e39499.
63. Sinn DH, Kang D, Guallar E, Choi SC, Cho J, Gwak GY, et al. Regression of nonalcoholic fatty liver disease reduces the development of coronary artery calcification: a longitudinal cohort study. *Gastro Hepatol Adv.* 2023;2:1050-2.
64. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022;71:156-62.
65. Mantovani A, Morrieri ML, Palmisano L, Palmisano L, Masulli M, Cossu E, et al. Hepatic steatosis with significant fibrosis is associated with an increased 10-year estimated risk of cardiovascular disease in adults with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:234.
66. Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, Chan KE, Xiao J, Sayed N, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942753.
67. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, et al. HEPAmet Registry. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol.* 2020;73:17-25.
68. Weinstein G, Schonmann Y, Yeshua H, Zelber-Sagi S. Association between liver fibrosis score and incident dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5385-97.
69. Shang Y, Widman L, Hagström H. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident dementia: a population-based cohort study. *Neurology.* 2022;99:e574-82.
70. Kim CY, Kim N, Roh JH. Association of NAFLD and venous thromboembolism in healthy adults: a nationwide study. *Sci Rep.* 2023;13:12602.
71. Scheres LJ, Brækkan SK, Verlaan JPL, Cannegieter SC, Hansen JB, Morelli VM. The fatty liver index and risk of incident venous thromboembolism: the Tromsø study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8:100083.
72. Georgopoulos G, Athanasopoulos S, Mavraganis G, Konstantaki C, Papaoannou M, Delialis D, et al. Incremental value of blood-based markers of liver fibrosis in cardiovascular risk stratification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110:1115-27.
73. van Kleef LA, de Knecht RJ, Ayada I, Pan Q, Brouwer WP. The Steatosis-Associated Fibrosis Estimator (SAFE) score: validation in the general US population. *Hepatol Commun.* 2023;7:e0075.
74. Chen VL, Brady GF. Recent advances in MASLD genetics: insights into disease mechanisms and the next frontiers in clinical application. *Hepatol Commun.* 2025;9:e0618.
75. Chen VL, Kuppa A, Oliveri A, Chen Y, Ponnandy P, Patel PB, et al. Human genetics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from variants to cause to precision treatment. *J Clin Invest.* 2025;135:e186424.
76. Wang JJ, Chen XY, Zhang YR, Shen Y, Zhu ML, Zhang J, et al. Role of genetic variants and DNA methylation of lipid metabolism-related genes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Physiol.* 2025;16:1562848.
77. Henson JB, Budoff MJ, Muir AJ. Performance of the pooled cohort equations in non-alcoholic fatty liver disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Liver Int.* 2023;43:522-34.
78. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):17-25. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.028. Epub 2020 Mar 6. Erratum in: *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):740-741. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.018. PMID: 32147361.
79. Georgopoulos G, Athanasopoulos S, Mavraganis G, Konstantaki C, Papaoannou M, Delialis D, et al. Incremental value of blood-based markers of liver fibrosis in cardiovascular risk stratification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110:1115-27.
80. Georgopoulos G, Athanasopoulos S, Mavraganis G, Konstantaki C, Papaoannou M, Delialis D, et al. Incremental Value of Blood-Based Markers of Liver Fibrosis in Cardiovascular Risk Stratification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar 17;110(4):1115-1127.
81. Austin PC, Fine JP, Putter H. Practical guide for competing risk modeling and interpretation. *Stat Med.* 2021;40:5121-40.
82. Jamalnia M, Zare F, Mantovani A, Targher G, Lonardo A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and sex-specific risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27:5171-81.
83. Mertens J, Weyler J, Dirinck E, Vonghia L, Kwanten WJ, Van Gaal LF, et al. Increased prevalence and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24:230.
84. Pan Z, Shihua G, Esmaat G, Méndez-Sánchez N, Eslam M. MAFLD predicts cardiovascular disease risk better than MASLD. *Liver Int.* 2024;44:1567-74.
85. Ciardullo S, Perseghin G. Comparison of MASLD and MAFLD phenotypes: impact on cardiovascular risk. *Liver Int.* 2023;43:1248-59.
86. Lee CW, Yun CH, Huang WH, Hung TC, Tsai CT, Kuo JY, et al. The association of pericardial fat and peri-aortic fat with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2022;12:14014.
87. Han E, Kim MY, Jang BK, Kim HS. Albuminuria is associated with steatosis burden in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J.* 2021;45:698-707.
88. Bay B, Goßling A, Blaum CM, Kroeger F, Koppe L, Lorenz T, et al. Association of high-sensitivity troponin T and I blood concentrations with all-cause mortality and cardiovascular outcome in stable patients-results from the INTERCATH Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024516.
89. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0226357.
90. Zhou XD, Lian L, Chen QF, Kim SU, Yip TCF, Petta S, et al. Effect of hypertension on long-term adverse clinical outcomes and liver fibrosis progression in MASLD. *J Hepatol.* 2025 Aug 23:S0168-8278(25)02453-5. doi: 10.1016/j.jhep.2025.08.017. Online ahead of print.

91. Karaoğlan BB, Tulunay C, Uzun C, Peker E, Özüncü N, Ellik Z, et al. Determining subclinical cardiovascular and cardiac diseases in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2023;34:242-53.
92. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, González-Fabián L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367-78.
93. Koutoukidis DA, Jebb SA, Tomlinson JW, Cobbold JF, Aveyard P. Association of weight changes with changes in histological features and blood markers in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:538-47.
94. Jiménez-González C, Alonso-Peña M, Argos Vélez P, Crespo J, Iruzubieta P. Unraveling MASLD: the role of gut microbiota, dietary modulation, and AI-driven lifestyle interventions. *Nutrients.* 2025;17:1580.
95. Meir AY, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: DIRECT-PLUS RCT. *Gut.* 2021;70:2085-95.
96. Kawaguchi T, Torimura T. Mediterranean diet and NAFLD: meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13:1304.
97. Del Bo' C, Perna S, Allehdan S, Rafique A, Saad S, AlGhareeb F, et al. Does the Mediterranean diet have any effect on lipid profile, central obesity and liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) subjects? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients.* 2023;15:2250.
98. Razavi Zade M, Telkabadi, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016;36:563-71.
99. Sangouni AA, Nadjarzadeh A, Rohani FS, Sharuni F, Zare Z, Rahimpour S, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet improves hepatic fibrosis, steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2024;63:95-105.
100. Wang R, Yan R, Jiao J, Li F, Zhang F, Chang Z, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of observational studies. *Front Nutr.* 2024;11:1398184.
101. Varkaneh HK, Poursoleiman F, Al Masri MK, Alras KA, Shayah Y, Masmoum MD, et al. Low fat diet versus low carbohydrate diet for management of non-alcohol fatty liver disease: a systematic review. *Front Nutr.* 2022;9:987921.
102. Xiong Y, Shi X, Xiong X, Li S, Zhao H, Song H, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: effects of Mediterranean diet and low-fat diet on liver enzymes and liver fat content of NAFLD. *Food Funct.* 2024;15:8248-57.
103. Coronati M, Baratta F, Pastorì D, Ferro D, Angelico F, Del Ben M. Added fructose in non-alcoholic fatty liver disease and in metabolic syndrome: a narrative review. *Nutrients.* 2022;14:1127.
104. Wei X, Lin B, Huang Y, Yang S, Huang C, Shi L, et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: the TREATY-FLD randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2313566.
105. Lin X, Wang S, Huang J. The effects of time-restricted eating for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Front Nutr.* 2024;10:1307736.
106. Martí-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gómez E, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *J Hepatol.* 2024;81:930-40.
107. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, Afroz S, Tasleem S, Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: a meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol.* 2021;20:100254.
108. Di Pietrantonio D, Palitti VP, Cichelli A, Tacconelli S. Protective effect of caffeine and chlorogenic acids of coffee in liver disease. *Foods.* 2024;13:2280.
109. Xue Y, Peng Y, Zhang L, Ba Y, Jin G, Liu G. Effect of different exercise modalities on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14:6212.
110. Medeiros DG, Ferreira LF, Lamp JS, da Rosa LHT. The impact of resistance training in patients diagnosed with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2025;37:129-36.
111. Ballesta-García I, Martínez-González-Moro I, Ramos-Campo DJ, Carrasco-Poyatos M. High-intensity interval circuit training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory fitness in middle-aged and older women: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1805.
112. Nam H, Yoo JJ, Cho Y, Kang SH, Ahn SB, Lee HW, et al. Effect of exercise-based interventions in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2023;55:1178-86.
113. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ, et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun.* 2023;7:e0108.
114. Tang H, Lv F, Zhang P, Liu J, Mao J. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol.* 2023;14:1254459.
115. Wang L, Liu H, Zhou L, Zheng P, Li H, Zhang H, et al. Association of obstructive sleep apnea with nonalcoholic fatty liver disease: evidence, mechanism, and treatment. *Nat Sci Sleep.* 2024;16:917-33.
116. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. NASH Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;54:753-9.
117. Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between smoking and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:76-81.
118. Ran S, Lin H, Li Y, Yang H, Shi Y, Qin C, et al. Ambient air pollution and risk of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a prospective cohort study in UK Biobank. *J Hepatol.* 2025;83:277-87.
119. Lan Y, Xu H, Liu J, Zhang Y, Chen X, Wang Y, et al. Combined exposure to multiple ambient air pollutants and risk of cirrhosis in adults with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Sci Rep.* 2025;15:15514.
120. Franco I, Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martínez-Andrés M, Recio-Rodríguez JI, Pozuelo-Carrascosa DP. Sedentary behavior and lifestyle interventions in NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2024;39:1980-90.
121. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77:1797-835.
122. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22.
123. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
124. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinbagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020;382:244-55.
125. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392:2089-99.
126. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221-32.
127. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90.
128. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kirstensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
129. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliasczewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
130. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205-16.
131. Ambrey P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet.* 2018;391:2607-18.
132. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
133. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45:3075-90.
134. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-López C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:305-15.
135. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390:497-509.
136. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, Patton HM, Cusi K, Kanwal F, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology.* 2025;81:312-20.

137. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension: challenges and opportunities. *Front Pharmacol.* 2017;100:1113-9.
138. Martínez-Arranz I, Bruzzone C, Noureddin M, Gil-Redondo R, Mincholé I, Bizkarguenaga M, et al. Metabolic subtypes of patients with NAFLD exhibit distinctive cardiovascular risk profiles. *Hepatology.* 2022;76:1121-34.
139. Machi F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
140. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29.
141. Park J, Chung GE, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Han K, et al. All-cause and disease-specific mortality in young adults with MASLD: a nationwide cohort study. *JHEP Rep.* 2025;7:101477.
142. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med.* 2025;393:683-98.
143. Driessen S, Francque SM, Anker SD, Castro Cabezas M, Grobbee DE, Tushuizen ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the heart. *Hepatology.* 2025;82:487-503.
144. Chew NWS, Mehta A, Goh RSJ, Zhang A, Chen Y, Chong B, et al. Cardiovascular-liver-metabolic health: recommendations in screening, diagnosis, and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in cardiovascular disease via modified Delphi approach. *Circulation.* 2025;151:98-119.
145. Johansen S, Åberg F, Tsochatzis EA, Krag A. Screening for advanced steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10:842-54.
146. Chen MJ, Chen Y, Lin JQ, Hu R, Liu D, Chen JY, et al. Evidence summary of lifestyle interventions in adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Nutr.* 2025;11:1421386.
147. Allen AM, Younossi ZM, Diehl AM, Charlton MR, Lazarus JV. Envisioning how to advance the MASH field. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21:726-38.
148. Gries JJ, Lazarus JV, Brennan PN, Siddiqui MS, Targher G, Lang CC, et al. Interdisciplinary perspectives on the co-management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and coronary artery disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10:82-94.
149. Horn P, Tacke F. Key takeaways from the updated multidisciplinary European MASLD guidelines. *eGastroenterology.* 2025;3:e100196.
150. Wang DR, Famini P, Shamsa K. Cardiovascular assessment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2025;59:621-5.