

## Protocolos de la MAFLD (enfermedad hepática metabólica)

Liliana Mahulea

Médica de familia del Centro de Salud Barrio Jesús, Zaragoza

Daniel Escribano Pardo

Médico de familia del Centro de Salud Oliver, Zaragoza

### RESUMEN

Este artículo es una revisión de la bibliografía más reciente orientada hacia protocolos, algoritmos, guías clínicas y vías clínicas de la MAFLD.

Una propuesta interesante de algoritmo para el diagnóstico y tratamiento es del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Sociedad Catalana de Digestología<sup>1</sup>. El primer paso es identificar a los pacientes con riesgo, a los que se les realiza un cribado para la detección de la NAFLD, mediante el uso de FLI (*Fatty Liver Index*) y/o ecografía. En caso positivo, se continúa investigando la presencia de fibrosis, estratificando el riesgo en bajo y medio/alto. Según este, se realiza intervención (cambios de estilo de vida, control de las enfermedades asociadas) y reevaluación cada 2-3 años con analítica y marcadores de fibrosis, o, en el caso de riesgo moderado/alto, se recomienda proseguir con elastografía y posteriormente nos hacen unas recomendaciones para AP y hospital basadas en tratamiento de los factores de riesgo.

Se realiza un resumen de las guías de práctica clínica publicadas hasta la fecha con tablas de resumen de las principales recomendaciones.

**Palabras clave:** guías clínicas, esteatosis, NAFLD, MAFLD, recomendaciones.

Para la elaboración del presente capítulo se ha realizado una revisión de la bibliografía más reciente orientada hacia protocolos, algoritmos, guías clínicas y vía clínicas de la MAFLD (enfermedad hepática metabólica), dándose el mayor peso a las principales guías de sociedades nacionales e internacionales, y a los artículos publicados en revistas indexadas y de mayor impacto.

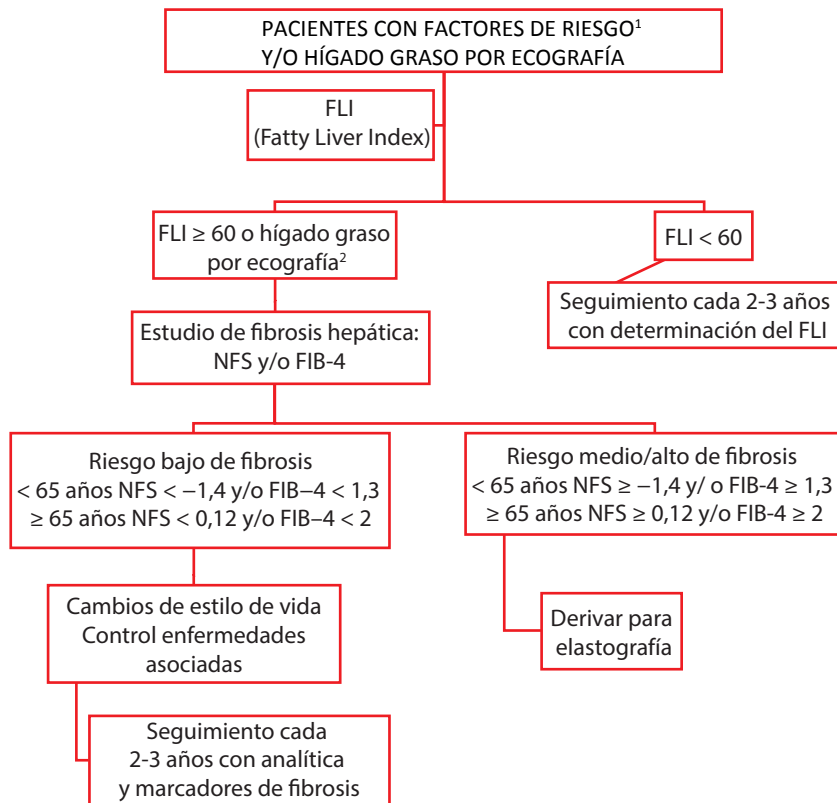
Una propuesta interesante de algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la MAFLD es la del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Sociedad Catalana de Digestología<sup>1</sup>. El primer paso del algoritmo es identificar a los pacientes con riesgo de MAFLD, a los que se les realiza a continuación un cribado para la detección de la NAFLD, mediante el uso de FLI (*Fatty Liver Index*) y/o ecografía. En caso de diagnóstico positivo, se continúa investigando la presencia de fibrosis, estratificando el riesgo en bajo y medio/alto. Según este, se realiza intervención (cambios de estilo de vida, control de las enfermedades asociadas) y reevaluación cada 2-3 años con analítica y marcadores de fibrosis, o, en el caso de riesgo

moderado/alto, se recomienda proseguir con la investigación, mediante elastografía (Figura 1).

A continuación, los autores de la guía conectan la atención del paciente con MAFLD en Atención Primaria con la Atención Hospitalaria. Para Atención Primaria, las recomendaciones son:

1. Informar al paciente y a sus familiares, empoderamiento del paciente.
2. Prescribir ejercicio físico y cambios de estilos de vida.
3. Ofrecer tratamiento no farmacológico para evitar la progresión de la enfermedad hepática.
4. Diagnosticar la presencia de factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia y HTA.
5. Tratamiento intensivo y optimizado de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, DM2, dislipemia y HTA. Si el paciente presenta obesidad grado III o con comorbilidades severas no controladas derivar a

Figura 1. Algoritmo para la detección y evaluación de MAFLD en Atención Primaria.



1: factores de riesgo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico (SM). 2: pacientes que presentan hígado graso en ecografía realizada por cualquier motivo. FIB-4: fibrosis 4 score; FLI: *Fatty Liver Index*; NFS: NAFLD fibrosis score.

Fuente: Adaptado de Caballería *et al.*<sup>1</sup>

la Unidad de Endocrinología específica para que valoren su inclusión en el programa de cirugía bariátrica y realizar el seguimiento del paciente en conjunto. Se debe valorar el riesgo metabólico y cardiovascular, e intervenir si hay riesgo moderado/alto, considerando derivación a las unidades correspondientes a aquellos pacientes en los que quedan agotados en el primer nivel las opciones diagnósticas y terapéuticas debido a restricciones del sistema (pruebas diagnósticas o tratamientos no autorizados en Atención Primaria).

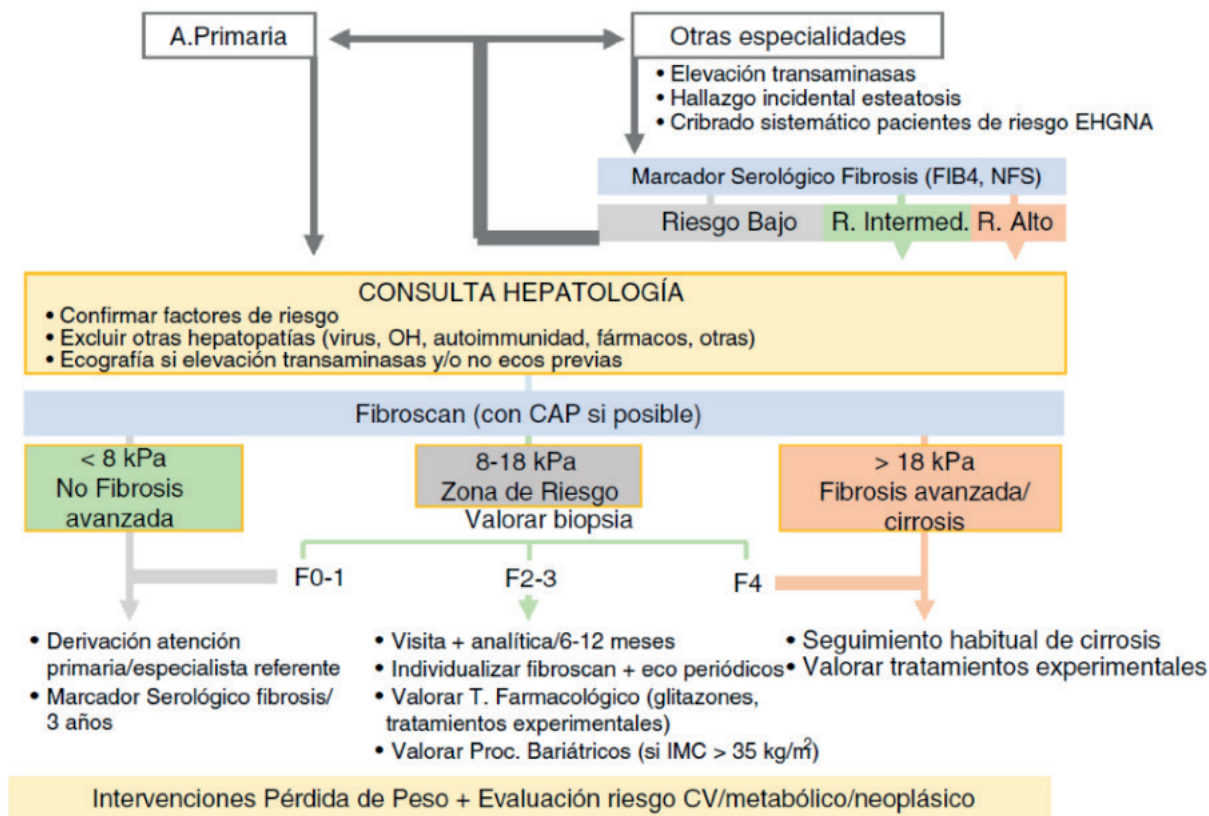
6. Cribado de cáncer extrahepático (individualizar).
7. Los autores insisten en la importancia del equipo multidisciplinar.
8. Seguimiento anual/bianual en el Centro de Salud (visita y analítica general).

9. Realizar cada tres años un test serológico para la estimación de la fibrosis y derivar a Hepatología si es necesario.

Los autores proponen un algoritmo de seguimiento del paciente con riesgo intermedio o alto de fibrosis (Figura 2).

En un trabajo realizado en Buenos Aires, Argentina y publicado en 2020<sup>2</sup> se evalúa la implementación de los algoritmos para la EnMet con fibrosis hepática en la práctica clínica. Se consideraron los siguientes puntos de corte para el FIB-4: riesgo indeterminado o alto  $\geq 1,3$  para pacientes entre 36 y 64 años y  $\geq 2$  para pacientes mayores de 64 años Para el score NAFLD de fibrosis el riesgo indeterminado o alto fue determinado como  $\geq 1,455$ . Los puntos de corte para el FIB-4 son los mismos que en la guía anterior<sup>1</sup>, pero los puntos de corte para el score NAFLD difieren de los publicados en Barcelona (para menores de 65 años: NFS (NAFLD)  $\geq -1,4$ ; para mayores de

Figura 2. Algoritmo para la detección y evaluación de MAFLD en Atención Hospitalaria.



CV: cardiovascular; FIB-4: Fibrosis 4 score; IMC: índice de masa corporal; NFS: NAFLD fibrosis score.

Fuente: Tomado de Caballería *et al.*<sup>1</sup>

65 años: NFS  $\geq 0,12$ ). Los autores coinciden en la idea de la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas (elastografía, biopsia) para catalogar a los pacientes de riesgo intermedio/alto de fibrosis, y los resultados del estudio demuestran que se están siguiendo los protocolos del momento solo en un 56 % (principalmente por falta de recursos).

En la mayoría de los países, la MAFLD es considerada una patología emergente en aumento. En una revisión de las guías y protocolos sobre MAFLD publicados entre el año 2005 y 2019<sup>3</sup>, los autores destacan los puntos en común y las discrepancias en los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de esta patología. Los autores han investigado las siguientes variables: factores de riesgo de la MAFLD, criterios de cribado y diagnóstico y los tratamientos conocidos con su nivel de recomendación.

Se han incluido siete grupos de guías y posicionamientos sobre la MAFLD (Tabla 1). Destacan tres guías basadas en revisiones sistemáticas: EASL (European Association for the Study of the Liver)<sup>4</sup>, NICE (National Institute for Health and Care Excellence)<sup>5</sup> y Asia-Pacific Working Party<sup>6,7</sup>. Solo

tres guías fueron basadas en la evidencia (sistema GRADE): EASL<sup>4</sup>, Asia-Pacific Working Party<sup>6,7</sup> y el Chinese National Consensus Workshop<sup>8</sup>.

Todos los grupos definen la población de riesgo excluyendo las otras causas de hepatitis (viral o por consumo excesivo de alcohol), definiendo la esteatosis hepática (EH) según el porcentaje de grasa hepática (mayor del 5 %), menos la NICE. Todos los grupos consideran el síndrome metabólico y la DM2 como factores de riesgo de la MAFLD. La obesidad está valorada como factor de riesgo por todos, excepto la NICE, que sin embargo considera el control del peso como un objetivo para las personas con obesidad. La resistencia a la insulina es considerada como factor de riesgo por la WGO (World Gastroenterology Organization), EASL y el Asia-Pacific Work Party.

Hay un consenso general sobre la falta de evidencia para el cribado en la población general, evitar en la medida de lo posible un método diagnóstico invasivo como la biopsia hepática y utilizar los índices serológicos en población de riesgo, para continuar con el árbol de decisiones (Tabla 2).

**Tabla 1.** Guías para el cribado, diagnóstico y tratamiento de la MAFLD en adultos, con sus principales características.

	Año de publicación	Región/país	Tipo	GRADE	Factores de riesgo	Diagnóstico
EASL	2016	Europa	Revisión sistemática	Sí	Sí (obesidad, SM, enzimas hepáticas)	Índices serológicos
NICE	2016	Inglaterra	Revisión sistemática	No	Sí (obesidad, DM2)	Ecografía
Asia-Pacific	2018	Asia-Pacífico	Revisión sistemática y consenso de expertos	Sí	Sí (obesidad, DM2)	Ecografía, elastografía
AISF	2017	Italia	Revisión simple	No	No consta	-
AASLD	2018	EE.UU.	Revisión simple y consenso de expertos	No	No	-
CSH	2019	China	Consenso de expertos	Sí	Sí (factores de riesgo)	Ecografía e índices serológicos
WGO	2014	Mundial	Consenso de expertos	No	Sí (factores de riesgo)	Ecografía e índices serológicos

AISF: Italian Association for the study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; CSH: Chinese Society of Hepatology; WGO: World Gastroenterology Organization.

Fuente: Adaptado de Schattenberg<sup>3</sup>.

**Tabla 2.** Comparativa entre los factores de riesgo para MAFLD considerados por todas las guías evaluadas.

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD	CSH	WGO
Región/país	Europa	Inglaterra/Gales	Asia-Pacífico	Italia	EE.UU.	China	Mundial
DM2	Verde	Verde		Verde	Verde		Verde
SM	Verde	Verde		Verde	Verde		Verde
Obesidad	Verde		Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Resistencia a la insulina	Amarillo		Amarillo				Amarillo
Sobrealimentación			Rojo				
SAHS					Rojo	Rojo	
Dislipemia					Rojo		Rojo
SOP					Rojo	Rojo	
Hipopituitarismo					Rojo	Rojo	
HTA							Rojo
Etnia				Rojo			Rojo
Edad	Rojo			Rojo			
Aumento de peso			Rojo	Rojo			

Verde: presentes en al menos cuatro guías; amarillo: presentes en al menos tres guías; rojo: presente en dos guías o menos.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; SM: síndrome metabólico; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SOP: Síndrome del ovario poliquístico; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: Adaptado de Schattenberg<sup>3</sup>.

Los índices serológicos más empleados son: FLI (Fatty liver index), HSI (Hepatic esteatosis index), NAFLD-LFS (Liver fat score), NAFLD-HFS (NAFLD-hepatic fibrosis score) y el FIB-4 (Fibrosis-4).

En cuanto a la determinación de la gravedad de la MAFLD, la WGO recomienda, además de los marcadores serológicos, criterios antropométricos (peso, talla, IMC, circunferencia abdominal), tensión arterial y ecografía. La guía italiana (AISF) y la ASLD incluyen, además de los índices serológicos, la elastografía mediante FibroScan, pruebas recomendadas, por otro lado, por las otras guías, después del cribado serológico.

Las recomendaciones para realizar seguimiento en estos pacientes están bien definidas en las guías, salvo en la WGO, AASLD y el grupo Asia-Pacífico. EASD recomienda seguimiento por parte del nivel secundario (especialista en hepatología), y repetir la biopsia hepática a los cinco años para aquellos pacientes con riesgo alto de fibrosis. La guía NICE y la italiana recomiendan repetir en pacientes de riesgo los índices serológicos a los tres y dos años respectivamente, aumentando la frecuencia de las visitas a los seis meses si la cirrosis está presente.

Los criterios para el cribado del hepatocarcinoma son diferentes; mientras los grupos de EE.UU., Asia-Pacífico y China recomiendan cribado para los pacientes con cirrosis, en las demás guías los criterios no están definidos o son ausentes.

Todas las guías recomiendan cambios de estilo de vida, incluyendo la alimentación saludable y la prescripción del ejercicio físico. La pérdida ponderal se establece en la mayoría de las guías en un 5-10 %. La AASLD recomienda la pérdida de peso según gravedad: 5-7 % para la esteatosis hepática y 7-10 % para la esteatohepatitis (NASH). En cuanto a la reducción de la ingesta, los grupos de EE.UU. y China recomiendan disminuir un déficit de ingesta diaria de entre 500 y 1.000 kcal, mientras el grupo de Italia limita la ingesta diaria a 1.200-1.600 kcal y la WGO recomienda reducir en un 25 % la cantidad diaria de calorías.

A pesar de la falta de evidencia para el tratamiento farmacológico de la MAFLD, en todas las guías encontramos recomendaciones, en el caso de la NASH y de la fibrosis o con alto riesgo de progresión de la enfermedad (Tabla 3).

La literatura científica es generosa en cuanto a información rigurosa sobre la MAFLD, aunque de momento el único tratamiento con eficacia demostrada son los cambios de estilo de vida. Los tratamientos farmacológicos carecen de evidencia científica, pero se encuentran en las guías de práctica clínica, con sus respectivas recomendaciones de uso (fuera de ficha técnica). A pesar del gran número de publicaciones, la implementación en la práctica clínica se está retrasando, posiblemente por motivos dependientes del paciente (poca o nula conciencia

Tabla 3. Opciones terapéuticas farmacológicas y su evidencia.

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD	CSH	WGO
Metformina	X	X	X	-	X	V*	X
Pioglitazona	V	V	X	X*	V	V*	X
Estatinas	V*	V*	V*	V*	V*	V*	V
Ar-GLP1	X*	X	X	X*	X		
Vitamina E	X	V	X	X	V	X*	X*
PUFA	X	X	X	-	X	-	-
Pentoxifilina	X	-	X	-	-	X*	X*
UDCA	X	X	-	-	X	-	-
Fosfatidil-colina	-	-	-	-	-	-	X*
Acido obeticoólico	X	-	X**	X**	X	-	-
Silimarina	-	-	X*	-	-	X*	-
Omega-3	-	X	X	-	-	V*	X

X: fármacos con evidencia insuficiente o que no han demostrado beneficio; V: podrían ser beneficiosos para algunos grupos de pacientes; V\*: seguros, pero no han demostrado beneficio; X\*: evidencia insuficiente, potencialmente beneficiosos; X\*\*: sin ensayos. Color verde: recomendado (fuera de ficha técnica); amarillo: posible beneficio (no demostrado); rojo: no recomendado; blanco: sin datos.

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AUDC: ácido ursodesoxicólico.

Fuente: Traducido de Schattenberg<sup>3</sup>.

de la enfermedad, falta de adherencia a las medidas pautadas de cambio de estilo de vida) y por causas determinadas por los mismos profesionales (infradiagnóstico, limitación de opciones terapéuticas). En estadios avanzados de la enfermedad

(cirrosis hepática o hepatocarcinoma), las opciones terapéuticas (cirugía bariátrica y el trasplante de hígado) no están lo suficientemente representadas en las publicaciones y se echan en falta estudios prospectivos para evaluar su efectividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caballería L, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169-177. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>
2. Marciano S, Dirchwolf M, Torres MC, et al. Evaluación de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico: adherencia a los algoritmos propuestos y barreras para cumplir con ellos. *Revista de Gastroenterología de México* 87 (2022) 4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.006>
3. Schattenberg JM, Anstee QM, Caussy C, Bugianesi E, Popovic B. Differences between current clinical guidelines for screening, diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and real-world practice: a targeted literature review, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2021(15):11, 1253-1266, doi: 10.1080/17474124.2021.1974295.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1121-40. doi: 10.1007/s00125-016-3902-y.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management (NG49). 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
6. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (1):70-85.
7. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (1):86-98-
8. Fan JG, Wei L, Zhuang H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis*. 2019;20(4):163-173.