

Resumen ejecutivo de la Guía de práctica clínica multidisciplinar de manejo de la esteatosis hepática metabólica

Executive summary of the Multidisciplinary Clinical Practice Guideline on the Management of Metabolic Hepatic Steatosis

Mar Noguerol Álvarez^a, Juan José Mascort Roca^b, Ricard Carrillo Muñoz^b, Juan Manuel Mendive Arbeloa^c y Antonio Guardiola Arévalo^d

^a Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Cuzco. Fuenlabrada. Madrid (España). Grupo de Trabajo de Patología Digestiva y Hepática de la semFYC

^b Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Florida Sud. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España). Grupo de Trabajo de Patología Digestiva y Hepática de la semFYC

^c Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona (España). Grupo de Trabajo de Patología Digestiva y Hepática de la semFYC

^d Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Aparato Digestivo. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España). Grupo de Trabajo de Patología Digestiva y Hepática de la semFYC

CORREO ELECTRÓNICO:

Mar Noguerol Álvarez.
marnoguerol@gmail.com

RESUMEN

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es una entidad clínica heterogénea, multisistémica y de evolución variable, que representa actualmente una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Esta guía de práctica clínica busca dar respuesta a retos relevantes de la enfermedad, dada su complejidad diagnóstica y terapéutica. Con este fin, se emitieron recomendaciones basadas en el método Delphi, con participación de profesionales de diferentes especialidades médicas.

El grado de acuerdo fue especialmente elevado en las recomendaciones sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como factor de riesgo. Se resalta el papel de las pruebas no invasivas séricas (FIB-4, NFS, HFS) en la exclusión de fibrosis significativa en pacientes con sospecha clínica de EHmet. Para un adecuado diagnóstico y estratificación del riesgo, se recomienda la combinación secuencial de índices no invasivos séricos con elastografía transitoria por vibración controlada (VCTE) mediante FibroScan®.

Se destaca la relevancia de la prevención y su influencia positiva en la calidad de vida y la supervivencia. Existe acuerdo en la utilidad de la dieta mediterránea y la práctica regular de ejercicio físico para mejorar la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis, así como en la evidencia favorable sobre el empleo de resmetirom y semaglutida en la regresión de la fibrosis.

Finalmente, se insiste en la importancia del abordaje multidisciplinar de la EHmet y en priorizar la implantación de protocolos coordinados de derivación entre niveles asistenciales en cada área sanitaria, y la optimización de las derivaciones a hepatología/digestivo, endocrinología o medicina interna.

Palabras clave: esteatosis hepática metabólica; fibrosis hepática; guía multidisciplinar.

ABSTRACT

Metabolic hepatic steatosis (MASLD) is a heterogeneous, multisystemic clinical entity with variable clinical course, which currently represents one of the main causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This clinical practice guideline addresses key challenges posed by the disease, given its diagnostic and therapeutic complexity. A multi-disciplinary panel issued recommendations using the Delphi method.

The degree of agreement was particularly high in the recommendations on type 2 diabetes as a risk factor. The authors highlight the role of non-invasive serum tests (FIB-4, NFS, HFS) in ruling out significant fibrosis in patients with clinically suspected MASLD. For proper diagnosis and risk stratification, the sequential combination of non-invasive serum indices with controlled vibration transient elastography (VCTE) using FibroScan® is recommended.

The guideline emphasises the importance of prevention and its positive impact on quality of life and survival. Panels agreed on the usefulness of the Mediterranean diet and regular physical exercise to improve steatosis, steato-



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

hepatitis and fibrosis, as well as favourable evidence on the use of resmetirom and semaglutide in fibrosis regression.

The guideline emphasises a multidisciplinary approach to MASLD and on prioritizing the implementation of coordinated referral protocols between levels of care in each healthcare area, as well as optimizing referrals to hepatology/gastroenterology, endocrinology or internal medicine.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); liver fibrosis; multidisciplinary guideline.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), anteriormente denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), es la enfermedad hepática esteatósica (SLD) en presencia de uno o más factores de riesgo cardiometabólico y ausencia de consumo nocivo de alcohol.

La MASLD/EHmet se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más frecuente, y es probable que su prevalencia siga aumentando. La presencia de MASLD está estrechamente relacionada con la DM2, la obesidad y otros factores de riesgo cardiometabólico. La MASLD se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares, enfermedad renal crónica, neoplasias malignas hepáticas y extrahepáticas, y complicaciones hepáticas como insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular¹.

Esta guía de práctica clínica pretende dar respuesta a los principales desafíos que presenta la enfermedad: su enorme carga y su complejidad, así como su dinamismo y heterogeneidad. Por ello, es necesario desarrollar herramientas no invasivas para el manejo diagnóstico y la estratificación del riesgo, y al mismo tiempo crear equipos multidisciplinarios que permitan abordar la enfermedad en su totalidad.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

La MASLD se define como un exceso de almacenamiento de triglicéridos en el hígado en presencia de al menos un factor de riesgo cardiometabólico. El término MASLD comprende diferentes afecciones, incluida la esteatosis hepática aislada (hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica, MASL), la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), así como la fibrosis y la cirrosis.

Actualmente, el nombre aceptado por consenso en castellano equivalente a MASLD es esteatosis hepática metabólica (EHmet).

Además de la MASLD, la SLD también incluye la MASLD con ingesta moderada (aumentada) de alcohol (MetALD), la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD), etiologías específicas de SLD (por ejemplo, enfermedades monogénicas inducidas por fármacos) y la SLD criptogénica¹. El flujo diagnóstico definido en la guía de las sociedades europeas de hígado, obesidad y diabetes de pacientes con SLD y MASLD, en que se basa esta guía, se puede ver en la [figura 1](#).

La EHmet es una enfermedad multisistémica: en pacientes que han desarrollado una enfermedad hepática significativa, y particularmente en aquellos con cirrosis hepática, la mortalidad se encuentra relacionada con la enfermedad hepática. Pero en el resto de los pacientes diagnosticados con EHmet la mortalidad se relaciona con eventos cardiovasculares y cáncer, tanto hepático como extrahepático².

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Se estima que entre el 17 y el 46% de las personas adultas europeas sufren EHmet, con un promedio del 25-30%. Afecta a personas de todas las edades, incluidos los niños³. Esta condición se encuentra directamente relacionada con la ingesta calórica, la falta de actividad física y la obesidad. La prevalencia en pacientes con DM2 es del 70%; con obesidad grado III alcanza el 90%; en pacientes con obesidad grado II es del 60-70%, y en personas con hipertensión arterial o hiperlipemia es del 50-60%. Aumenta con la edad, y se ha señalado su asociación con factores genéticos, epigenéticos y ambientales que pueden generar una predisposición al desarrollo de EHmet, como lo son ciertos polimorfismos en genes que regulan el contenido lipídico de los adipocitos (PNPLA3 I148M, TM6SF2), los cuales promoverían el daño hepático⁴.

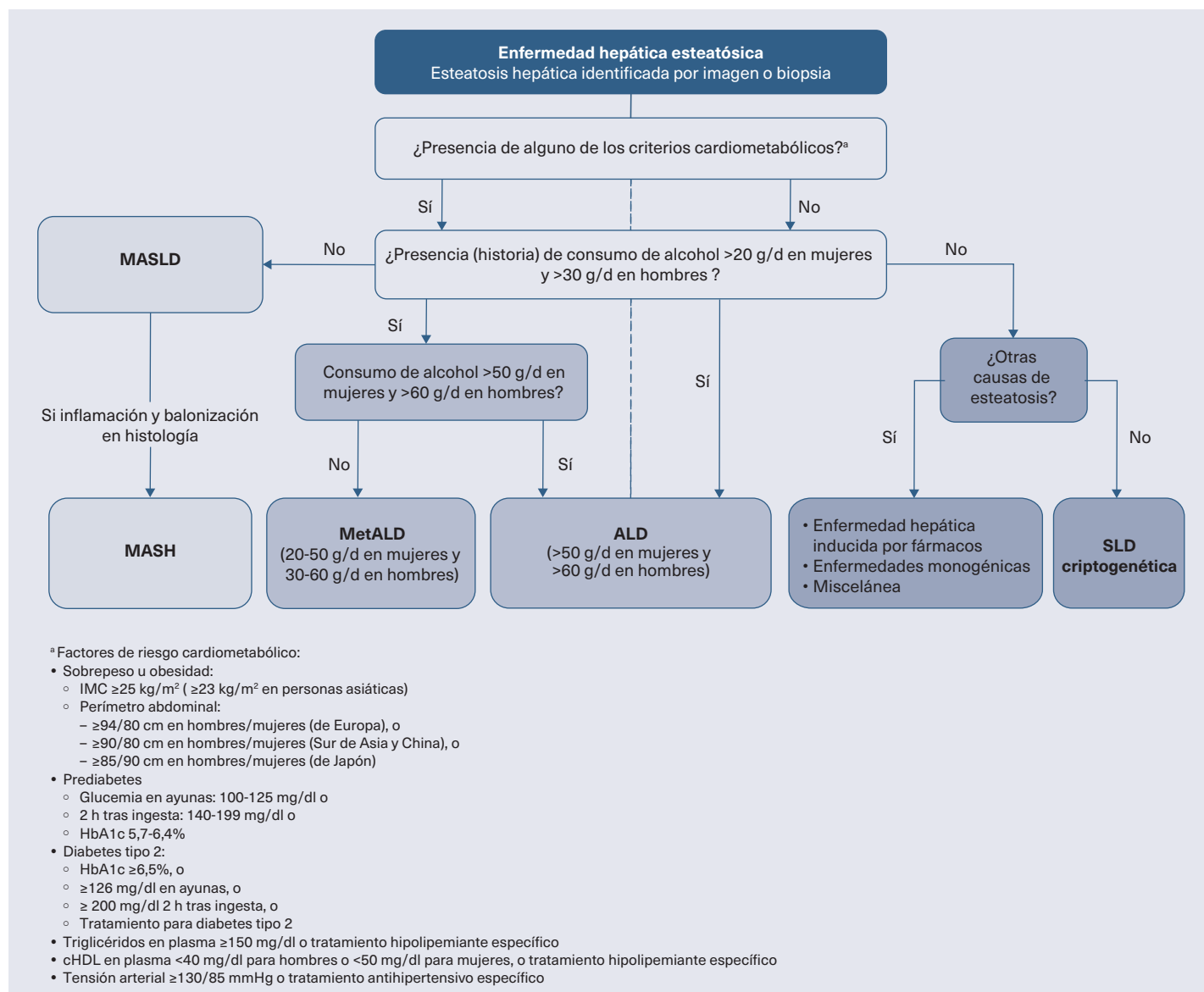
La EHmet es un importante problema de salud pública en todo el mundo, y también en España, donde se estima que afecta al 25% de la población⁵; de hecho, los expertos participantes en este consenso afirman en su mayoría que la EHmet es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en países industrializados.

La importancia de evaluar el grado de fibrosis radica en su papel demostrado como variable con un mayor impacto en la progresión de la lesión, el desarrollo de complicaciones y en la mortalidad a largo plazo. Se entiende por fibrosis significativa aquella igual o superior a F2 en la biopsia hepática y/o igual o superior a 8 kilopascals (kPa) en la VCTE (Fibroscan®). Actualmente se recomienda la detección temprana de EHmet en pacientes de riesgo, y más concretamente en aquellos con riesgo de desarrollar esteatohepatitis y/o fibrosis, independientemente del nivel de transaminasas. El algoritmo de evaluación no invasiva de fibrosis propuesto por la guía europea de las sociedades de hígado, obesidad y diabetes¹, en que se basa esta guía, puede verse en la [figura 2](#).

Aunque no se conoce con exactitud la prevalencia de fibrosis en la población general, un estudio muy reciente que combina datos de un gran conjunto poblacional y una cohorte de pacientes diagnosticados de EHmet mediante biopsia hepática estima que la prevalencia estimada de EHmet con fibrosis significativa y cirrosis en la población adulta española es del 2,03% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,29-5,98) y del 0,70% (IC 95%: 0,10-4,95) respectivamente⁶.

Las tasas de progresión de la fibrosis y de descompensación hepática varían según la gravedad basal de la enfermedad, así como por determinantes genéticos, ambientales, individuales y por las comorbilidades asociadas⁷. El sexo masculino, la obesidad central, la presencia de DM2, los niveles elevados de triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo y el cociente aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) elevado

Figura 1. Diagrama de flujo para la enfermedad hepática esteatósica y sus subcategorías



ALD: enfermedad hepática relacionada con el alcohol; MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; MetALD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica con consumo aumentado de alcohol; SLD: enfermedad hepática esteatósica.

se asocian de forma independiente a una mayor rigidez hepática. El consumo moderado de alcohol se relaciona de forma independiente con la fibrosis significativa y la esteatohepatitis en riesgo de progresión⁸.

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA EHmet

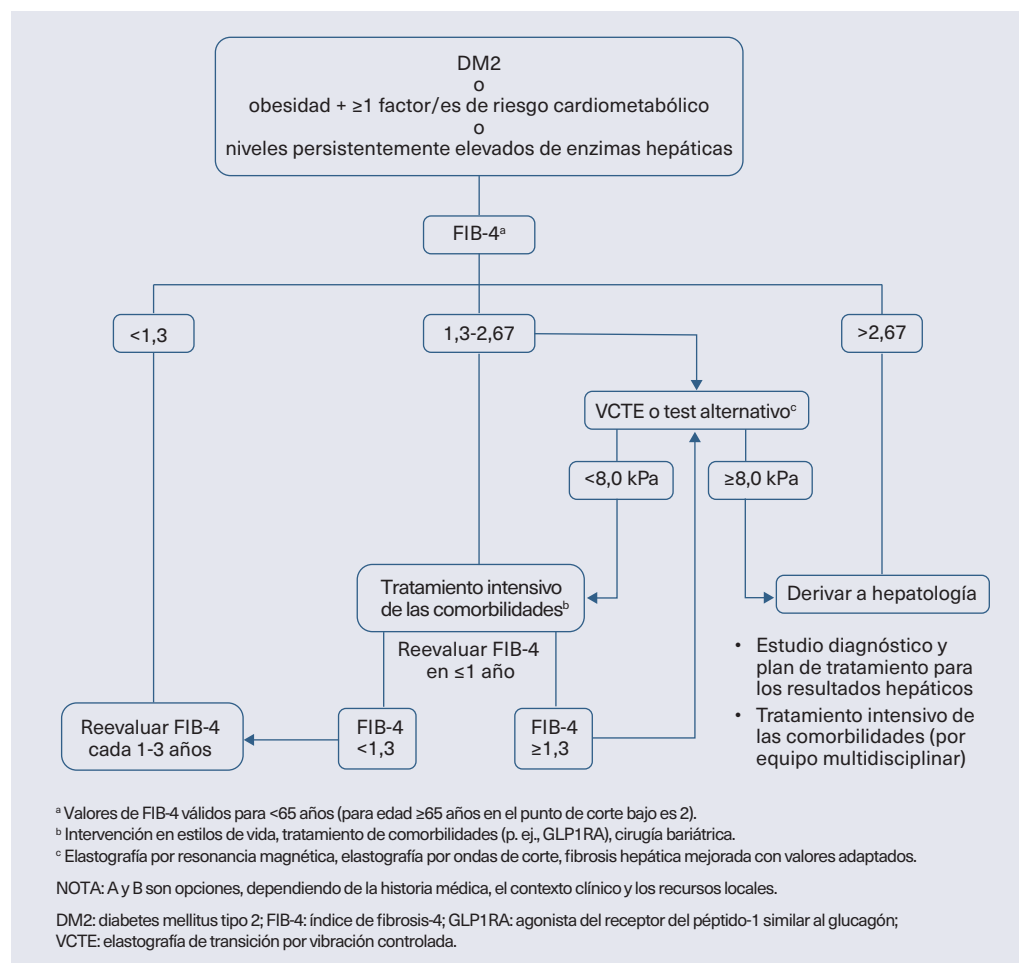
La ecografía abdominal constituye la prueba de imagen de primera elección para la detección de la EHmet, debido a su amplia disponibilidad, bajo coste y perfil de seguridad. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico se ve limitado por la baja sensibilidad para la detección de esteatosis leve ($< 30\%$) y por la reducción de la calidad de la ventana acústica en pacientes con obesidad. Además, la ecografía no permite diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis. A pesar de estas limitaciones, forma parte imprescindible de la evaluación inicial de todo paciente con sospecha de enfermedad hepática. Su especificidad es elevada ($> 90\%$) cuando se

identifican signos de hipertensión portal (circulación colateral intraabdominal, esplenomegalia) y/o nodularidad de la superficie hepática, incluso en pacientes compensados¹.

Se han desarrollado múltiples índices serológicos para estimar la probabilidad de esteatosis hepática. Entre los más utilizados y validados se encuentran el Fatty Liver Index (FLI) y el Hepatic Steatosis Index (HSI), considerados útiles para la detección de esteatosis por más del 90% de los expertos en consenso. Asimismo, el parámetro de atenuación controlada (CAP, por sus siglas en inglés), integrado en el dispositivo FibroScan®, permite detectar esteatosis con alta fiabilidad cuando los valores superan los 258-262 dB/m¹.

Pese a los avances en esta área, la detección no invasiva de la esteatohepatitis metabólica continúa siendo una necesidad clínica no resuelta. Los marcadores séricos más estudiados (citoqueratina 18 fragmentada [CK18-F], factor de crecimiento de fibroblastos 21 [FGF21] y adiponectina) han mostrado una precisión diagnóstica

Figura 2. Evaluación no invasiva de fibrosis en pacientes con factores de riesgo o hallazgo de esteatosis



limitada. En este contexto, los estudios basados en metabolómica han permitido el desarrollo del OWL Liver Test, validado por un grupo español, que diferencia con buena sensibilidad y especificidad entre esteatosis simple y esteatohepatitis⁹. Sin embargo, la biopsia hepática sigue siendo el método de referencia para confirmar el diagnóstico de esteatohepatitis.

La fibrosis hepática representa un factor independiente de pronóstico, asociado tanto a la progresión de la enfermedad hepática como a un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad global¹⁰. Su detección puede realizarse mediante marcadores séricos indirectos (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score [NFS], Hepamet Fibrosis Score [HFS]) o directos patentados, como el Enhanced Liver Fibrosis (ELF).

Además, diversas técnicas de imagen basadas en elastografía, como la VCTE (FibroScan®), permiten evaluar simultáneamente la esteatosis y la fibrosis hepática. La VCTE ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico en la identificación de fibrosis avanzada o cirrosis, así como una eficiencia económica significativa en Atención Primaria¹¹.

Finalmente, varios autores proponen estrategias combinadas que integran marcadores séricos y VCTE de forma secuencial. Este enfoque reduce las zonas de incertidumbre diagnóstica y mantiene una adecuada sensibilidad y especificidad, consenso en el que coincide casi el 97% de los expertos consultados¹².

COMPLICACIONES

La EHmet se asocia a un riesgo elevado de progresión hacia fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), así como a un incremento de la mortalidad cardiovascular y global. Estas complicaciones representan un importante argumento clínico y de salud pública que justifica el cribado sistemático y la intervención terapéutica precoz.

Entre las principales complicaciones se destacan:

- Progresión a fibrosis y cirrosis hepática, con riesgo de descompensación clínica (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática) o necesidad de trasplante.
- Desarrollo de CHC, incluso en pacientes no cirróticos.
- Aumento del riesgo cardiovascular, debido a la estrecha relación entre EHmet, DM2, dislipemia y síndrome metabólico.
- Mayor incidencia de neoplasias extrahepáticas.

Los pacientes con EHmet tienen mayor mortalidad en comparación con el resto de la población. La mortalidad en pacientes con EHmet está asociada al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, complicaciones de la cirrosis hepática y de tumores¹³.

La prevalencia e incidencia del CHC está aumentando mundialmente en relación directa con el incremento de la prevalencia e incidencia de EHmet. Aunque la cirrosis hepática es el principal factor relacionado con el desarrollo de CHC, el riesgo de CHC está aumentado en pacientes con EHmet sin cirrosis¹⁴.

La EHmet se ha asociado con un riesgo entre 1,5 y dos veces mayor de desarrollar cánceres gastrointestinales (esófago, estómago, páncreas o cáncer colorrectal), así como con un riesgo aproximadamente de 1,2 a 1,5 veces mayor de desarrollar cánceres de pulmón, mama, ginecológicos o del sistema urinario¹⁵.

MANEJO

Atención Primaria es el nivel asistencial que va a atender a la mayoría de pacientes con EHmet, y que puede seleccionar a las y los pacientes con EHmet de riesgo que también deben recibir atención de otros especialistas. En todo paciente con EHmet se recomienda una historia clínica detallada para descartar comorbilidades, así como otras causas de enfermedad hepática crónica.

Las técnicas disponibles en este nivel asistencial han de ser capaces de diagnosticar esteatosis hepática y estratificar el riesgo de fibrosis. Para el diagnóstico se debería contar con la ecografía hepática y con los métodos no invasivos para la detección precoz de fibrosis hepática de primera línea, como FIB-4, NFS, HFS. Unos resultados sugerentes de fibrosis hepática significativa deberían confirmarse mediante la medición de la rigidez hepática (VCTE) o a través de un análisis bioquímico patentado como el ELF.

Se aconseja el acceso universal de las y los médicos de Atención Primaria a las calculadoras de esteatosis y de fibrosis, la ecografía abdominal, la determinación directa de los índices de fibrosis en los laboratorios y la elastografía de transición para estratificar el riesgo de EHmet con fibrosis.

El Fibroscan® debería estar disponible en los centros de salud de Atención Primaria y/o en otras unidades asistenciales que atienden pacientes de alto riesgo, idea que ratifican la mayoría de los expertos. Los métodos de confirmación, como la biopsia hepática, los métodos basados en resonancia magnética o en técnicas ómicas quedarán reservados para la atención en unidades de digestivo-hepatología.

Se recomienda derivar a hepatología a las y los pacientes con valores de fibrosis significativa en la elastografía de transición ≥ 8 kPa (o ELF $>9,8$) para descartar fibrosis avanzada.

Está indicada la evaluación periódica de la progresión a fibrosis significativa y cirrosis. En pacientes con EHmet sin fibrosis o con fibrosis leve ($<F2$) se aconseja evaluación cada 3 años con métodos no invasivos de índices de fibrosis (FIB-4, NFS, HFS).

En pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$), está indicado hacer evaluaciones anuales.

En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) se aconseja hacer cada 6 meses una ecografía hepatoporal para detección precoz de CHC y del desarrollo de hipertensión portal.

Asimismo, se debe evaluar anualmente el riesgo cardiovascular en todos los pacientes con EHmet, y en aquellos con fibrosis avanzada con una periodicidad semestral.

Se debe promover la participación de los pacientes con EHmet en todos los programas de detección precoz de cáncer o de cribado poblacional disponibles.

TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos en el manejo de la EHmet se centran en mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente mediante la prevención de la progresión hacia cirrosis y el CHC, así como de eventos cardiovasculares y neoplasias extrahepáticas¹. La regresión de la fibrosis se asocia a un mejor pronóstico y constituye el principal objetivo terapéutico. Cuando esta regresión no sea alcanzable, el tratamiento debe orientarse a una estrategia de mantenimiento a largo plazo, con el fin de evitar la progresión a cirrosis, descompensación hepática o desarrollo de CHC, recomendación apoyada por el 99% de especialistas.

El pilar inicial del tratamiento son las modificaciones estructuradas del estilo de vida, que incluyen la adopción de una dieta mediterránea y la realización regular de ejercicio físico. Ensayos clínicos aleatorizados con confirmación histológica han demostrado que una pérdida de peso superior al 10% del peso corporal basal se asocia con remisión de la esteatosis hepática en más del 90% de pacientes.

En cuanto a la composición de la dieta, medidas conducentes a reducir tanto la lipogénesis *de novo* como el porcentaje de triglicéridos intrahepáticos, se centran en la disminución del contenido de grasas saturadas, ácidos grasos trans e hidratos de carbono de absorción rápida, y se recomienda limitar el consumo de productos ultraprocesados, bebidas azucaradas y alcohol; considerando la dieta mediterránea como el patrón nutricional más adecuado.

El ejercicio físico, en combinación con la dieta hipocalórica, se considera la estrategia más eficaz para la mejoría de la esteatosis y la remisión de la esteatohepatitis. La regularidad y la intensidad del ejercicio son los factores determinantes, sin diferencias significativas entre ejercicio aeróbico y de resistencia. Una actividad moderada de 30 a 60 minutos, al menos tres veces por semana, se asocia a beneficios clínicos demostrados¹⁶.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda priorizar aquellos fármacos que aporten beneficios a nivel hepático y cardiovascular, dada la relevancia de ambas dimensiones en la morbi-mortalidad del paciente con EHmet. En este sentido:

- Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se recomiendan en pacientes con diabetes mellitus y EHmet por sus efectos favorables sobre el metabolismo glucídico, el peso corporal y la esteatosis, y por su beneficio cardiovascular.
- La pioglitazona puede considerarse en pacientes diabéticos sin cirrosis, insuficiencia cardíaca ni obesidad grado 2 o superior.

- El uso de estatinas está indicado en el manejo de la dislipemia asociada, con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular.
- Se recomienda, cuando estén disponibles, el empleo de fármacos que promueven la regresión de la fibrosis, como resmetirom y semaglutida.

Los resultados recientes de un ensayo clínico fase 3 con resmetirom en pacientes con esteatohepatitis no cirrótica (predominantemente F2-F3), de 1 año de duración, han motivado su aprobación por la FDA y, recientemente, por la Agencia Europea de Medicamentos. En dicho estudio, la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis se observó en el 25,9% de pacientes tratados con 80 mg y en el 29,9% con 100 mg, frente al 9,7% del grupo placebo ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). Asimismo, la mejoría de la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento en la escala histológica de actividad de la EHmet se consiguió en el 24,2% y 25,9% de los pacientes tratados con 80 y 100 mg de resmetirom, respectivamente, frente al 14,2% del placebo ($p < 0,001$)¹⁷.

En lo relativo a la semaglutida, a dosis de 2,4 mg/semana, se ha demostrado superioridad frente a placebo en la regresión de la fibrosis (37% versus 22%) y resolución de la esteatohepatitis (63% versus 34%); $p < 0,001$ en ambas comparaciones a través del estudio ESSENCE¹⁸.

MANEJO MULTIDISCIPLINAR

Dada la elevada prevalencia de la EHmet, la Atención Primaria desempeña un papel central en su detección, manejo y seguimiento. Es esencial garantizar el acceso universal a las principales herramientas diagnósticas y pronósticas dentro de este nivel asistencial. La creciente relevancia del diagnóstico precoz y de la identificación de poblaciones con mayor riesgo de progresión o complicaciones ha impulsado el desarrollo de estrategias de manejo multidisciplinar, enfoque respaldado por el 97,5% de los expertos consultados.

La EHmet suele cursar de forma asintomática o con manifestaciones inespecíficas, siendo frecuente el hallazgo incidental en pruebas de imagen. En la valoración clínica inicial, se recomienda recoger de forma sistemática los factores de riesgo metabólicos y hepáticos, los antecedentes familiares y personales de enfermedades asociadas, el consumo de alcohol y fármacos, y el riesgo de exposición a virus hepatotropos. La exploración física debe incluir la medición de la tensión arterial, peso, talla, perímetro abdominal e índice de masa corporal, así como la búsqueda de signos de hepatopatía avanzada.

Corresponde también a la Atención Primaria el cribado de otras causas de enfermedad hepática crónica, la prevención de hepatopatías transmisibles, el fomento de hábitos saludables y el control estricto de los factores de riesgo cardiometabólico. Se recomienda que en Atención Primaria se haga la valoración inicial del riesgo cardiometabólico y de neoplasias extrahepáticas, y se complete la vacunación contra hepatitis A y B en no inmunizados.

Para descartar fibrosis significativa se aconseja la aplicación de test séricos indirectos, junto con la medición de la rigidez hepática por elastografía de transición o de test patentados.

Los puntos de corte para descartar fibrosis significativa (F2) en cada test son:

- Test indirectos: FIB-4 $< 1,3$ [< 2 en ≥ 65 años], NFS $< -1,455$ o HFS $< 0,12$.
- Rigidez hepática por elastografía de transición < 8 kPa.
- Test patentados: ELF $< 9,8$.

En cuanto a la corrección por edad del punto de corte para descartar fibrosis significativa con el FIB-4, existen nuevos estudios que insisten en su importancia por el pobre rendimiento de dicho score en población mayor¹⁹, por lo que se considera la introducción de ambos valores en la práctica clínica en Atención Primaria.

Frente a un resultado positivo en un test bioquímico no invasivo, se aconseja confirmar mediante elastografía de transición y/o un test patentado antes de derivar al paciente para valoración especializada²⁰.

Un estudio español reciente entre Atención Primaria y hospitalaria, aplicando en la práctica clínica un algoritmo de derivación de pacientes e incorporando la realización de la elastografía de transición en Atención Primaria (con la secuencia y puntos de corte para derivación: FIB4 $\geq 1,3$ y rigidez hepática ≥ 8 kPa) ha demostrado mejorar la estratificación de pacientes en riesgo y la disminución del porcentaje de pacientes que se derivarían aplicando solo el FIB-4²¹.

En relación con la derivación a otros especialistas, los pacientes con EHmet podrían ser derivados según disponibilidad y circuito local, tanto desde hepatología como desde AP, hacia endocrinología o medicina interna cuando se trata de pacientes con DM2 y mal control metabólico, DM2 con obesidad o complicaciones agudas o crónicas severas, hipertensión arterial resistente, apnea obstructiva del sueño grave, dislipemia severa u obesidad sin diabetes.

Los y las pacientes con fibrosis significativa o avanzada deben ser remitidos al hepatólogo para valoración diagnóstica, seguimiento específico e inclusión, si procede, en tratamiento farmacológico.

El seguimiento clínico ha de mantener un enfoque conjunto y coordinado entre los distintos niveles asistenciales, adaptado al grado de enfermedad y sus comorbilidades. En pacientes sin fibrosis avanzada, el control puede realizarse en Atención Primaria, mientras que aquellos con fibrosis avanzada o comorbilidades metabólicas de difícil manejo requieren seguimiento compartido o en servicios especializados. El recálculo de índices de fibrosis (FIB-4, HFS o NFS) se recomienda cada 2-3 años en pacientes sin fibrosis significativa. En los casos de fibrosis significativa, el seguimiento debe ser anual; y en cirrosis hepática, semestral, con vigilancia de la progresión de hipertensión portal y detección de hepatocarcinoma.

La alta prevalencia y las graves complicaciones de la EHmet requieren una coordinación efectiva en la atención a los y las pacientes, en el marco de un equipo multidisciplinar cuyo equipo fundamental mínimo se recomienda que esté integrado por profesionales de Atención Primaria (medicina y enfermería), medicina interna, endocrinología y digestivo o hepatología. En función de las necesi-

dades, los recursos disponibles y la organización, existen profesionales de otras especialidades que pueden formar parte de estos equipos, en los que se recomienda que estén explicitadas las funciones de cada uno de ellos e identificado el responsable clínico de referencia del paciente. El objetivo es optimizar el seguimiento integral del paciente y minimizar la aparición de complicaciones a largo plazo.

El resumen gráfico del desarrollo de la guía se expone en la **figura 3**, y las recomendaciones de mayor interés para Atención Primaria, en la **tabla 1**.

CONSIDERACIONES

Este artículo es un resumen ejecutivo de la «Guía de práctica clínica multidisciplinar de manejo de la esteatosis hepática metabólica», publicada en *Gastroenterología y Hepatología*:

Romero-Gómez M, Escalada J, Noguerol M, Pérez A, Carretero J, Crespo J, et al. Multidisciplinary clinical practice guideline on the

management of metabolic hepatic steatosis. *Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2025;48(8):502442. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2025.502442. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40221023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40221023/>

CONFLICTO DE INTERESES

Mar Noguerol Álvarez declara haber realizado consultorías para Zambon y Boehringer.

Juan José Mascort Roca declara no tener conflictos de intereses.

Ricard Carrillo Muñoz declara no tener conflictos de intereses.

Juan Manuel Mendive Arbeloa declara haber participado en actividades formativas financiadas por Novo Nordisk y Boehringer Ingelheim.

Antonio Guardiola Arévalo declara no tener conflicto de intereses en relación con el contenido de la publicación.

Figura 3. Resumen gráfico del desarrollo de la guía

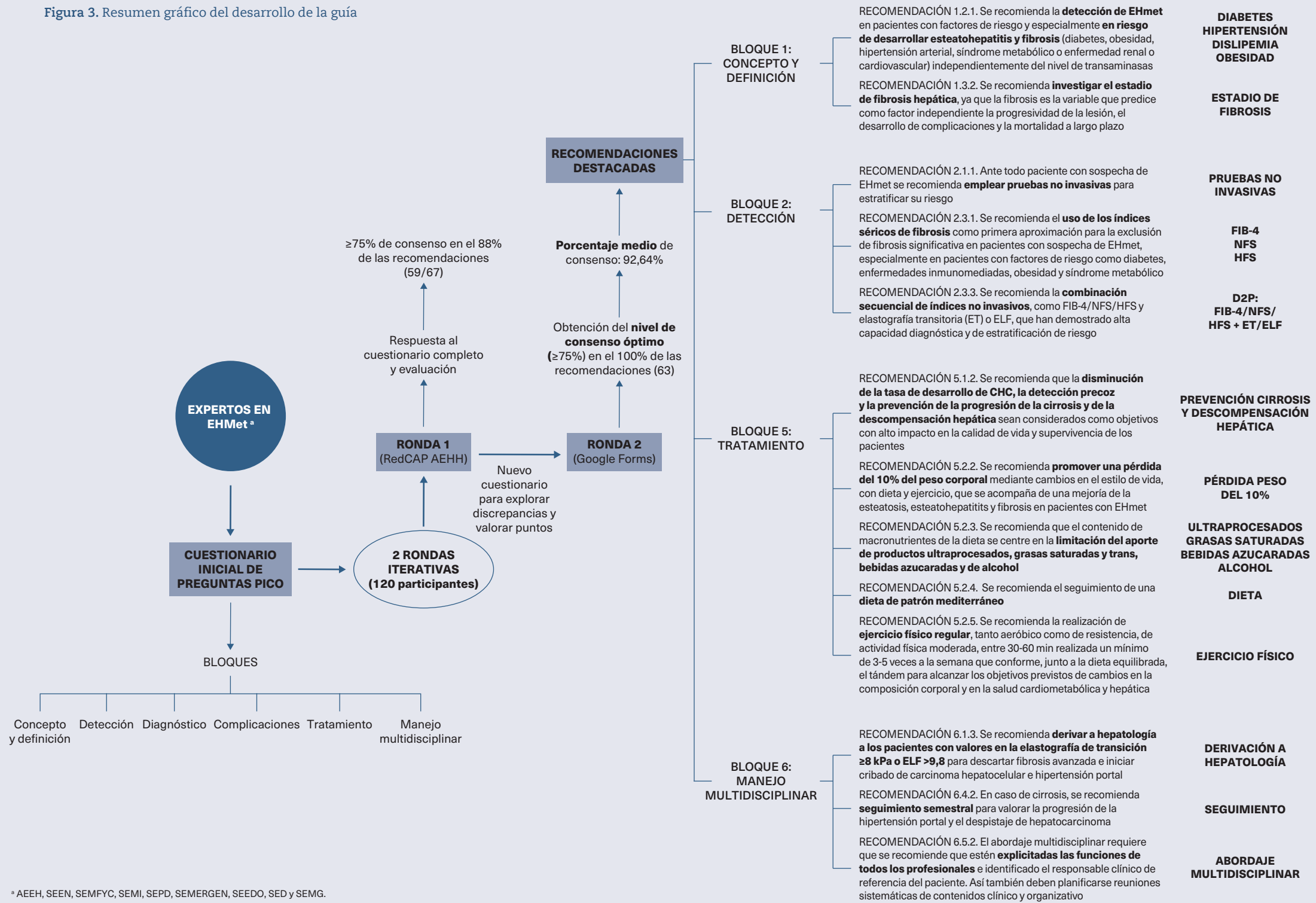


Tabla 1. Recomendaciones relacionadas con el manejo de la esteatosis hepática metabólica de mayor interés en Atención Primaria

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE CONSENSO	GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
1.2.1. Se recomienda la detección de EHmet en pacientes con factores de riesgo y especialmente en riesgo de desarrollar esteatohepatitis y fibrosis (diabetes, obesidad, hipertensión arterial, síndrome metabólico o enfermedad renal o cardiovascular), independientemente del nivel de transaminasas	95,8%	Fuerte	1
1.3.1. Se recomienda investigar la presencia de EHmet en pacientes con sospecha de enfermedad hepática, dado que la EHmet es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en países industrializados	91,7%	Fuerte	2
1.3.2. Se recomienda investigar el estadio de fibrosis hepática, ya que la fibrosis es la variable que predice como factor independiente la progresividad de la lesión, el desarrollo de complicaciones y la mortalidad a largo plazo	96,7%	Fuerte	2
2.1.1. Ante todo paciente con sospecha de EHmet se recomienda emplear pruebas no invasivas para estratificar su riesgo	98,3%	Fuerte	2
2.1.2. Se recomienda el uso de los índices séricos Hepatitis Steatosis Index (HSI) y Fatty Liver Index (FLI) para la detección de esteatosis	91,7%	Débil	3
2.1.3. Se recomienda no tener en cuenta la normalidad de las transaminasas, ya que no se correlaciona con el diagnóstico ni la gravedad de la EHmet	91,7%	Fuerte	1
2.1.4. Se recomienda la utilización de la ecografía como la prueba de imagen de elección para el estudio de la enfermedad hepática crónica, si bien su sensibilidad es limitada para la detección de EHmet	92,5%	Fuerte	2
2.1.5. Cuando esté disponible, se recomienda utilizar el CAP para cuantificar la esteatosis hepática	84,2%	Débil	2
2.3.1. Se recomienda el uso de los índices séricos de fibrosis como una primera aproximación para la exclusión de fibrosis significativa en pacientes con sospecha de EHmet, especialmente en pacientes con factores de riesgo como diabetes, enfermedades inmunomediadas, obesidad y síndrome metabólico	98,3%	Fuerte	2
2.3.2. Se recomienda el uso de métodos no invasivos como FIB-4, NFS y HFS ya que están validados en población con EHmet y tienen una alta eficiencia diagnóstica, aunque el FIB-4 es el más utilizado	92,5%	Fuerte	2
2.3.3. Se recomienda la combinación secuencial de índices no invasivos como FIB-4/NFS/HFS y ET o ELF, que han demostrado alta capacidad diagnóstica y de estratificación de riesgo	96,7%	Fuerte	2
3.2.1. Se recomienda el uso y la disponibilidad de los métodos no invasivos de detección de EHmet con fibrosis hepática como FIB-4 y VCTE en Atención Primaria y otras unidades asistenciales de pacientes en riesgo de EHmet	93,3%	Fuerte	1
3.2.2. Se recomienda el uso de una combinación de métodos diagnósticos como FIB-4 junto a métodos de segunda línea como elastografía de transición o ELF, ya que se trata de una estrategia validada, coste-efectiva, y debería estar disponible en las consultas que atienden pacientes de alto riesgo para EHmet	93,3%	Fuerte	1
4.3.1. Se recomienda intensificar la prevención cardiovascular y de neoplasias extrahepáticas en pacientes con EHmet sin cirrosis, ya que existe una mayor mortalidad asociada al mayor riesgo cardiovascular y el desarrollo de neoplasias extrahepáticas	96,7%	Fuerte	2
4.3.2. Se recomienda intensificar la prevención de descompensación hepática y hepatocarcinoma en pacientes con EHmet y cirrosis, ya que en pacientes con cirrosis la mortalidad está asociada al desarrollo de carcinoma hepatocelular y complicaciones de la cirrosis hepática	88,3%	Fuerte	1
4.4.1. En pacientes con EHmet sin fibrosis significativa se recomienda evaluación cada 3 años con métodos no invasivos de índices de fibrosis (FIB-4, HFS, NFS)	85,8%	Débil	2
4.4.2. En pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$) se recomienda evaluación cada año	92,5%	Débil	2
4.4.3. En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) se recomienda cada 6 meses una ecografía hepatoporal para detección precoz de carcinoma hepatocelular y del desarrollo de la hipertensión portal	87,5%	Fuerte	1
4.5.1. Se recomienda realizar una detección precoz de EHmet en todos los individuos con diabetes tipo 2	95,8%	Fuerte	1
4.5.2. Se recomienda monitorizar el desarrollo de diabetes en pacientes con EHmet, ya que las personas sin diabetes con EHmet y fibrosis significativa muestran un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2	95,8%	Débil	2

Tabla 1. Recomendaciones relacionadas con el manejo de la esteatosis hepática metabólica de mayor interés en Atención Primaria (continuación)

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE CONSENSO	GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
4.5.3. Se recomienda monitorizar el desarrollo de hipertensión arterial, ya que las personas normotensas con EHmet y fibrosis significativa muestran un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial	81,7%	Débil	2
4.6.1. Se recomienda la realización de diagnóstico precoz de EHmet en todas las personas con obesidad	94,2%	Fuerte	1
5.1.1. Se recomienda que los objetivos terapéuticos persigan la regresión de la fibrosis con el impacto positivo consiguiente en el pronóstico	96,6%	Fuerte	3
5.2.1. Se recomienda una modificación del estilo de vida con dieta mediterránea hipocalórica y ejercicio físico aeróbico moderado con el objetivo de perder peso	93,3%	Fuerte	1
5.2.2. Se recomienda promover una pérdida del 10% del peso corporal mediante cambio en el estilo de vida, con dieta y ejercicio, que se acompaña de una mejoría de la esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis en pacientes con EHmet	98,3%	Fuerte	2
5.2.3. Se recomienda que el contenido de macronutrientes de la dieta se centre en la limitación del aporte de productos ultraprocesados, grasas saturadas y trans, bebidas azucaradas y de alcohol; y el seguimiento de una dieta de patrón mediterráneo	97,5%	Fuerte	3
5.2.5. Se recomienda la realización de ejercicio físico regular, tanto aeróbico como de resistencia, de actividad física moderada, durante 30-60 min, realizada un mínimo de 3-5 veces a la semana que conforme junto a la dieta equilibrada el tándem para alcanzar los objetivos previstos de cambios en la composición corporal y en la salud cardiometabólica y hepática	96,6%	Fuerte	2
6.1.1. En todo paciente con EHmet se recomienda una historia clínica detallada para descartar comorbilidades, así como otras causas de enfermedad como hepatitis virales o hemocromatosis	97,5%	Fuerte	1
6.1.2. Se recomienda el acceso universal del personal médico de Atención Primaria a las calculadoras de esteatosis y de fibrosis, la ecografía abdominal, la determinación directa de los índices de fibrosis en los laboratorios y la elastografía de transición para estratificar el riesgo de EHmet-fibrosis	87,4%	Fuerte	3
6.1.3. Se recomienda derivar a hepatología a las/los pacientes con valores en la elastografía de transición ≥ 8 kPa o ELF $>9,8$ para descartar fibrosis avanzada e iniciar cribado de carcinoma hepatocelular e hipertensión portal	95,8%	Fuerte	1
6.1.4. Se recomienda la vacunación contra la hepatitis A y B de las/los pacientes con EHmet	82,4%	Débil	3
6.2.1. Se recomienda que se consensúen protocolos multidisciplinarios de derivación entre niveles en cada área sanitaria	97,5%	Débil	4
6.2.2. Se recomienda la derivación a endocrinología o medicina interna de las personas con diabetes tipo 2 con mal control metabólico (HbA1c $>8,5\%$), y/o con complicaciones graves de la diabetes (lesión de órgano diana), obesidad grave, hipertensión arterial resistente al tratamiento, AOS y dislipidemia grave, así como complicaciones agudas de la diabetes tras tratamiento optimizado en Atención Primaria	84,9%	Fuerte	3
6.3.1. Se recomienda la derivación a digestivo-hepatología a todos los/las pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad; es decir, pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa o fibrosis avanzada, así como a todos los/las pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada	95,8%	Fuerte	3
6.4.3. En todos los casos se recomienda realizar cribado y monitorización de comorbilidades, así como ahondar en promover el abandono del tabaco y evitar el consumo de alcohol, recomendar ejercicio físico aeróbico moderado y dieta saludable y reforzar la adherencia terapéutica	97,5%	Fuerte	1
6.5.1. Se recomienda un cuadro de profesionales multidisciplinar cuyo equipo mínimo esté formado por profesionales de Atención Primaria (medicina y enfermería), medicina interna, endocrinología y digestivo o hepatología. Los tres primeros (médica/médico de Atención Primaria y especialista en medicina interna) son clave para prevenir e identificar a las personas en riesgo de EHmet y su evaluación, incluyendo la estimación del riesgo de fibrosis, y el manejo de los factores de riesgo y las comorbilidades asociadas. El hepatólogo se responsabilizará de la evaluación adicional de la enfermedad hepática y del manejo de la enfermedad hepática avanzada. En función de las necesidades, los recursos disponibles y la organización, existen otros profesionales que pueden formar parte de estos equipos	89,9%	Fuerte	4

AOS: apnea obstructiva del sueño; CAP: Controlled Attenuated Parameter; EHmet: esteatosis hepática metabólica; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; ET: elastografía transitoria; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HFS: Hepamet Fibrosis Score; NFS: NAFLD Fibrosis Score; VCTE: elastografía transitoria por vibración controlada.

NOTA: Los niveles de evidencia se desarrollaron aplicando el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. La fuerza de las recomendaciones refleja la calidad (grado) de la evidencia subyacente.

Niveles de Evidencia de Oxford 2°. Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. DOI: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7. Erratum in: *Obes Facts*. 2024;17(6):658. DOI: 10.1159/000541386. PMID: 38852583; PMCID: PMC11299976.
2. Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H, Cusi K, Cortez-Pinto H, Mark HE, et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;18(10):717-29. DOI: 10.1038/s41575-021-00477-7. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34172937.
3. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29 (Suppl):S32-S42. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36517002; PMCID: PMC10029957.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
5. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc)*. 2019 Aug 16;153(4):169-77. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.030. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178295.
6. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, Hernández-Conde M, Abad J, Pericàs JM, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver Int*. 2022 Aug;42(8):1783-92. DOI: 10.1111/liv.15323. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35643936; PMCID: PMC9541569.
7. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024 Jan-Feb;29(1):101133. DOI: 10.1016/j.aohep.2023.101133. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37364816.
8. Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gómez E, Iruzebieta 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 steatotic liver disease. *J Hepatol*. 2024 Dec;81(6):930-40. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.036. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971533.
9. 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 May 4;2(7):807-20. DOI: 10.1002/hep4.1188. PMID: 30027139; PMCID: PMC6049064.
10. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265-73. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803953.
11. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al; investigators of the LiverScreen Consortium. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol*. 2019;71(6):1141-51. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.019. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470067.
12. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(6):617-27. DOI: 10.1111/apt.14219. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28752524.
13. Hagström H, Kechagias S, Ekstedt M. Risk for hepatic and extra-hepatic outcomes in nonalcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. 2022 Aug;292(2):177-89. DOI: 10.1111/joim.13343. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34118091.
14. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):323-38. DOI: 10.1002/hep.32542. Epub 2022 Nov 8. PMID: 35478412; PMCID: PMC9970023.
15. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022 Apr;71(4):778-88. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33685968.
16. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, González-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
17. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al; MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 8;390(6):497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000. PMID: 38324483.
18. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, Cali AMG, Bugianesi E, Rinella ME, Roden M, Ratziu V; ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025 Jun 5;392(21):2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258. Epub 2025 Apr 30. PMID: 40305708.
19. Van Kleef LA, Sonneveld MJ, De Man RA, De Knegt RJ. Poor performance of FIB-4 in elderly individuals at risk for chronic liver disease - implications for the clinical utility of the EASL NIT guideline. *J Hepatol*. 2022 Jan;76(1):245-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.017. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34461208.
20. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol*. 2022 May;76(5):1013-20. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.031. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063601.
21. Noguerol Álvarez M, Valer López Fando MP, Torrijos Bravo C, Gómez Ortiz MC, Piqueras Alcohol B, Guardiola Arévalo A, et al. Screening for advanced liver disease incorporating the use of transitional elastography in primary care. *Gastroenterol Hepatol*. 2025 Mar;48(3):502242. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2024.502242. Epub 2024 Sep 6. PMID: 39245210.