

ORIGINAL

Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica



Carla Noemi Tafur Sánchez^{a,*}, Miguel Durá Gil^b,
Andrea Alemán Domínguez del Río^c, Celia María Hernández Pérez^c,
Natalia Mora Cuadrado^b, Sara Gómez de la Cuesta^d,
David Primo Martín^{b,c,e}, Daniel de Luis Román^{b,c,e} y Rocío Aller de la Fuente^{b,c,e,f}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Medina del Campo, Valladolid, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^e Centro de investigación de Endocrinología y Nutrición, Valladolid, España

^f Grupo de Investigación Biomédica en Medicina Crítica (BioCritic), Valladolid, España

Recibido el 16 de marzo de 2021; aceptado el 10 de agosto de 2021

Disponible en Internet el 6 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Esteatosis;
Fibrosis;
Índices no invasivos

Resumen

Antecedentes: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio. El «gold standard» para su diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática, pero es una técnica invasiva, no exenta de riesgos, con gran variabilidad interobservador por lo que son necesarios métodos no invasivos de diagnóstico.

Objetivo: Determinar la exactitud diagnóstica de índices no invasivos basados en datos clínicos y analíticos comparada con la biopsia hepática, y analizar la concordancia de estos entre sí en la cohorte global y en subpoblaciones de riesgo de EHmet.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de 245 pacientes entre 19 y 80 años diagnosticados de EHmet mediante biopsia hepática. Se calcularon índices de esteatosis: Fatty Liver Index (FLI), Liver Accumulation Product (LAP), Hepatitis Score Index HSI) y de fibrosis: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, índice fibrosis-4 (FIB-4) y Hepamet Fibrosis Score (HFS).

Resultados: Los índices no invasivos de esteatosis demostraron alta sensibilidad y los de fibrosis alta especificidad. Para valorar esteatosis el FLI fue el índice más sensible en todas las subpoblaciones (89-97%) excepto en mujeres. Para valorar fibrosis el HFS ofrece máxima sensibilidad en diabéticos (86,7%) y es el índice con mayor valor predictivo negativo en global. las curvas COR para índices no invasivos en esteatosis y fibrosis comparado con biopsia hepática mostraron mayores áreas bajo la curva para los índices de fibrosis, siendo el NFS y HFS los que ofrecen mayor exactitud diagnóstica (área > 0,8, p < 0,05). Además, en población diabética el HFS ofrece alta sensibilidad diagnóstica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlatafursanchez@gmail.com (C.N. Tafur Sánchez).

Conclusiones: Los índices no invasivos de esteatosis son más sensibles y los de fibrosis más específicos comparados con la biopsia hepática. El NFS y el HFS, los que ofrecen mayor exactitud diagnóstica, siendo el HFS el que presenta mayor valor predictivo negativo
 © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Steatosis;
 Fibrosis;
 Non-invasive índices

The practical utility of non-invasive indices in metabolic hepatic steatosis

Abstract

Background: Metabolic hepatic steatosis (methS) is the most frequent cause of chronic liver disease in our environment. The “gold standard” for its diagnosis continues to be liver biopsy, but this is an invasive technique, is not risk-free, and has great interobserver variability, so noninvasive diagnostic methods are necessary.

Objective: To determine the diagnostic accuracy of non-invasive methods based on clinical and analytical data compared to liver biopsy, and to analyse their concordance with each other in the overall cohort and in subpopulations at risk of methS.

Methods: Prospective observational study of 245 patients aged 19 to 80 years diagnosed with methS by liver biopsy. Steatosis índices were calculated: FLI (Fatty Liver Index), LAP (Liver Accumulation Product), HSI (Hepatitis Score Index) and fibrosis índices: Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS), fibrosis-4 index (FIB-4) and Hepamet Fibrosis Score (HFS).

Results: The non-invasive steatosis índices showed high sensitivity, and those of fibrosis, high specificity. To assess steatosis, FLI was the most sensitive index in all subpopulations (89-97%), except in women. To assess fibrosis, HFS offers maximum sensitivity in diabetics (86.7%) and is the index with the highest negative predictive value overall. The COR curves for non-invasive índices in steatosis and fibrosis compared to liver biopsy showed greater areas under the curve for the fibrosis índices, with NFS and HFS offering greater diagnostic accuracy (area >0.8, $P < .05$). HFS also offers high diagnostic sensitivity in the diabetic population.

Conclusions: Non-invasive índices of steatosis are more sensitive and those of fibrosis more specific than liver biopsy. NFS and HFS offer the highest diagnostic accuracy, with HFS having the highest negative predictive value.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es un término clínico patológico que comprende un conjunto de enfermedades, desde la esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma en ausencia de consumo significativo de alcohol (< 20 g al día en mujeres y < 30 g al día en varones)^{1,2}. La prevalencia de la EHmet va en aumento asociada al incremento de la obesidad en nuestro medio, siendo en España de entre un 25 y un 30%³, y pudiendo aumentar exponencialmente en unos años hasta un 49%⁴.

La historia natural de la EHmet comienza con esteatosis hepática simple, que habitualmente tiene un curso benigno y estable, mientras que la esteatohepatitis tiende a evolucionar a fibrosis y en casos avanzados degenerar en cirrosis o carcinoma hepatocelular⁵. Todo esto condiciona una mayor mortalidad de los pacientes, siendo de un 18% en aquellos pacientes con esteatohepatitis frente a un 3% en aquellos con esteatosis simple a los 18,5 años de seguimiento⁶. La causa de mortalidad más importante en estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares, las cuales están asociadas a los principales factores de riesgo que influyen en la progresión de la EHmet, como la obesidad y el síndrome metabólico (SMet)^{7,8}; sin

embargo, en estadios avanzados de la enfermedad son las complicaciones de cirrosis la principal causa de mortalidad.

La ecografía suele ser el método diagnóstico inicial de esteatosis (93% sensibilidad si hay > 33% de esteatosis); sin embargo, la sensibilidad disminuye cuando la esteatosis afecta a < 30% de los hepatocitos, además no cuantifica ni aporta información sobre la fibrosis hepática que es el principal factor pronóstico de supervivencia^{9,10}.

La biopsia hepática es el gold standard para el diagnóstico de la EHmet^{2,11} pero se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos y con alta variabilidad interobservador. Por estos motivos y por la importancia de identificar pacientes con grados iniciales de fibrosis, se han desarrollado índices que combinan parámetros clínicos y analíticos para determinar de forma rápida, sencilla y barata la severidad tanto de la esteatosis, como de la fibrosis hepática en la EHmet.

La exactitud diagnóstica de los mismos o de la combinación de estos aún no está claramente establecida ni caracterizada en las diferentes poblaciones de riesgo. Los más utilizados son: el Fatty Liver index (FLI), Hepatitis Steatosis Index (HSI), Liver Accumulation Product (LAP) para la esteatosis y para fibrosis el Non alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4) y Hepamet Fibrosis Score (HFS).

Teniendo en cuenta lo comentado previamente, el objetivo de este estudio es determinar la exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo [VPP], valor predictivo negativo [VPN]) de los índices no invasivos comparado con la biopsia hepática, así como analizar su precisión diagnóstica en determinadas poblaciones de riesgo como hipertensos, paciente con diabetes melitus tipo 2 (DM2), SMet y obesidad.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional sobre una cohorte *prospectiva* de pacientes diagnosticados de EHmet mediante biopsia hepática desde 2005 hasta 2019.

Población de estudio

Se incluyó a un total de 245 pacientes que acuden a la consulta de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, derivados por presentar elevación de transaminasas tras descartar otras causas de hepatopatía o con un diagnóstico ecográfico de esteatosis, con posterior biopsia hepática diagnóstica de EHmet.

Los criterios de exclusión fueron: consumo significativo de alcohol (> 20 g alcohol/día mujeres; > 30 g hombres); fármacos hepatotóxicos; positividad al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; positividad al anticuerpo de la hepatitis C; saturación elevada de transferrina (> 45% en varones y > 40% en mujeres) y ferritina > 1.000 ng/ml; diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune, déficit de alfa-1 antitripsina; niveles de ceruloplasmina por debajo del límite de la normalidad y enfermedad tiroidea no controlada.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente incluido en el estudio de acuerdo con los principios éticos vigentes. El protocolo del estudio cumple las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (revisión de 1983) y fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

Características generales, antropométricas y bioquímicas

Se analizaron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y mediciones antropométricas como la talla (cm) el peso (kg), índice de masa corporal (IMC) (kg/m²) y el índice cintura (cm)/cadera (cm), así como la presión arterial (PA) sistólica (PAS) y diastólica (PAD). El peso corporal se midió mientras los sujetos estaban desnudos y sin zapatos, utilizando básculas (Omrom, LA, CA, EE. UU.). La altura se midió con una cinta métrica (Omrom, LA, CA, EE. UU.) Mientras los pacientes estaban de pie con los hombros en alineación normal y sin zapatos. El IMC se calculó con la ecuación: (peso corporal [kg] dividido por la altura [m²]). Se consideró paciente obeso con IMC > 30 kg/m². Las circunferencias de la cintura (CC) se determinaron a nivel umbilical con el uso de una cinta métrica extendida (Omrom, LA, CA, EE. UU.) mientras los sujetos estaban de pie después de la espiración normal. La PA se registró promediando 2 mediciones consecutivas (Omrom, LA, CA, EE. UU.).

También se analizaron las siguientes variables bioquímicas: glucosa, albúmina y plaquetas; perfil lipídico (cLDL, cHDL, colesterol total y triglicéridos), perfil hepático (bilirrubina total, aspartato aminotransferasa [AST]), alanina aminotransferasa (ALT) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, ácido úrico, insulina en ayunas y resistencia a la insulina calculada por HOMA-IR. Todos los parámetros se determinaron el mismo día utilizando un analizador automático de química clínica COBAS INTEGRA 400 analizador (Roche Diagnostic, Montreal, Canadá).

Factores de riesgo cardiovascular

Para valorar los posibles factores de riesgo cardiovascular (FRCV), se utilizaron los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation [IDF]), que incluyen los siguientes factores¹²: obesidad central (perímetro de cintura: > 94 cm en hombres, > 80 cm en mujeres), PA (PAS ≥ 130 mmHg; PAD ≥ 85 mmHg), glucemia basal ≥ 100 mg/dl, trigliceridemia ≥ 150 mg/dl, niveles séricos de cHDL (< 40 mg/dl en hombres; < 50 mg/dl en mujeres). La presencia de SMet se diagnosticó con la presencia en un mismo individuo de obesidad central más, al menos, 2 factores de los 4 siguientes¹²: hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, hiperglucemia, niveles séricos bajos de cHDL. También se registró el hábito tabáquico como FRCV.

Diagnóstico mediante índices no invasivos

En el estudio se analizan los índices FLI, LAP, HSI, NFS, FIB-4 y HFS, en un periodo no superior a 3 meses de la biopsia hepática así como la combinación de ellos, detalladas sus correspondientes fórmulas a continuación.

- $FLI^{13} = (e^{0,953 \times \ln(\text{triglicéridos}) + 0,139 \times \text{BMI} + 0,718 \times \ln(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{CC} - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \ln(\text{triglicéridos}) + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \ln(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{CC} - 15,745}) \times 100$.
- (< 30 no esteatosis, ≥ 30 y < 60 indeterminado, ≥ 60 esteatosis).
- LAP^{14} :
- Hombres: $LAP = (\text{CC} [\text{cm}] - 65) \times \text{triglicéridos} [\text{mol/l}]$.
- Mujeres: $LAP = (\text{CC} [\text{cm}] - 58) \times \text{triglicéridos} [\text{mol/l}]$.
- (< 4 no esteatosis y ≥ 4 esteatosis en hombres y para mujeres < 4,4 no esteatosis, ≥ 4,4 esteatosis).
- $HSI^{15} = 8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{IMC} (+2 \text{ mujer}; +2 \text{ DM2})$. Si < 30 no esteatosis, ≥ 30 y < 36 indeterminado, y ≥ 36 esteatosis.
- $NFS^{16} = -1,675 + 0,037 \times \text{edad} (\text{años}) + 0,094 \times \text{IMC} (\text{kg/my}) + 1,13 \times \text{DM2} (\text{si } 1, \text{ no } 0) + 0,99 \times (\text{AST}/\text{ALT}) - 0,013 \times \text{plaquetas} (\text{U/l}) - 0,66 \times \text{albúmina} (\text{g/dl})$.
- (< -1.455 fibrosis leve, ≥ -1.455, < 0,675 indeterminado, ≥ 0,675 fibrosis avanzada).
- $FIB-4^{17} = (\text{edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas} [\text{U/ml}] \times \sqrt{[\text{ALT}]})$.
- (< 1,3 fibrosis leve, ≥ 1,3, < 2,67 indeterminado y ≥ 2,67 fibrosis avanzada).
- $HFS^{18} = 1 / (1 + e^{(5,713 - 0,996 \times \text{edad} [45-64 \text{ años}] - 1,745 \times \text{edad} [> 65 \text{ años}] + 0,907 \times \text{sexo masculino} - 0,771 \times \text{diabetes mellitus} - 0,746 \times \text{AST} [35-69 \text{ UI/ml}] - 1,992 \times \text{AST} [> 70 \text{ UI/ml}] - 0,044 \times \text{albúmina} [4-40,49 \text{ mg/dl}] - 0,944 \times \text{albúmina} [< 4 \text{ mg/dl}] - 1,028 \times \text{HOMA-IR} [2-30,99] - 2,087 \times \text{HOMA-IR} [> 4] - 0,876 \times \text{plaquetas} [155,0-219,999] - 2,241 \times \text{plaquetas} [< 155,000]})$.

- ($< 0,12$ fibrosis leve, $\geq 0,12$ y $< 0,24$ indeterminado, $\geq 0,24$ fibrosis avanzada).

En todos los índices los resultados indeterminados se han descartado.

Combinación de índices de fibrosis. Se realizó un score (Gcombinación de índices») con el resultado de los índices no invasivos de fibrosis según la siguiente clasificación con el objeto de evaluar si la combinación de los mismos aporta ventajas en cuanto a mayor exactitud diagnóstica.

- *FIB-4*: si $< 1,30 = 0$, $1,30$ a $2,67 = 1$, $> 2,67 = 2$.
- *NFS*: si $< -1.455 = 0$, $< -1.455 = 1$, $> 0,675 = 2$.
- *HFS*: si $< 0,12 = 0$, $0,12$ a $0,24 = 1$, $> 0,24 = 2$.

Tras la suma de puntos: si 0-1 punto, se descarta fibrosis; de 2 a 3 puntos, resultado indeterminado, y ≥ 4 , fibrosis avanzada.

Biopsia hepática

Se realizó una biopsia hepática percutánea al total de los pacientes y preparación según las guías¹⁹. Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo y fueron procesadas de manera rutinaria. Para la evaluación prospectiva de las mismas, las biopsias fueron digitalizadas y evaluadas también por un patólogo externo. Se consideraron válidas las biopsias con al menos 11 espacios porta.

Para clasificar histopatológicamente las biopsias hepáticas se utilizó el algoritmo diagnóstico SAF basado en una evaluación de 3 parámetros: esteatosis (S) (considerando S1 una esteatosis del 5-33%, S2 del 33 al 66% y S3 $> 66\%$), actividad hepática (balonización hepatocelular, inflamación lobular) (A) y fibrosis (F). La esteatosis se evalúa puntuando: $< 5\% = 0$; 5-33% = 1; > 33 al 66% = 2; $> 66\% = 3$, la balonización de hepatocitos se gradúa de 0 a 2: ninguna célula = 0; pocas células balonizadas = 1; muchas células/balonización prominente = 2, la inflamación lobular de 0 a 3: sin focos = 0; < 2 focos de 200 por campo = 1; de 2 a 4 focos de 200 por campo = 2; > 4 focos de 200 por campo = 3^{20,21}. La presencia de fibrosis se describe como: estadio 0 = ausencia de fibrosis, 1 = fibrosis perisinusoidal/pericelular leve, 2 = fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal, 3 = fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos y 4 = cirrosis²².

Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics Versión 25.0., SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Las variables continuas se describieron como media \pm DE en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 al cuadrado, con corrección de Yates y el test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. La concordancia de los índices se midió

Tabla 1 Características basales de la población

| Características | Media | DE |
|---|------------|-----------|
| Edad (años) | 45,41 | 12,30 |
| Etanol (g/día) | 2,15 | 7,20 |
| Índice masa corporal (kg/m ²) | 37,31 | 9,72 |
| Índice cintura/cadera | 0,97 | 0,06 |
| Analíticas | | |
| Acido úrico (mg/dl) | 5,59 | 1,59 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,85 | 0,20 |
| Albúmina (g/dl) | 4,42 | 0,44 |
| Glucosa (mg/dl) | 109,49 | 32,90 |
| Insulina (mg/dl) | 15,64 | 10,69 |
| HOMA-IR | 4,39 | 3,74 |
| Colesterol total (mg/dl) | 186,44 | 47,24 |
| HDL (mg/dl) | 44,01 | 16,00 |
| LDL (mg/dl) | 112,95 | 38,55 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 155,97 | 77,16 |
| Plaquetas (U/l) | 267.783,67 | 77.843,67 |
| Factores de riesgo CV | | |
| | n | % |
| Fumador | 34 | 13,90 |
| Síndrome metabólico | 116 | 47,30 |
| Diabetes mellitus | 49 | 20 |
| Hipertensión arterial | 180 | 73,50 |
| Hipertrigliceridemia | 116 | 47,30 |
| Obesidad | 171 | 71,40 |

CV: cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

con el índice kappa. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN considerando como referencia la biopsia hepática. Se aplicaron curvas característica operativa del receptor (COR) para determinar el área bajo la curva de los test no invasivos comparado con la biopsia hepática. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Los datos basales de la muestra se describen en la [tabla 1](#). Se estudió a un total de 245 pacientes, 132 (53,8%) hombres y 113 (46,2%) mujeres. La edad media fue de $45,4 \pm 12,3$ años. Respecto a los FRCV, presentaron la siguiente distribución: 49 (20%) eran DM2, 180 (73,5%) hipertensos, 171 (71,4%) obesos, 116 (47,3%) presentaron SMet y 34 (13,9%) eran fumadores. Del total de pacientes, 26 (10,6%) presentan esteatosis simple, 155 (63,3%) balonización, 191 (78%) inflamación lobulillar, 133 (54,3%) inflamación y balonización (esteatohepatitis) y 43 (17,6%) presentan fibrosis significativa ($F \geq 2$) en la biopsia hepática, de los cuales 27 tenían fibrosis avanzada (F3-F4) y 10 cirrosis (F4).

Respecto a la exactitud diagnóstica de los índices no invasivos comparados con la biopsia hepática, podemos observar que, en global, los índices de esteatosis presentan mayor sensibilidad para esteatosis moderada-severa ($S \geq 2$) y los de fibrosis mayor especificidad para fibrosis avanzada ([tabla 2](#)).

La concordancia entre los índices de *esteatosis* es del 64,2% (FLI frente a LAP), del 68,9% (FLI frente a HSI) y

Tabla 2 Exactitud diagnóstica de los Índices no invasivos con respecto a la biopsia

| | Índices de esteatosis | | | |
|------------------------------|-----------------------|---------------|-------|-------|
| | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
| FLI | 89,7% | 11,8% | 69,8% | 33,3% |
| LAP | 58,3% | 51% | 72,8% | 35,1% |
| HSI | 73,1% | 36,3% | 69,6% | 40,3% |
| | Índices de fibrosis | | | |
| | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
| NFS | 30,2% | 99% | 86,7% | 86,6% |
| FIB-4 | 18,6% | 99,5% | 88,9% | 84,8% |
| HFS | 57,1% | 88,2% | 52,2% | 90,2% |
| Combinación de los 3 previos | 61,6% | 84,7% | 55,3% | 87,9% |

FIB-4: Fibrosis-4; FLI: Fatty Liver Index; HFS: Hepamet Fibrosis Score; HSI: Hepatitis Steatosis Index; LAP: Liver Accumulation Product; NFS: NAFLD Fibrosis Score; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

del 69,1% (LAP frente a HSI), con coeficientes Kappa entre 0,2 y 0,3.

La concordancia entre los índices de *fibrosis* es del 95% (NFS frente a FIB-4), del 81,2% (NFS frente a HFS) y del 82,1% (FIB-4 frente a HFS), con coeficientes Kappa entre 0,2 y 0,4. En la [figura 1](#) se representa la concordancia entre los índices de esteatosis y de fibrosis.

Análisis de índices no invasivos según poblaciones de riesgo

Si analizamos los resultados de los índices no invasivos en diferentes subpoblaciones ([tabla 3](#)), observamos que con relación a los índices que valoran *esteatosis*, en la mayoría de los subgrupos el índice FLI es el índice más sensible, al igual que hemos observado en la población global, siendo la especificidad en general de los índices de esteatosis para detectar esteatosis avanzada baja salvo el HSI en población obesa.

En cuanto a los índices de *fibrosis*, el HFS y la combinación de índices ofrece la máxima sensibilidad en especial en diabéticos y tanto el FIB-4 como el NFS la máxima especificidad en las principales poblaciones de riesgo de EHmet (diabéticos, hipertensos y con SMet), mientras que el HFS ofrece el mayor VPN.

La [figura 2](#) representa las curvas COR para índices no invasivos en esteatosis y fibrosis comparado con biopsia hepática, obteniéndose mayores áreas bajo la curva para los índices de fibrosis, siendo el NFS y HFS los que ofrecen mayor exactitud diagnóstica (área > 0,8, $p < 0,05$).

Discusión

El principal resultado de nuestro estudio ha sido identificar en nuestra población de pacientes con EHmet diagnosticada mediante biopsia hepática, los índices no invasivos tanto de esteatosis como de fibrosis con mayor precisión diagnóstica, además de analizar estos resultados en las diferentes subpoblaciones de riesgo. Los índices no invasivos de esteatosis son más sensibles y los de fibrosis más específicos

comparados con la biopsia hepática. El NFS y HFS los que ofrecen mayor exactitud diagnóstica.

La búsqueda de pruebas diagnósticas no invasivas es un campo de investigación activa en los últimos años y están siendo incorporadas en los documentos de consenso y guías de práctica clínica^{23,24}. Los 3 tipos de pruebas no invasivas, índice no invasivos basados en datos clínico-analíticos, biomarcadores y de imagen, son complementarias, estas últimas también con alta especificidad y sensibilidad²⁵ pero con el inconveniente de ser más costosas y con menos disponibilidad para aplicar en grandes poblaciones o como cribado inicial. En nuestro estudio, hemos observado que entre los índices no invasivos de esteatosis el FLI ha demostrado ser el más sensible para el diagnóstico de esteatosis avanzada, en especial en las subpoblaciones de diabéticos y obesos. En el estudio de Bedogni et al., de modo similar se observa que el IMC y la circunferencia abdominal fueron los mayores predictores de EHmet, seguidos por la resistencia a la insulina¹³, por lo que el índice FLI podría ser utilizado como método de cribado de esteatosis en pacientes diabéticos, donde la prevalencia alcanza el 70%.

Según previos estudios la fibrosis hepática se considera el principal factor pronóstico de supervivencia entre los pacientes con EHmet²⁶. Las guías europeas (EASL) sugieren el uso del NFS y FIB-4 como índices no invasivos para identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada^{1,27}. En nuestro trabajo hemos demostrado que el FIB-4 es altamente específico para el diagnóstico de fibrosis hepática en las diferentes subpoblaciones de riesgo. En otros trabajos, estos índices no invasivos de fibrosis han demostrado además asociación con el pronóstico de la EHmet valorado por la mortalidad hepática y cardiovascular²⁸, incluso determinando cambios en el estadio de fibrosis a lo largo del tiempo²⁹. Por otra parte, como se ha observado en otros estudios, el NFS tiene un VPN mayor para la fibrosis avanzada que el VPP correspondiente²⁸, algo que también hemos observado en nuestro estudio. Por lo tanto, su mayor utilidad en la práctica clínica sería para excluir la presencia de fibrosis avanzada¹.

Hasta la fecha, en la literatura no existen datos publicados sobre la utilidad de la combinación de varios índices

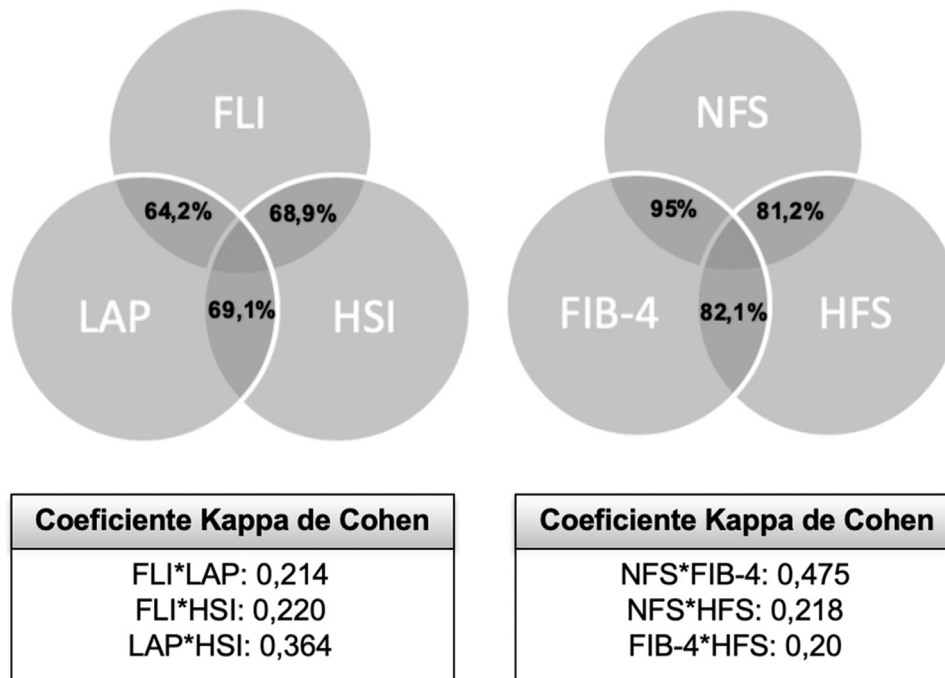


Figura 1 Concordancia entre índices de esteatosis y fibrosis con respectivos coeficientes Kappa de Cohen.

Tabla 3 Análisis de sensibilidad y especificidad de los índices según poblaciones de riesgo

| Población (n) | Esteatosis | | Fibrosis | |
|---------------------------|--------------|----------------|-------------------------|------------------|
| | Más sensible | Más específico | Más sensible | Más específico |
| Hombres (132) | FLI (92,3%) | HSI (58,1%) | HSF/combinación (41,2%) | NFS/FIB-4 (100%) |
| Mujeres (113) | HSI (89%) | LAP (38,9%) | Combinación (76%) | FIB-4 (98,8%) |
| Mayores de 45 años (127) | FLI (84,7%) | LAP (51,6%) | Combinación (82,1%) | FIB-4 (100%) |
| Menores de 45 años (118) | FLI (94,7%) | LAP (50%) | HFS/combinación (21,4%) | NFS (99,1%) |
| Hipertensos (180) | FLI (89,9%) | LAP (37%) | Combinación (63,4%) | FIB-4 (100%) |
| Diabéticos (49) | FLI (95,8%) | LAP (50%) | HFS/combinación (86,7%) | FIB-4/NFS (100%) |
| Síndrome metabólico (116) | FLI (91,8%) | LAP (31,3%) | Combinación (68%) | FIB-4 (100%) |
| Obesos (171) | FLI (97,2%) | HSI (89,9%) | Combinación (21,7%) | NFS (98,6%) |

Combinación: combinación de los 3 índices de fibrosis; FIB-4: Fibrosis-4; FLI: Fatty Liver Index; HSF: Hepamet Fibrosis Score; HSI: Hepatitis Score Index; LAP: Liver Accumulation Product; NFS: NAFLD Fibrosis Score;

no invasivos en términos de mayor precisión diagnóstica; en nuestro estudio hemos observado que la puntuación combinada de los 3 índices de fibrosis FIB-4, NFS y HFS no mejora el rendimiento diagnóstico del HFS. Además como ha sido documentado por Ampuero et al.¹⁸, el HFS ofrece la ventaja de que no se ve afectado por la edad del paciente, el IMC, la hipertransaminasemia o la diabetes, y además los autores concluyen que el HFS tuvo el mayor beneficio neto a la hora de identificar a los pacientes que debían someterse a un análisis de biopsia hepática y mejoras significativas en la reclasificación, reduciendo el número de pacientes con resultados indeterminados al 20% desde el 30% de los sistemas FIB-4 y NFS. De igual modo, en nuestro estudio observamos que, en pacientes diabéticos, el HFS y la combinación de índices de fibrosis ofrecen cifras de sensibilidad similares, por lo que el HFS podrá ser el índice no invasivo de elección dada su sensibilidad y alto VPN.

Según las guías de la EASL¹, se recomienda repetir estos índices cada 2 años para los pacientes EHmet con enzimas hepáticas normales y bajo riesgo de fibrosis avanzada. Los pacientes con sospecha de fibrosis deben ser reevaluados anualmente y aquellos con cirrosis cada 6 meses, para realizar la vigilancia del hepatocarcinoma.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como la falta de otro método no invasivo de esteatosis y de fibrosis como elastografía de transición o CAP (parámetro de atenuación controlada) para compararlo con los índices no invasivos, pero utilizar la biopsia hepática como «gold standard» aporta robustez a nuestros resultados.

En conclusión, en nuestro estudio los índices no invasivos que valoran la presencia de *esteatosis presentan más sensibilidad para detectar esteatosis de > 33%* y los que valoran *fibrosis, más especificidad para detectar fibrosis significativa*, siendo para esteatosis el FLI el índice más sensible y

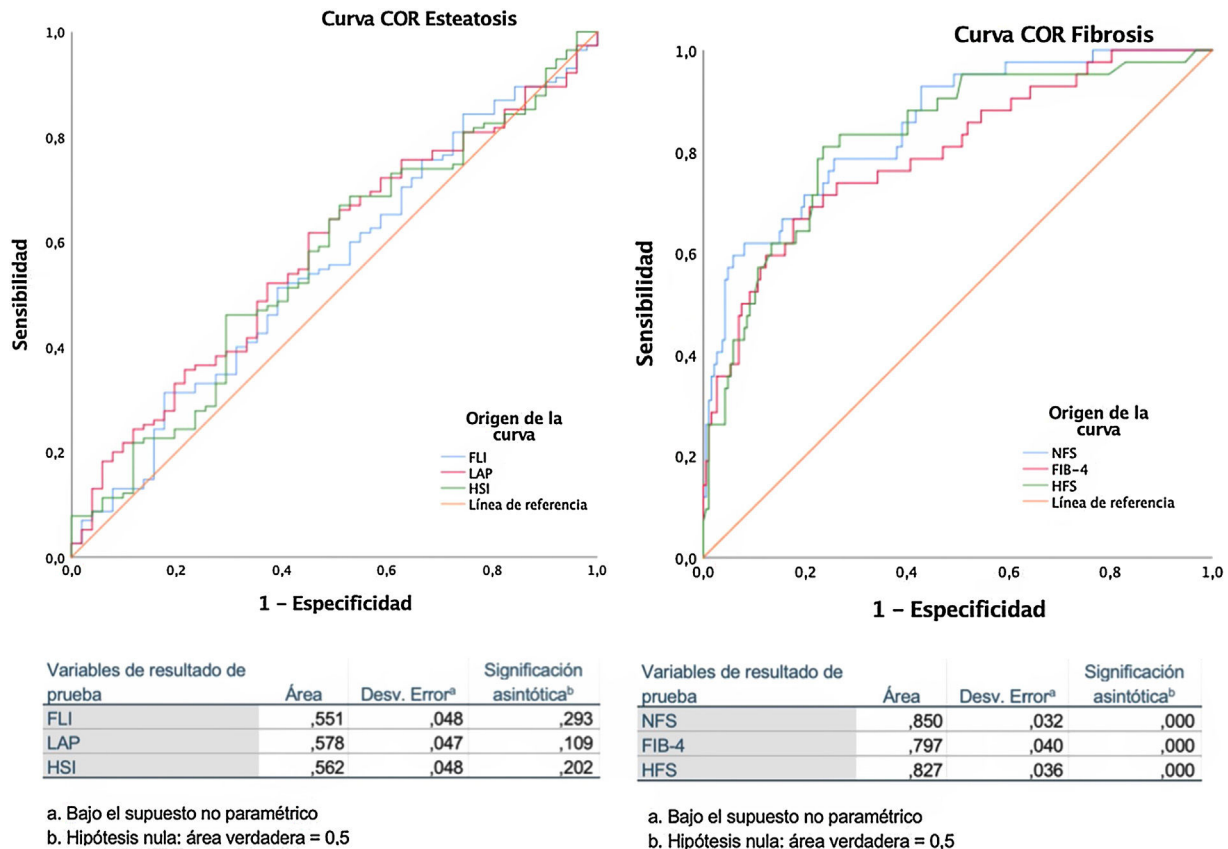


Figura 2 Curvas COR (índices no invasivos frente a biopsia hepática).

el HSI el más específico, en especial en población diabética y en obesos. En cuanto a los índices no invasivos de fibrosis, el HFS es el más sensible y el que ofrece mayor VPN, en especial en diabéticos. Teniendo en cuenta estos resultados, el índice no invasivo FLI por su alta sensibilidad podría utilizarse para el cribado inicial de EHmet (presencia de esteatosis moderada-severa) y el índice HFS sería el más adecuado para evaluar fibrosis por su alto VPN. Los índices FIB-4 y NFS serían también útiles en población diabética dada su alta especificidad, Además esta especificidad elevada del FIB-4 se mantiene también en población con HTA. La combinación de índices no ofrece ventajas en cuanto a la precisión diagnóstica comparado con HFS. La elección del test debería basarse en las peculiaridades y disponibilidad de cada centro y en la presencia de FRCV del paciente.

Con esta estrategia podríamos cribar a la mayoría de los pacientes con EHmet además de optimizar la derivación a consultas de Hepatología de los pacientes con grados avanzados de fibrosis. Son necesarios futuros estudios prospectivos para validar estos índices en poblaciones de pacientes con mayor riesgo de EHmet avanzada y en determinados grupos, como las enfermedades inmunomediadas, y así evitar biopsias innecesarias, lo que permitiría ahorrar costes, morbilidad y molestias a los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
3. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):24-32.
4. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballería J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
5. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54, e1-9; [quiz e39-40].
6. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-72.
7. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene

- (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883–94.
8. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309.
 9. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745–50.
 10. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286–92.
 11. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. NASH Clinical Research Network (CRN) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810–20.
 12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group The metabolic syndrome —a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
 13. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
 14. Kahn HS. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: A population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5(1):26.
 15. Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503–8.
 16. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54.
 17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
 18. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and validation of hepamet fibrosis scoring system —A simple noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1):216–25, e5.
 19. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–44.
 20. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
 21. Bedossa P, the FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75.
 22. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751–9.
 23. Buzzetti E, Lombardi R, de Luca L, Tsochatzis EA. Noninvasive assessment of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:1–9.
 24. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53(1):325–35.
 25. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626–37, e7.
 26. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–54.
 27. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(5):471–83.
 28. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455–60.
 29. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9):1877–85, e5.