



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

DIAGNÓSTICO MEDIANTE ÍNDICES NO INVASIVOS DE LA ENFERMEDAD METABOLICA HEPATICA GRASA



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
C/ Ramón y Cajal, 3
47005 - VALLADOLID



AUTORES:

- Andrea Alemán Domínguez del Río
- Celia María Hernández Pérez

TUTORES

- Rocío Aller de la Fuente
- Miguel Durà Gil

RESUMEN

La Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio. El “gold standard” para el diagnóstico es la biopsia hepática, pero es invasiva, costosa, no exenta de riesgos, con gran variabilidad interobservador, por lo que son necesarios métodos no invasivos de diagnóstico. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la exactitud diagnóstica de índices no invasivos basados en datos clínicos y analíticos comparado con la biopsia hepática, así como analizar la concordancia de los índices no invasivos entre sí en la cohorte global y en las diferentes subpoblaciones de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional sobre una cohorte prospectiva de 245 pacientes entre 19 y 80 años diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática en HCUV desde 2005 a 2018. A todos se les realizó analítica y medidas antropométricas para calcular los siguientes índices no invasivos: A) Índices de esteatosis: FLI *-Fatty Liver Index-*, LAP *-Liver Accumulation Product-*, HSI *-Hepatitis Score Index-*, B) Índices de fibrosis: NFS *-NAFLD Fibrosis Score-*, FIB-4 *-Fibrosis 4-* y HFS *-Hepamet Fibrosis Score-*.

RESULTADOS: En general, los índices no invasivos de esteatosis tienen alta sensibilidad (el más sensible, FLI 89,7%) y los de fibrosis, alta especificidad (el más específico, el FIB-4 99,5%). La concordancia entre los índices de esteatosis es del 64,2% (FLI frente a LAP), del 68,9% (FLI frente a HSI) y del 69,1% (LAP frente a HSI), con coeficientes Kappa entre 0,2 y 0,3. 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 subpoblaciones de riesgo, sobre los índices que valoran esteatosis, el FLI es el índice más sensible en todas las subpoblaciones (89-97%) excepto en mujeres que es el HSI (89%), siendo la especificidad en general baja salvo el HSI (89,9%) en obesos. En cuanto a los índices de fibrosis, el HFS y la suma de índices ofrece la máxima sensibilidad en diabéticos (86,7%) y tanto el FIB-4 como el NFS la máxima especificidad en diabéticos, hipertensos y con síndrome metabólico (100%). El área bajo la curva (COR) de los índices de fibrosis es excelente: 0,8 ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: Los índices no invasivos de esteatosis son más sensibles y los de fibrosis son más específicos cuando se comparan con la biopsia hepática. El FLI es el más sensible por lo que sería un índice adecuado para el screening inicial de esteatosis y los índices FIB-4 y NFS dada su alta especificidad serían adecuados para valorar la fibrosis de forma no invasiva y precisa.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent cause of chronic liver disease in our country. The "gold standard" for diagnosis is liver biopsy, but it is invasive, expensive, not risk's free with great inter-observer variability; therefore, non-invasive diagnostic methods are necessary. The aim of our study is to determine the diagnostic accuracy of non-invasive indexes based on clinical and analytical data compared to liver biopsy, as well as to analyze the concordance of the non-invasive indexes with each other in the global cohort and in the different risk's subpopulations.

METHODS: Observational study on a prospective cohort of 245 patients between 19 and 80 years with NAFLD proven biopsy in HCUV from 2005 to 2018. Analytical and anthropometric measurements were determined to calculate the following non-invasive indexes: A) steatosis indexes: FLI *-Fatty Liver Index-*, LAP *-Liver Accumulation Product-*, HSI *-Hepatitis Score Index-*, B) Fibrosis indexes: NFS *-NAFLD Fibrosis Score-*, FIB-4 *-Fibrosis 4-* and HFS *-Hepamet Fibrosis Score-*.

RESULTS: Over all, non-invasive indexes of steatosis have high sensitivity (FLI is the most sensitive: 98.7%) and those of fibrosis, have high specificity (FIB- the most specific: 99.5%). The concordance between steatosis indexes is 64.2% (FLI vs LAP), 68.9% (FLI vs HSI) and 69.1% (LAP vs HSI), with Kappa coefficients between 0, 2 and 0.3. The concordance among the fibrosis indexes, is 95% (NFS vs. FIB-4), 81.2% (NFS vs. HFS) and 82.1% (FIB-4 vs. HFS), with Kappa coefficients between 0, 2 and 0.4. In risk's subpopulations, among indexes that assess steatosis, the FLI is the most sensitive in all subpopulations (89-97%) except in women, which is the HSI (89%). The specificity is generally low except for HSI (89.9%) in obese persons. Regarding fibrosis indexes, the HFS and the sum of indexes have the highest sensitivity in diabetic (86.7%) and both, the FIB-4 and the NFS, have the maximum specificity in diabetic, hypertensive and with metabolic syndrome persons (100%). The area under the curve (ROC) of the fibrosis indexes is excellent (0.8; $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Noninvasive indexes of steatosis are more sensitive and those of fibrosis are more specific when compared to liver biopsy. The FLI index is the most sensitive; therefore, it would be adequate for the initial screening of steatosis. The FIB-4 and NFS indexes are very specific. Thus, they would be adequate to assess fibrosis in a non-invasive and precise way.

I. INTRODUCCIÓN

CONCEPTO

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es un término clínico patológico que comprende un conjunto de enfermedades, desde una esteatosis simple hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y puede avanzar a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma en ausencia de consumo significativo de alcohol (<20g al día en mujeres y <30g al día en varones) (1)(2).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la EHGNA va en aumento asociado al incremento de la obesidad en nuestro medio, siendo en España de entre un 25% y un 30% (3). Es además la primera causa de trasplante hepático en EE.UU.(4).

Este porcentaje aumenta si el paciente presenta otras patologías como diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico (SOP), síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS), psoriasis, síndrome metabólico... (1)(5).

HISTORIA NATURAL

La EHGNA comienza con esteatosis hepática simple, que suele tener un curso benigno y estable, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) tiende a evolucionar a fibrosis y, en casos avanzados degenerar en cirrosis o carcinoma hepatocelular (6).

Estos pacientes, en última instancia, pueden requerir de trasplante hepático.

Todo esto, condiciona una mayor mortalidad de los pacientes, siendo de un 18% en aquellos pacientes con EHNA frente a un 3% en aquellos sin EHNA, a los 18,5 años de seguimiento (7). La causa de mortalidad más importante en estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares.

FACTORES DE RIESGO

Existe una serie de factores de riesgo que influyen en la progresión de la enfermedad: obesidad central, obesidad (IMC >30 Kg/m²), diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, antecedentes familiares, hipertensión

arterial, dieta rica en azúcares simples, menopausia, polimorfismos genéticos (PNPLA3 y TM6SF2) ... (8)(9).

DIAGNÓSTICO

1. CLÍNICA

De forma general, la EHGNA cursa de forma asintomática, pero en ocasiones el paciente puede referir síntomas inespecíficos como astenia, molestia abdominal... Del mismo modo, la exploración física tiende a ser normal, pero podemos encontrar hepatomegalia, hipertensión portal o ascitis en casos avanzados con cirrosis.

2. LABORATORIO

En cuanto a los datos de laboratorio, es frecuente encontrar hipertransaminemia leve o moderada (ALT>AST), discreta colestasis (GGT aumentada) o elevación de ferritina con índice de saturación normal (2). Es importante recalcar que hasta en el 50% de los pacientes las transaminasas pueden ser normales.

3. PRUEBAS DE IMAGEN

Ecografía: es el método diagnóstico de primer nivel (93% sensibilidad si hay >33% de esteatosis). Sin embargo, la sensibilidad disminuye cuando la esteatosis afecta a <30% de los hepatocitos (10).

Resonancia magnética nuclear (RMN) con espectrometría: permite cuantificar los triglicéridos intrahepáticos y así observar la evolución en un mismo paciente. De este modo, determina los cambios $\geq 0,5\%$ en el grado de esteatosis después de la disminución de peso (11).

Parámetro de atenuación controlada (CAP): de reciente aparición. Es capaz de estimar de forma inmediata y sencilla la esteatosis, categorizando a los pacientes en S1, S2 y S3 (12).

Fibroscan: permite mediante elastografía valorar el grado de fibrosis hepática desde F0 a F4.

4. BIOPSIA

Esta prueba es el Gold Standard para el diagnóstico de la EHGNA (13)(2). Se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos, y de coste elevado ya que el paciente debe estar ingresado para su realización.

Se indica en casos de dudas diagnósticas o cuando hay sospecha de enfermedad hepática avanzada para confirmar la misma.

Para clasificar histopatológicamente las biopsias hepáticas de estos pacientes se desarrolló un algoritmo diagnóstico SAF basado en una evaluación de 3 parámetros: esteatosis (S), actividad hepática (balonización hepatocelular (B), inflamación lobular) (A) y fibrosis (F) (13)(14).

ESTEATOSIS	ACTIVIDAD HEPÁTICA		FIBROSIS
	Balonización	Inflam. lobular	
0: <5%	0: hepatocitos normales	0: ausencia de focos inflamatorios	0: ausencia de fibrosis
1: 5-33%	1: pocos hepatocitos balonizados	1: ≤ 2 focos inflamatorios	1: fibrosis perisinusoidal/pericelular leve
2: 33-66%	2: muchos hepatocitos balonizados	2: 2-4 focos inflamatorios	2: fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal
3: >66%		3: ≥ 4 focos inflamatorios	3: fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos
			4: cirrosis

Tabla 1. Clasificación histopatológica de la biopsia hepática.

5. ÍNDICES NO INVASIVOS

Dado el carácter invasivo y costoso de la biopsia hepática, se han ido desarrollando fórmulas 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 EHGNA. La exactitud diagnóstica de los mismos o de la combinación de éstos aun no está claramente establecida. Los más utilizados son:

ESTEATOSIS

- Fatty Liver Index (FLI)
- Liver Accumulation Product (LAP)
- Hepatitis Steatosis Index (HSI)

FIBROSIS

- NAFDL Fibrosis Score (NFS)
- Fibrosis-4 (FIB-4)
- Hepamet Fibrosis Score (HFS)

Tanto las fórmulas como la interpretación de los índices se pueden consultar en el **ANEXO I.**

TRATAMIENTO

La base terapéutica es el cambio en el estilo de vida, basado en la dieta hipocalórica (especialmente con patrón mediterráneo) (15)(16) y el ejercicio físico, lográndose, con un 5% de pérdida de peso, una reducción de la esteatosis; con un 7%, una reducción de la inflamación y con un 10%, una mejoría de la fibrosis (17)(18).

La dieta mediterránea mejora la sensibilidad a la insulina y ha demostrado conseguir una reducción significativa de la esteatosis de hasta el 39%, comparado con un 7% con una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono (19).

El ejercicio físico mejora la salud cardiovascular y reduce la resistencia a la insulina, independientemente del peso perdido (15)(20).

Es de especial importancia el control de los factores de riesgo: glucemia en diabéticos, control arterial en hipertensos y control lipídico en pacientes con hipercolesterolemia.

Se está investigando el empleo de fármacos como la Pioglitazona y la vitamina E. Se ha demostrado que consiguen reducir la esteatosis, la inflamación e incluso la fibrosis hepática aunque no están exentos de efectos secundarios (21).

En los pacientes con obesidad mórbida refractarios a estas medidas, se plantea la cirugía bariátrica, lográndose la curación entre un 70-90% de ellos. (22)(20).

II. OBJETIVOS

1. Determinar la exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN) de los índices no invasivos mencionados comparado con el Gold Standard (biopsia hepática).
2. Analizar la concordancia de los índices no invasivos entre sí.
3. Analizar la efectividad diagnóstica de los índices no invasivos en determinadas poblaciones de riesgo como hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, obesidad y en función de la edad y sexo.
4. Establecer la exactitud diagnóstica de la combinación de varios índices no invasivos y su área bajo la curva con la biopsia hepática como diagnóstico de referencia y Gold Standard.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional sobre una cohorte *prospectiva* de pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática desde 2005 a 2018.

ÁMBITO DE REALIZACIÓN

Área de Salud Este de Valladolid, atendidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) valorados en Consulta Externa de Hepatología, y remitidos a la misma desde Atención Primaria, Medicina Interna u otros Servicios.



POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población accesible ha estado formada por 245 pacientes entre 19 y 80 años que acuden a la Consulta de A. Digestivo del HCUV derivados a la misma por presentar sospecha de EHGNA bien por elevación de transaminasas no filiada (tras descartar otras causas de hepatopatía) y/o con un diagnóstico ecográfico que demuestre esteatosis hepática. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- **Criterios de inclusión:**

Sólo se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EHGNA en la biopsia hepática evaluadas por el mismo patólogo.

- **Criterios de exclusión:**

En todos los pacientes se deben descartar las siguientes situaciones:

Ingesta de una cantidad de alcohol (>20 g alcohol/día en mujeres y >30 g/día en varones). Serología de virus hepatotropos positiva (VHC, VHB, VHD). Saturación elevada de transferrina (>45% en varones y >40% en mujeres). Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Positividad de autoanticuerpos. Déficit de Alfa1 Antitripsina. Déficit de ceruloplasmina. Enfermedad tiroidea descompensada.

VARIABLES ESTUDIADAS

En la siguiente tabla se resumen las variables analizadas en este estudio:

CARACTERÍSTICAS GENERALES	ANTROPOMETRÍA	BIOQUÍMICA
Edad	Peso	Glucosa
Sexo	Talla	Insulina
Hábito tabáquico	IMC	Perfil hepático
Hábito alcohólico	Cintura	Perfil lipídico
Menopausia	Cadera	Proteínas
Síndrome metabólico	Índice Cintura/cadera	
DM2		
HTA		
Ejercicio		
Tratamiento habitual		

Tabla 2. Variables analizadas. DM2: Diabetes Mellitus 2. HTA: Hipertensión arterial. IMC: Índice de masa corporal.

ÍNDICES NO INVASIVOS

En el estudio se emplean los índices FLI *-Fatty Liver Index-*, LAP *-Liver Accumulation Product-*, HSI *-Hepatitis Score Index-*, NFS *-NAFLD Fibrosis Score-*, FIB-4 *-Fibrosis 4-* y HFS *-Hepamet Fibrosis Score-*, así como la combinación de ellos. Pueden consultarse las fórmulas en el **ANEXO I**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics Versión 25.0.). Las variables continuas se describieron como media \pm DS 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 Chi cuadrado, con corrección de Yates y 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 con el índice kappa. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo considerando como referencia la biopsia hepática. Se aplicaron curvas COR para determinar el área bajo la curva de los test no invasivos comparado con la biopsia hepática. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM).

IV. RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

El tamaño muestral es de 245 pacientes, de los cuales 132 (53,8%) son hombres y 113 (46,2%) son mujeres.

Epidemiología y Antropometría	Media	DS
Edad (Años)	45,41	12,30
Etanol (g/día)	2,15	7,20
Peso (Kg)	102,94	29,25
Talla (cm)	1,65	0,10
Índice masa corporal (Kg/m ²)	37,31	9,72
Cintura (cm)	111,20	18,97
Cadera (cm)	114,00	15,28
Índice Cintura/Cadera	0,9755	0,06

Tabla 3. Características epidemiológicas y antropométricas.

Bioquímica	Media	DS
AST (U/L)	41,40	30,88
ALT (U/L)	64,28	45,46
GGT (U/L)	90,92	74,12
Fosfatasa Alcalina (U/L)	79,29	29,32
Bilirrubina (mg/dL)	0,75	0,70
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	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)	267783,67	77843,67

Tabla 4. Características bioquímicas. AST: Aspartato transaminasa. ALT: Alanina transaminasa. HOMA: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. HDL: lipoproteínas de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad.

2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

	n	%
Fumador	34	13,9%
Síndrome Metabólico	116	47,3%
Diabetes Mellitus	49	20%
Hipertensión arterial	180	73,5%
Hipertrigliceridemia	116	47,3%
Obesidad	171	71,4%

Tabla 5. Factores de riesgo cardiovascular.

3. RESULTADOS DE LA BIOPSIA

	n	%
Esteatosis avanzada	163	66,5%
Balonización	155	63,3%
Inflamación lobulillar	191	78%
Fibrosis	133	54,3%
Fibrosis avanzada	43	17,6%
Esteatosis simple	26	10,6%
EHNA	133	54,3%

Tabla 6. Resultados de la biopsia. EHNA: Esteatohepatitis No Alcohólica.

De entre los factores de riesgo estudiados, solamente los pacientes diabéticos e hipertensos presentan con mayor frecuencia fibrosis avanzada (30,6% y 23,3 % respectivamente ($F \geq 2$ en la biopsia hepática ($p < 0,0001$)).

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

1. EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LOS ÍNDICES NO INVASIVOS CON RESPECTO A LA BIOPSIA HEPÁTICA (“GOLD STANDARD”)

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%

Tabla 7. Exactitud diagnóstica de los índices de esteatosis. FLI: Fatty Liver Index. LAP: Liver Accumulation Product. HSI: Hepatitis Steatosis Index. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

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%
Suma de los tres previos	61,6%	84,7%	55,3%	87,9%

Tabla 8. Exactitud diagnóstica de los índices de fibrosis. NFS: NAFLD Fibrosis Score. FIB-4: Fibrosis-4. HFS: Hepamet Fibrosis Score. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

Según los resultados observados en las tablas 7 y 8 podemos observar que los índices no invasivos de esteatosis son más sensibles y los de fibrosis más específicos.

2. CONCORDANCIA ENTRE ÍNDICES

La concordancia entre los índices de **esteatosis** es del 64,2% (FLI frente a LAP), del 68,9% (FLI frente a HSI) y del 69,1% (LAP frente a HSI), con coeficientes Kappa entre 0,2 y 0,3.

Del total de la muestra, el 54,5% es positivo para esteatosis avanzada en LAP y FLI, el 60,5% en FLI y HSI, y el 43,6% para LAP y HSI, siendo positivo para los tres índices en el 29,4% de la muestra.

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.

Del total de la muestra, el 2,5% es positivo para fibrosis grave en NFS y FIB-4, el 3,9% en NFS y HFS, y el 3,1% en FIB-4 y HSF, siendo positivo para los tres índices en el 1,6% de la muestra.

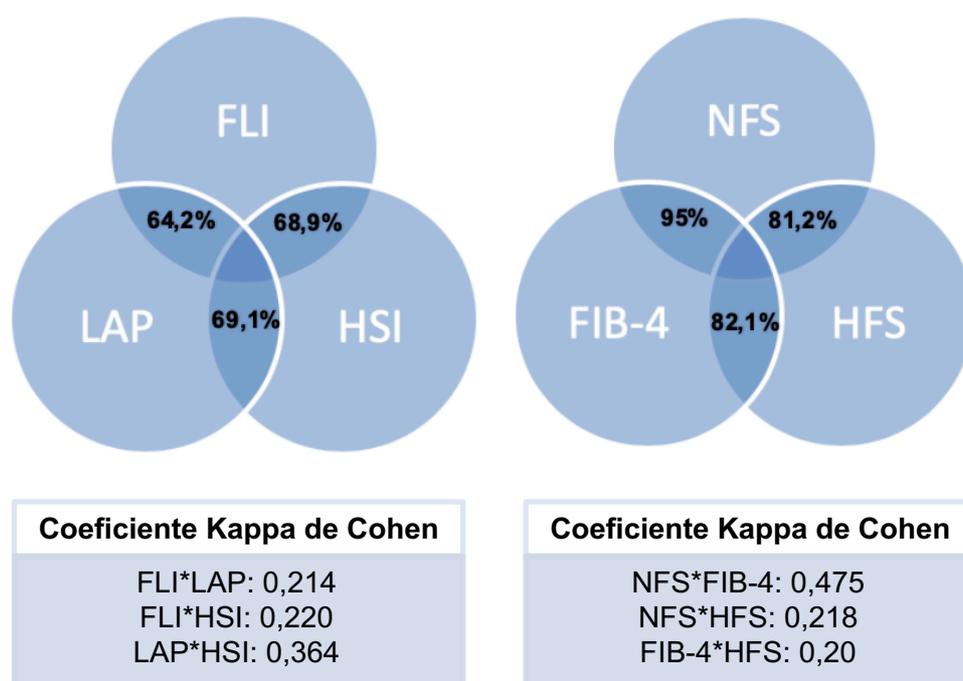


Figura 1. Concordancia entre índices de esteatosis (izquierda) y de fibrosis (derecha) con sus coeficientes Kappa. FLI: Fatty Liver Index. LAP: Liver Accumulation Product. HSI: Hepatitis Score Index. NFS: NAFLD Fibrosis Score. FIB-4: Fibrosis-4. HFS: Hepamet Fibrosis Score

3. ANÁLISIS DE INDICES NO INVASIVOS SEGÚN POBLACIONES DE RIESGO DE EHGNA.

SEGÚN ÍNDICES:

FLI: es más sensible (97,2%) y más específico (25,8%) en obesos.

FLI				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	92,3%	15,2%	68,2%	50%
Mujeres	86,3%	5,6%	72,1%	12,5%
Mayores de 45 años	84,7%	9,7%	64,1%	25%
Menores de 45 años	94,7%	15%	76,1%	50%
Hipertensos	89,9%	3,7%	77,4%	9,1%
Diabéticos	95,8%	0%	79,3%	0%
Sd. metabólico	91,8%	6,3%	78,9%	16,7%
Obesos	97,2%	25,8%	71,1%	83,3%

Tabla 9. Análisis de FLI en poblaciones de riesgo. FLI: Fatty Liver Index. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

LAP: es más sensible en diabéticos (70,8%) y más específico en obesos (69,5%).

LAP				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	62,5%	57,6%	74,1%	44,2%
Mujeres	52,9%	38,9%	71,1%	22,6%
Mayores de 45 años	54,2%	51,6%	68,1%	37,2%
Menores de 45 años	62,5%	50%	77,8%	32,3%
Hipertensos	58,2%	37%	77%	19,6%
Diabéticos	70,8%	50%	85,0%	30,0%
Sd. metabólico	66,3%	31,3%	77,5%	18,5%
Obesos	69,2%	69,5%	80,4%	55,4%

Tabla 10. Análisis de LAP en poblaciones de riesgo. LAP: Liver Accumulation Product. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

HSI: es más sensible (94,2%) y específico (89,9%) en obesos.

HSI				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	59,8%	58,1%	74,3%	41,7%
Mujeres	89%	10,8%	63,3%	33,3%
Mayores de 45 años	75,9%	27,3%	65,2%	38,7%
Menores de 45 años	70,4%	47,2%	75%	41,5%
Hipertensos	75,2%	25%	77,4%	22,7%
Diabéticos	88,5%	20%	79,4%	33,3%
Sd. metabólico	78,2%	25,9%	77,3%	26,9%
Obesos	94,2%	89,9%	95,8%	86,1%

Tabla 11. Análisis de HSI en poblaciones de riesgo. HSI: Hepatitis Score Index. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

NFS: es más sensible en diabéticos (53,3%) y más específico en hombres (100%).

En general es un test muy específico en todas las poblaciones de riesgo de EHGNA.

NFS				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	16,3%	100%	100%	88,1%
Mujeres	40%	97,6%	83,3%	84,7%
Mayores de 45 años	34,5%	98,9%	90,9%	83%
Menores de 45 años	21,4%	99,1%	75%	91%
Hipertensos	31%	99,3%	92,2%	82,1%
Diabéticos	53,3%	100%	100%	81%
Sd. metabólico	38,5%	98,9%	90,9%	84,5%
Obesos	8,2%	98,6%	93,3%	30,4%

Tabla 12. Análisis de NFS en poblaciones de riesgo. NFS: NAFLD Fibrosis Score. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

FIB-4: es más sensible en mayores de 45 años (27,7%) mostrando en general una sensibilidad muy baja, pero una especificidad muy alta en todas las poblaciones de riesgo, como el NFS.

FIB-4				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	5,6%	100%	100%	86,8%
Mujeres	28%	98,8%	87,5%	82,4%
Mayores de 45 años	27,7%	100%	100%	81,7%
Menores de 45 años	0%	99%	0%	87,9%
Hipertensos	19%	100%	100%	79,9%
Diabéticos	26,7%	100%	100%	73,1%
Sd. metabólico	15,4%	100%	100%	80%
Obesos	4,1%	97,1%	77,8%	29%

Tabla 13. Análisis de FIB-4 en poblaciones de riesgo. FIB-4: Fibrosis-4. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

HFS: es más sensible en diabéticos (86,7%) y más específico en menores de 45 años (98%).

HFS				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	41,2%	93,5%	50%	90,9%
Mujeres	68%	81,3%	53,1%	89%
Mayores de 45 años	75%	77,5%	51,2%	90,8%
Menores de 45 años	21,4%	98%	60%	89,7%
Hipertensos	58,5%	86,8%	58,5%	86,8%
Diabéticos	86,7%	68,9%	59%	90,9%
Sd. metabólico	64%	84,5%	55,2%	88,7%
Obesos	20,5%	80,9%	71,7%	30,1%

Tabla 14. Análisis de HSF en poblaciones de riesgo. HSF: Hepamet Fibrosis Score. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

Suma de los tres índices de fibrosis: es más sensible en diabéticos (86,7%) y más específico en menores de 45 años (96,9%).

SUMA DE LOS ÍNDICES DE FIBROSIS				
	S	E	VPP	VPN
Hombres	41,2%	93,5%	50%	90,9%
Mujeres	76%	82,5%	57,6%	91,7%
Mayores de 45 años	82,1%	79,8%	56,1%	93,4%
Menores de 45 años	21,4%	96,9%	50%	89,6%
Hipertensos	63,4%	86,8%	60,5%	88%
Diabéticos	86,7%	65,5%	56,5%	90,4%
Sd. metabólico	68%	83,3%	54,8%	89,7%
Obesos	21,7%	82,4%	74,5%	30,8%

Tabla 15. Análisis de la suma de los índices de fibrosis en poblaciones de riesgo. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

SEGÚN POBLACIONES DE RIESGO:

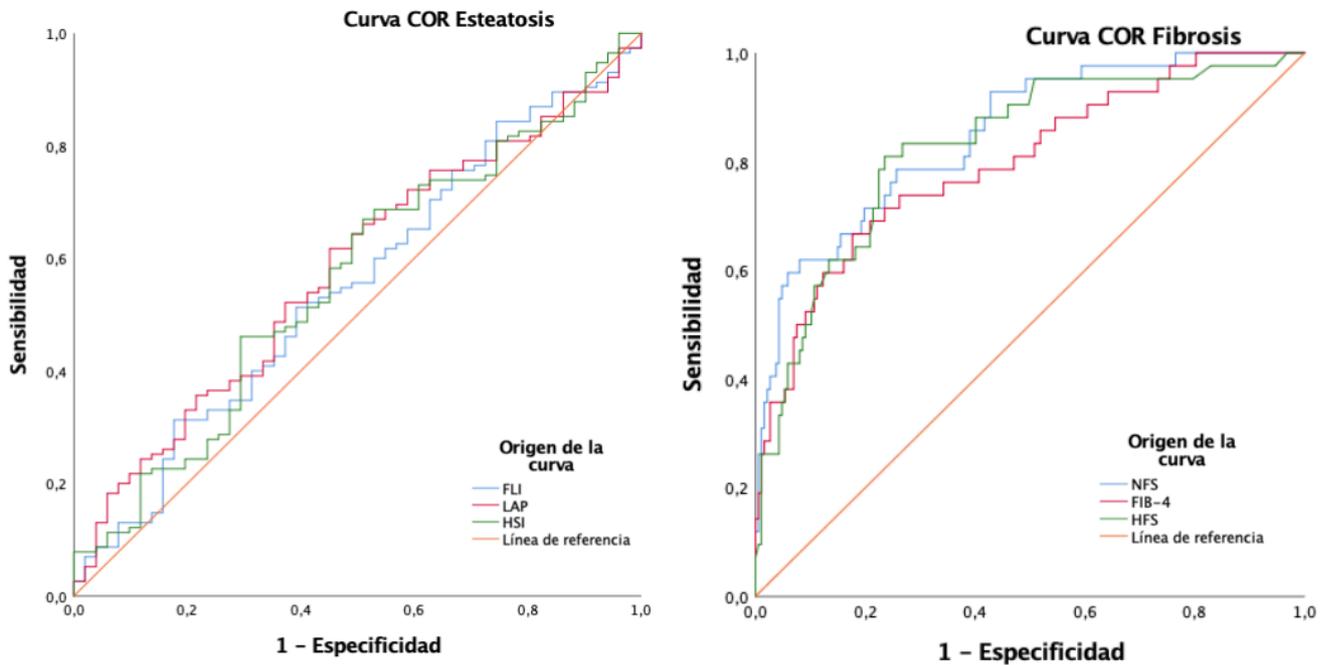
En cuanto a los índices que valoran **esteatosis**, en la mayoría de las poblaciones de riesgo el FLI es el índice más sensible al igual que hemos observado en la población global, siendo la especificidad en general baja salvo el HSI en población obesa.

En cuanto a los índices de **fibrosis**, el HFS y la suma 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 EHGNA (diabéticos, hipertensos y con síndrome metabólico).

POBLACIÓN	ESTEATOSIS		FIBROSIS	
	Más sensible	Más específico	Más sensible	Más específico
Hombres	FLI (92,3%)	HSI (58,1%)	HSF/Suma (41,2%)	NFS/FIB-4 (100%)
Mujeres	HSI (89%)	LAP (38,9%)	Suma (76%)	FIB-4 (98,8%)
Mayores de 45 años	FLI (84,7%)	LAP (51,6%)	Suma (82,1%)	FIB-4 (100%)
Menores de 45 años	FLI (94,7%)	LAP (50%)	HFS/Suma (21,4%)	NFS (99,1%)
Hipertensos	FLI (89,9%)	LAP (37%)	Suma (63,4%)	FIB-4 (100%)
Diabéticos	FLI (95,8%)	LAP (50%)	HFS/Suma (86,7%)	FIB-4/NFS (100%)
Sd. metabólico	FLI (91,8%)	LAP (31,3%)	Suma (68%)	FIB-4 (100%)
Obesos	FLI (97,2%)	HSI (89,9%)	Suma (21,7%)	NFS (98,6%)

Tabla 16. Análisis de sensibilidad y especificidad de los índices según poblaciones de riesgo. FLI: Fatty Liver Index. LAP: Liver Accumulation Product HSI: Hepatitis Score Index. NFS: NAFLD Fibrosis Score. FIB-4: Fibrosis-4. HSF: Hepamet Fibrosis Score. Suma: suma de los tres índices de fibrosis.

4. CURVAS COR (INDICES NO INVASIVOS FRENTE A BIOPSIA HEPÁTICA)



Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b
FLI	,551	,048	,293
LAP	,578	,047	,109
HSI	,562	,048	,202

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b
NFS	,850	,032	,000
FIB-4	,797	,040	,000
HFS	,827	,036	,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

a. Bajo el supuesto no paramétrico
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 2. Curva COR

V. DISCUSIÓN

La elevada y creciente prevalencia de EHGNA hace imprescindible desarrollar métodos de diagnóstico no invasivos para diagnosticar el grado de afectación hepática sin las limitaciones de la biopsia hepática. Por eso, el principal objetivo de este estudio fue analizar la rentabilidad diagnóstica de los índices no invasivos tanto de esteatosis como de fibrosis en la práctica clínica habitual evitando las limitaciones de la biopsia hepática. El principal resultado del estudio ha sido identificar índices muy sensibles para el screening de EHGNA como el FLI -*fatty liver index*- así como índices que nos van a permitir alta especificidad en el diagnóstico de fibrosis avanzada. La esteatosis conlleva un bajo riesgo de progresión de la enfermedad, estimándose que solo el 15-20% de la población con EHGNA evoluciona a esteatohepatitis. Pero desde esta fase, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. De ahí la importancia del diagnóstico temprano y robusto de la EHGNA.

La biopsia hepática es el “Gold standard” para el diagnóstico, pero con limitaciones. Es una prueba invasiva, hay error de muestreo inducido por el pequeño tamaño de la muestra a analizar, hay variabilidad y es de elevado coste. A eso hay que añadir la dificultad de hacer un seguimiento de la evolución de la patología hepática y el rechazo del paciente, cada vez más proclive a pruebas alternativas no invasivas.

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 (23)(24). Los tres tipos de pruebas no invasivas: (I) con base en información de historia clínica y serológica, (II) biomarcadores y (III) de imagen, son complementarias.

Las diferentes guías coinciden en que actualmente no se dispone de pruebas indirectas no invasivas definitivas, para detectar la EHNA y distinguirla de la esteatosis simple, y la biopsia hepática sigue siendo necesaria para detectar la inflamación lobulillar (25)(26). Pero se han validado varios índices no invasivos de esteatosis y fibrosis que son los que hemos analizado en este estudio.

Por ello, nos propusimos estudiar la rentabilidad diagnóstica de tres índices no invasivos de esteatosis y tres de fibrosis hepática (**ANEXO I**) en una cohorte muestra de 245 pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática.

Hemos obtenido resultados del conjunto de parámetros de validación, fiabilidad y concordancia y rentabilidad de estos índices en el diagnóstico de esteatosis y fibrosis, que comentamos a continuación.

EVALUACIÓN NO INVASIVA DE ESTEATOSIS

El FLI *-fatty liver index-* que se calcula a partir de variables rutinarias en la práctica clínica habitual como triglicéridos séricos, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y gamma-glutamilttransferasa, ha demostrado en nuestra cohorte de pacientes ser el índice más sensible para el diagnóstico no invasivo de esteatosis, en especial en población diabética por lo que creemos que sería un método de “screening” excelente para el cribado de EHGNA en la consulta de paciente diabéticos, donde la prevalencia de EHGNA alcanza el 70%.

Por otra parte, las guías de la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades hepáticas (AASLD) subrayan que la presencia simultánea de varias enfermedades metabólicas es el predictor más potente de la enfermedad hepática. En nuestro estudio hemos observado que los pacientes con hipertensión arterial y diabetes

mellitus tipo 2 presentan grados más avanzados de enfermedad, por lo que se debe prestar especial atención en el cribado de EHGNA en estas poblaciones.

EVALUACIÓN NO INVASIVA DE FIBROSIS AVANZADA

La fibrosis hepática se considera el principal factor pronóstico entre los pacientes con EHGNA debido a su fuerte correlación con la tasa de supervivencia (27). Por lo tanto, los pacientes con EHGNA con fibrosis avanzada necesitan una monitorización más estrecha y una adherencia rigurosa al tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha, no se han identificado métodos de fácil aplicación en la práctica clínica diaria y con un alto valor predictivo para diferenciar los grados de fibrosis hepática.

Se han investigado diferentes herramientas con este propósito, incluyendo puntuaciones no invasivas (puntuación de fibrosis NFS, calculadora de Fib 4, Hepamet fibrosis score y la combinación de varios de estos índices), que son las que hemos valorado en nuestro estudio. También existen otros métodos de diagnóstico no invasivo basados en pruebas de imagen, como la elastografía o la resonancia magnética (28).

Por otro lado, las guías europeas (EASLD) e italiana sugieren el uso del índice NFS y FIB-4 como índices no invasivos para identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada (26)(29). Nosotros hemos demostrado en nuestro estudio que el FIB-4 es altamente específico para el diagnóstico de fibrosis hepática en todos los grupos de riesgo de EHGNA (ver **Tabla 16**).

Estos marcadores han sido validados en varios niveles étnicos de EHGNA, prediciendo la mortalidad hepática y cardiovascular (30).

Por otra parte, como se ha observado en otros estudios, el NFS tiene un valor predictivo negativo mayor para la fibrosis avanzada que el valor predictivo positivo correspondiente (30) algo que también hemos observado en nuestro estudio (ver **Tabla 8**).

Por lo tanto, debe utilizarse para excluir la presencia de fibrosis avanzada, mejor que para estratificar a los pacientes con NAFLD en diferentes estadios de fibrosis (26).

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA EHGNA

Todavía no se ha establecido la estrategia óptima para estratificar a los pacientes con EHGNA y monitorizar la progresión de la enfermedad. De acuerdo con las directrices de la guía europea e italiana, la combinación de puntuaciones no invasivas (NFS y FIB 4) puede identificar a los pacientes que deben someterse a una biopsia de hígado para

confirmar la fibrosis avanzada, y en los cuales se necesita un enfoque más intensivo (26)(29).

No menos importante es señalar que estos indicadores pueden ser útiles para el seguimiento de estos pacientes. Se sugiere repetir los índices cada dos años para los pacientes EHGNA con enzimas hepáticas normales y bajo riesgo de fibrosis avanzada. Los pacientes con evidencia de EHNA o fibrosis deben ser reevaluados anualmente y aquellos con cirrosis cada seis meses, para realizar la vigilancia del hepatocarcinoma (26)(29).

La suma o combinación de varios índices no invasivos aporta sensibilidad, como hemos observado en nuestro estudio, y las guías de Asia y el Pacífico también coinciden en que el uso combinado de pruebas séricas y herramientas de diagnóstico por imágenes puede ofrecer información más fiable. Los estudios que comparan la utilidad diagnóstica de la ecografía frente a la biopsia muestran una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80% para la ecografía.

En conclusión, nuestros resultados permiten demostrar que los índices no invasivos ofrecen una alta sensibilidad para un primer diagnóstico y en su caso solicitar ecografía abdominal para confirmar el diagnóstico de esteatosis, así como una gran fiabilidad diagnóstica para descartar fibrosis avanzada y así recomendar pautas de vida al paciente sin necesidad de otras pruebas o bien derivarlo al médico especialista para valorar otras opciones diagnósticas o terapéuticas.

VI. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, los índices no invasivos que valoran la presencia de **esteatosis** son más *sensibles* y los que valoran **fibrosis** son más *específicos* cuando se comparan con los resultados de la biopsia hepática, que es el “Gold Standard” para el diagnóstico.
2. Existe escasa concordancia entre los diferentes índices no invasivos, por lo tanto, diferentes prevalencias según el método utilizado. Serían necesarios futuros estudios para obtener un índice no invasivo que permitiera clasificar los pacientes con mayor riesgo de enfermedad hepática avanzada asociada a la EHGNA y así evitar biopsias innecesarias, lo que permitiría ahorrar costes y molestias a los pacientes.
3. En los distintos subgrupos de población de riesgo de EHGNA concluimos:

- En cuanto a los índices no invasivos para la valoración de **esteatosis**, el FLI *-fatty liver index-* es el más sensible y el HSI *-hepatic steatosis index-* el más específico, en especial en población diabética y en obesos.
 - En cuanto a los índices no invasivos de **fibrosis**, el HFS *-Hepamet fibrosis score-* es el más sensible, en especial en diabéticos y tanto el FIB-4 *-índice de fibrosis 4-* como el NFS *-NAFLD fibrosis score-* son altamente específicos en las principales poblaciones de riesgo como varones, hipertensos, diabéticos, y pacientes con síndrome metabólico.
4. El índice no invasivo FLI *-fatty liver index-* por su alta sensibilidad debería utilizarse para el screening inicial de EHGNA y presencia de esteatosis; los índices FIB-4 *-fibrosis 4-* y NFS *-NAFLD fibrosis score-* deberían utilizarse para valorar de forma no invasiva la fibrosis hepática dada su especificidad y la excelente área bajo la curva en curvas COR comparado con la biopsia.

Con esta estrategia podríamos diagnosticar a la mayoría de los pacientes con esta prevalente enfermedad, así como valorar de forma no invasiva la severidad de su enfermedad hepática y evitar la realización de biopsia hepática que es una prueba invasiva, costosa y no exenta de riesgos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 1 de junio de 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*. 1 de junio de 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. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1 de enero de 2010;22(1):24-32.
4. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes - Younossi - 2016 - *Hepatology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28431>
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1 de agosto de 2011;34(3):274-85.

6. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver versus Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. abril de 2015;13(4):643-654.e9.
7. 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*. 1 de febrero de 2002;35(2):367-72.
8. 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*. 1 de junio de 2011;53(6):1883-94.
9. 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. *Nature Communications*. 30 de junio de 2014;5:4309.
10. 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*. 1 de septiembre de 2002;123(3):745-50.
11. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le T-A, et al. Utility of Magnetic Resonance Imaging Versus Histology for Quantifying Changes in Liver Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trials. *Hepatology*. diciembre de 2013;58(6):1930-40.
12. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30.
13. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. The NAS and The Histopathologic Diagnosis in NAFLD: Distinct Clinicopathologic Meanings. *Hepatology*. marzo de 2011;53(3):810-20.
14. 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*. 1 de noviembre de 2012;56(5):1751-9.
15. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 9 de junio de 2015;313(22):2263-73.
16. Zhu J-Z, Hollis-Hansen K, Wan X-Y, Fei S-J, Pang X-L, Meng F-D, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 28 de septiembre de 2016;22(36):8226-33.
17. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 1 de marzo de 2017;40(3):419-30.
18. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 1 de junio de 2016;150(8):1835-48.

19. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, Lorenzo AD, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World Journal of Gastroenterology*. 7 de diciembre de 2014;20(45):16831-40.
20. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
21. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2010;362(18):1675-85.
22. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1 de agosto de 2016;65(8):1183-95.
23. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, Tsochatzis EA. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2015 [citado 13 de marzo de 2019];2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430647/>
24. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53(1):325-35.
25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
26. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 1 de junio de 2016;64(6):1388-402.
27. 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.
28. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 1 de mayo de 2016;61(5):1356-64.
29. 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*. 1 de mayo de 2017;49(5):471-83.
30. 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.

VIII. ANEXO I

- **Fatty Liver Index (FLI)** = $(e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) / (1 + e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) \times 100$

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <60	Indeterminado
≥60	Esteatosis

- **Liver Accumulation Product (LAP):**
 - Hombres: LAP = (CIN (cm) – 65) x trigliceridos (mol/L)
 - Mujeres: LAP = (CIN (cm) – 58) x trigliceridos (mol/L)

Hombres		Mujeres	
<4	No esteatosis	<4.4	No esteatosis
≥4	Esteatosis	≥4.4	Esteatosis

- **Hepatitis Steatosis Index (HSI)** = $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{BMI} (+2 \text{ mujer}; +2 \text{ DM2})$.

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <36	Indeterminado
≥36	Esteatosis

- **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** = $-1.675 + 0.037 \times \text{Edad (años)} + 0.094 \times \text{BMI (Kg/m}^2) + 1.13 \times \text{DM2 (si 1, no 0)} + 0.99 \times (\text{AST}/\text{ALT}) - 0.013 \times \text{plaquetas (U/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$

Interpretación	
<-1.455	Fibrosis leve
≥-1.455, <0.675	Indeterminado
≥0.675	Fibrosis avanzada

- **Fibrosis-4 (FIB-4)** = $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas (U/mL)} \times (\text{sqrt (ALT)}))$

Interpretación	
<1.3	Fibrosis leve
≥1.3, <2.67	Indeterminado
≥2.67	Fibrosis avanzada

- **Hepamet Fibrosis Score (HFS)** = $1 / (1 + e^{(5.713 - 0.996 \times \text{Edad [45-64 años]} - 1.745 \times \text{Edad [≥65 años]} + 0.907 \times \text{Sexo masculino} - 0.771 \times \text{Diabetes Mellitus} - 0.746 \times \text{AST [35-69 UI/mL]} - 1.992 \times \text{AST [≥70 UI/mL]} - 0.044 \times \text{Albúmina [4-4,49 mg/dL]} - 0.944 \times \text{Albúmina [<4 mg/dL]} - 1.028 \times \text{HOMA [2-3,99]} - 2.087 \times \text{HOMA [≥4]} - 0.876 \times \text{plaquetas [155.000-219.999]} - 2.241 \times \text{plaquetas [<155.000]})}$

Interpretación	
<0.12	Fibrosis leve
≥0.12, <0.24	Indeterminado
≥0.24	Fibrosis avanzada

- **Suma de índices:**

FIB-4		NFS		HFS	
<1.30	0	< -1.455	0	< 0.12	0
1.30 a 2.67	1	-1.455 a 0.675	1	0.12 a 0.24	1
> 2.67	2	> 0.675	2	> 0.24	2

Interpretación	
0-1 punto	Se descarta fibrosis
2-3 puntos	Repetir en 12 meses
≥4 puntos	Se recomienda estudio de fibrosis hepática