Nutrición Hospitalaria

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática. Propuesta de score APRI+FIB4+NFS

Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) and hepatic fibrosis. Score proposal with FIB4+NFS+APRI

10.20960/nh.05252

03/27/2025

OR 5252

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática. Propuesta de score APRI+FIB4+NFS

Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) and hepatic fibrosis. Score proposal with FIB4+NFS+APRI

Laura de la Hoz Gil[1], Victoria Seijas Martínez-Echevarría[2], María del Carmen Lozano Estevan[3]

[1]Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. [2]Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. [3]Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Recibido: 09/04/2024
Aceptado: 14/03/2025
Correspondencia: Laura de la Hoz Gil. Laboratorio Central. Hospital Universitario Infanta Sofía. P.º de Europa, 34. 28702 San Sebastián de los Reyes, Madrid
e-mail: laura.hoz@salud.madrid.org

Conflictos de intereses: los autores no declaran ninguno.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Introducción: la fibrosis hepática (FH) supone uno de los principales factores de riesgo y mortalidad para multitud de pacientes. El

síndrome metabólico, la MASLD, el alcoholismo o los virus hepatotropos son las principales causas de desarrollo de FH. Debido al gran abanico de pacientes afectados, el cribado de la FH está a la orden del día. Además, presenta un enorme interés nutricional dado que el único tratamiento eficaz es la dieta y el ejercicio físico. El síndrome metabólico y la MASLD están íntimamente ligados. Su prevalencia está aumentando y, por consiguiente, también la FH. Por ello, encontrar estrategias diagnósticas menos invasivas que la biopsia hepática (patrón oro) es una prioridad.

Objetivo: en este estudio se analiza la relación entre edad, sexo, diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), obesidad y dislipemia (DL) con el desarrollo de FH.

Material y métodos: se analiza la capacidad diagnóstica de tres marcadores no invasivos (FIB4, NFS y APRI), así como sus factores confusores. Se propone una *score* (FIB+APRI+NFS) para mejorar su capacidad.

Resultados: la prevalencia de la FH es del 44 %. La DM2 y la HTA resultan significativas en el desarrollo de FH (p = 0,005712 y p = 0,01933, respectivamente). FIB4, NFS y APRI muestran especificidades aceptables (72,32 %, 75,89 % y 83,9 %, respectivamente). La edad avanzada supone un factor confusor en FIB4 y NFS, mientras que la trombocitopenia afecta a los tres índices.

Conclusiones: el *score* de los tres marcadores mejora la especificidad (89,28 %) dejando menos indeterminados que cualquiera de los índices. Por tanto, mejora la capacidad diagnóstica respecto al uso de manera individual.

Palabras clave: Fibrosis hepática. Score. Diabetes *mellitus*. Hipertensión arterial.

ABSTRACT

Introduction: liver fibrosis (FH) is one of the main risks and mortality factors for many patients. Metabolic syndrome, MASLD, alcoholism or hepatotropic viruses are the main causes of the development of FH. Due to the wide range of patients affected, FH screening is the order of the day. Furthermore, it is of enormous nutritional interest given that the only effective treatment today is diet and physical exercise. Metabolic syndrome and MASLD are closely linked. The prevalence of these is increasing and consequently, so is FH. Therefore, finding less invasive diagnostic strategies than liver biopsy (gold standard) is a priority.

Objective: this study analyzes the relationship between age, sex, diabetes *mellitus*, hypertension, obesity and dyslipidemia with the development of FH.

Material and methods: the diagnostic capacity of the main non-invasive markers available today is analyzed, as well as their confounding factors. Finally, a score with FIB4, NFS and APRI is proposed to improve their individual diagnostic capacity.

Results: the prevalence of FH in the study is 44 %. Diabetes *mellitus* and hypertension are significant in the development of FH. For their part, FIB4, NFS and APRI show acceptable specificity, although in all of them platelets are an important confounding factor.

Conclusions: the score of the three markers improves specificity (89.28 %), leaving fewer indeterminates than any of the indices. Therefore, it improves the diagnostic capacity compared to individual use.

Keywords: Liver fibrosis. Score. Diabetes. Hypertension. Nutrition.

INTRODUCCIÓN

La disfunción metabólica asociada a la esteatosis hepática (MASLD) consiste en la acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos,

siendo esta al menos del 5 % (1). Anteriormente se denominaba EHGNA (enfermedad de hígado graso no alcohólico) pero con el tiempo se ha renombrado, con el consenso de los expertos, como MASLD debido a su evidente relación con enfermedades metabólicas como la hipertrigliceridemia, la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), la obesidad o la hipertensión arterial (HTA) (2).

Es una entidad sin etiología clara. Hay muchas teorías que han tratado de explicar el desarrollo de la patología, siendo la hipótesis del doble impacto la que más peso ha ganado. Esta explica que en los individuos con resistencia a la insulina (debido a DM2, predisposición genética, obesidad, etc.) se produce un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo y hepático debido a la insulina libre (tejidos donde esta hormona actúa). Al haber un exceso de ácidos grasos libres (AGL), también se producirá una lipogénesis como efecto compensatorio. Esta lipogénesis consigue paliar este exceso de AGL siempre y cuando no sea muy elevado ya que, si esto ocurre, se descontrola, produciéndose la acumulación de AGL (2).

A su vez, al haber resistencia a la insulina, tanto en el hígado como en el músculo va a haber una gluconeogénesis compensatoria que inhibe la beta-oxidación de los ácidos grasos, promoviendo paralelamente la acumulación de AGL (3). A medida que este depósito de AGL es mayor, estos se van acumulando en los hepatocitos, lo que produce un estrés oxidativo que llevará a la secreción de citoquinas proinflamatorias, provocando en última instancia daño celular y apoptosis. Si esto no se frena, el tejido hepático va dañándose poco a poco, produciéndose FH (3).

La MASLD está ligada a entidades como la DM2, la HTA, la hipertrigliceridemia y la obesidad, las cuales pueden exacerbar el desarrollo de la esteatosis hepática (acumulación de AGL en los hepatocitos) o, en el peor de los casos, FH (4).

La FH ha mostrado ser un factor de riesgo y de mortalidad importante, por lo que es muy relevante su cribado y monitorización para tratar de evitar que estos pacientes lleguen a desarrollarla (4).

Aparte de en la MASLD, la FH es otro factor de riesgo muy relevante en los pacientes con virus hepatotropos como la hepatitis B o C, en los pacientes con elevada ingesta diaria de alcohol o con hipertransaminasemia mantenida en el tiempo, etc. De este modo, la FH es un factor de riesgo de mortalidad que puede aparecer en un amplio abanico de pacientes.

El aumento de la prevalencia de la MASLD está muy relacionado con el aumento de la DM2 o la obesidad a nivel mundial. En Occidente, la prevalencia de la MASLD está en torno al 17-45 % de la población (1), aunque hay que tener en cuenta que es una cifra variable porque está infradiagnosticada. Por otra parte, hay distintos métodos diagnósticos y, según el que se emplee, la prevalencia podrá verse modificada (5).

Varios estudios muestran que la prevalencia de la MASLD (y en consecuencia el posible desarrollo de FH) está aumentada en los pacientes con factores de riesgo como la DM2, la obesidad o la HTA, entre otros, lo que podría explicar que en los pacientes obesos, su prevalencia pueda verse aumentada hasta un 70 % y en los diabéticos un 80 % (5). Aller y cols. enuncian que tanto la DM2 como la resistencia a la insulina suponen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FH. Además, este estudio tiene especial relevancia ya que muestra cómo la adherencia adecuada a una dieta mediterránea es un factor protector en el desarrollo de la FH (6).

Por otra parte, la hepatitis C cada vez tiene una menor prevalencia debido al avance de los fármacos. Aunque la prevalencia del alcoholismo crónico no es muy elevada, sí es cada vez más frecuente el consumo de alcohol habitual y en edades más tempranas (7).

Suele ser una enfermedad silente, siendo de difícil diagnóstico hasta que aparecen las primeras complicaciones (8).

El *gold standard* del diagnóstico de la FH es la biopsia hepática, donde se podrán apreciar los rasgos del daño hepático, como la balonización de los hepatocitos entre otros. Al ser una técnica parcheada, invasiva y de alto coste, se suelen utilizar en primer lugar

las técnicas de imagen como la ecografía o la elastografía de transición (Fibroscan®) o bien los índices no invasivos de laboratorio (5).

Las técnicas de imagen, como la ecografía, tienen limitaciones como el operador, el equipo que se use, etc., y la más importante es que no detecta bien los estadios iniciales, disminuyendo mucho su sensibilidad (5). En el caso de los pacientes obesos, en el Fibroscan® hay limitaciones debido al exceso de grasa, siendo en ocasiones complicado poder realizar mediciones válidas a pesar de usar sondas XL adaptadas a su circunstancia (1).

El Fibroscan® se basa en cuantificar la velocidad de propagación de una onda dentro del tejido hepático usando una sonda emisora-receptora con una onda pulsátil vibratoria, que es la que accede al tejido, y otra de ultrasonidos, que capta la velocidad (9).

A nivel de laboratorio no se dispone de ningún marcador específico para detectar la FH pero cada vez son más los índices séricos que van surgiendo para tratar de diagnosticar a estos pacientes de manera precoz y no invasiva (1). Existen índices de esteatosis hepática como el HSI (*Hepatic Steatosis Index*) o el FLI (*Fatty Liver Index*), entre otros. Sin embargo, son los de FH los que más peso están ganando debido al importante factor de morbimortalidad que supone para estos pacientes. Los más validados a día de hoy son el FIB4 (índice de fibrosis basado en 4 elementos), el NFS (*NAFLD Fibrosis Score*), el HFS (*Hepamet Fibrosis Score*), el APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) o el ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), entre otros. Hasta ahora ninguno ha mostrado características ideales, por eso cada vez son más los estudios que proponen distintas combinaciones o *scores* para conseguir un diagnóstico más completo (1).

Debido al creciente interés del tema, la búsqueda de marcadores directos de fibrosis está en auge. Por ello, cada vez son más los marcadores conocidos, como el PROC3 (propéptido tipo 3 del colágeno), los *scores* ABC3D y FIBC3, e incluso las variantes genéticas que predisponen al desarrollo de FH (10). Algunos de los genes más

estudiados hasta el momento son, entre otros, PNPLA3, TM6F2 y HSD17B13 o los polimorfirmos (como el rs1800777 del gen CETP) que muestran asociación independiente con la esteatosis y la inflamación lobulillar, como muestra el estudio de Aller y cols. (11).

A día de hoy, lo único que ha demostrado beneficios para frenar el avance de la MASLD es el cambio en los hábitos de vida, principalmente la bajada de peso. Hay estudios que demuestran que una pérdida de peso del 7 % o más lleva a la recuperación histológica de los hepatocitos así como a una mejora del perfil cardiovascular (12).

La clave para esta pérdida de peso es una dieta hipocalórica pero que tenga palatabilidad para el paciente, ya que así conseguiremos una adecuada adherencia. La dieta mediterránea ha demostrado mejorar la MASLD independientemente de si el paciente pierde peso o no, debido a que está basada en una alta ingesta de alimentos ricos en fibra, frutas, verduras, legumbres y pescado. Además, debido al aceite de oliva se consigue una adecuada ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, evitando los poliinsaturados obtenidos de grasas de peor calidad (13).

La dieta debe acompañarse de actividad física para aumentar así el gasto calórico. Se recomienda caminar durante 30 minutos al día, como mínimo. En casos de pacientes muy obesos, la cirugía bariátrica puede mostrar beneficios (12).

OBJETIVOS

Debido a la amplia prevalencia del síndrome metabólico, el objetivo de este estudio es analizar la relación de la DM, HTA y DL, principales factores de este síndrome, con el desarrollo de FH. Así mismo, analizar la capacidad diagnóstica de los distintos marcadores de FH, además de la influencia de la edad y las plaquetas en su resultado.

Por último, se propone un *score* diagnóstico compuesto por tres de los principales marcadores no invasivos de FH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo, recogiendo los datos de los pacientes con Fibroscan® realizado en nuestro centro durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021.

Se ha elaborado una base de datos incluyendo a los pacientes con las variables sexo, edad, peso y altura (para calcular el índice masa corporal o IMC), y si padecen DM, HTA o DL. Además, se han recogido el resultado del Fibroscan® en kilopascales (KPa) y los datos de la analítica más cercana a la realización del Fibroscan®, necesarios para el cálculo de los índices (albúmina, plaquetas, aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT) y triglicéridos). Los criterios de exclusión han sido eliminar a los pacientes con imposibilidad de obtener alguna de las variables.

Se considera la DM2 en aquellos pacientes con sintomatología junto a una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dL en cualquier momento del día, o > 126 mg/dL en ayunas, o > 200 mg/dL al cabo de 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, o con valor de hemoglobina glicada (HbA1c) mayor o igual al 6,5 %.

Por su parte, se consideran HTA las cifras mantenidas en el tiempo de tensión arterial superiores a 140/90 mmHg, referidas a tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

La dislipemia puede ser de distintos tipos, considerándose hipercolesterolemia las cifras de colesterol total mayores o iguales a 200 mg/dL o las cifras de colesterol-LDL (*low density lipoproteins*) mayor o igual a 100 mg/dL. Si es hipertrigliceridemia, se encuentran cifras de triglicéridos totales mayores o iguales a 150 mg/dL. También se considera dislipemia cuando existen cifras de colesterol-HDL (*high density lipoproteins*) < 40 mg/dL o < 45 mg/dL en hombres y mujeres, respectivamente, con cifras de colesterol-LDL > 100 mg/dL.

La obesidad se considera cuando el paciente presenta cifras de IMC ≥ 30 kg/m^2.

Por último, existe síndrome metabólico cuando existen al menos 2 de los siguientes factores:

- Circunferencia de cintura > 102/88 cm en hombres y mujeres blancas, respectivamente, o > 90/80 cm en hombres y mujeres asiáticas.
- Glucosa > 106-124 mg/dL en ayunas.
- Aumento de la proteína C-reactiva (PCR) de más de 2 mg/dL.
- Aumento de la presión arterial > 130/85 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo.
- Cifras de HDL disminuidas según el sexo del paciente o estar en tratamiento hipolipemiante.
- Aumento de los triglicéridos plasmáticos (> 150 mg/dL) o estar en tratamiento.

Se han realizado medidas del estado de FH con el equipo Fibroscan® (FS) (Echosens, París, Francia), modelo Fibroscan 502 Touch. Con ello, se ha calculado el estado de FH según el resultado en KPa, estableciendo que F0-1 son los valores < 7,5 KPa, F2 son los comprendidos entre 7,5 y 9,5 KPa, F3 los de 9,5-12,5 KPa y F4 los > 12,5 KPa. En base a esto, se ha considerado que tienen FH los pacientes con F3-F4 y que no la tienen los F0-F2.

Para analizar los datos se ha usado Excel, el programa SPSS del Software IBM SPSS Statisticts 29.0 y R.Commander versión 2.3-0. En primer lugar se ha calculado la prevalencia de la FH. Posteriormente se ha estratificado a los pacientes en base al sexo (femenino/masculino), la edad (< 35 años, de 35 a 65 años y > 66 años) y el IMC en obesos o no obesos (> 30 kg/m^2 y < 30 kg/m^2).

A continuación se ha estudiado la relación de la variable FH mediante una chi-cuadrado con el sexo, la edad, la obesidad, la HTA, la DM y la DL.

También se han calculado, con SPSS y R.Commander, los tres marcadores para cada paciente y se ha estudiado cuántos positivos, indeterminados y negativos se han obtenido con cada uno.

Las fórmulas y la interpretación de los marcadores empleadas han sido:

- FIB4: edad x AST / plaquetas x √ALT. Los pacientes con resultados < 1,3 (o < 2 en mayores de 65 años) se han considerado como negativos, aquellos con > 2,67 como positivos y los comprendidos entre 1,3 (o 2) y 2,67 como indeterminados.
- APRI: [(AST / límite superior de normalidad (LSN) de AST) x 100] x plaquetas. Se han considerado negativos los valores inferiores a 0,5, positivos los > 1,5 e indeterminados los comprendidos entre 0,5 y 1,5.
- NFS: -1,675 + 0,037 x edad + 0.094 x IMC + 1,13 x (DM SÍ/NO) + 0,99 x AST / ALT – 0,013 x plaquetas – 0,66 x albúmina. Se han considerado negativos los resultados < -1,466 (o < 0,12 en mayores de 65 años), positivos los > 0,676 e indeterminados los comprendidos entre -1,466 (o 0,12) y 0,676.

Se han analizado los resultados obtenidos con los marcadores mediante tablas de frecuencia, así como la influencia de la edad y las plaquetas en cada uno. Para ello, se han realizado estudios de la chi-cuadrado, enfrentando a cada índice con las respectivas variables. Se ha considerado que el resultado es estadísticamente significativo cuando el valor de $p < 0,05$.

Por último, estos resultados obtenidos de los marcadores se han transformado en 3 niveles de puntuación, de modo que los negativos han adquirido el valor de 0, los indeterminados el de 1 y los positivos el de 2. Con ello se ha sumado la puntuación de los 3 índices en el *score* definitivo, el cual puede tomar una puntuación máxima de 6. Los pacientes con resultado de 0-2 se han considerado como negativos, aquellos con 3-4 como indeterminados y los de 5-6 como positivos.

RESULTADOS

De los 200 pacientes incluidos en el estudio, 118 son hombres (59 %) y 82 mujeres (41 %). Por edad, 3 pacientes tienen menos de 35 años (1,5 %), 105 presentan entre 36 y 65 años (52,5 %) y 92 son mayores de 65 años (46 %). La edad media de la población del estudio es de 62,38 años.

En cuanto a las patologías de base, 75 pacientes son obesos (37,5 %), 45 son diabéticos de tipo 2 (22,61 %), 95 son hipertensos (47,5 %), 72 son dislipémicos (36 %) y 43 presentan hipertrigliceridemia con cifras de triglicéridos mayores de 150 mg/dL (29,25 %). Además, las comorbilidades más frecuentes en la población a estudio son las enfermedades cardiovasculares (44 pacientes, el 22 %), las enfermedades reumáticas (48 pacientes, el 24 %) y 85 de ellos son fumadores (42,5 %).

El peso medio de los pacientes del estudio es de 77,32 kg, con un IMC medio de 28,35 kg/m^2.

Solo 11 de los pacientes diabéticos presentan tratamiento con insulina, mientras que la metformina es el principal fármaco en estos. Por su parte, las estatinas, los bloqueantes de los canales de calcio como el amlodipino y los inhibidores de la angiotensina II como el valsartán son los fármacos más empleados en el tratamiento habitual de la población a estudio. Seguidamente, fármacos como el lorazepam o el alopurinol son los dos más pautados.

En cuanto a la FH, de los 200 pacientes estudiados, 88 presentaron FH (44 %), es decir, un resultado F3 o F4 según el Fibroscan.

Los resultados del estudio de chi-cuadrado de la variable FH junto al resto de variables han mostrado que la DM2 y la HTA son variables significativas en el desarrollo de la FH (p de 0,005712 y 0,01933, respectivamente). Sin embargo, la dislipemia (p = 0,4911), la hipertrigliceridemia (p = 0,634), la obesidad (p = 0,2392), la edad (p = 0,09843) y el sexo (p = 0,9815) no son variables significativas en nuestro estudio para el desarrollo de FH.

En cuanto al resultado de los índices, el FIB4 ha resultado negativo en 124 pacientes (62 %), indeterminado en 45 (22,5 %) y positivo en 31

(15,5 %). Por su parte, el APRI ha resultado negativo en 143 pacientes (71,5 %), indeterminado en 50 (25 %) y positivo en 7 (3,5 %). Por último, el NFS ha resultado negativo en 130 pacientes (65 %), indeterminado en 44 (22 %) y positivo en 26 (13 %) (Figs. 1-3).

En cuanto a los datos de sensibilidad y especificidad de cada uno de los índices, el APRI ha mostrado ser el más específico para descartar la FH (83,9 %), seguido del NFS (75,89 %) y del FIB4 (72,32 %). Ninguno de los tres ha obtenido una sensibilidad mayor del 30 %.

Al analizar la influencia de la edad y las plaquetas mediante la chi-cuadrado con cada uno de los índices se han obtenido los siguientes valores de *p*:

- FIB4: edad (p = 0,01605) y plaquetas inferiores a 200 x 10^9 (p = $4{,}412^{e\text{-}15}$).
- NFS: edad (p = $8{,}473^{e\text{-}05}$) y plaquetas inferiores a 200 x 10^9 (p = $2{,}677^{e\text{-}12}$).
- APRI: edad (p = 0,4231) y plaquetas inferiores a 200 x 10^9 (p = $1{,}585^{e\text{-}06}$).

Con los resultados obtenidos de cada índice se han estratificado en las tres categorías posibles y se ha aplicado el *score* de los tres, obteniéndose los siguientes resultados: 151 pacientes con puntuación de 0-2, que se han considerado como negativos (75,5 %), 32 pacientes con puntuación de 3-4, considerados como indeterminados (16 %), y 17 pacientes con puntuación de 5-6, considerados como positivos (8,5 %) (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La MASLD y la FH suponen dos patologías en auge. A día de hoy no existe ningún tratamiento farmacológico para la MASLD. Las únicas medidas que han mostrado mejoría en la esteatosis hepática son los cambios del estilo de vida. Tanto es así que una reducción de peso del 5 % ha demostrado beneficios en la resistencia a la insulina, el control glucémico y la reserva de ácidos grasos, disminuyendo así el avance hacia la FH y el riesgo cardiovascular. Si la bajada es del 7-10 %

puede mejorar la inflamación de los hepatocitos y si supera el 10 %, se observa reversión de la FH (14).

Por ello, la dieta mediterránea se ha asociado a una mejora de la MASLD, siendo un factor protector para el desarrollo de FH, la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares, como se muestra en el estudio de Aller y cols. (6). Sumado al ejercicio físico, se aumentan los beneficios (14).

En la base de datos estudiada, en cuanto a las patologías de base, la más frecuente es la HTA, seguida de la obesidad, la dislipemia, la hipertrigliceridemia y la DM2.

La FH afecta a 88 pacientes (44 %). Al analizar el comportamiento de las distintas patologías con respecto al desarrollo de FH, existe significación estadística en la HTA (p = 0,01933) y la DM2 (p = 0,005712), por lo que el hecho de ser diabético o hipertenso predispone al paciente a desarrollar FH. Tal como se muestra en el estudio previamente mencionado de Aller y cols., la resistencia a la insulina, que juega un rol muy importante en la DM2, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la FH (6).

Por otra parte, en nuestro estudio no han resultado significativas la dislipemia, el sexo, la edad, la obesidad o la hipertrigliceridemia, a pesar de que la edad obtiene una p próxima al valor de 0,05, siendo posible que, en este caso, haya influido el pequeño tamaño muestral en la ausencia de significación estadística.

Debido a la importancia del cribado de la FH por la alta prevalencia de las entidades que pueden desencadenarla, se ha estudiado la capacidad diagnóstica de los índices FIB4, APRI y NFS.

El APRI es el que más pacientes indeterminados deja, seguido del FIB4 y del NFS. En cuanto a los datos de sensibilidad y especificidad, debido al sesgo de los indeterminados, estos pueden verse alterados, pero el APRI ha mostrado ser el más específico para descartar la FH (83,9 %), seguido del NFS (75,89 %) y del FIB4 (72,32 %). En cuanto a los valores de sensibilidad, ninguno de los tres índices ha obtenido un

resultado superior al 30 %, siendo todos muy subóptimos para el diagnóstico de la FH.

El hecho de proponerlos como marcadores no invasivos para el cribado de la FH se debe a las especificidades aceptables de los tres índices. El inconveniente de ellos surge en que se ven muy influenciados por las variables que tienen en sus fórmulas, como es el caso de la edad y las plaquetas.

- *Edad:* la edad avanzada (> 65 años) ha mostrado ser estadísticamente significativa en el FIB4 (p = 0,01605) y el NFS ($p = 8{,}473^{e-05}$), algo que podíamos esperar debido a que ambos poseen la edad en su fórmula. Es por ello por lo que se realizan ajustes del punto de corte bajo en pacientes con edad avanzada ya que, de lo contrario, estos índices muestran más resultados indeterminados o positivos, disminuyendo la especificidad al aumentar la ratio de falsos positivos. Sin embargo, el APRI no necesita ajuste de edad debido a que no la tiene en su fórmula.
- *Plaquetas:* la disminución de plaquetas ($< 200 \times 10^9$) ha mostrado ser significativa en el APRI ($p = 1{,}585^{e-06}$), el FIB4 ($p = 4{,}412^{e-15}$) y el NFS ($p = 2{,}677^{e-12}$). Los tres marcadores tienen las plaquetas en su fórmula y su disminución altera significativamente los valores del índice, algo a tener en cuenta a la hora de la interpretación de los mismos.

Cuando aplicamos cualquiera de estos marcadores no invasivos, al obtener un resultado positivo el paciente debe derivarse a Digestivo, ya que este resultado sugiere FH. Por el contrario, si el resultado es negativo, se descarta la FH y el paciente puede ser monitorizado en Atención Primaria con cambios en el estilo de vida y analíticas sanguíneas cada 24-36 meses. El problema surge de los pacientes indeterminados, en los que el marcador no deja claro el punto en el que está el paciente, por lo que son necesarias más pruebas como el Fibroscan® o la biopsia hepática para llegar al diagnóstico. Esto, aparte de hacer más largo el proceso, supone un ingreso hospitalario,

con los riesgos que implica para el paciente, así como el mayor gasto sanitario.

Por ello se ha elaborado este *score*, en busca de obtener un marcador que clasifique mejor a los pacientes y deje un menor número de indeterminados, siendo un marcador más coste-efectivo en el cribado de la FH.

Al aplicar el *score* APRI+FIB4+NFS se han obtenido 17 pacientes positivos (puntuación de 5-6 del *score*), 32 indeterminados (puntuación de 3-4) y 151 negativos (puntuación de 0-2). Este *score* deja menos indeterminados que ninguno de los tres índices de manera individual. Además, la especificidad del *score* para descartar la FH es mayor que ninguna de las de los marcadores de manera individual (89,28 %), manteniendo la sensibilidad muy escasa.

De este modo, el *score* propuesto entre los índices mejora el cribado de la FH al dejar un menor número de indeterminados, además de que tiene una mayor especificidad para descartar la FH.

En cuanto a las fortalezas del estudio cabría destacar la relevancia del tema, ya que la FH es un problema de salud pública creciente, por lo que su cribado no invasivo responde a una necesidad clínica actual. Además, el *score* combinado es una propuesta innovadora que reduce el número de casos indeterminados y mejora la especificidad.

Respecto a las limitaciones del estudio, destaca el tamaño muestral reducido porque, aunque incluye 200 pacientes, esta cifra puede ser insuficiente para generalizar los hallazgos, siendo una posible causa de que, al contrario que en otras citas, la obesidad o la edad no resulten significativas. Además, aunque el *score* mejora la especificidad, la sensibilidad sigue siendo muy baja, pudiendo limitar su utilidad. Por último, la falta de una validación externa a pesar de presentarse como un *score* prometedor y la ausencia de un análisis económico suponen también limitaciones.

Como sugerencias de mejora en próximos estudios se propone una validación multicéntrica, ampliando el estudio a poblaciones más grandes y diversas, así como incluir un análisis de coste-efectividad.

CONCLUSIONES

- La DM2 y la HTA son dos patologías que predisponen al desarrollo de FH.
- El FIB4, el APRI y el NFS son tres marcadores no invasivos usados en el cribado de la FH. El APRI es el más específico en nuestro estudio, seguido del NFS y del FIB4. Ninguno de ellos tiene una sensibilidad adecuada.
- La edad avanzada influye estadísticamente en el resultado del FIB4 y el NFS, de ahí que sea necesario el ajuste del punto de corte bajo en los pacientes mayores de 65 años. Por otra parte, las plaquetas inferiores a 200×10^9 influyen estadísticamente en el resultado obtenido de los tres índices.
- El *score* propuesto de FIB4+NFS+APRI muestra una mejor capacidad diagnóstica al tener mejor especificidad que cualquiera de los tres marcadores de manera individual, así como por dejar el menor número de indeterminados, siendo probablemente más coste-efectivo.

Nutrición Hospitalaria

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 for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Cueto Moore CA. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática mediante elastografía transitoria [Tesis doctoral]. Santo Domingo: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2020.
3. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev Esp Enferm Dig 2013;105(7):409-20. DOI: 10.4321/S1130-01082013000700006
4. Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. Gastroenterol Hepatol 2023;46(10):815-25. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.002
5. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente [Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2019;56(6):544-9.
6. Aller R, Sigüenza R, Pina M, Laserna C, Antolín B, Burgueño B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. Endocrine 2020;68(3):557-63. DOI: 10.1007/s12020-020-02268-7
7. Ortiz Aragón S, Sánchez Domingo A, Anadón Ruiz L, Herrera Alegre R, Castellot Aparicio P, Ferrer Gamero A. Revisión de la situación actual del alcoholismo en España. Revista Sanitaria de Investigación 2022;3(5).

8. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2021;161(5):1657-69. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.049
9. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr 2023;32(3):197-213. DOI: 10.7570/jomes23052
10. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep 2019;1(3):188-98. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.06.004
11. Aller R, Izaola O, Primo D, de Luis D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Variant (RS1800777) with Liver Histology in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. Ann Nutr Metab 2018;73(4):265-70. DOI: 10.1159/000493552
12. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol 2018;41(5):328-49. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003. Erratum in: Gastroenterol Hepatol 2018;41(7):475-6. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.011
13. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. Semin Liver Dis 2021;41(4):435-47. DOI: 10.1055/s-0041-1731704
14. Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. Gastroenterol Hepatol 2023;46(10):815-25. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.002

15.

Nutrición Hospitalaria

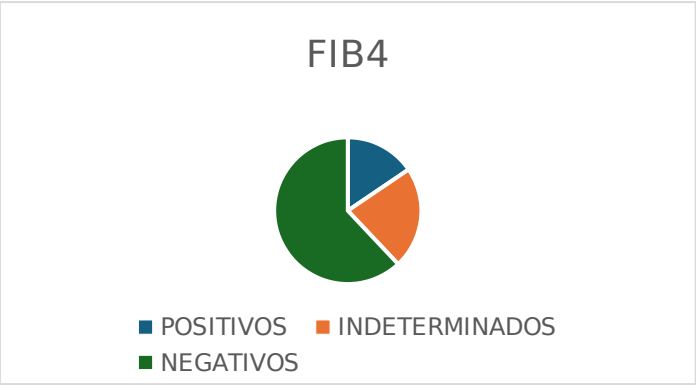

Figura 1. Resultados de FIB4.

Nutrición Hospitalaria

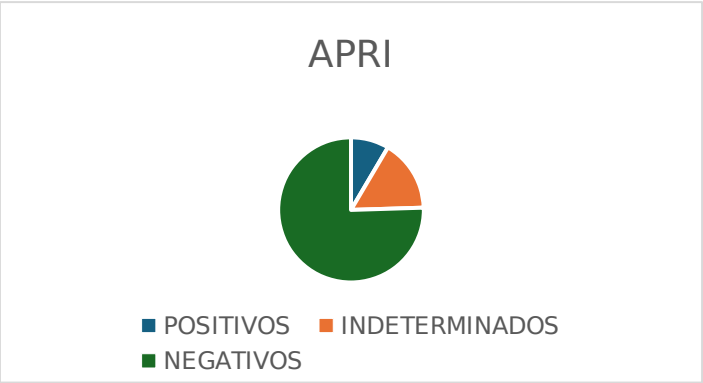

Figura 2. Resultados de APRI.

Nutrición Hospitalaria

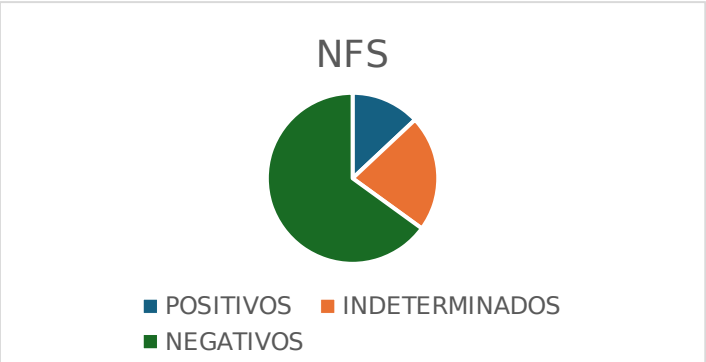

Figura 3. Resultados de NFS.

Nutrición Hospitalaria

	FIB4	**NFS**	**APRI**	***Score* del conjunto**
Positivo	31	26	7	17
Indeterminado	45	44	50	32
Negativo	124	130	143	151

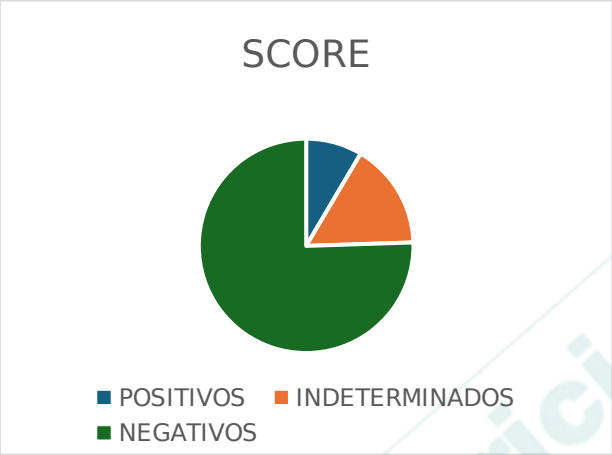

Figura 4. Resultados de la *score*.

Nutrición Hospitalaria