

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Marcadores no invasivos de fibrosis hepática. Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y su relación con la fibrosis hepática.
Propuesta de puntuación con FIB4, APRI Y NFS. Cribado de la fibrosis hepática desde atención primaria.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Laura de la Hoz Gil

DIRIGIDA POR

María Victoria Seijas Martínez-Echevarría
María del Carmen Lozano Estevan

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Farmacia



Tesis doctoral

Programa Doctorado en Farmacia

MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA. ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y SU RELACIÓN CON LA FIBROSIS HEPÁTICA. PROPUESTA DE PUNTUACIÓN CON FIB4, APRI Y NFS. CRIBADO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA.

Memoria para optar al grado de Doctora

presentada por

Laura de la Hoz Gil

Directoras

María Victoria Seijas Martínez-Echevarría y María del Carmen Lozano Estevan

Agradecimientos y conflictos de interés:

Esta tesis doctoral va dirigida en primer lugar a mi familia; a mis padres y a mi hermano por siempre creer en mí, por darme los medios para llegar hasta aquí y poder ser quien soy hoy en día sin soltarme de la mano en ningún momento.

También a Marcos, mi compañero y mi amor, por aguantar mis horas en el ordenador, mis tardes atrapada en la pantalla y por creer ciegamente en mí sin dejar de apoyarme y confiar de manera incondicional.

A Ibiza, que sin entender bien cómo una tesis puede durar tanto, no ha dejado de preguntarme e interesarse por mi trabajo. Y a la pequeña Carmen que, aunque ella no lo sepa, hemos hecho esto juntas, ya que el final de mi tesis doctoral, me acompañó en la barriga. Os quiero.

Por último, a mis directoras, Victoria, que fue quien me motivó allá por Mayo de 2018 a interesarme en los marcadores de fibrosis hepática y a investigar sobre ellos. A pesar de lo largo del proceso, gracias por ayudarme en todo lo que he necesitado siempre. Y también a Menchu por siempre, hacerme el camino más fácil.

En cuanto al conflicto de intereses, no hay nada que declarar al respecto.

Índice de abreviaturas.

- ALP: Fosfatasa alcalina.
- ALT: Alanino Amino Transferasa.
- APRI: AST to Platelet Ratio Index.
- AQ8: Aquoporina 8.
- CAP: Controlled Attenuation Parameter.
- CBP: Cirrosis Biliar Primaria.
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.
- DPP4: Dipeptidil Peptidasa 4.
- EDTA: Etilendiaminotetraacetato.
- EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico.
- ELF: Enhanced Liver Fibrosis.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- FIB4: Fibrosis Score 4.
- GGT: Gamma glutamil transferasa.
- GLP1: Péptido Similar al Glucagón.
- HAI: Hepatitis autoinmune.
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
- HFS: Hepamet Fibrosis Score.
- HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insuline Resistance.
- HNE: 4-hidroxinenal.
- HTA: Hipertensión arterial.
- HTP: Hipertensión portal.
- HUSO: Hospital Universitario Severo Ochoa.
- IL6: Interlequina 6.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- INR: Índice Internacional Normalizado.
- Kpa: Kilopascales.
- MAFLD: Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease.
- MASLD: Metabolic-dysfunction Associated Steatotic Liver Disease.
- MDA: Malonildialdehído.
- MetALD: Metabolic and Alcoholic Liver Disease.
- NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.
- NFS: NAFLD Fibrosis Score.
- NL: Necrosis lobular.
- PCR: Proteína C Reactiva.
- PMN: Piecemeal necrosis (Necrosis fragmentada)
- POCT: Point Of Care Test.
- PPAR Gamma: Factor de Transcripción Nuclear Gamma.
- PROC3: Propéptido tipo 3 del Procolágeno.
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- SGLT2: Transportador de Glucosa Tipo 2.
- SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.

- SIL: Sistema Informático de Laboratorio.
- SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico.
- TAC: Tomografía Axial Computarizada.
- THC: Tetrahidrocannabinidiol.
- TNFalfa: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.
- VHB: Virus de la Hepatitis B.
- VHC: Virus de la Hepatitis C.
- VPH: Virus del Papiloma Humano.
- VPN: Valor Predictivo Negativo.
- VPP: Valor Predictivo Positivo.

Contenido

Declaración de Autoría y Originalidad de la Tesis presentada para obtener el título de Doctor:.....	3
Agradecimientos y conflictos de interés:	4
Índice de abreviaturas.....	5
Introducción.....	10
Historia de la enfermedad. Nomenclatura.....	10
MASLD: Definición y etiología.	12
Desarrollo y evolución de la enfermedad.	14
Clínica de la MASLD.	15
Factores de riesgo y enfermedades asociadas a la MASLD y fibrosis hepática:	16
Síndrome metabólico.	16
Diabetes Mellitus Tipo II:	17
Obesidad:	17
Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP):	18
Virus hepatotropos y hepatitis virales:	18
Colecistectomía:	19
Prevalencia de la MASLD: Aumento de la fibrosis hepática debido a esta causa.	19
Diagnóstico de la enfermedad:	20
Técnicas de imagen:	21
Biopsia hepática:	22
Elastografía de transición o Fibroscan:	25
Laboratorio:.....	26
Tratamiento:	27
Fármacos para DM2: ¿Útiles para la MASLD?	27
Marcadores no invasivos de laboratorio:	29
Marcadores de esteatosis hepática:.....	29
Marcadores de fibrosis hepática:	30
Estudios estadísticos: Cómo se evalúa una prueba diagnóstica. Qué se considera importante en esta evaluación.....	34
Datos para medir la validez de una prueba:	35
Objetivos:.....	37

Material y métodos:	39
Elección de la muestra. Recorrido hasta llegar a ella:	40
Criterios de inclusión y exclusión:	40
Cálculos realizados:	43
Análisis estadístico:	45
Resultados:	46
Análisis de la población de estudio: frecuencias por subgrupos:	46
Frecuencia de fibrosis hepática en los distintos grupos:	55
Influencia de la fibrosis hepática en cada una de las variables:	65
Variables analíticas. Análisis por subgrupos e influencia en el desarrollo de la fibrosis hepática.	67
Resultados de los índices. Datos de Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos Positivo y Negativo de cada uno de los índices por subgrupos:	70
Análisis por grupos de cada uno de los índices:	72
Puntuación o Score entre NFS, FIB4 y APRI.....	78
Discusión:	81
Fibrosis hepática en el estudio:	82
Relación de la fibrosis hepática con cada uno de los grupos de población:	84
Relación de las principales variables analíticas con la fibrosis hepática:	84
Índices séricos: FIB4, NFS y APRI:	85
Variables que más afectan al cálculo de cada uno de los índices:	85
Puntuación o score de cribado de fibrosis hepática. Valoración del seguimiento o no del paciente.	88
Conclusiones:	92
Bibliografía:	95
Resumen:	98
Resumen en inglés:	99
Anexos:	102
Figuras:	102
Tablas:	102

Introducción.

Historia de la enfermedad. Nomenclatura.

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés, Metabolic-dysfunction Associated Steatosis Liver Disease), se **define** por la acumulación de grasa en los hepatocitos, superior al 5%, considerado el límite superior de normalidad [1].

El nombre de esta enfermedad ha supuesto un debate entre los expertos, habiendo sido cambiado en múltiples ocasiones. Previo a Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica, el término más acuñado era Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) o Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD, en inglés). El consenso de expertos Delphi consideró en Diciembre de 2023 que los términos “no alcohólico” y “graso” pueden considerarse estigmatizantes, por lo que recomendaron la retirada de la denominación EHGNA [2].

El nombre escogido para reemplazar al de EHGNA es el de Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (en el presente trabajo emplearemos su denominación por las siglas en inglés MASLD dada la amplia difusión y uso habitual de este término) [2].

La declaración del consenso Delphi establece además el requisito de que los pacientes deben presentar al menos uno de los cinco factores de riesgo cardiovasculares reflejados en la Tabla 1 para ser incluidos en esta definición. Los pacientes que no presenten ninguno de estos y tengan otra causa de esteatosis conocida, se diagnostican como enfermedad esteatósica hepática criptogénica surgiendo así una nueva categoría, fuera de la MASLD, llamada enfermedad metabólica/alcohólica asociada a enfermedad hepática (denominada por su nombre en inglés Metabolic/alcoholic Liver Disease, por sus siglas, MetALD), que se usa para aquellos pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica pero que consumen cantidades de alcohol superiores a 140-350 g/semana en mujeres o 210-420 g/semana en el caso de los hombres [2].

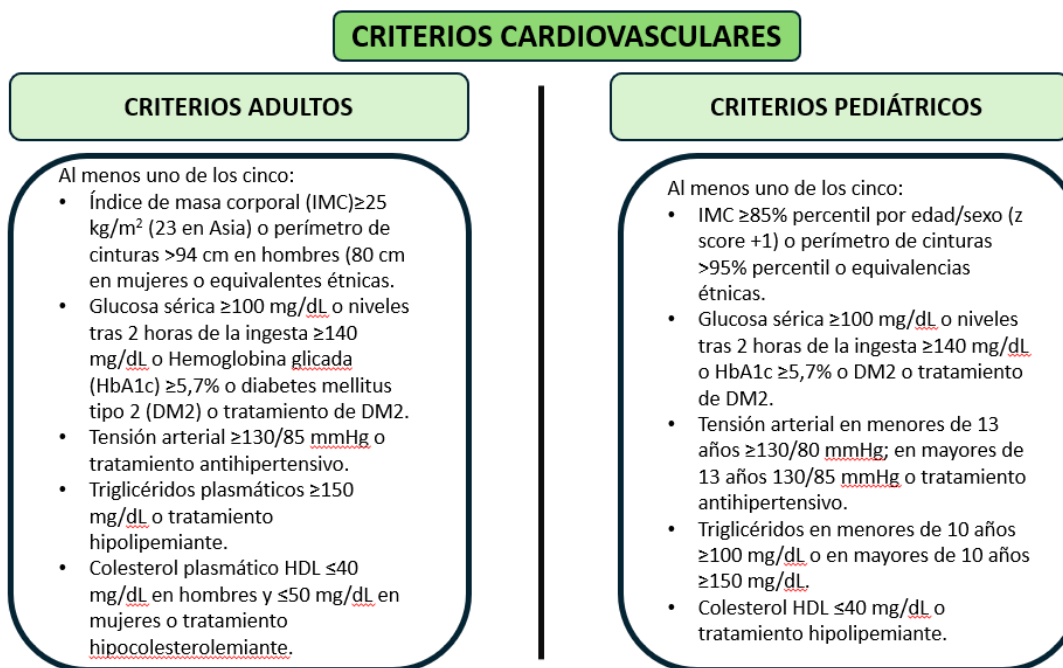


Tabla 1: Adaptación de Figura de artículo [2] de bibliografía. Factores de riesgo cardiovascular a tener en cuenta en población adulta y pediátrica.

En 1980, Jorgen Ludwig describió formalmente el término “esteatohepatitis grasa no alcohólica” [2] refiriéndose al hecho de que el sobrepeso y la obesidad se asocian a esteatosis hepática, daño en los hepatocitos, inflamación hepática y fibrosis para describir el espectro histológico comprendido entre la esteatosis y la esteatohepatitis en sus distintos subtipos [2].

Con el cambio de nomenclatura se evita que individuos con factores de riesgo como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que simultáneamente consuman alcohol queden estrictamente fuera de la definición, y por tanto no sean elegibles para ensayos clínicos o tratamientos [2].

En 2020 Eslam et al, propusieron usar el término enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica o Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), la cual incluía a pacientes con hígado graso independientemente de cuál fuese su ingesta de alcohol diaria. Aun así, persistía en el nombre el término graso, considerado como despectivo o estigmatizante [2].

Al contrario de lo que propusieron Eslam et al en 2020, en el consenso de Deplhi la mayoría de los expertos argumentaron que los pacientes con MetALD deben ser clasificados en una categoría diferentes a la MASLD, principalmente porque los pacientes con MetALD añaden el valor patológico del consumo de alcohol y consecuentemente las implicaciones pronósticas. Además, la MetALD es una enfermedad distinta (en la que la esteatosis también es uno de sus signos) y que también está englobada en el abanico de la enfermedad esteatótica. De este modo, la clasificación de este consenso se ve resumida en la Figuras 1 [2].

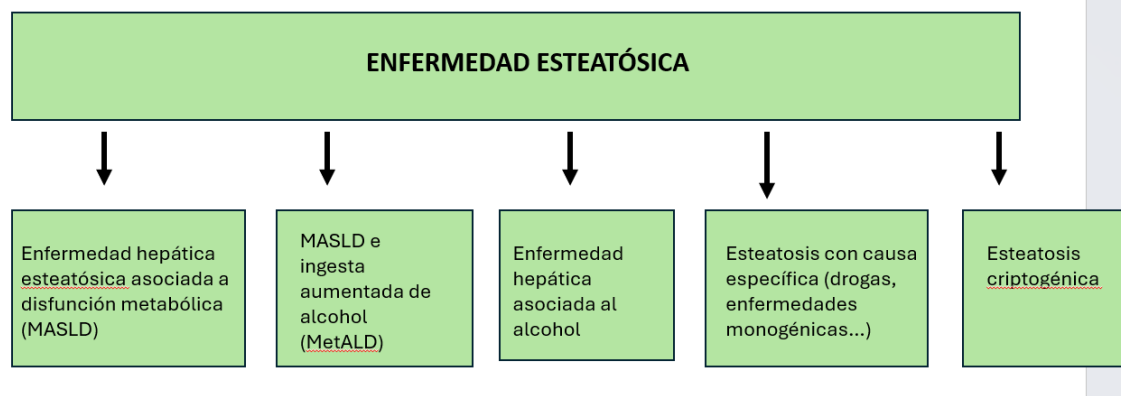


Figura 1: Adaptada de artículo de la bibliografía [2].

MASLD: Definición y etiología.

La principal diferencia entre MASLD y MetALD reside en la ingesta de alcohol. Para considerarse MASLD debe de haber una ingesta diaria de alcohol menor a los 20 o 30 gramos, dependiendo de si el paciente es mujer u hombre respectivamente [2]. A pesar de esto, pacientes con ingesta menor de alcohol pueden desarrollar MASLD así como un gran abanico de entidades que se unen al grupo de patologías que pueden desencadenar fibrosis hepática [2].

En cuanto a la **etiología** de la MASLD, hay muchas hipótesis, pero sigue siendo un campo por explorar. Hay autores como Day et al [3] que sugieren la hipótesis del doble impacto. La resistencia a la insulina producida por la DM2 o la obesidad (muy relacionadas con el síndrome metabólico y la MASLD), aumenta la lipólisis debido a la mayor liberación de insulina libre. Esta insulina, se dirige a los tejidos donde es más efectiva, como el muscular, actuando sobre la enzima lipasa sensible a hormonas, aumentando la lipólisis y provocando una mayor acumulación de ácidos grasos libres. A su vez, este exceso de ácidos grasos libres, provoca el aumento de la lipogénesis como efecto compensatorio. En un primer momento, estos mecanismos de compensación consiguen paliar la lipólisis, pero finalmente se descontrola produciéndose la acumulación de ácidos grasos previamente citada [3].

Por su parte, en el músculo se va a ver disminuida la absorción de glucosa (secundario a la resistencia a la insulina) y en el hígado, se activa por el mismo motivo la gluconeogénesis, inactivando la glucogenosíntesis y aumentando la captación de ácidos grasos libres, inhibiendo a su vez, la beta oxidación de ácidos grasos [3].

Todo este primer impacto es el causante de la acumulación de ácidos grasos libres, que equivale a la primera fase de la enfermedad, la esteatosis hepática [3]. En este primer impacto, no hay que olvidar que, al ocurrir habitualmente en pacientes obesos, éstos, por su patología de base presentan además de la resistencia a la insulina, resistencia a la leptina hepática y disminución de la síntesis de adiponectina, viéndose aumentado el efecto [3].

A medida que este primer impacto va produciendo una mayor acumulación de ácidos grasos libres en el tejido hepático, se va generando **estrés oxidativo** que crea toxicidad. Al principio, con los mecanismos antioxidantes puede verse mermado, pero a largo plazo, si no cambia la situación metabólica, se producen radicales libres que alteran la membrana de las mitocondrias afectando entre otros, al correcto funcionamiento de la beta oxidación [3].

Además, se comienzan a sintetizar **citoquinas proinflamatorias** debido al daño tisular que produce la apoptosis, fibrotización del tejido y quimiotaxis de los neutrófilos, entre otros. El daño de las membranas mitocondriales provoca la peroxidación de los lípidos, que tiene como productos finales el 4-hidroxinenal (HNE) y el malonildialdehído (MDA), que colaboran también en la fibrotización del tejido produciendo cuerpos de Mallory (patognómicos del hígado graso) que promueven la síntesis de más colágeno [3].

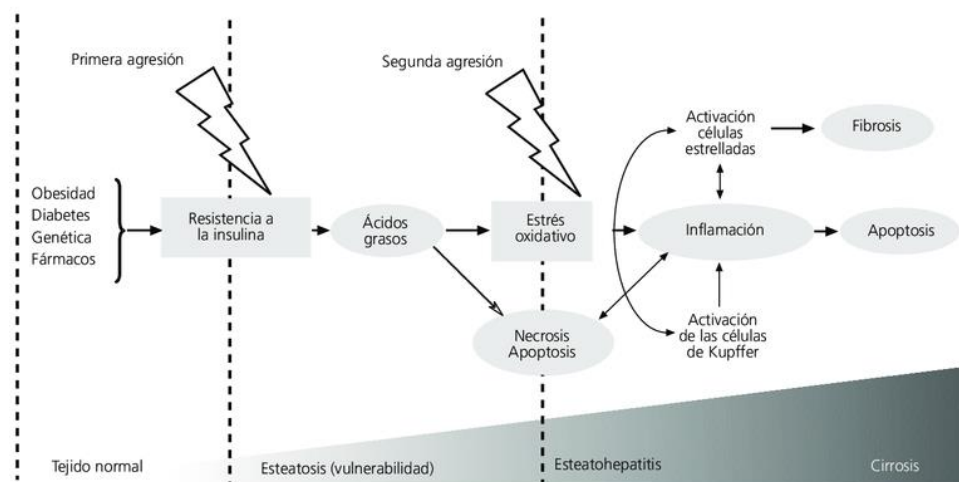


Figura 2: Etiología de MASLD. Obtenida de web de Reasearch Gate.

Todo este desajuste metabólico no solo afecta a los lípidos, si no que repercute en muchas otras rutas, como que aumenta la concentración de ferritina creando más toxicidad hepática. También, al verse disminuida la concentración de adiponectina, se aumenta el riesgo ateroesclerótico e hiperglucemiante. La obesidad es uno de los principales factores para la disminución de la secreción de adiponectina [3].

Además, se aumentan los niveles de leptina porque en las personas obesas, esta hormona se ve aumentada. La leptina crea sensación de saciedad. En los pacientes obesos se desarrolla la conocida “resistencia a la leptina” no padeciendo la sensación de saciedad, ingiriendo más alimento del que el organismo necesita, exacerbando la clínica y el avance de la enfermedad hepática [3].

En condiciones fisiológicas, el glucagón es una hormona que promueve el aclaramiento de aminoácidos por el hígado, incentivando la ureagénesis. A su vez, como los aminoácidos estimulan la producción de glucagón y la secreción del mismo por las células alfa pancreáticas, se mantiene un equilibrio con esta hormona. Sin embargo, cuando el hígado empieza a verse afectado por la acumulación grasa, se reduce la sensibilidad de éste al glucagón (podría denominarse como “resistencia hepática al

glucagón”), lo cual desemboca en una disminución de la ureagénesis y aumento de los aminoácidos. El exceso de aminoácidos produce de manera compensatoria la estimulación de la célula α pancreática para que secrete glucagón creando en bucle señales que en el peor de los escenarios, conducen a la diabetes. Este hecho en aquellos pacientes que de base presentan hiperglucagonemia, se exagera [4].

Desarrollo y evolución de la enfermedad.

La fibrosis hepática consiste en la cicatrización producida como compensación al daño que sufre el hígado por múltiples causas. Esta fibrosis se relaciona con la proliferación de fibroblastos y depósito de la matriz extracelular cambiando la estructura del hígado, que forma tejido cicatricial. Así se altera la función de este órgano, aumentando la resistencia al flujo sanguíneo, desencadenando en última instancia complicaciones como cirrosis, hipertensión portal, hepatocarcinoma e insuficiencia, entre otras [5].

La enfermedad se desarrolla en distintas etapas (Figura 3):

- Esteatosis simple: acumulación de ácidos grasos sin inflamación o muy leve.
- Esteatosis con inflamación: cuando empiezan a producirse radicales libres debido al exceso de triglicéridos, hay inflamación y balonización de los hepatocitos. Este paso se denomina también esteatohepatitis.
- Fibrosis hepática: que puede ser de moderada a grave.
- Cirrosis hepática. Cuando ya existe fibrosis hepática irreversible.
- En última instancia, carcinoma hepatocelular [3].

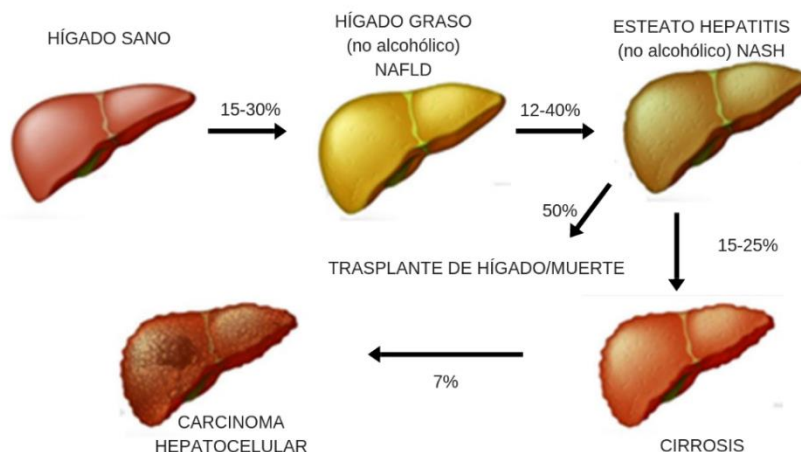


Figura 3: Estadios de la enfermedad (obtenida de diariomedico.es)

A día de hoy la MASLD es la segunda causa de trasplante hepático a nivel mundial [1]. Al trasplante, derivados de esta enfermedad suelen llegar aquellos pacientes en estadios ya irreversibles y con esperanzas de vida aun elevadas. Tras el trasplante suele haber buen pronóstico, aunque es cierto que la esteatosis puede volver a desarrollarse en pacientes trasplantados que no adquieran buenos hábitos de vida, sin llegar a fibrosis o cirrosis hepática [3].

Esta enfermedad se suele desarrollar de manera silente, siendo difícil diagnosticarla hasta que empiezan a evidenciarse las primeras complicaciones como la fibrosis hepática, y en los peores casos, sangrado varicoso derivado de la hipertensión portal, cirrosis o carcinoma hepatocelular [4].

Hay varios grupos de pacientes susceptibles de padecer fibrosis hepática. Los principales son:

- Paciente con hábito enólico por el daño hepático que produce el alcohol.
- Pacientes con hepatitis virales del tipo Virus de la Hepatitis C (VHC), Virus de la Hepatitis B (VHB).
- Pacientes drogodependientes.
- Pacientes con procesos hepáticos como la cirrosis biliar primaria (CBP) o la hemocromatosis.
- Pacientes en los que incidentalmente se encuentre esteatosis hepática sin causa aparente en ecografía.
- Pacientes con MASLD, en los que se centra el actual estudio.

La mayoría de los pacientes con MASLD consultan en primera instancia en Atención Primaria o bien en las consultas de Endocrino, debido a sus patologías asociadas. Aunque no todos ellos van a necesitar pruebas más específicas, es necesario saber diferenciar bien cuáles son los que están en riesgo de desarrollar fibrosis hepática ya que es especialmente en estos pacientes, más silentes si cabe, en los que debemos esforzarnos en que la enfermedad no avance y que no llegue a producir complicaciones [6].

Dentro de éstos, destacan especialmente los pacientes diabéticos tipo 2, obesos, hipertensos, dislipémicos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia), o con varios de ellos combinados en el síndrome metabólico [6].

Clínica de la MASLD.

Son muy pocos pacientes los que presentan síntomas que, en caso de aparecer, suelen ser cansancio, dolor en el cuadrante superior derecho abdominal, hepatomegalia y en algunos casos, pueden observarse alteraciones analíticas como elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina (ALP) o gamma glutamil transferasa (GGT) [4].

Afortunadamente, muy pocos pacientes (en torno al 5-10%) debutan con descompensación de la hepatopatía pero sí es frecuente encontrar hepatomegalia en la primera observación [3].

Factores de riesgo y enfermedades asociadas a la MASLD y fibrosis hepática:

La MASLD está asociada a múltiples factores de riesgo como la prediabetes, la DM2, las dislipemias (más en concreto la hipertrigliceridemia y la baja concentración de colesterol HDL), el incremento de la circunferencia de cintura y la hipertensión arterial (HTA), entre otros [1].

En cualquier caso, es importante saber que no todos los pacientes que presentan MASLD tienen síndrome metabólico u otra complicación asociada [4].

Síndrome metabólico.

Se considera que hay síndrome metabólico cuando existen al menos 2 factores de riesgo metabólico de los siguientes [7]:

- Circunferencia de cinturas >102/88 cm en hombres y mujeres caucásicos respectivamente o >90/80 cm en hombres y mujeres asiáticas.
- Prediabetes: Glucosa >106-124 mg/dL en ayunas.
- Inflamación con aumento de 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 (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres) o estar en tratamiento hipolipemiente.
- Aumento de los triglicéridos plasmáticos (>150 mg/dL) o en tratamiento hipolipemiente.
- HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment of Insuline Resistance o “Modelo Homeostático para medir Resistencia a la Insulina por sus siglas en inglés) >2.5.

El desarrollo de la MASLD está influenciado también por factores como la edad, el sexo, la raza, los hábitos dietéticos, el metabolismo basal del paciente, la microbiota y la predisposición genética. Además de que estos pacientes pueden presentar de manera concomitante alguna otra enfermedad hepática que colabore en el desarrollo de la fibrosis hepática [7].

Dentro de que el síndrome metabólico predispone mucho al desarrollo de la MASLD, no significa que todos los pacientes con síndrome metabólico tengan MASLD o viceversa. Pero sí es relevante que, debido a estas condiciones basales, suelen tener mayor resistencia a la insulina, lo que de manera indirecta promueve el desarrollo de la MASLD, incluso aunque no sean diabéticos. Por ello, este tipo de pacientes, a pesar de que no haya sospechas iniciales de daño hepático, son una importante población a cribar por todos los riesgos indirectos que tienen de padecer esteatosis hepática o en su defecto, fibrosis hepática [8].

Tal como se ha expuesto en la etiología de la MASLD la hipótesis del doble impacto [3] enuncia que la resistencia a la insulina producida en parte por las patologías englobadas en el síndrome metabólico, aumenta la lipólisis por la mayor liberación de insulina, provocando mayor acumulación de ácidos grasos libres. Este aumento de ácidos grasos conlleva a su vez una lipogénesis compensatoria pero que no es capaz de paliar este aumento de grasa en tejido hepático llevando a la producción de la esteatosis hepática [3]. Al aumentar el estrés oxidativo en los hepatocitos se ven afectados mecanismos mitocondriales como la beta oxidación de los ácidos grasos, así como se ve aumentada la síntesis de citoquinas proinflamatorias que provocan la apoptosis y fibrotización del tejido hepático [3].

Diabetes Mellitus Tipo II:

La prevalencia de la esteatohepatitis en España va del 12 al 14%. Sin embargo, en los pacientes con DM2 puede ser mucho mayor, rondando el 55-70% en la MASLD y el 30-40% en la esteatohepatitis [9]. Por su parte, la prevalencia de la fibrosis avanzada en la población española es del 1.33%, pero en los pacientes diabéticos puede ser hasta del 15%. Por ello, la DM2 es un factor de riesgo importante en la progresión de la enfermedad hepática [9].

Además, la MASLD no es solo una consecuencia de padecer DM2 o síndrome metabólico de base, si no que las evidencias clínicas muestran que puede ser un precursor del futuro desarrollo de DM2 [9].

Los pacientes con DM2 tienden a acumular ácidos grasos en el tejido hepático debido a la resistencia a la insulina, independientemente de si son obesos o no, de ahí su mayor predisposición a la MASLD [10].

Obesidad:

Prácticamente la totalidad de los pacientes obesos presentan MASLD en alguno de sus estadios [3]. De hecho, la obesidad puede aumentar hasta en un 90% la prevalencia de la MASLD, aunque no está claro si es la obesidad la que desencadena el depósito de grasa en los hepatocitos o son dos situaciones que ocurren de manera paralela [11].

La obesidad, cuantificada por el índice de masa corporal (IMC), es un factor predictor del avance y de la gravedad de la MASLD. La pérdida de peso es el único dato objetivo a día de hoy que ha mostrado mejoría en la reversión de la esteatosis hepática y esteatohepatitis [1].

Dentro de la obesidad, es principalmente la de tipo visceral la que ocasiona la inflamación crónica con aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o la interleuquina 6 (IL6), que disminuyen la

secreción de la adiponectina. Además, en las personas obesas que de por sí suelen tener resistencia a la insulina, se crea mayor movilización de los ácidos grasos, habiendo más lipólisis y más síntesis compensatoria de ácidos grasos en los hepatocitos. Al aumentar tan drásticamente la cantidad de grasa, más el exceso que posee el paciente por la propia obesidad se ve aun más aumentada la secreción de citoquinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, que crea el ambiente dañino en el hígado, que puede finalizar en fibrosis hepática [5].

A la hora del diagnóstico de la MASLD es importante tener en cuenta que la obesidad es uno de los principales factores limitantes al realizar pruebas como la elastografía de transición, aunque poco a poco se está mejorando con la utilización de sondas XL [1].

En cuanto al tratamiento en pacientes obesos, la cirugía bariátrica es una buena opción para reducir las complicaciones metabólicas pero hay que tener en cuenta todas las posibles complicaciones que este procedimiento puede traer consigo [1].

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP):

El SOP es uno de los desórdenes endocrinológicos más comunes en las mujeres de edad fértil (prevalencia del 6-10%). Estas pacientes presentan disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y/o morfología ovárica poliquística. Suelen manifestar hirsutismo, acné, alopecia, oligomenorrea, amenorrea e infertilidad [12].

Independientemente de los síntomas de infertilidad, la obesidad y la resistencia a la insulina son dos de los pilares fundamentales en este síndrome. Debido a la resistencia a la insulina se ha relacionado con la MASLD, estando aumentada su prevalencia en mujeres con SOP, especialmente cuando presentan hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina [12].

El hiperandrogenismo tiene una relación directa con la resistencia a la insulina y la obesidad. La falta de regulación en la secreción de insulina en las pacientes con SOP lleva a una secreción aumentada de andrógenos. Además, la resistencia a la insulina disminuye la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando así la cantidad de testosterona libre. La apoptosis que se produce en los hepatocitos también es contribuida en parte por este exceso de andrógenos. Por eso, a pesar de que la paciente no sea obesa, el hecho de padecer SOP le aporta mayor predisposición a desarrollar MASLD [12].

Virus hepatotropos y hepatitis virales:

Gracias a las nuevas terapias antivirales cada vez es menos frecuente que los pacientes con VHC lleguen a producir fibrosis hepática. Aun así, es importante tener bien monitorizados a todos los pacientes en prevención de la fibrosis y cirrosis hepática [13].

En cuanto al diagnóstico, la elastografía de transición puede servir para excluir la fibrosis hepática pero las sociedades expertas no recomiendan monitorizar la respuesta al tratamiento con esta prueba. Sin embargo, en pacientes con MASLD y VHC sí se recomienda monitorizarlos, especialmente si tienen síndrome metabólico [13].

El uso de los índices séricos en estos pacientes debe ser cauteloso ya que, en algunos, como es el caso del Fibrosis Score 4 (FIB4) puede producir falsos positivos debido a la trombocitopenia que produce el VHC [13].

Colecistectomía:

La MASLD es un factor de riesgo importante para la formación de cálculos biliares. Estudios recientes han señalado que algunos pacientes con MASLD presentan una disminución en la expresión de aquaporina 8 (AQ8), una proteína clave en la regulación de la densidad y correcta circulación de los ácidos biliares. Esta alteración favorece la formación de cristales de colesterol, que promueve la formación de cálculos biliares. La formación de este tipo de cálculos puede producir complicaciones como la colecistitis que en muchas ocasiones acaba en la extirpación de la vesícula biliar o colecistectomía [14].

La colecistectomía puede producir resistencia a la insulina al reducir la sensibilidad de los tejidos a ésta. Esto es así porque la vesícula biliar no solo tiene papel en el metabolismo de las grasas sino que también interviene en el de la glucosa, siendo frecuente ver resistencia a la insulina en pacientes colecistectomizados [14].

Prevalencia de la MASLD: Aumento de la fibrosis hepática debido a esta causa.

El aumento de la prevalencia de la fibrosis hepática está muy ligado a la pandemia que suponen la obesidad y el síndrome metabólico a día de hoy. Además, debido al avance de la farmacología, las hepatitis virales se espera que disminuyan de manera muy importante, encabezando la MASLD las causas de fibrosis hepática en nuestro medio [11].

En los países occidentales, la prevalencia de la MASLD supone un 17-46% [1]. Es por estas cifras tan elevadas por lo que es tan importante el diagnóstico y cribado de esta entidad, ya que, de lo contrario, podríamos estar ante un aumento muy relevante de la fibrosis hepática [11].

No hay que olvidar que, a la hora de interpretar las cifras de prevalencia, éstas pueden ser muy variables ya que, en primer lugar, se trata de una enfermedad muy silenciosa que presenta un amplio infradiagnóstico. En segundo lugar, las cifras de prevalencia serán

mayores o menores dependiendo del método diagnóstico usado, de la población estudiada, raza, estilo de vida... [11].

La mayor prevalencia de MASLD se centra en Oriente Medio y Sudamérica. En Europa, se estima que está en torno al 20-30% [4].

En España, los datos según Aller et al, rondan el 25%, siendo la prevalencia de la fibrosis significativa en torno al 2.8%. Este dato también es muy dependiente de la técnica diagnóstica usada, así como de la clínica de los pacientes en el momento de la prueba, que en ciertos casos puede ser más elevada debido a la sinergia con la producida por entidades como la obesidad o el alcoholismo [15]. Además, dentro de España se aprecian diferencias en la prevalencia según la geografía, viéndose mayor afectación en las zonas donde la urbanización es superior, con mayor posibilidad de transporte público, oferta gastronómica, comida basura... [5].

Se ha evidenciado que la prevalencia de la MASLD es más elevada en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo asociados, como la DM2 o la obesidad, entre otras. Por ejemplo, en pacientes diabéticos tipo 2, la prevalencia de la MASLD puede rondar el 70% según diversos estudios [16].

Destaca el aumento de casos de MASLD en población pediátrica, siendo al igual que en los casos adultos más acusado en los pacientes con obesidad. En pediatría, suele debutar en niños mayores de 10 años coincidiendo con la pubertad, momento en el cual de manera fisiológica se produce un aumento de la resistencia a la insulina. A día de hoy no hay algoritmos diagnósticos estandarizados de la MASLD para población infantil [16].

En cuanto a la prevalencia de las complicaciones asociadas a la MASLD, habitualmente la enfermedad no progresa a cirrosis o carcinoma hepatocelular, solo se produce en un pequeño número de casos. El problema deriva en que la prevalencia de esteatosis hepática se está viendo tan aumentada que se ha convertido en la primera causa de cirrosis o carcinoma hepatocelular en países desarrollados [11].

Diagnóstico de la enfermedad:

Es importante llevar a cabo un buen diagnóstico e incluso hacer un cribado en la población sana debido a que se ha comprobado que, en los estadios iniciales, cuando no se ha alcanzado la fibrosis hepática, la esteatosis puede ser reversible con un adecuado estilo de vida. Es relevante también debido a que su hallazgo, puede ser causa de inicio o de fin de diversos tratamientos, ya sea para tratar la causa de la fibrosis hepática o para evitar el fármaco que pueda estar desencadenando el daño hepático. Por último, las complicaciones ligadas a la fibrosis hepática implican situaciones con elevada morbimortalidad, por lo que los trabajos para evitarlas deben ser una prioridad [16].

Aparte de las técnicas que se enumeran a continuación, es muy importante el diagnóstico no invasivo en el que se recogen datos clínicos de pacientes realizando una

correcta anamnesis: si presenta alguna de las entidades más relacionadas con la MASLD (DM2, obesidad, HTA, dislipemia...), descartar las posibles causas de esteatosis hepática para poder tratarlas (por ejemplo, un tratamiento farmacológico, cirrosis biliar primaria, VHC...) [17].

Cuando se diagnostica la esteatohepatitis ya implica un factor pronóstico importante hacia el posible desarrollo de fibrosis hepática, así como la necesidad de seguimiento del paciente para evitar posibles complicaciones. El problema surge en que a día de hoy no disponemos de ningún marcador que nos permita diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis, o incluso, de la fibrosis hepática [1].

La esteatosis se diagnostica habitualmente sin complicación mediante técnicas de imagen, a pesar de la limitación de que si es muy incipiente (<20% de infiltración grasa), probablemente no sea posible su detección. Además, en personas con obesidad mórbida disminuye considerablemente su sensibilidad [1].

Técnicas de imagen:

Las **técnicas de imagen** que se pueden usar son: la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN):

- La **ecografía** es una técnica muy usada debido a que no es invasiva, es barata y segura. Su fundamento se basa en la comparación de la ecogenicidad del riñón derecho con el parénquima del hígado. Un hígado sano muestra un aspecto parecido al del riñón en cuanto a ecogenicidad se refiere. Sin embargo, el hígado graso se ve de un aspecto más brillante (hiperecogénico) debido a que tiene mayor contenido de grasa acumulado. La ecografía clasifica en varios estadios el grado de esteatosis considerando al 0 como sano, 1 como leve, 2 como moderado y 3 como grave. La ecografía tiene más utilidad para diagnosticar los grados más avanzados porque al inicio puede tratarse de una alteración parcheada no afectando a todo el hígado pudiendo no verse afectada la zona examinada. Además, tiene limitaciones como la experiencia del operador y el estado del equipo que se utilice. Es importante saber que con la ecografía, si se observa esteatosis podemos afirmar que existe, pero si no la vemos, no podemos descartarla por tratarse de un estadio inicial [17].
- El **TAC** sin contraste es el método de elección para cuantificar la grasa del hígado siempre y cuando haya un contenido de grasa hepática mayor al 30%. Es un buen método diagnóstico porque se elimina la variabilidad del operador pero hay que tener en cuenta la radiación a la que se somete al paciente cuando se realiza la prueba. Su mayor sensibilidad, al igual que en la ecografía, se da cuanto más avanzada esté la esteatosis hepática dejando los estadios iniciales más infradiagnosticados [11].

- La **RMN** es el método más sensible para el diagnóstico de la esteatosis hepática ya que detecta desde que existe un 3% de grasa acumulada. La limitación es que se trata de una técnica muy cara que está disponible en pocos centros [11].

Biopsia hepática:

La biopsia hepática se considera, a día de hoy, el *“gold standard”* o patrón de oro para el diagnóstico de la fibrosis hepática. Es probablemente el único método capaz de distinguir entre los diferentes estadios de enfermedad crónica hepática y ayuda a identificar factores asociados con la progresión de la enfermedad. Además, distingue entre fibrosis leve y más avanzada asociada a necroinflamación [7].

Lo ideal a la hora de realizar la biopsia hepática es que haya una homogeneidad en las muestras estudiadas, siendo preferible por la mayoría de los autores un tamaño de la muestra de al menos 2.5 cm [16].

Una gran ventaja de la biopsia hepática es que no deja lugar a la subjetividad porque se suele interpretar mediante escalas o scores que son universales (Tablas 2, 3 y 4) [7]:

PUNTUACIÓN BATTS-LUDWIG POR ESTADIOS (FIBROSIS)		
Descripción	Estadio Numérico	Gravedad de la fibrosis
Sano	Estadio 0	
Fibrosis portal	Estadio 1	Fibrosis leve
Fibrosis periportal	Estadio 2	Fibrosis moderada
Fibrosis septada	Estadio 3	Fibrosis grave
Cirrosis	Estadio 4	

Tabla 2a: Puntuación Batts-Ludwig por estadios.

PUNTUACIÓN BATTS-LUDWIG POR GRADOS (ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA)		
Actividad Portal/Periportal	Actividad Lobular	Grado Numérico
Sano	Nada	Grado 0
Mínima (parcheada)	Mínima	Grado 1
Media (afectados algunos tractos)	Media (pequeño daño hepatocelular)	Grado 2
Moderada (todos los tractos afectados)	Moderada (notable daño hepatocelular)	Grado 3
Grave (fibrosis evidente)	Grave	Grado 4

Tabla 2b: Puntuación Batts-Ludwig por grados (actividad necroinflamatoria)

Tablas 2a y 2b: Escalas de Batts-Ludwig para medir la fibrosis hepática por grado de fibrosis o de actividad necroinflamatoria.

PUNTUACIÓN METAVIR		
Descripción	Nivel de fibrosis (estadio)	Gravedad de la fibrosis
Sin fibrosis	F0	
Fibrosis portal sin formación de septos	F1	Media a moderada
Fibrosis portal con formación de septos	F2	Fibrosis significativa
Numerosos septos pero sin cirrosis	F3	Fibrosis grave/avanzada
Cirrosis	F4	

Tabla 3a: Escala Metavir por estadios

PUNTUACIÓN METAVIR		
Gravedad de la hepatitis crónica	Necrosis fragmentada (PMN en ingles por Piecemeal Necrosis) + Necrosis Lobular (NL)	Puntuación de actividad histológica
0= nada	PMN 0 + NL 0	A0
1= media	PMN 0 + NL 1	A1
	PMN 1 + NL 0 o 1	
2= moderada	PMN 0 o 1 + NL 2	A2
	PMN 2 + NL 0 o 1	
3= grave	PMN 2 o 3 + NL 2	A3
	PMN 3 + NL 0 o 1 o 2	

Tabla 3b: Puntuación Metavir por actividad histológica

Tablas 3a y 3b: Puntuación Metavir por estadios o por actividad histológica.

Descripción	Escala Ishak (estadios)
Sin fibrosis	0
Algo de fibrosis portal con o sin septos	1
Fibrosis portal con o sin septos	2
Fibrosis portal con ocasionales septos	3
Fibrosis portal con septos	4
Cirrosis incompleta (formación de puentes fibrosos)	5
Probable o cirrosis definitiva	6

Tabla 4a: Puntuación Ishak (estadios)

Descripción	Escala Ishak (Grados)
PMN	0-4
Necrosis confluyente	0-6
Necrosis focal, apoptosis o inflamación focal	0-4
Inflamación portal	0-4
Necroinflamación total	0-18

Tabla 4b: Puntuación Ishak (grados)

Tablas 4a y 4b: Puntuación Ishak por estadios y grados.

Son scores que se centran principalmente en la inflamación y fibrosis hepática. Juntos, pueden estudiar y graduar ayudando al diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de la enfermedad hepática crónica [7]. La escala Ishak es menos reproducible debido a su complejidad en la interpretación respecto a la METAVIR o Batts-Ludwig que son más objetivas, no siendo útil o aplicable en el día a día de las consultas de hepatología [7].

El resumen de las tres puntuaciones a nivel de significado clínico se ve recogido en la Tabla 5:

Puntuación Ishak (estadios)	Nivel de Fibrosis METAVIR	Estadio Batts-Ludwig
0 (sin fibrosis)	F0 (sin fibrosis)	Estadio 0 (sin fibrosis)
1 (fibrosis media)	F1 (fibrosis media a moderada)	Estadio 1 (fibrosis media)
2 (fibrosis media a moderada)	Intermedio entre F1 y F2	Intermedio entre estadios 1 y 2
3 (fibrosis moderada)	F2 (fibrosis moderada)	Estadio 2 (fibrosis moderada)
4 (fibrosis moderada a severa)	F3 (fibrosis grave)	Estadio 3 (fibrosis grave)
5 (cirrosis incompleta)	Intermedio entre F3 y F4	Intermedio entre estadios 3 y 4
6 (cirrosis)	F4 (cirrosis)	Cirrosis

Tabla 5: Comparación entre las tres escalas.

El principal inconveniente de la biopsia hepática es que es una técnica muy invasiva y puede producir múltiples complicaciones como sangrados que lleven a la inestabilidad hemodinámica del paciente. De este modo, está contraindicado en pacientes con riesgo de sangrado (Índice Internacional Normalizado (INR)>1.5 y plaquetas <60.000 o tumores vasculares en el hígado). Además, va a tratar de evitarse en pacientes con elevada morbilidad, pacientes de edad avanzada, etc [7].

Por ejemplo, en pacientes con esteatosis mayores de 60 años en los que haya motivos para sospechar que la enfermedad va a progresar (antecedentes familiares de síndrome metabólico, entre otros) o en pacientes con importante hepatomegalia sin ninguna causa asociada, sí debería realizarse la biopsia hepática o un estudio más exhaustivo a pesar del riesgo asociado porque es mayor el beneficio que el riesgo [11].

Elastografía de transición o Fibroscan:

Existen varias técnicas elastográficas: la transitoria, la de onda supersónica y la de impulso de fuerza de radiación acústica [11].

La elastografía de transición transitoria o Fibroscan, es una técnica en la que se cuantifica la velocidad de propagación de una onda dentro del tejido, en este caso, hepático. Se usa una sonda emisora-receptora con dos tipos de ondas: una pulsátil vibratoria que accede al tejido hepático y otra de ultrasonidos que capta la velocidad a la que va la onda. Cuanto más rígido (fibrótico) sea el tejido, más rápido pasará la onda. En personas obesas ha mostrado una considerable menor sensibilidad [16].

El Fibroscan tiene mayor sensibilidad cuanto mayor es el grado de esteatosis, al igual que en las demás técnicas previamente mencionadas [10]. Es una prueba con elevada utilidad para descartar fibrosis hepática en pacientes con sospecha de ésta, pero con menor sensibilidad para captar los estadios incipientes [17].

Hay diversos estudios que comparan la capacidad diagnóstica del Fibroscan con la de la biopsia hepática, obteniendo valores de área bajo la curva bastante satisfactorios, del orden de 0,84-0,94 según el grado de fibrosis [5].

Para la realización de la prueba el paciente debe estar en ayunas mínimo 4 horas antes. Se hacen 10 mediciones por el lado derecho del hígado [11]. Para que la prueba se considere válida se necesita que al menos el 60% de las 10 mediciones sean válidas [17].

Actualmente existe un parámetro llamado CAP (Controlled Attenuation Parameter) que simplifica la medición del Fibroscan [17]. El CAP se calcula usando los datos de radiofrecuencia utilizados para la rigidez hepática. El inconveniente es que es una técnica muy cara, disponible en muy pocos centros [11]. Se considera que un CAP > 300 db/m² se asocia a fibrosis grave pero no es capaz de discernir entre los niveles de fibrosis previos ya que se produce solapamiento entre ellos [17].

Según el resultado del Fibroscan se establecen varios niveles:

- < 7.5 KPa: F0-1: ausencia de fibrosis hepática.
- 7,5-9,5 KPa: F2: fibrosis moderada.
- 9,5-12,5 KPa: F3: fibrosis avanzada.
- > 12,5 KPa: F4: cirrosis [17].

El tramo más conflictivo es en los estadios F2-F3 donde el clínico debe ser cauteloso e individualizar las medidas terapéuticas en cada paciente. Si en el Fibroscan no se consigue un número lo suficientemente óptimo de mediciones, se debe derivar al paciente siempre que se considere necesario, a la realización de biopsia hepática [17].

La principal utilidad del Fibroscan es que es una muy buena herramienta para excluir fibrosis avanzada o cirrosis cuando el resultado sea inferior a F2, evitando la derivación a biopsia hepática de un número elevado de pacientes. Sin embargo, no está claro su papel como técnica confirmatoria en el diagnóstico ya que especialmente, en los

estadios iniciales, tiene menor sensibilidad [17]. A pesar de ello, es una técnica ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a su fácil accesibilidad e interpretación.

Hay ciertos factores que podrían alterar la rigidez hepática pudiéndose considerar como falsos positivos, como por ejemplo las hepatitis agudas, congestión hepática, colestasis... [1].

Laboratorio:

En la actualidad no existe ningún marcador específico de esteatosis o fibrosis hepática que se pueda medir desde el laboratorio [11]. Se dispone de ciertos marcadores que pueden servir de alarma o de ayuda a la hora de interpretar el análisis, aunque el papel del facultativo de laboratorio aquí es clave ya que, por ejemplo, más del 80% de los pacientes con MASLD presentan valores normales de transaminasas [18]. Sin embargo, sí es más frecuente encontrar aumentos de la ALP y GGT [3].

Las transaminasas, a priori, podrían parecer buenos marcadores para monitorizar el avance de la fibrosis hepática pero ya hay múltiples estudios que demuestran que hay pacientes con hígados sanos que presentan niveles de transaminasas más elevados que pacientes con distintos estadios de fibrosis hepática. Debido a esto, los aumentos aislados de transaminasas no tienen por qué tener correlación con el avance de la fibrosis hepática [18].

Cuando el clínico solicita un análisis a un paciente con sospecha de fibrosis hepática, debe tener en cuenta causas secundarias de hepatopatía que podrían explicarla. Por ello, es recomendable pedir un estudio completo de serologías con VHC y VHB, medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico, estudio del cobre, perfil hepático completo... [17].

Hay algunos parámetros menos comunes en los análisis rutinarios, que pueden verse alterados en la MASLD:

- TNFalfa: su secreción es uno de los desencadenantes del inicio de la MASLD ya que es una citoquina proinflamatoria que aumenta el estrés oxidativo en los hepatocitos. Sus niveles se ven aumentados en los pacientes MASLD exacerbando aun más la resistencia a la insulina [5].
- Leptina: se produce en el tejido adiposo. Su déficit está íntimamente ligado a la obesidad [5].
- Adiponectina: se secreta en el tejido adiposo aumentando el aclaramiento de los lípidos plasmáticos y el efecto antiinflamatorio, disminuyendo la secreción de TNFalfa. En los pacientes obesos, la secreción de esta hormona está disminuida habiendo por ello menor inhibición de la secreción de TNFalfa [5].

- IL6: citoquina proinflamatoria producida en los hepatocitos, adipocitos y células del sistema inmune. En los pacientes MASLD puede verse elevado su valor debido al movimiento proinflamatorio desarrollado en los hepatocitos [5].

Además, con el desarrollo de la genética en constante expansión, también se han estudiado los principales genes involucrados en la MASLD. Se han observado ciertos polimorfismos que proporcionan predisposición genética para su desarrollo. Por ejemplo, la variante p.I148M en el gen PNPLA3 (codifica para una enzima denominada adiponutrina) se ha observado frecuentemente en estos pacientes [5].

El rol del laboratorio en la MASLD cada día está cobrando más relevancia debido al avance en el estudio de los marcadores no invasivos de fibrosis hepática.

Tratamiento:

A día de hoy no existe tratamiento para la MASLD más allá de las medidas higiénico-sanitarias. Una reducción de peso del 5% ha demostrado beneficios en la resistencia a la insulina, control glucémico, reserva adiposa y disminución del riesgo cardiovascular. Si esta reducción es del 7-10% puede mejorar la inflamación hepática y si es mayor del 10% conseguir una pequeña reversión de la fibrosis [19].

La dieta mediterránea está asociada con una mejora en la MASLD, la mortalidad y el riesgo de DM2 y eventos cardiovasculares. Hay pacientes que no responden bien a la dieta, siendo recomendable añadir el ejercicio físico. El ejercicio por sí mismo también muestra mejoría, pero sumado a la dieta, consiguen un mayor efecto sinérgico [19].

Fármacos para DM2: ¿Útiles para la MASLD?

A día de hoy el único tratamiento demostrado para la MASLD es el cambio en los hábitos de vida. Aun así, existen pacientes (sobre todo si padecen alguna de las patologías que engloban el síndrome metabólico como la DM2), en los que se pueden incluir fármacos para tratar de paliar el avance de la enfermedad. Entre ellos, algunos de los más prescritos son la metformina, el orlistat, las estatinas, los hipolipemiantes, los tocoferoles...[3]. Los más usados en la práctica clínica son los antidiabéticos orales.

La metformina es la primera línea de tratamiento en diabéticos tipo 2 para reducir la resistencia a la insulina, ayudando a frenar el avance de la MASLD [19]. Sin embargo, para la MASLD no es un fármaco muy utilizado debido a que el efecto que tiene sobre la grasa hepática, es muy escaso [1].

Activadores de PPAR Gamma (Factor de Transcripción Nuclear Gamma)

La pioglitazona y rosiglitazona son dos de los activadores de PPAR gamma, expresado en tejido adiposo mayoritariamente. Estos fármacos mejoran la sensibilización a la insulina en el tejido adiposo debido a que secretan adipoquinas que inhiben la lipólisis que produce la insulina libre. De este modo, hay menor cantidad de ácidos grasos libres por lo que consecuentemente se acumulan menos en tejidos como el hepático, disminuyendo así la esteatosis hepática [20].

La pioglitazona ha mostrado reversión de la esteatohepatitis y la mejora de la fibrosis hepática en cualquier estadio. Además, presenta beneficios cardiovasculares. A pesar de esto, es un fármaco poco pautado entre los clínicos por sus amplios efectos adversos como la ganancia de peso, aumento de las fracturas óseas, etc [19].

Moduladores del GLP1 (Péptido Similar al Glucagón)

El GLP1 es una hormona intestinal que estimula tanto la producción como la secreción de insulina, de manera que indirectamente inhibe la ingesta y la secreción de glucagón. Los agonistas de GLP-1 como la exenatida o la liraglutida entre otros, estimulan la producción y liberación de insulina, inhibiendo así la secreción de glucagón y retrasando el vaciado gástrico. Son fármacos que reducen el apetito y mejoran el riesgo cardiovascular por lo que se suelen prescribir a pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular. Además, la liraglutida muestra mejoría de la esteatohepatitis [19], mientras que la exenatida además de ayudar a reducir el contenido de lípidos en el hígado, mejora el control de la HbA1c y el IMC [20]. Actualmente está a la orden del día la semaglutida (Ozempic[®]), muy usado especialmente para la reducción del apetito y del peso.

Inhibidores de la DPP4 (Dipeptidil Peptidasa 4)

La DPP4 es una enzima que degrada las incretinas, hormonas intestinales que se producen tras la ingesta de alimentos. Su función es estimular la secreción de insulina [20].

Los inhibidores de la DPP4 por tanto, bloquean la inactivación enzimática de las incretinas, regulando la secreción de insulina e inhibiendo la de glucagón. Sin embargo, no han mostrado beneficios hasta ahora en la MASLD [19]. La inhibición de la enzima DPP4 ha demostrado que aumenta el efecto de los agonistas de GLP1 ya que en los pacientes con MASLD o DM2 tienen los niveles de esta enzima incrementados [20].

Inhibidores de SGLT2 (Transportador de Glucosa Tipo 2)

EL SGLT2 es el canal de transporte de glucosa al interior celular. Es uno de los más importantes para su absorción. Los inhibidores de SGLT2 ayudan a excretar el exceso de glucosa vía urinaria. Además, promueven la pérdida de peso, reduciendo el riesgo cardiovascular asociado de la DM2 u obesidad [20]. La canaglifozina es usada en la MASLD ya que ha mostrado beneficios en la esteatosis hepática [19].

En la práctica clínica, la pioglitazona se puede usar como primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con DM2 y MASLD, especialmente en aquellos con mucha resistencia a la insulina. Los efectos adversos del fármaco se pueden reducir pautando 15-30 mg en vez de 45 mg que es la posología habitual en DM2. Si se combina con inhibidores de la SGLT2 como la canaglifozina, se reduce la retención de líquidos y ganancia de peso provocados por la pioglitazona. Los agonistas de GLP1 como la liraglutida o semaglutida se reservan para pacientes muy concretos, donde suele estar presente también la obesidad. Lo mismo ocurre con la cirugía bariátrica que se reserva para pacientes con IMC mayor de 35 y tras realizar un estudio exhaustivo [19].

Marcadores no invasivos de laboratorio:

La MASLD y consecuentemente la fibrosis hepática, es una enfermedad cada vez más prevalente. El patrón de oro o *gold standard* es la biopsia hepática. Esta técnica es invasiva además de suponer un elevado coste debido a la necesidad del ingreso del paciente. Por ello, cada vez son más los esfuerzos por tratar de encontrar técnicas diagnósticas no invasivas para el diagnóstico de la fibrosis hepática.

Se han desarrollado distintos índices séricos usando parámetros cotidianos del laboratorio junto a datos antropométricos del paciente.

Marcadores de esteatosis hepática:

Existen distintos índices para estudiar la esteatosis hepática. A día de hoy, son índices poco usados debido a que el riesgo real lo presenta la fibrosis hepática siendo más coste efectivo realizar su cribado directamente a ese nivel.

- Steatotest[®], que evalúa la enfermedad con 9 biomarcadores (DM2, glucosa basal, perfil lipídico (colesterol total y triglicéridos), alfa 3 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína 1, bilirrubina total y ALT, ajustándolos a los valores antropométricos y edad del paciente. El valor del Steatotest[®] mayor de 0.3 permite confirmar esteatosis hepática con una sensibilidad del 85% [3].

- El Fatty Liver Index (FLI) usa parámetros como el IMC, GGT, triglicéridos y circunferencia de cinturas. Cuando es inferior a 30 descarta la esteatosis hepática con una sensibilidad del 87% mientras que si es mayor de 60 se confirma con una especificidad del 86%. Sin embargo, su valor predictivo negativo es muy escaso, del 20 y 40% respectivamente a cada uno de los puntos de corte [11].
- El Hepatic Steatosis Index (HSI) usa la ratio ALT/AST, el IMC y si el paciente es diabético. Presenta buenos datos de sensibilidad y especificidad para detectar la esteatosis hepática (93 y 92% respectivamente) [11].

Marcadores de fibrosis hepática:

Actualmente son los más usados, siendo constantes los estudios de su capacidad diagnóstica en distintos tipos de poblaciones así como en la población general. La posibilidad de un cribado poblacional de la fibrosis hepática es el objetivo de estos marcadores, que se pueden usar solos o en combinación. Se clasifican en dos grandes grupos:

- Índices indirectos: Son índices que se pueden obtener de un análisis sanguíneo rutinario con parámetros habituales determinados en el día a día. Por este motivo, son muy aplicables. En este grupo destacan el Fibrosis-4 Index (FIB4), el AST to Platelet Ratio Index (APRI), el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el Hepamet Fibrosis Score (HFS).
- Índices directos: Son mucho menos accesibles debido principalmente a su alto coste. Aun así, tienen un futuro muy prometedor en el diagnóstico de la fibrosis hepática. En este grupo se encuentra el Enhanced Liver Fibrosis (ELF), el propéptido de procolágeno tipo 3 (PROC3) y otros marcadores como el FIB3, ABC3D, etc.

Marcadores indirectos:

FIB4:

El FIB4 es uno de los índices más validados para la fibrosis hepática. Usa una fórmula sencilla con la edad, AST, plaquetas y ALT (Figura 4). Los puntos de corte más validados son <1.3 como punto bajo, que descarta la presencia de fibrosis hepática, mientras que el alto, en >2.67 sugiere la presencia de fibrosis hepática. Todos los valores de FIB4 comprendidos entre 1.3 y 2.67 se consideran indeterminados o zonas grises. El área bajo la curva para la detección de fibrosis hepática es de 0.82 [21].

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Figura 4: Fórmula del FIB4.

El FIB4 presenta como ventajas que tiene un alto valor predictivo negativo, de más del 90% siempre y cuando se use en las poblaciones adecuadas. Además, es de muy fácil aplicabilidad debido a que usa parámetros cotidianos en un análisis rutinario [21].

La mayoría de las limitaciones que existen en el FIB4 son debidas a los componentes de su fórmula y en cómo éstos afectan a sus resultados. Suele dejar una importante cifra de indeterminados, lo cual hace que se use habitualmente, junto a otros marcadores no invasivos o pruebas complementarias [21].

La importante cifra de indeterminados viene en parte debida al efecto confusor que tiene la edad en el índice. De forma fisiológica, la edad aumenta el riesgo de fibrosis hepática pero además, en el caso del FIB4, a mayor edad del paciente, aumenta el numerador, dando un valor de FIB4 falsamente elevado. De este modo, muchos pacientes con edad avanzada que no padecen fibrosis hepática, son clasificados como indeterminados o positivos debido a la edad. Por ello, ya hay descrito un nuevo punto de corte bajo ajustado a la edad, fijado en 2 para tratar de disminuir el número de falsos positivos debido a la edad. Con este nuevo punto de corte se consigue aumentar el número de pacientes correctamente clasificados (pasa de un 55% a un 82%) [22].

A su vez, en pacientes menores de 35 años hay menos estudios acerca de la fibrosis hepática debido a que la prevalencia de ésta en este grupo de pacientes es muy baja, por lo que el potencial del FIB4 se ve disminuido al mermar su sensibilidad y especificidad [22].

Las plaquetas también juegan un papel importante en el FIB4, siendo también un factor confusor. En pacientes con trombocitopenia, el índice se ve muy aumentado debido a que el denominador disminuye. Muchas de las patologías que pueden producir fibrosis hepática como el alcoholismo, las hepatitis, etc, pueden ir acompañadas de trombocitopenia por lo que el FIB4 debe ser usado con cautela [22].

APRI

El APRI es un índice no invasivo que se calcula a partir del resultado de AST, del valor superior de la normalidad de esta transaminasa y de las plaquetas, con la fórmula que se muestra en la Figura 5. Inicialmente fue creado para la monitorización de la fibrosis

hepática en pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) coinfectados con VHC aunque a día de hoy se ha extendido su uso [21].

$$\text{APRI} = \frac{(\text{AST (U/L)}/\text{Valor normal AST}) \times 100}{\text{Plaquetas} \times 10^9 \text{ U/L}}$$

Figura 5: Fórmula de APRI.

Los puntos de corte más validados son el inferior en <0.5 y el superior en >1.5. Los valores intermedios entre 0.5 y 1.5 se consideran como resultados indeterminados. El área bajo la curva para la detección de fibrosis hepática es de 0.82 [21].

APRI, al igual que con FIB4 suele dejar una importante cifra de indeterminados, siendo necesario un segundo test. Además, también la trombocitopenia puede suponer un factor confusor aportando resultados falsos positivos [21].

NFS:

EL NFS usa la fórmula que se muestra en la Figura 6:

$$\text{NFS} = -1,675 + (0,037 \times \text{Edad [años]}) + (0,094 \times \text{IMC [kg/m}^2\text{]}) + (1,13 \times \text{Diabetes [1=si, 0=no]}) + (0,99 \times \text{AST/ALT ratio}) - (0,013 \times \text{Plaquetas [x10}^9\text{/L]}) - 0,66 \times \text{Albúmina [g/dL]}.$$

Figura 6: Fórmula de NFS.

Es una fórmula matemáticamente más compleja pero que también usa parámetros rutinarios [20].

Los puntos de corte validados son el inferior en < -1,466 y el superior en > 0,676. Los valores intermedios se consideran como indeterminados. El área bajo la curva para detectar la fibrosis hepática es de 0,75 [21].

Es un marcador que deja una importante cifra de indeterminados, no siendo suficiente por sí solo para clasificar a multitud de pacientes. Además, presenta muchos falsos positivos especialmente en la población diabética, debido a que ser diabético añade el factor 1,13 a la fórmula, sobreestimando el resultado final. Las plaquetas y la edad también pueden resultar como factores confusores. En el caso de la edad, al igual que con el FIB4 ya hay un nuevo punto de corte bajo para la población mayor de 65 años,

fijado en 0,12 pudiendo clasificar correctamente al 80% de los pacientes de esa franja de edad [22].

HFS:

El HFS es un índice más actual que tiene como objetivo eliminar o mejorar las limitaciones de los marcadores previamente descritos. Tiene una fórmula mucho más compleja en la que usa la edad del paciente, el sexo, la AST, la albúmina, el índice HOMA-IR, si el paciente es diabético o no y las plaquetas. Los puntos de corte validados son el inferior en $< 0,12$ y el superior en $> 0,47$ [23].

Proporciona menor número de indeterminados que el FIB4, APRI o NFS pero para su cálculo, se necesita el índice HOMA-IR el cual no está disponible en todos los centros. Además, la dificultad de su fórmula hace que no sea aplicable en el día a día con la facilidad que sí presentan los otros marcadores [23].

Marcadores directos:

ELF:

Es un panel de marcadores que consiste en 3 componentes: el péptido de tipo 3 del procolágeno, el ácido hialurónico y el inhibidor tisular de la metaloproteasa tipo 1. Todos ellos miden directamente la fibrosis hepática [24].

El ELF se determina mediante inmunoensayo automatizado. Los puntos de corte validados son el inferior de $< 8,3$ y el superior de $> 9,5$. El área bajo la curva para detectar la fibrosis hepática es de 0,83 [24].

Presenta buenos datos de sensibilidad y especificidad, siendo usado en la mayoría de los casos como segundo test tras un índice indirecto. Sin embargo, son muy pocos centros los que a día de hoy tienen el ELF disponible debido a su elevado coste [24].

PROC3:

Es un marcador directo que mide el depósito del colágeno en el tejido hepático. Se determina por un ELISA actualmente muy poco disponible. Su utilidad está en que puede servir tanto como marcador de diagnóstico propio como por su posible incorporación a paneles de marcadores. Un valor de PROC3 $> 15,5$ confirma la presencia de fibrosis hepática [25].

Genética y otros marcadores:

Cada vez se conocen más variantes genéticas que predisponen al desarrollo de la fibrosis hepática. Los genes implicados son PNPLA3, TM6F2 o HSD17B13 entre otros [25].

Además, usando regresiones logísticas, se han seleccionado 5 variables asociadas significativamente con la fibrosis hepática: edad, IMC, DM2, plaquetas y PROC3, incorporándolas a un modelo denominado FIB3. Cada variable aporta un factor siendo muy fácil obtener el resultado del FIB3 que, en caso de ser $> 0,4$ existe un alto riesgo de fibrosis hepática [25]. Aparte del FIB3, cada vez se desarrollan más modelos con carácter de Point Of Care (POCT) para usar a la cabecera del paciente como es el caso del ABC3D, que son fáciles y rápidos de aplicar [25].

Hay diversos estudios que muestran que el uso de estos marcadores (directos o indirectos) junto al Fibroscan pueden ser una estrategia efectiva de diagnóstico de la fibrosis hepática sin necesidad de biopsia [13]. Por ejemplo, hay estudios que proponen al FIB4 como herramienta de screening inicial debido a su elevado Valor Predictivo Negativo (VPN) para descartar la fibrosis hepática. Si se combina con otras técnicas no invasivas como el Fibroscan podemos evitar la biopsia hepática en un amplio número de pacientes [26].

Por otro lado, debido al elevado valor predictivo positivo (VPP) puede servir como signo de alarma en paciente con fibrosis avanzada en probable relación con una cirrosis o carcinoma hepatocelular. En cualquier caso, hasta ahora, los esfuerzos están puestos en evaluar la capacidad de estos marcadores no invasivos como herramienta de *screening* inicial debido a su elevado VPN [26].

Estudios estadísticos: Cómo se evalúa una prueba diagnóstica. Qué se considera importante en esta evaluación.

Las pruebas diagnósticas se realizan con el objetivo de confirmar o descartar un diagnóstico. Se parte de una probabilidad preprueba, que es la que presenta el paciente antes de realizarle la prueba, es decir, antes de estar enfermo. La probabilidad preprueba se obtiene mediante datos clínicos, demográficos, etc. En ocasiones, es lo suficientemente baja como para descartar la enfermedad (umbral terapéutico) mientras que en otras, es lo suficientemente alta como para confirmar la enfermedad (umbral diagnóstico). En los casos intermedios es en los que la ayuda de las pruebas diagnósticas va a ser crucial [27].

Una prueba diagnóstica va a ser más o menos útil dependiendo de si es fiable (produce resultados similares en condiciones equiparables), válida (refleja la realidad), de su coste y de si su resultado condiciona o no la actitud terapéutica [27].

Habitualmente en los estudios clínicos, el nivel de significancia se marca en 5%. Si la p (valor de probabilidad) es menor que el nivel significativo, la hipótesis nula (la que defiende que no hay diferencias entre los dos parámetros), se rechaza, por lo que se asume que sí hay diferencias significativas [27].

El poder de un estudio estadístico cobra aquí su valor. Se entiende como poder estadístico a la probabilidad de que la hipótesis alternativa sea cierta cuando verdaderamente lo es. Si el poder es pequeño, quiere decir que la probabilidad de que la hipótesis alternativa sea cierta es también pequeña, a pesar de que sea por la que el estudio esté apostando. En este caso, se estaría cometiendo un error de tipo II. Para evitarlo, se necesita que el estudio tenga poder (80-90% es lo más adecuado). Además hay que conocer que ante las mismas condiciones, si el tamaño muestral aumenta, el poder también, así como la probabilidad de que existan diferencias significativas (se acepte la hipótesis alternativa). Esto se debe a que a medida que aumenta el tamaño muestral, se disminuye el error estándar [28].

Datos para medir la validez de una prueba:

La validez se calcula en base a la concordancia que presenta nuestra prueba diagnóstica respecto al patrón de oro, usando la sensibilidad y la especificidad. A mayor sensibilidad y especificidad, mejor será la prueba diagnóstica [29].

La sensibilidad es el número de individuos diagnosticados correctamente con la prueba diagnóstica (verdaderos positivos). La especificidad es el número de individuos diagnosticados de manera correcta como sanos por la prueba diagnóstica (verdaderos negativos) [29].

Tanto la sensibilidad como la especificidad son parámetros intrínsecos de la prueba diagnóstica. Un ejemplo podría ser el cribado del Virus del Papiloma Humano (VPH) mediante citología, que se realiza sobre una mayoría de población sana. En este caso, se necesita una prueba muy específica (que obtenga pocos falsos positivos) porque se realiza sobre población sana y se trata de una enfermedad con poca prevalencia. Se busca evitar los falsos positivos por el trastorno que supone a la mujer comunicarle que puede estar sufriendo un cáncer de cuello de útero y las pruebas y el gasto asociado que esto conlleva. En el caso de que se busque detectar los verdaderos positivos, como podría ser el ejemplo de la pandemia de SARS-CoV2, para aislarlos y que no transmitan la enfermedad, interesa una prueba con elevada sensibilidad para no dejar ningún positivo sin diagnóstico y evitar los falsos negativos [28].

La **exactitud** es la probabilidad de que la prueba prediga de manera correcta la presencia o ausencia de una determinada enfermedad [29].

Una parte muy importante en el diseño del estudio es elegir bien el patrón de oro y asegurar que verdaderamente lo es, ya que en estudios en los que éste no es el adecuado se puede cometer el sesgo de validez en nuestra población de estudio. En el

caso de que sea un patrón de oro que no sea capaz de clasificar todas las situaciones que se estudian, no podemos obviar las que no detecta, porque se estaría omitiendo el sesgo por exclusión de indeterminados, sobreestimando la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica [27].

En ocasiones, como es nuestro caso, hay que tener en cuenta que no existe un patrón de oro idóneo, ya que el que lo sería es muy invasivo y son muy pocos pacientes los que tienen realizada la biopsia hepática. Además, también ocurre que la prevalencia de la fibrosis hepática de cada nivel es diferente pudiendo verse influido el rendimiento de las pruebas diagnósticas. Esto es algo que se debe tener en cuenta en el diseño del estudio para no sobrevalorar el rendimiento de las pruebas estudiadas [1].

Objetivos:

En base a todo lo expuesto durante la introducción, este trabajo tiene como objetivo primario **analizar la capacidad diagnóstica en la población general de los tres marcadores séricos estudiados: FIB4, NFS y APRI, solos y en combinación en la propuesta de puntuación o score FIB4 + APRI + NFS**. Se analizan los marcadores solicitados desde Atención Primaria, centrándose especialmente en los pacientes con MASLD.

La MASLD es cada día más prevalente, siendo concomitante a otras enfermedades como la DM2, obesidad, HTA o en general, el síndrome metabólico, en continua expansión.

El diagnóstico de esta patología es complejo ya que para hacerlo definitivo se necesita realizar una biopsia hepática. Esta prueba es invasiva, de alto coste y con alta probabilidad de complicaciones. Se trata, a día de hoy, de encontrar vías menos invasivas y coste efectivas para cribar la fibrosis hepática antes de que ésta sea irreversible. Es muy interesante el cribado a nivel poblacional en pacientes aparentemente sin fibrosis hepática avanzada.

Los crecientes estudios poblacionales con los distintos marcadores no invasivos de laboratorio para la fibrosis hepática han llevado a motivar la realización de esta tesis doctoral. Según lo observado en la bibliografía, ninguno de los marcadores es lo suficientemente óptimo como para diagnosticar la fibrosis hepática pero sí tienen buenos datos de especificidad y VPN de manera aislada, pudiendo ser útiles para el cribado poblacional. Debido a estos hallazgos, se propone analizar el uso combinado de estos marcadores para estudiar si de este modo, aumentan su capacidad diagnóstica.

La necesidad de estudios en población general del comportamiento de estos marcadores no invasivos solos o en combinación es una prioridad para poder estar más cerca del cribado poblacional de la fibrosis hepática y con ello, del diagnóstico precoz. La fibrosis hepática es un factor de morbimortalidad muy importante que se ve ensalzado debido al aumento de la prevalencia de las principales entidades que la producen como son la DM2, obesidad, ciertos virus como las hepatitis crónicas, el alcoholismo, enfermedades como CBP y por supuesto, la MASLD.

Los objetivos secundarios son:

1. Analizar las principales características en cuanto a datos antropométricos y enfermedades basales de la población estudiada.
2. Analizar el comportamiento de la fibrosis hepática: su frecuencia en los distintos grupos poblacionales estudiados así como las variables que más afectan a su desarrollo.
3. Analizar la influencia de las distintas patologías en el resultado de los marcadores no invasivos, ya que se calculan usando distintos parámetros de laboratorio que en ciertas enfermedades se ven alterados. Esto hace que debamos tenerlo en cuenta para evitar falsas interpretaciones de los resultados.

4. Analizar la capacidad diagnóstica de cada uno de los marcadores no invasivos estudiados, así como la relación de las distintas variables antropométricas en sus resultados.
5. Analizar la influencia de las principales variables analíticas usadas en las fórmulas de cada uno de los marcadores no invasivos, así como su relación con el resultado numérico de las mismas.
6. Propuesta de algoritmo diagnóstico con una puntuación propia de los tres índices y el Fibroscan. Evaluar si el conjunto de ambas pruebas mejora la capacidad diagnóstica de los marcadores de manera individual, así como si puede llegar a ser una herramienta útil para el cribado de fibrosis hepática, especialmente desde Atención Primaria.

Material y métodos:

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, en el que se han estudiado todos los pacientes sometidos a Fibroscan en nuestro centro desde Enero de 2018 a Diciembre de 2021 incluidos.¹

En los datos obtenidos gracias a Admisión del centro, se proporciona día y número de historia clínica (posteriormente anonimizado), resultado de Fibroscan en KiloPascals (KPa) y grado de fibrosis de F0 a F4. Los resultados inferiores a 7,5 KPa corresponden a grados F0-1, los comprendidos entre 7,5 y 9,5 KPa a F2, de 9,5 a 12,5 KPa a F3 y los mayores de 12,5 KPa a F4 [17]. Todos los datos de los pacientes fueron anonimizados una vez recogidos los datos necesarios. Dada la anonimización de todo el estudio, se considera éticamente admisible la exención del consentimiento informado a nivel individual para la realización del estudio [30].

Usando la historia clínica informática (con el programa Selene) se han recopilado los antecedentes personales de cada paciente así como sus datos antropométricos y si tenían realizada biopsia hepática. Los datos analíticos se han obtenido a través del Sistema Informático de Laboratorio (SIL) Infinity (Roche®). Se ha seleccionado el análisis más cercana a la fecha del Fibroscan.

Una vez elaborada la base de datos, se ha anonimizado a todos los pacientes para comenzar el estudio. Se ha analizado la prevalencia de cada una de las enfermedades basales más comunes (DM2, obesidad, HTA, enfermedades renales, respiratorias, cardiovasculares, etc) para seguir por calcular la prevalencia de la fibrosis hepática en la población de estudio así como en cada uno de los subgrupos de enfermedades basales.

Se han estratificado las variables analíticas usadas en el cálculo de los distintos marcadores no invasivos (Edad, Sexo, AST, ALT, Plaquetas), así como las que según bibliografía más afectan al desarrollo de MASLD (HbA1c, GGT, ALP y Triglicéridos). Se ha usado como criterio para la estratificación los valores de decisión clínica específicos de cada una de las variables. Se ha analizado, mediante Chi cuadrado, si el aumento o disminución de cada una de las variables analíticas puede afectar al resultado numérico de los marcadores no invasivos. En conclusión, se ha analizado si se deben tener en cuenta alteraciones analíticas a la hora de la interpretación de los marcadores no invasivos por la posibilidad de que existan factores confusores.

Se han calculado los marcadores FIB4, APRI y NFS, obteniendo los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada uno de ellos.

A pesar de que la biopsia hepática es el *“gold standard”* o patrón de oro para el diagnóstico de la fibrosis hepática, se trata de una prueba invasiva que habitualmente muy pocos pacientes tienen realizada dificultando mucho el estudio si la usáramos como prueba de referencia. El Fibroscan según bibliografía tiene la suficiente capacidad

¹ Esta información se ha obtenido con el permiso pertinente del Centro.

diagnóstica y es realizada en un número de pacientes óptimo como para aceptarla como prueba de referencia [5], [17].

Se ha elaborado una propuesta de puntuación propia con la suma del resultado de los tres marcadores. Cada uno, aporta en cada paciente un resultado positivo, negativo o indeterminado. Éstos, se han categorizado de modo que un resultado negativo equivale a 0 puntos, un resultado indeterminado a 1 punto y un resultado positivo a 2. La puntuación final se calcula sumando los puntos aportados por cada uno de los índices, pudiendo obtener una puntuación final mínima de 0 y máxima de 6.

En base a los resultados obtenidos, se ha elaborado un algoritmo diagnóstico entre la propuesta de puntuación de los tres índices y el Fibroscan, para evaluar si el conjunto de ambas pruebas mejora la capacidad diagnóstica de los marcadores de manera individual, así como si puede llegar a ser una herramienta útil para el cribado de la fibrosis hepática.

Elección de la muestra. Recorrido hasta llegar a ella:

La muestra está conformada por todos los pacientes sometidos a Fibroscan (Fibroscan® (FS) (Echosens, París, Francia) del modelo FibroScan 502 Touch) en el Hospital Universitario Severo Ochoa (HUSO) entre Enero de 2018 y Diciembre de 2021. Aunque la propuesta en esta tesis doctoral va encaminada al paciente MASLD, la fibrosis hepática puede estar causada por múltiples patologías como las hepatitis virales, el alcoholismo, patología metabólica, etc. Por ello, se ha incluido a todos los pacientes sometidos a Fibroscan en el periodo citado. La base de datos está compuesta por 392 pacientes.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los **criterios de inclusión** han sido seleccionar a todos los pacientes con Fibroscan realizado en el periodo de tiempo entre Enero de 2018 y Diciembre de 2021 con resultado válido del mismo. Además, tener los datos que a continuación se enuncian, siendo varios de ellos imprescindibles: Sexo, edad, peso, talla, diabetes (si/no), si el paciente es hipertenso o dislipémico, patologías de base seguidas en Consultas Externas, hábitos tóxicos, cirugías (especialmente si el paciente ha sido colecistectomizado) y los datos analíticos de la extracción sanguínea más cercana a la fecha de la realización del Fibroscan.

En cuanto a las variables recogidas en estos criterios de inclusión, se detallan a continuación:

Sexo, edad, IMC:

El sexo se ha considerado una variable dicotómica (Hombre/Mujer) y la edad se ha valorado en años. El IMC se calcula en base al peso (kg) y talla (cm). La fórmula es $\text{peso}/(\text{altura}^2)$.

Datos de diabetes, según la ADA:

Los criterios diagnósticos seguidos para considerar al paciente como diabético son:

- Síntomas de diabetes junto a una determinación de glucemia al azar mayor a 200 mg/dL en cualquier momento del día.
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL.
- Glucemia mayor o igual a 140 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa o superior a 200 mg/dL en cualquier momento del día.
- HbA1c mayor o igual a 6.5%.

Datos de HTA:

Se considera HTA cifras de tensión arterial mantenidas en el tiempo superiores a 140/90 mmHg referidas a tensión arterial sistólica y diastólica respectivamente.

Datos de dislipemia:

Hay muchas clases de enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico. Las que se han tenido en cuenta son:

- Hipercolesterolemia: Cifras de colesterol total mayores o iguales a 200 mg/dL o cifras de colesterol LDL mayor o igual a 100 mg/dL.
- Hipertrigliceridemia: Cifras de triglicéridos totales mayores o iguales a 150 mg/dL.
- Cifras de colesterol HDL menores a 40 mg/dL o 45 mg/dL en hombres y mujeres respectivamente, junto con LDL mayor de 100 mg/dL.

Antecedentes o seguimiento en Consultas Externas de las distintas especialidades por enfermedades renales, respiratorias, cardiovasculares, reumáticas, gastrointestinales, endocrinas, mentales u otras:

Los grupos que se han recogido son los expuestos en el título del apartado. En el análisis de la frecuencia de cada uno de ellos, se detallan las principales entidades en cada grupo de enfermedades.

Hábitos tóxicos:

Se ha recabado información acerca del alcoholismo, tabaquismo así como cualquier otra droga o consumo de tóxicos (cannabis, cocaína, drogas de administración parenteral...).

Afectación hepática viral:

Se ha recopilado información sobre si el paciente padece o ha padecido los principales virus hepatotropos como son la VHC y la VHB. Además, también se ha buscado si el paciente presenta hepatitis de otra etiología no viral.

Antecedentes quirúrgicos, especialmente colecistectomía:

Se han recogido todos los antecedentes quirúrgicos de cada paciente, prestando especial importancia a la fecha de la colecistectomía en caso de haber sido realizada.

Tratamiento:

Se ha recopilado información de los fármacos habituales de cada uno de los pacientes, separando en un apartado diferente si son usuarios de insulina o no.

Elastografía de transición (Fibroscan):

Se ha recogido la fecha de realización del Fibroscan de cada uno de los pacientes así como los KPa obtenidos y el resultado con el que se extrapola al grado de fibrosis según la escala Metavir (de F0 a F4). Además, se ha buscado información sobre si presentan Fibroscan previos a la fecha de estudio, con el resultado de éste en caso de haberlo, tanto en KPa como en grado de fibrosis.

Laboratorio:

Se han recogido los datos analíticos con fecha más cercana a la de la realización del Fibroscan de: Glucosa (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Triglicéridos (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), Colesterol total (mg/dL), Albúmina (mg/dL), Proteínas totales (g/dL), Hemoglobina (g/dL), Plaquetas (unidades/L), Ferritina (mg/dL) y HbA1c (%). Todos los parámetros han sido determinados mediante colorimetría o métodos enzimáticos en el Cobas 6000 Hitachi de Roche®, salvo la hemoglobina y plaquetas que se han determinado mediante el contador celular de Sysmex® y la HbA1c con el equipo de Menarini® mediante HPLC.

Los **criterios de exclusión** han sido no haber recogido alguna de las siguientes variables: edad, resultados de glucosa, creatinina, AST, ALT, albúmina o plaquetas, así como que no se dispusiera del dato del IMC o de si el paciente es diabético. Además, debido a las múltiples causas que pueden producir fibrosis hepática, para la aplicación de la puntuación se han excluido de la base de datos a aquellos pacientes en los que ya se había diagnosticado fibrosis hepática mediante Fibroscan por alguna de las siguientes causas: VHC, VHB, CBP o alcoholismo. Además, se han excluido a los pacientes que estuviesen sufriendo algún proceso oncológico en ese momento. El motivo de la exclusión de estos pacientes es que con esta puntuación buscamos realizar un cribado de fibrosis hepática en pacientes asintomáticos, con sospecha o diagnóstico de MASLD. Al ser una enfermedad silente, muchos desarrollan fibrosis hepática sin haber tenido ninguna clínica previa. Por este motivo, la puntuación o *score* se ha aplicado solo a los

pacientes considerados como “población sana”, sin procesos agudos en el momento actual que puedan alterar los parámetros analíticos, o sin fibrosis diagnosticada pero con riesgo de padecerla, ya que serían en los que es de interés realizar el cribado. Según el resultado obtenido, se valora la necesidad de mayor estudio de la fibrosis hepática o no.

Con toda la información recogida, se ha encontrado que el dato más limitante es el IMC ya que implica el tallaje y pesado del paciente en consulta. Tras estos criterios de exclusión, 42 pacientes fueron eliminados del estudio por no poseer datos de peso o talla, o por no poseer todos los datos analíticos necesario para el cálculo de alguno de los índices de nuestro estudio. Por ello, finalmente la muestra se compone de 283 pacientes. A la hora de aplicar la puntuación, debido a los criterios de exclusión relacionado con el diagnóstico previo de fibrosis hepática o procesos oncológicos, para su cálculo, la población de estudio es de 205 pacientes.

Cálculos realizados:

En primer lugar, se ha calculado la frecuencia de edad, sexo, IMC, enfermedades de base, etc, con gráficas de sectores para cada uno de los subgrupos de la población de estudio. Para calcular el número de pacientes con fibrosis hepática, se han analizado los resultados obtenidos del Fibroscan (Prueba de referencia). De este modo, aquellos resultados <7.5 KPa se han considerado como F0-1; los valores de 7.5-9.5 KPa se han considerado como F2; los valores de 9.5-12.5 KPa como F3 y los >12.5 KPa como F4 [17]. Todos los resultados mayores o iguales a F2 se han considerado como fibrosis hepática.

Respecto a los marcadores no invasivos, sus fórmulas son las siguientes, que ya se enunciaron en las figuras 4, 5 y 6:

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Figura 4: Fórmula del FIB4

$$\text{APRI} = \frac{(\text{AST (U/L)}/\text{Valor normal AST}) \times 100}{\text{Plaquetas} \times 10^9 \text{ U/L}}$$

Figura 5: Fórmula del APRI.

$$\text{NFS} = -1,675 + (0,037 \times \text{Edad [años]}) + (0,094 \times \text{IMC [kg/m}^2\text{]}) + (1,13 \times \text{Diabetes [1=si, 0=no]}) + (0,99 \times \text{AST/ALT ratio}) - (0,013 \times \text{Plaquetas [x10}^9\text{/L]}) - 0,66 \times \text{Albúmina [g/dL]}.$$

Figura 6: Fórmula del NFS.

Para el FIB4 se ha considerado negativo (riesgo bajo de fibrosis hepática) a todo paciente con valores inferiores a 1.3 (o a 2 si el paciente es mayor de 65 años). Positivos son todos los valores superiores a 2.67, independientemente de la edad. Los pacientes con valores comprendidos entre 1.3 (o 2 en mayores de 65 años) y 2.67 se consideran como indeterminados [21].

Para APRI se han considerado negativos los valores inferiores a 0.5, positivos los mayores a 1.5 e indeterminados los comprendidos entre 0.5 y 1.5 [21].

Para el NFS se ha considerado negativo a los valores inferiores a -1.455 (o 0.12 en pacientes mayores de 65 años), positivos a los mayores de 0.676 e indeterminados a los que han obtenido un valor comprendido entre -1.455 (o 0.12 en mayores de 65 años) y 0.676 [21].

Se ha calculado la Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los tres marcadores. Se han realizado tablas Chi cuadrado enfrentando la variable fibrosis hepática (SI/NO) con cada una de las distintas variables recogidas (edad, sexo, enfermedades de base, cirugías...), así como con las principales variables analíticas, analizadas desde los valores de decisión clínica de cada una de ellas.

Se propone una puntuación o *score* entre los tres marcadores para considerar el seguimiento desde Atención Primaria o la derivación a Atención Especializada del paciente MASLD según su estado de fibrosis hepática. Para calcular la puntuación, se han categorizado los resultados obtenidos de cada uno de los índices haciendo que el resultado negativo aporte 0 puntos, el indeterminado 1 punto y el positivo 2 puntos. Se ha sumado el resultado de los tres índices, obteniendo una puntuación que puede resultar en el rango de 0 a 6. Aquellos resultados de 0 a 3, se han considerado como negativos y los resultados de 4 a 6 como positivos. En los pacientes con puntuación negativa, se considera que no necesitan un seguimiento por Digestivo, ya que, con este resultado, descarta el riesgo alto de fibrosis hepática en el momento de su realización, pudiendo ser monitorizados desde Atención Primaria. Sin embargo, aquellos pacientes con una puntuación positiva, se considera que necesitan un mayor seguimiento por parte de Digestivo, con la realización de Fibroscan, biopsia hepática o el tratamiento pertinente según criterios clínicos. De este modo, con esta puntuación se plantea un seguimiento y cribado analítico, así como con una menor tasa de ingreso y complicaciones para los pacientes.

De esta puntuación, se ha calculado la capacidad diagnóstica con su Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.

Análisis estadístico:

Para realizar el estudio estadístico se ha usado la base de datos Excel, junto con los programas estadísticos SPSS del Software IBM SPSS Statistics 29.0 y R Commander versión 2.3-0.

En primer lugar, se ha calculado la frecuencia de cada una de las variables estudiadas (distintos tipos de enfermedades, edad, sexo, IMC...), obteniendo los porcentajes en cada caso. Además, se ha disgregado en cada tipo de entidad, cuáles son las patologías más prevalentes. Se ha estudiado en cada tipo de enfermedad (respiratoria, cardiovascular, renal, etc), la frecuencia de la fibrosis hepática, pudiendo tener una visión general sobre cuáles de las patologías son las más afectadas por la fibrosis hepática. Además, se ha estudiado el comportamiento de la variable fibrosis hepática (SI/NO) frente a cada uno de los tipos de patologías.

Se han seleccionado las variables analíticas con más importancia según bibliografía y las fórmulas de cada uno de los índices séricos. Estas variables son Glucosa, ALT, AST, Plaquetas, Triglicéridos, HbA1c y GGT. De ellas, se han elaborado grupos en base a sus valores críticos o de decisión clínica para observar si hay una alta o baja proporción de pacientes con fibrosis hepática y resultados alterados en cada una de ellas. A continuación, se ha realizado un estudio Chi cuadrado con cada una de estas variables, enfrentando sus subgrupos con la variable fibrosis hepática (SI/NO), pudiendo analizar si la alteración de alguno de estos parámetros está relacionada aparentemente con padecer fibrosis hepática en nuestro estudio.

Posteriormente se ha procedido al análisis de los tres índices séricos estudiados (FIB4, APRI y NFS). Para ello, se han calculado sus datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN. Tras analizar las frecuencias de los resultados de cada uno de ellos, se han enfrentado mediante un estudio Chi cuadrado a las variables: DM2, edad, IMC, AST, ALT y plaquetas, ya que según bibliografía éstos pueden ser los parámetros de sus fórmulas que más puedan afectar al resultado final del índice.

Una vez con las distintas variables analíticas estudiadas, se ha procedido al análisis de los 3 test de índices séricos. Para ello, se han calculado los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.

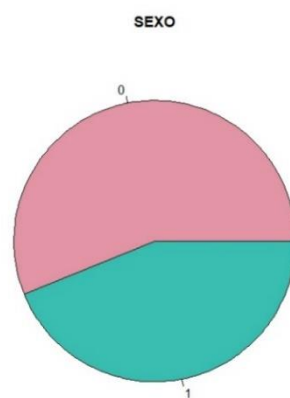
En último lugar, se ha elaborado la puntuación o *score* entre los tres índices, en el cual también se ha analizado su Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.

Resultados:

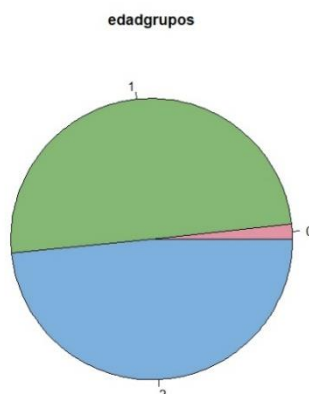
Análisis de la población de estudio: frecuencias por subgrupos:

Según los subgrupos establecidos en la base de datos, se ha ido calculando la frecuencia de cada uno de ellos, obteniendo los siguientes resultados, representados también en la Tabla 6 de los Anexos:

- **Sexo:** de los 283 pacientes, hay 159 hombres (56.18%) y 124 mujeres (43.82%). En la gráfica 0 equivale a los pacientes hombres y 1 a las mujeres.

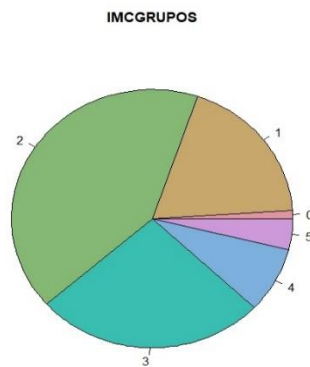


- **Edad:** Los 283 pacientes estudiados, se dividen en los siguientes rangos de edad:
 - Menores de 35 años: 5 pacientes (1.77%). Grupo 0.
 - Entre 36 y 65 años: 141 pacientes (49.82%). Grupo 1.
 - Mayores de 65 años: 137 pacientes (48.41%). Grupo 2.

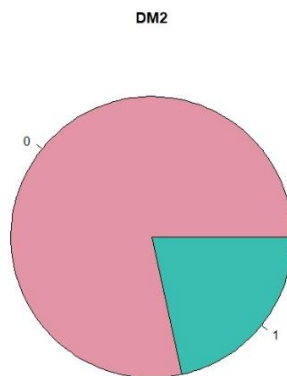


- **IMC:** Se ha clasificado a los pacientes según su IMC, obteniendo los siguientes resultados:

- $<18.5 \text{ kg/m}^2$ o bajo peso: 3 pacientes (1%). Grupo 0.
- $18.5\text{-}24.99 \text{ kg/m}^2$ o normopeso: 53 pacientes (18.73%). Grupo 1.
- $25\text{-}29.99 \text{ kg/m}^2$ o sobrepeso: 118 pacientes (41.69%). Grupo 2.
- $30\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$ u obesidad grado I: 75 pacientes (26.5%). Grupo 3.
- $35\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$ u obesidad grado II: 23 pacientes (8.12%). Grupo 4.
- $>40 \text{ kg/m}^2$ u obesidad mórbida: 11 pacientes (3.96%). Grupo 5.

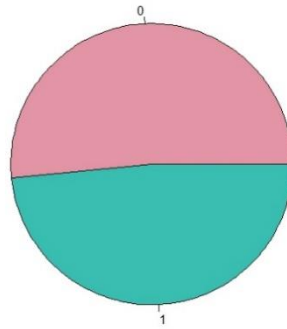


- **Diabetes mellitus tipo 2:** De los 283 pacientes en el estudio, 61 padecen DM2 (21.55%). A partir de esta gráfica de frecuencias, como ocurrirá en las posteriores, 0 implica sin enfermedad y 1 con enfermedad.



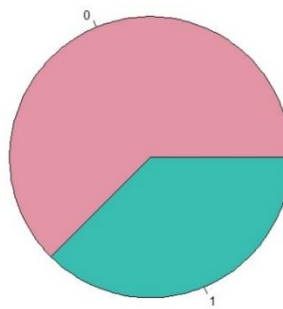
- **Hipertensión arterial:** Del total de los 283 pacientes, 137 de ellos padecen HTA (48.41%).

hipertension

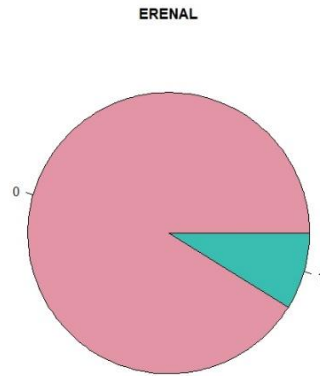


- **Dislipemia:** Según los criterios enunciados en el apartado de material y métodos, de los 283 pacientes estudiados, 106 de ellos padecen algún tipo de dislipemia (37.45%).

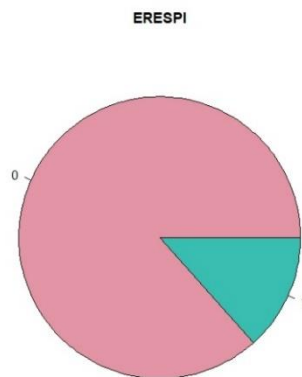
DL



- **Enfermedades renales:** De los 283 pacientes, 25 de ellos padecen algún tipo de enfermedad renal (8.83%). Dentro de ellos, las entidades son por orden de frecuencia: enfermedad renal crónica, cólicos nefríticos, carcinoma urotelial, incontinencia urinaria, quiste renal, papilomas vesicales y nefropatía intersticial crónica.

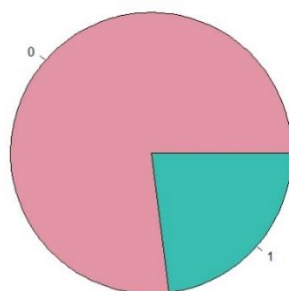


- **Enfermedades respiratorias:** Del total de los 283 pacientes, 38 de ellos padecen alguna enfermedad respiratoria (13.42%). Dentro de ellos, las entidades que padecen por orden de frecuencia son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño, asma, bronquitis crónica, cáncer microcítico de pulmón, fibrosis pulmonar, tromboembolismo pulmonar, nódulos pulmonares y neumotórax.



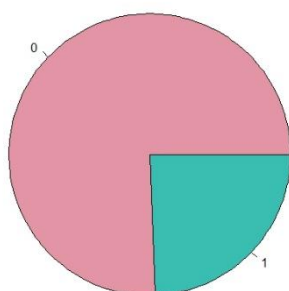
- **Enfermedades cardiovasculares:** Del total de los 283 pacientes, 64 de ellos padecen algún tipo de enfermedad cardiovascular (22.6%). De este grupo de pacientes, las principales entidades por orden de frecuencia son: fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, taquicardias, ictus, miocardiopatía dilatada, trombosis venosa profunda, angor de esfuerzo, insuficiencia venosa central, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo de rama izquierda, aneurisma de aorta, síndrome de Raynaud y claudicación intermitente.

ECV



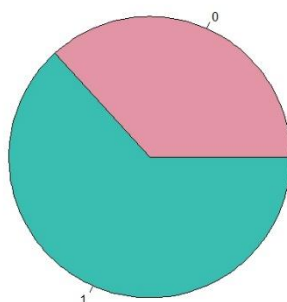
- **Enfermedades osteoarticulares:** De los 283 pacientes escogidos para nuestra población de estudio, 69 padecen alguna enfermedad reumática u osteoarticular (24.38%). De éstas, las que padecen por orden de frecuencia son: hiperuricemia, artrosis, psoriasis, osteoporosis, artritis reumatoide, síndrome de Sjörger, tendinopatías, gonalgia, lupus eritematoso sistémico, espondiloartritis, osteopenia y fibromialgia.

EOSTEOARTICULAR



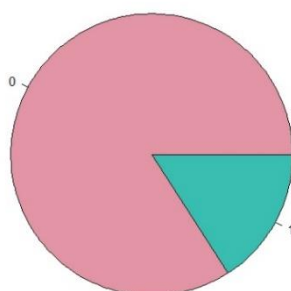
- **Enfermedades gastrointestinales:** De los 283 pacientes incluidos en nuestra población de estudio, 179 presentan alguna enfermedad gastrointestinal (63.25%). Dentro de éstas, las que padecen por orden de frecuencia son: aumento crónico de transaminasas idiopático, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hemocromatosis, hepatopatía crónica (alcohólica o no), hernia de hiato, colangitis/colestitis, hipertensión portal (HTP), CBP, cáncer de colon, pirosis, esofagitis, esófago de Barret, enfermedad de Crohn, celiaquía, proctosigmoiditis ulcerosa, dispepsia, estreñimiento, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune (HAI), *Helicobacter pylori*, cáncer hepático, quiste hepático, estenosis pilórica y cáncer de páncreas.

EGASTRO



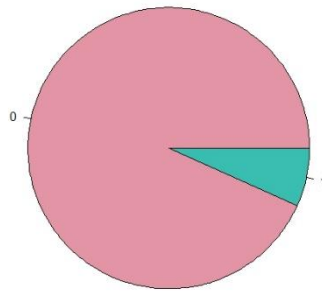
- **Enfermedades endocrinas distintas de DM2:** De los 283 pacientes, un total de 44 padecen algún tipo de enfermedad endocrina (15.54%). De éstos, se desglosa por orden de frecuencia en: hipotiroidismo, bocio multinodular, hipertiroidismo, incidentaloma suprarrenal, panhipopituitarismo, cáncer folicular de tiroides, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hiperplasia suprarrenal congénita y déficit de vitamina D.

EENDOC



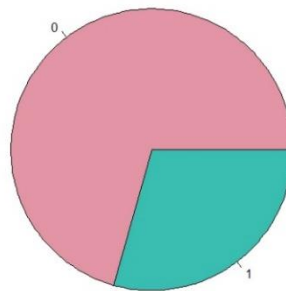
- **Otras enfermedades:** En este grupo se han recogido todas las enfermedades que no pertenecen a ninguno de los grupos anteriores. Un total de 65 pacientes (22.96%) padecen alguna de ellas. Se desglosan, por orden de frecuencia en: lumbalgia, migraña, hernia discal, dermatitis, hipoacusia, temblor esencial, leucemia de algún tipo, degeneración macular asociada a la edad, cataratas, gammopatías monoclonales de significado incierto, esclerosis múltiple, vértigos, epilepsia, déficit cognitivo leve, alopecia androgénica, acné, melanoma, lipodistrofia, escoliosis, antecedentes de poliomielitis, carcinoma epidermoide, neuralgia del trigémino, alergias, lúes, polineuropatía, vitíligo y quiste ovárico.
- **Enfermedades mentales:** De los 283 pacientes incluidos en la población de estudio, 18 padecen algún tipo de enfermedad mental (6.36%). De éstos, por orden de frecuencia padecen depresión y ansiedad.

EMENTAL



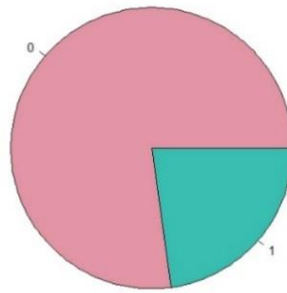
- **Hábito enólico:** De los 283 pacientes, 83 de ellos tienen hábito alcohólico (29.32%), considerando alcoholismo la ingesta de 30 gramos o más de alcohol al día en hombres y 20 gramos en mujeres.

ALCHOLISMO



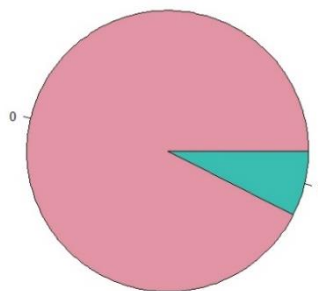
- **Hepatitis virales:** De los 283 pacientes estudiados, 63 de ellos padecen o padecieron algún episodio de hepatitis B, C o A (22.26%).

HEPVIRAL



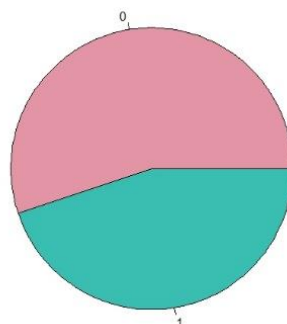
- **Hepatitis de origen no viral:** De los 283 pacientes estudiados, 21 padecen hepatitis de origen no viral (7.42%), destacando principalmente la HAI.

HEPNOVIRAL



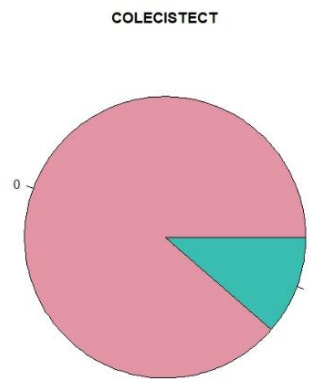
- **Hábito tabáquico:** De los 283 pacientes estudiados, 126 son fumadores (44.52%), considerando fumador el consumo de más de 5 cigarrillos diarios.

TABAQUISMO

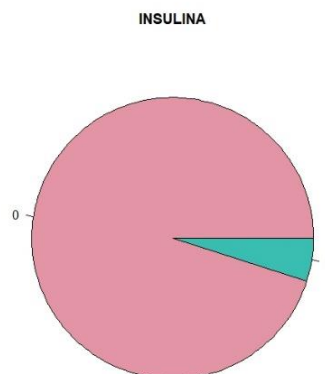


- **Colecistectomía:** Como se ha explicado anteriormente, la colecistectomía ha sido expuesta en varios estudios como un factor predisponente a padecer

MASLD. De los 283 pacientes incluidos en el estudio, 32 tienen realizada la colecistectomía (11.31%).



-
- **Otras cirugías:** De los 283 pacientes, 180 tenían realizada alguna cirugía distinta a la colecistectomía (63.6%), pudiendo desglosarlo, por orden de frecuencia en: apendicectomía, hernia inguinal, amigdalectomía, prótesis de operaciones traumatológicas, cesárea, quiste ovárico extirpado, varices, fístula anal, fimosis, cataratas, hemorroides, mastectomía, nefrectomía, cateterismo, fauquectomía, cirugía de pie, pólipos colónicos, adenopatía hepática extirpada, cirugía de tiroides, hernia discal, esplenectomía, cirugías gastrointestinales, conización, fractura de mano, extirpación de quistes sebáceos, gastrectomía, extirpación de melanoma y septoplastia.
 - **Tratamiento con insulina:** De los 283 pacientes estudiados, 14 tienen insulina pautada en su tratamiento habitual (4.95%).



- **Otros tratamientos:** Prácticamente la totalidad de los pacientes del estudio tienen en su tratamiento habitual, al menos un fármaco. Por grupos de fármacos destacan, según su frecuencia, los antihipertensivos, estatinas, omeprazol, metformina, antidepresivos, ácido acetilsalicílico, diuréticos, levoritoxina,

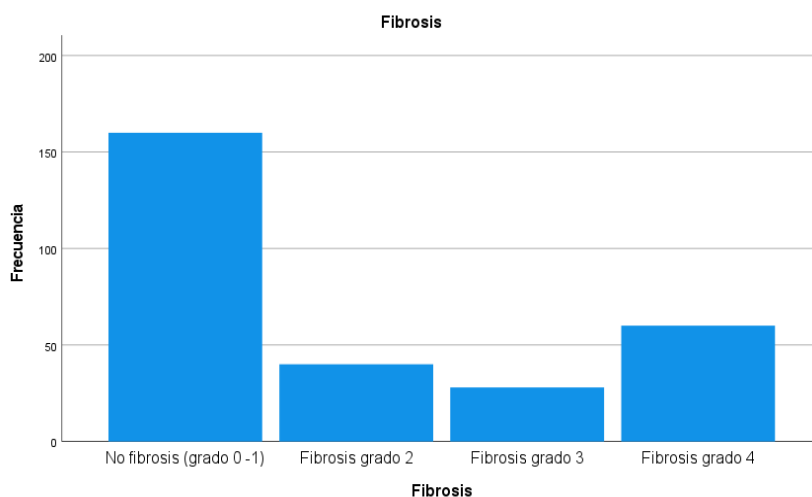
antiasmáticos, acenocumarol, alopurinol, antihistamínicos, fenofibrato, AINES, metotrexato, digoxina, dutasterida y tamsulosina.

- **Hábitos tóxicos:** De los 283 pacientes estudiados, 14 tienen o han tenido algún tipo de hábito tóxico relacionado con las drogas de administración parenteral, cocaína, anfetaminas o tetrahidrocannabinidiol (THC) (4.94%).
- **Ecografía abdominal:** De los 283 pacientes estudiados, 213 tienen realizada una ecografía abdominal (75.26%).
- **Síndrome metabólico:** La relación de la MASLD con el síndrome metabólico es muy estrecha. Por ello, se ha apreciado que 30 pacientes padecen DM2, HTA y DL simultáneamente (10.6%). A su vez, se han obtenido los siguientes resultados:
 - 51 pacientes padecen simultáneamente DM2 e HTA (18.02%).
 - 67 pacientes padecen simultáneamente HTA y DL (23.67%).
 - 37 pacientes padecen simultáneamente DM2 y DL (13.07%).

Frecuencia de fibrosis hepática en los distintos grupos:

De los 283 pacientes estudiados, **132 de ellos padecen fibrosis hepática** según el diagnóstico realizado por el Fibroscan (resultados de F mayores o iguales a F2), es decir, un **46.64% de los pacientes padece fibrosis hepática moderada o grave.**

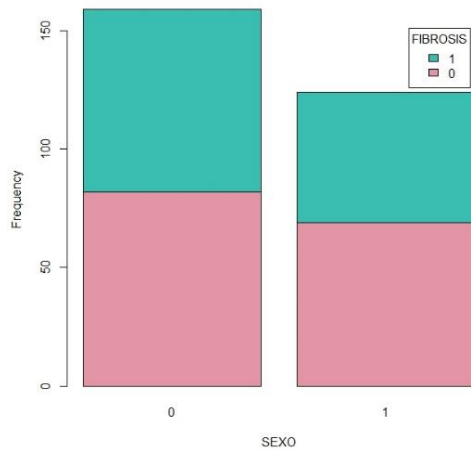
Además, según el grado de fibrosis se ha encontrado la siguiente tabla de distribución:



- F 0-1 (sin fibrosis hepática): 151 pacientes (53.36%).
- F 2 (fibrosis moderada): 42 pacientes (14.84%).
- F 3 (fibrosis grave): 27 pacientes (9.54%).
- F 4 (cirrosis hepática): 63 pacientes (22.26%).

Segmentando en los distintos grupos de población, los resultados obtenidos son los siguientes, representados también en la Tabla 7 de los Anexos:

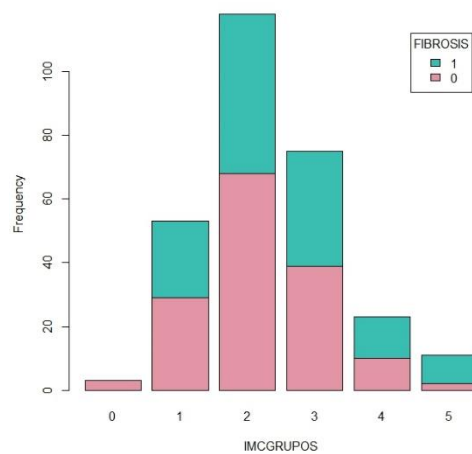
- **Sexo:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 77 son hombres (58.33%) y 55 son mujeres (41.67%). Respecto a la distribución de sexos de la población de estudio, 77 de los 159 hombres padecen fibrosis hepática (48.42%) y de las 124 mujeres, 55 padecen fibrosis hepática (44.35%).



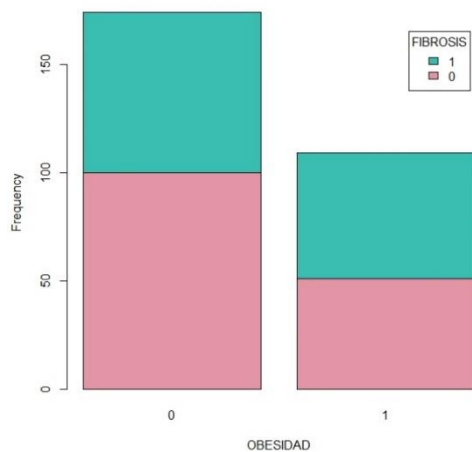
- **IMC:** La distribución de fibrosis hepática según los distintos valores de IMC es:
 - IMC <18.5: 0 pacientes.
 - IMC 18.5-24.9: 24 pacientes (18.18%).
 - IMC 25-29.9: 50 pacientes (37.87%)
 - IMC 30-34.9: 36 pacientes (27.27%).
 - IMC 35-39.9: 13 pacientes (9.84%).
 - IMC >40: 9 pacientes (6.84%).

Respecto a la distribución de frecuencia en base al IMC de nuestra población de estudio, los resultados son los siguientes:

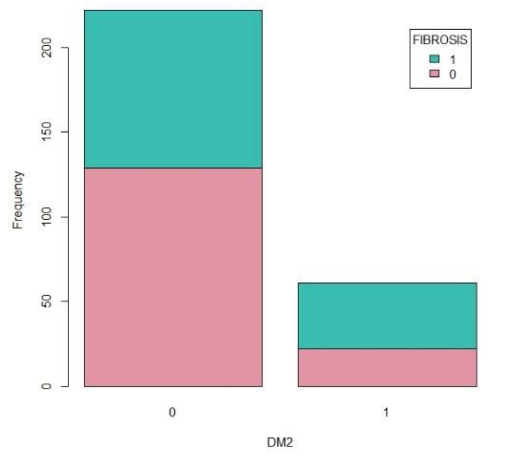
- De los 53 pacientes con normopeso (IMC 18.5-24.9), 24 padecen fibrosis hepática (45.28%).
- De los 117 pacientes con sobrepeso (IMC 25-29.9), 50 padecen fibrosis hepática (42.37%).
- De los 75 pacientes con obesidad grado I (IMC 30-34.9), 36 padecen fibrosis hepática (48%).
- De los 23 pacientes con obesidad grado II (IMC 35-39.9), 13 padecen fibrosis hepática (56.52%).
- De los 11 pacientes con obesidad mórbida (IMC >40), 9 padecen fibrosis hepática (81.81%).



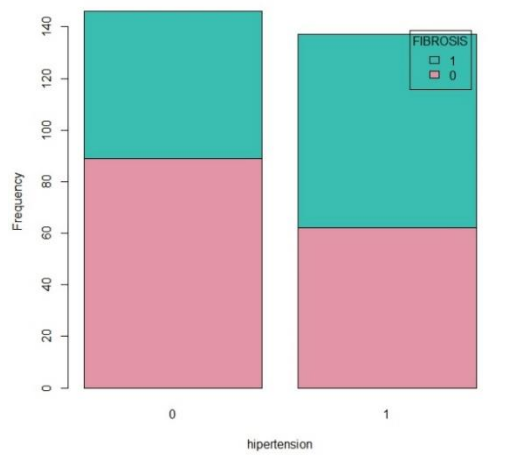
Si lo dividimos en cuanto a obesos y no obesos, considerando obesidad IMC >30 kg/m², hay 174 pacientes obesos (61.48%) y 109 pacientes no obesos (38.52%). De los pacientes obesos, 74 de ellos padecen fibrosis hepática (42.52%), mientras que de los no obesos, tienen fibrosis hepática 58 pacientes (53.21%).



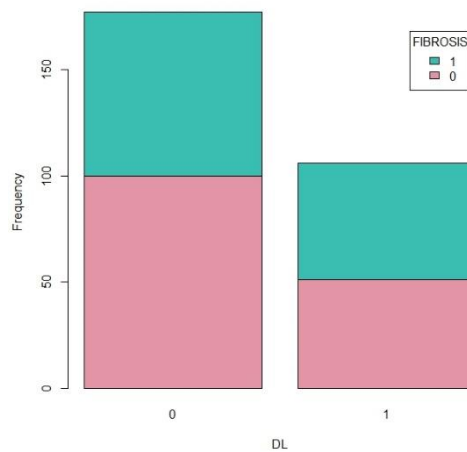
- **DM2:** De los 132 pacientes que padecen fibrosis hepática, 39 padecen también DM2 (32.55%). Dicho de otra manera, de los 61 pacientes con DM2 de nuestra población, 39 padecen fibrosis hepática (el 63.93% de los pacientes diabéticos, tienen fibrosis hepática).



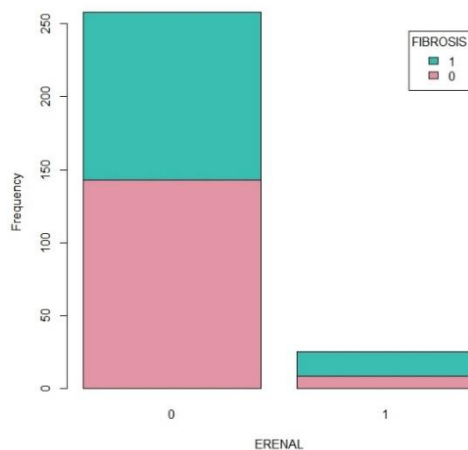
- **HTA:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 75 padecen también HTA (56.81%). Es decir, de los 137 pacientes hipertensos estudiados, 75 padecen fibrosis hepática (54.74%).



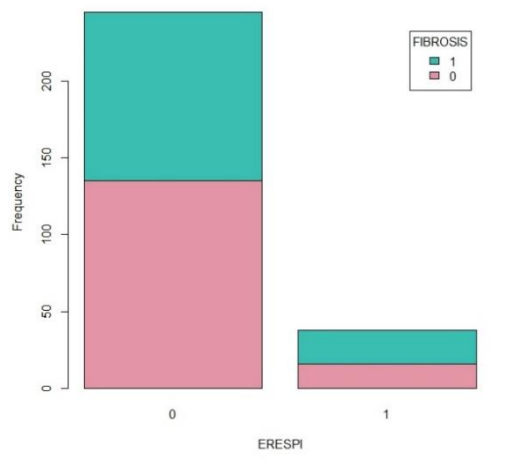
- **Dislipemia:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 55 padecen también algún tipo de dislipemia (41.66%). Dicho de otra manera, de los 106 pacientes del estudio que padecen algún tipo de dislipemia, 55 tienen fibrosis hepática (51.88%).



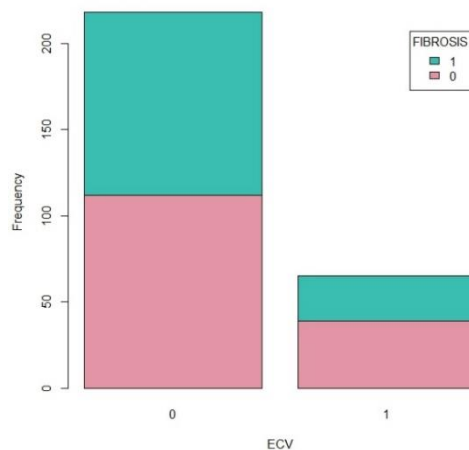
- **Enfermedades renales:** De los 132 pacientes que padecen fibrosis hepática, 17 de ellos tienen alguna enfermedad renal (12.87%). Por tanto, de los 25 pacientes de la cohorte que padecen alguna enfermedad renal, 17 de ellos tienen fibrosis hepática (68%).



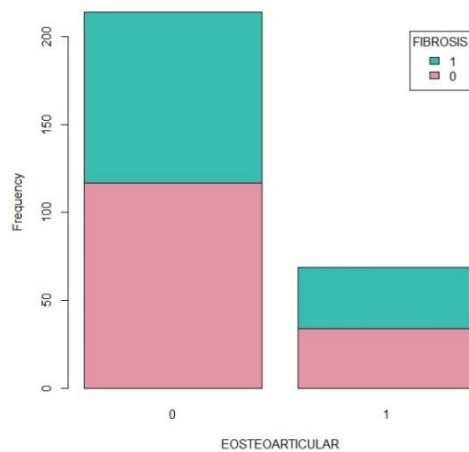
- **Enfermedades respiratorias:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 22 de ellos padecen algún tipo de enfermedad respiratoria (16.6%). Por otra parte, de los 38 pacientes de la población de estudio que padecen algún tipo de enfermedad respiratoria, 22 de ellos tienen fibrosis hepática (57.89%).



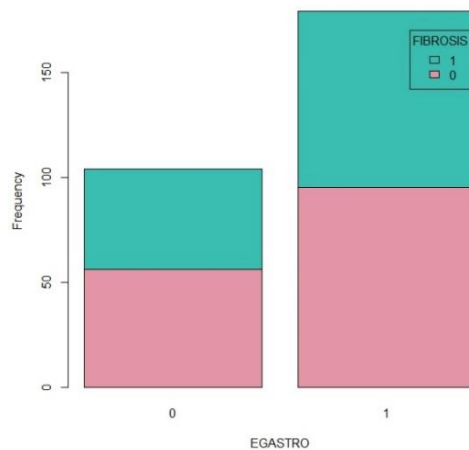
- **Enfermedades cardiovasculares:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 26 de ellos tienen alguna enfermedad cardiovascular (19.69%). Es decir, que de los 64 pacientes de la población de estudio que padecen alguna enfermedad cardiovascular, 26 de ellos tienen fibrosis hepática (40.62%).



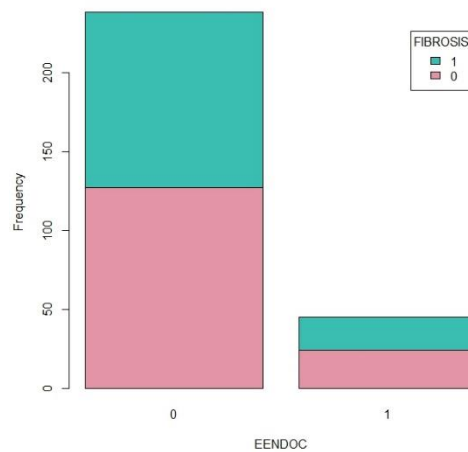
- **Enfermedades osteoarticulares:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 35 de ellos tienen algún tipo de enfermedad reumática (26.51%). Dicho de otra forma, de los 69 pacientes del estudio que padecen algún tipo de enfermedad osteoarticular, 35 de ellos tienen fibrosis hepática (50.72%).



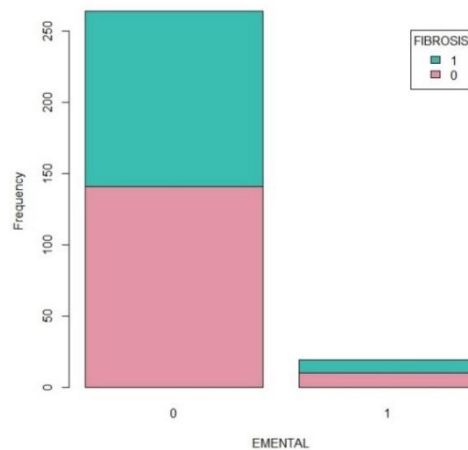
- **Enfermedades gastrointestinales:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática del estudio, 84 de ellos tienen alguna enfermedad gastrointestinal (63.6%). Dicho de otra manera, del total de los 179 pacientes de la población de estudio que padecen algún tipo de enfermedad gastrointestinal, 84 de ellos tienen fibrosis hepática (46.92%).



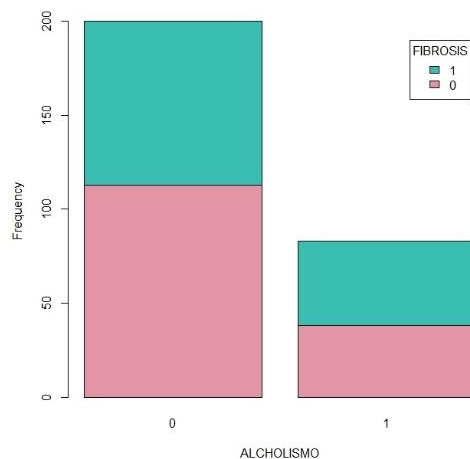
- **Enfermedades endocrinas distintas de la diabetes:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática, 21 de ellos tienen algún tipo de patología endocrina (15.91%). Por tanto, de los 44 pacientes del estudio que padecen alguna enfermedad endocrina distinta de la DM2, 21 de ellos tienen fibrosis hepática (47.72%).



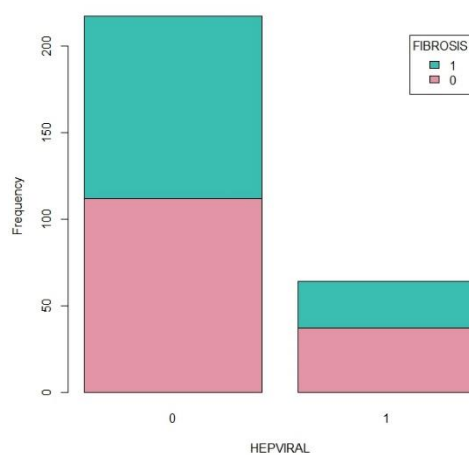
- **Otras enfermedades:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática del estudio, 39 de ellos padecen alguna de las enfermedades que se han catalogado en el grupo de otras (29.54%). Dicho de otra manera, de los 69 pacientes que padecen alguna de estas enfermedades, 39 de ellos tienen fibrosis hepática (56.5%).
- **Enfermedades mentales:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática que se han obtenido en el estudio, 9 de ellos padece alguna enfermedad mental (6.81%). Esto, expresado de otro modo quiere decir que, de los 18 pacientes del total de individuos estudiados con enfermedades mentales, 9 de ellos tienen fibrosis hepática (50%).



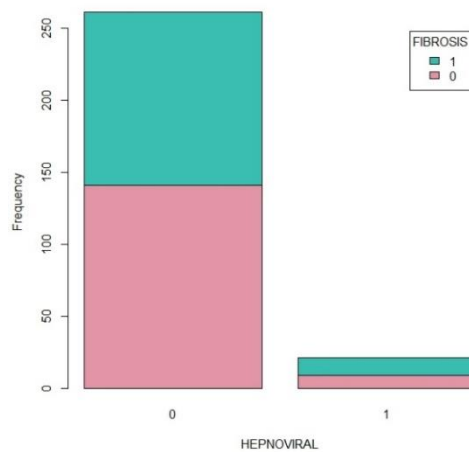
- **Alcoholismo:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática según el Fibroscan, 45 de ellos tienen hábito enólico (34.09%). Por tanto, de los 83 pacientes que padecen alcoholismo del total del estudio, 45 de ellos presentan fibrosis hepática (54.21%).



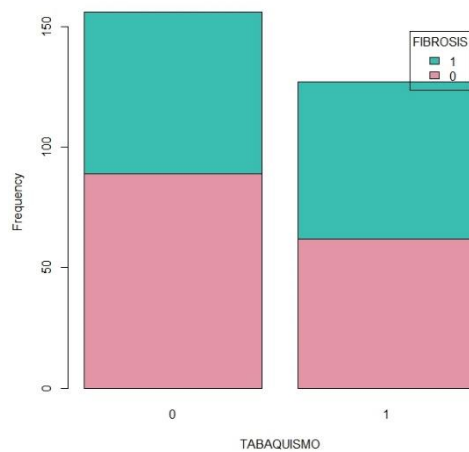
- Hepatitis virales:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática obtenidos mediante Fibroscan, 27 de ellos padecen o han padecido en algún momento de su vida alguno de los virus que producen hepatitis, como VHC o VHB entre otros (20.45%). En el total de individuos estudiados, de los 63 pacientes con VHC o VHB, 27 de ellos tienen fibrosis hepática (42.85%).



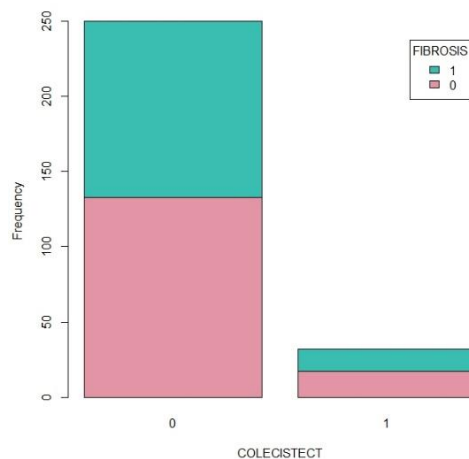
- Hepatitis no viral:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática encontrados en nuestra población, 12 de ellos padecen hepatitis de origen no viral (9.09%). En la población de estudio, 21 pacientes padecen hepatitis de origen no viral y 12 de ellos, presenta fibrosis hepática (57.14%).



- **Fumador:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática según Fibroskan, 65 son fumadores (49.24%). En la población de estudio, hay 126 pacientes fumadores y de ellos, 65 tienen fibrosis hepática (51.58%).



- **Colecistectomía:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática obtenidos mediante Fibroskan, 15 de ellos están colecistectomizados (11.63%). Del total de la población de estudio, 32 pacientes han sido sometidos a colecistectomía, teniendo 15 de ellos fibrosis hepática (46.87%).



- **Otras cirugías:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática del estudio, 75 de ellos han sido sometidos a alguna cirugía diferente de la colecistectomía (56.81%). De los 180 pacientes intervenidos en alguna cirugía, 75 tienen fibrosis hepática (41.6%).
- **Hábitos tóxicos:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática según Fibroscan, 7 de ellos presentan o han presentado hábitos tóxicos (5.3%). En la población total de estudio, 14 pacientes han presentado hábitos tóxicos en algún momento de su vida. De ellos, 7 presentan fibrosis hepática (50%).
- **Tratamiento con insulina:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática según el Fibroscan, 11 de ellos tienen pauta insulina en su tratamiento habitual (8.33%). En la población de estudio, 14 pacientes tienen insulina en su tratamiento diario. De ellos, 11 presentan fibrosis hepática (78.57%).
- **Ecografía abdominal:** De los 132 pacientes con fibrosis hepática de nuestro estudio, 106 tienen realizada ecografía (80.33%), mientras que hay 22 que directamente fueron derivados a Fibroscan (16.66%).

Influencia de la fibrosis hepática en cada una de las variables:

Se ha realizado un estudio Chi cuadrado de la variable fibrosis hepática (SI/NO) con cada una de las principales variables estudiadas obteniéndose los siguientes resultados, recogidos también en la Tabla 8 de los Anexos:

- **Sexo:** X-squared = 0.46435, df = 1, **p-value = 0.4956.**
Por tanto, el sexo NO es una variable estadísticamente significativa en el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **IMC:** X-squared = 9.9526, df = 5, **p-value = 0.07659.**
Por tanto, el IMC NO es una variable estadísticamente significativa en el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
Si lo dividimos en pacientes obesos y no obesos, el resultado es el siguiente:

X-squared = 3.0728, df = 1, **p-value = 0.07961**

Por tanto, la obesidad NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro medio.

- **Edad:** X-squared = 6.1853, df = 4, **p-value = 0.1857.**
Por tanto, la edad NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **DM2:** X-squared = 9.342, df = 1, **p-value = 0.00224.**
Por tanto, la DM2 SÍ es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **HTA:** X-squared = 7.0032, df = 1, **p-value = 0.008136.**
Por tanto, la HTA SÍ es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Dislipemia:** X-squared = 1.8725, df = 1, **p-value = 0.1712.**
Por tanto, la dislipemia NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades renales:** X-squared = 5.0258, df = 1, **p-value = 0.02497.**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades renales citadas SÍ es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades respiratorias:** X-squared = 2.2328, df = 1, **p-value = 0.1351**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades respiratorias citadas, NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades cardiovasculares:** X-squared = 1.4963, df = 1, **p-value = 0.2212.**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades cardiovasculares citadas, NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades osteoarticulares:** X-squared = 0.61079, df = 1, **p-value = 0.4345.**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades osteoarticulares citadas, NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades gastrointestinales:** X-squared = 0.015815, df = 1, **p-value = 0.8999.**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades gastrointestinales citadas, NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades endocrinas distintas de la DM2:** X-squared = 1.1931e-05, df = 1, **p-value = 0.9972.**
Por tanto, padecer alguna de las enfermedades endocrinas citadas, NO es una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.
- **Enfermedades mentales:** X-squared = 0.0043053, df = 1, **p-value = 0.9477.**

Por tanto, padecer alguna de las enfermedades mentales citadas, NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Alcoholismo:** X-squared = 2.7069, df = 1, **p-value = 0.09991.**

Por tanto, el hábito enólico NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Hepatitis virales:** X-squared = 0.76263, df = 1, **p-value = 0.3825.**

Por tanto, padecer alguna hepatitis viral NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Hepatitis no virales:** X-squared = 0.97326, df = 1, **p-value = 0.3239.**

Por tanto, padecer alguna de las hepatitis no virales, NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Tabaquismo:** X-squared = 1.9064, df = 1, **p-value = 0.1674.**

Por tanto, el hecho de ser fumador NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Colecistectomía:** X-squared = 6.4091e-05, df = 1, **p-value = 0.9936.**

Por tanto, el estar colecistectomizado NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Tratamiento con insulina:** X-squared = 6.033, df = 1, **p-value = 0.01404.**

Por tanto, estar en tratamiento con insulina SÍ supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática en nuestro estudio.

Variables analíticas. Análisis por subgrupos e influencia en el desarrollo de la fibrosis hepática.

Se han analizado las variables más relevantes en los índices séricos estudiados así como las que más influyen en la patología de la MASLD. De este modo, se ha analizado cómo se comporta cada una respecto al desarrollo de fibrosis hepática (SI/NO), estudiando si existe relación entre la alteración de cada variable y la fibrosis hepática. Los resultados obtenidos son los siguientes, recogidos también en la Tabla 9 de los Anexos:

- **Glucosa:** Es un parámetro muy importante debido a que como se ha indicado previamente, la DM2 es uno de los principales factores de riesgo, así como de las enfermedades más comúnmente asociadas a MASLD. Además, si el paciente es diabético o no, se tiene en cuenta para el cálculo del NFS. Se ha estratificado la variable en los tres siguientes grupos:
 - Valores de glucosa <120 mg/dL: Presentes en 210 pacientes (74.2%).
 - Valores de glucosa entre 120-140 mg/dL: Presentes en 35 pacientes (12.37%).

- Valores de glucosa >140 mg/dL: Presentes en 38 pacientes (13.43%).

Teniendo en cuenta estos valores, se ha realizado un estudio Chi cuadrado entre los grupos de glucosa y la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 12.96, df = 2, **p-value = 0.001534.**

Por tanto, el **aumento de glucosa Sí es una variable estadísticamente significativa** para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **AST:** Esta enzima se ha considerado un parámetro importante aparte de porque es uno de los principales marcadores hepáticos, porque forma parte de la fórmula del FIB4, APRI y NFS. En nuestro estudio se ha estratificado a los pacientes según sus valores de AST en los siguientes grupos:
 - Valores de AST <33 U/L: Presentes en 213 pacientes (75.27%).
 - Valores de AST entre 33-100 U/L: Presentes en 64 pacientes (22.61%).
 - Valores de AST >100 U/L: Presentes en 6 pacientes (2.12%).

De este modo, se han enfrentado los grupos de AST a la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 20.416, df = 2, **p-value = 3.687e-05.**

Por ello, la **cifra de AST Sí es una variable estadísticamente significativa** para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **ALT:** Este parámetro se ha escogido porque al igual que la AST es uno de los principales marcadores hepáticos, y porque forma parte de las fórmulas del FIB4 y NFS. Los resultados obtenidos para la distribución de grupos en base a los valores de ALT han sido los siguientes:
 - Valores de ALT <40 U/L: Presentes en 215 pacientes (75.97%).
 - Valores de ALT entre 40-100 U/L: Presentes en 58 pacientes (20.49%).
 - Valores de ALT >100 U/L: Presentes en 10 pacientes (3.53%).

Con estos datos, se ha enfrentado a los distintos grupos de ALT con la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 7.1458, df = 2, **p-value = 0.02807.**

Por ello, la **cifra de ALT Sí supone una variable estadísticamente significativa** para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Plaquetas:** Es un parámetro importante porque forma parte de la fórmula del FIB4, APRI y NFS y son múltiples autores los que han podido observar que cuando existe trombocitopenia, los índices pueden verse falsamente elevados habiendo resultados falsos positivos en cuanto a fibrosis hepática se refiere. Por ello, es importante su estudio. Se ha estratificado a los pacientes en los siguientes grupos en base a su cifra de plaquetas:
 - Valores de plaquetas <150x10⁹: Presentes en 43 pacientes (15.55%).

- Valores de plaquetas $>150 \times 10^9$: Presentes en 239 pacientes (84.45%).

Con estos resultados, se ha enfrentado a los dos grupos de plaquetas con la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 27.765, df = 1, **p-value = 1.37e-07**

Por tanto, la cifra de plaquetas Sí es estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **Triglicéridos:** Este parámetro es relevante ya que la acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos es uno de los mecanismos que inician la esteatosis hepática en la MASLD. Por ello, conocer el valor de triglicéridos de los pacientes a pesar de que no se use en ninguna de las fórmulas, podría ser relevante para el desarrollo de la fibrosis hepática. Se ha estratificado a los 206 pacientes que tienen recogida la cifra de triglicéridos en los siguientes grupos:
 - Valores de triglicéridos <150 mg/dL: Presentes en 139 pacientes (67.47%).
 - Valores de triglicéridos >150 mg/dL: Presentes en 67 pacientes (32.53%).

Con estos resultados se ha enfrentado a los grupos de triglicéridos con la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 0.28059, df = 1, **p-value = 0.5963**.

De este modo, la cifra de triglicéridos NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **HbA1c:** Se considera un parámetro importante porque es una medida indirecta de la DM2. En muchos de los pacientes con MASLD, su patología avanza debido a que se acumulan varios factores de riesgo como DM2, obesidad, HTA... y en muchas ocasiones, sumado a un mal control. Realizar la determinación de HbA1c en estos pacientes a pesar de no tener un diagnóstico previo de DM2 puede ser de mucha utilidad en el tiempo. Se ha estratificado a los 54 pacientes que tienen determinada la HbA1c en los siguientes grupos:
 - Valores de HbA1c $<6.5\%$: Presentes en 40 pacientes (74.07%).
 - Valores de HbA1c entre 6.5-7.5: Presentes en 6 pacientes (11.11%).
 - Valores de HbA1c $>7.5\%$: Presentes en 8 pacientes (14.81%).

Con estos valores, se han enfrentado los grupos de HbA1c a la variable fibrosis hepática obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 0.6, df = 2, **p-value = 0.7408**.

Por tanto, la HbA1c NO supone una variable estadísticamente significativa para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

- **GGT:** Se ha estudiado esta variable porque aunque no se usa en ninguno de los índices analizados, no deja de ser un marcador hepático más, así como que hay ya varios autores que sugieren que en los pacientes con MASLD se aprecia un

ligero aumento sostenido en el tiempo de GGT. Se ha estratificado a los pacientes en los siguientes grupos según los valores de GGT:

- Valores de GGT <40 U/L: Presentes en 139 pacientes (49.12%).
- Valores de GGT entre 40-100 U/L: Presentes en 85 pacientes (30.04%).
- Valores de GGT >100 U/L: Presentes en 59 pacientes (20.84%).

Con estos resultados, se han enfrentado los grupos de GGT con la variable fibrosis hepática, obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 11.9, df = 2, **p-value = 0.002606.**

De este modo, la **cifra de GGT Sí es una variable estadísticamente significativa** para el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro medio.

- **ALP:** Es otra de las enzimas hepáticas que más se afecta en procesos como la colestasis hepática. Hay ya varios estudios publicados que muestran que en los pacientes con MASLD se ve una cifra elevada y mantenida en el tiempo de ALP. En nuestro estudio se ha estratificado a los 282 pacientes que presentan cifras de ALP en los siguientes grupos:
 - Valores de ALP <60 U/L: Presentes en 57 pacientes (20.21%).
 - Valores de ALP entre 60-159 U/L: Presentes en 208 pacientes (73.76%).
 - Valores de ALP >150 U/L: Presentes en 17 pacientes (6.03%).

Con estos resultados, se han enfrentado los grupos de ALP con la variable fibrosis hepática obteniéndose los siguientes resultados:

X-squared = 1.0763, df = 2, **p-value = 0.5838.**

De este modo, la cifra de ALP NO es una variable estadísticamente significativa en el desarrollo de la fibrosis hepática en nuestro estudio.

Resultados de los índices. Datos de Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos Positivo y Negativo de cada uno de los índices por subgrupos:

Como se ha comentado en la introducción, una de las limitaciones hasta el momento con estos índices, es que dejan una importante zona gris, no pudiendo ser obviada ya que estaríamos cometiendo sesgo de indeterminados. En estos pacientes, el índice no es capaz de discriminar si se trata de una fibrosis hepática moderada/avanzada o si por el contrario, el paciente no tiene fibrosis hepática.

Teniendo en cuenta los puntos de corte establecidos para cada índice según bibliografía (explicados en material y métodos), los resultados obtenidos de la población de estudio fueron los siguientes, recogidos también en la Tabla 10 de los Anexos:

Para el NFS:

	ENFERMOS (CON FIBROSIS)	SANOS (SIN FIBROSIS)	
NFS POSITIVO (>0.676)	29	6	35
NFS INDETERMINADO (-1.466-0.676 o 0.12-0.676 en >65 años)	33	27	60
NFS NEGATIVO (<-1.466 o <0.12 en pacientes >65 años)	70	118	188
	132	151	283

Con estos datos se ha obtenido una Sensibilidad del 22%, Especificidad del 78.14%, VPP del 82.8% y VPN del 62.76%.

Para el FIB4:

	ENFERMOS	SANOS	
FIB4 POSITIVO (<2.67)	37	6	43
FIB4 INDETERMINADO (1.3-2.67 o 2-2.67 en >65 años)	30	38	68
FIB4 NEGATIVO (<1.3 o <2 en >65 años)	65	106	171
	132	150	282

De los 283 pacientes en uno no se ha podido calcular el FIB4 debido a que no se disponía de todos los datos analíticos necesarios. Por ello, el total es sobre 282 pacientes. Con todo esto, se ha obtenido una Sensibilidad del 28%, Especificidad del 70.6%, VPP del 86% y VPN del 61.98%.

Con APRI:

	ENFERMOS	SANOS	
APRI POSITIVO (>1.5)	9	2	11
APRI INDETERMINADO (0.5-1.5)	49	22	71
APRI NEGATIVO (<1.5)	74	126	200
	132	150	282

De los 283 pacientes, en uno no se ha podido calcular APRI debido a que no se disponía de todos los datos analíticos necesarios. Por ello, el total es sobre 282 pacientes. Con ello, se ha obtenido una Sensibilidad del 6.8%, Especificidad del 84%, VPP del 81% y VPN del 63%.

Por tanto, como resumen de los índices:

- Resultados positivos:
 - NFS: ha resultado positivo en 35 pacientes (12.37%) de los cuales, 6 son falsos positivos (17.14%).
 - FIB4: ha resultado positivo en 43 pacientes (15.24%) de los cuales, 6 son falsos positivos (13.9%).
 - APRI: ha resultado positivo en 11 pacientes (3.9%) de los cuales, 2 son falsos positivos (18.18%).
- Resultados indeterminados:
 - NFS: ha resultado indeterminado en 60 pacientes (21.20%).
 - FIB4: ha resultado indeterminado en 68 pacientes (24.11%).
 - APRI: ha resultado indeterminado en 71 pacientes (25.17%).
- Resultados negativos:
 - NFS: ha resultado negativo en 188 pacientes (66.43%) de los cuales, 70 son falsos negativos (37.23%).
 - FIB4: ha resultado negativo en 171 pacientes (60.63%) de los cuales, 65 son falsos negativos (38%).
 - APRI: ha resultado negativo en 200 pacientes (70.92%) de los cuales, 74 son falsos negativos (37%).

Análisis por grupos de cada uno de los índices:

En primer lugar, se ha analizado la influencia de los principales factores de riesgo de la MASLD (DM2, obesidad, HTA y dislipemia) en el resultado de los índices séricos empleados en el estudio pudiendo ver si son estadísticamente significativos para su cálculo. Posteriormente se ha analizado la influencia de las principales variables analíticas y antropométricas como son el sexo, la edad, la glucosa, las plaquetas, AST y ALT en el resultado de cada uno de los índices séricos. Los resultados obtenidos son los siguientes, recogidos también en la Tabla 11 de los Anexos:

1. Obesidad:

Para los pacientes obesos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	9	19	3
INDETERMINADO	37	55	20
NEGATIVO	63	35	86
	109	109	109

Para los pacientes no obesos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	25	16	8
INDETERMINADO	61	68	51
NEGATIVO	87	90	114
	173	174	173

Evaluando la obesidad con cada uno de los índices mediante una Chi cuadrado, la p para cada uno de ellos ha sido: FIB4 **p 0.2381**, NFS **p 0.032** y APRI **p 0.06439**. Por tanto, **la obesidad SÍ resulta una variable estadísticamente significativa para el cálculo del NFS**, pero NO para el FIB4 o APRI.

2. DM2:

Para los pacientes diabéticos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	8	7	3
INDETERMINADO	21	39	15
NEGATIVO	32	15	43
	61	61	61

Para los pacientes no diabéticos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	26	20	8
INDETERMINADO	77	84	56
NEGATIVO	118	118	157
	221	222	221

Por tanto, analizando la variable DM2 con cada uno de los índices, en ellos se ha obtenido: para FIB4 una **p 0.9596**, NFS **p 1.761^{e-08}**, APRI **p 0.8962**. Por ello, **la DM2 SÍ supone una variable estadísticamente significativa para el cálculo de NFS** pero NO para APRI y FIB4.

3. HTA:

Para los pacientes hipertensos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	25	28	7
INDETERMINADO	53	68	34
NEGATIVO	58	41	95
	136	137	136

Para los pacientes no hipertensos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	9	7	4
INDETERMINADO	45	55	37
NEGATIVO	92	84	105
	146	146	146

Por tanto, analizando la variable HTA con cada uno de los índices, los resultados obtenidos son para FIB4 **p 0.0004192**, NFS **p 6.44^{e-07}** y APRI **0.5793**. Por tanto, la variable **HTA Sí resulta estadísticamente significativa para el cálculo de FIB4 y NFS** pero NO para APRI.

4. Dislipemia:

Para pacientes dislipémicos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	15	13	6
INDETERMINADO	37	56	27
NEGATIVO	54	37	73
	106	106	106

Para pacientes no dislipémicos:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	19	22	5
INDETERMINADO	61	67	44
NEGATIVO	96	88	127
	176	177	176

Por tanto, analizando la variable dislipemia con cada uno de los índices se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 **p 0.6769**, para NFS **p 0.0348** y para APRI **p 0.4831**. Por ello, la **variable Dislipemia Sí resulta estadísticamente significativa para el cálculo del NFS** pero NO para APRI y FIB4.

En cuanto a las variables sexo y edad, los resultados obtenidos han sido los siguientes:

1. Sexo:

En el sexo masculino:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	24	24	10
INDETERMINADO	59	70	48
NEGATIVO	76	65	101
	159	159	159

En el sexo femenino:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	10	11	1
INDETERMINADO	39	53	23
NEGATIVO	74	60	99
	123	124	123

Analizando la variable Sexo con cada uno de los índices se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 **p 0.0684**, para NFS **p 0.2126** y para APRI **p 0.027**. Por tanto, la **variable Sexo Sí resulta estadísticamente significativa para el cálculo de APRI** pero NO para FIB4 o NFS.

2. Edad:

Para los menores de 35 años:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	0	0	0
INDETERMINADO	0	0	4
NEGATIVO	5	5	1
	5	5	5

Para los pacientes de 35-65 años:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	11	8	6
INDETERMINADO	37	49	35
NEGATIVO	92	84	99
	140	141	140

Para los mayores de 65 años:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	23	27	5
INDETERMINADO	61	74	32
NEGATIVO	53	36	100
	137	137	137

Por tanto, la Edad, en relación a cada uno de los índices, se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 **p 4.81×10^{-5}** , para NFS **p 2.855×10^{-8}** y para APRI **p 0.08012**. De este modo, la **variable Edad Sí resulta estadísticamente significativa en el cálculo del NFS y FIB4** pero NO en el de APRI.

Por último, respecto a la relación de las principales variables analíticas con los índices séricos analizados, se han obtenido los siguientes resultados:

1. Glucosa: Clasificando a los pacientes en los grupos previamente enunciados en Material y Métodos:

Para los pacientes con valores de glucosa <120 mg/dL:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	24	21	5
NEGATIVO	71	81	55
INDETERMINADO	114	108	149
	209	210	209

Para los pacientes con valores de glucosa entre 120-140 mg/dL:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	2	5	1
NEGATIVO	14	23	6
INDETERMINADO	19	7	28
	35	35	35

Para los pacientes con valores de glucosa >140 mg/dL:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	9	9	5
NEGATIVO	13	19	10
INDETERMINADO	17	10	23
	39	38	38

Por tanto, al analizar la variable Glucosa con cada uno de los índices, se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 **p 0.3214**, para NFS **p 0.0004193** y para APRI **p 0.0199**. Por ello, la **variable Glucosa SÍ es estadísticamente significativa en nuestro estudio para el cálculo del NFS y APRI**, pero NO para FIB4.

2. Plaquetas: Clasificando a los pacientes según lo expuesto anteriormente en el apartado de Material y Métodos:

Para los pacientes con cifras de plaquetas inferiores a 150×10^9 :

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	27	22	7
NEGATIVO	15	20	28
INDETERMINADO	1	1	8
	43	43	43

Para los pacientes con cifras de plaquetas mayores de 150×10^9 :

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	7	13	4
NEGATIVO	83	102	43
INDETERMINADO	149	124	192
	239	239	239

Por tanto, al analizar la variable Plaquetas con cada uno de los índices, así como el hecho de tener trombocitopenia, ha proporcionado los siguientes resultados: para FIB4 $p < 2.2 \times 10^{-16}$, para NFS $p < 2.2 \times 10^{-16}$ y para APRI $p < 2.75 \times 10^{-16}$. Por ello, la **variable Plaquetas Sí es estadísticamente significativa para el cálculo de los tres índices.**

3. AST:

Para los pacientes con cifras de AST < 33 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	14	24	0
NEGATIVO	69	92	26
INDETERMINADO	129	97	186
	212	213	212

Para los pacientes con cifras de AST entre 33-100 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	17	9	6
NEGATIVO	26	28	44
INDETERMINADO	21	27	14
	64	64	64

Para los pacientes con cifras de AST > 100 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	3	2	5
NEGATIVO	3	3	1
INDETERMINADO	0	1	0
	6	6	6

Por tanto, al analizar la variable AST para el cálculo de los índices séricos, se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 $p < 3.8 \times 10^{-7}$, para NFS $p < 0.444$ y para APRI $p < 2.2 \times 10^{-16}$. Por tanto, **la variable AST Sí resulta estadísticamente significativa para el cálculo de FIB4 y APRI pero NO para NFS.**

4. ALT:

Para los pacientes con cifras de ALT <40 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	22	29	1
NEGATIVO	74	97	36
INDETERMINADO	118	89	177
	214	215	214

Para los pacientes con cifras de ALT entre 40-100 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	9	4	5
NEGATIVO	18	22	30
INDETERMINADO	31	32	23
	58	58	58

Para los pacientes con cifras de ALT >100 U/L:

	FIB4	NFS	APRI
POSITIVO	3	2	5
NEGATIVO	6	4	5
INDETERMINADO	1	4	0
	10	10	10

Por tanto, al analizar la variable ALT para el cálculo de los índices séricos, se han obtenido los siguientes resultados: para FIB4 **p 0.04905**, para NFS **p 0.3231** y para APRI **p 2.2x10⁻¹⁶**. Por ello, la **variable ALT Sí resulta estadísticamente significativa para el cálculo de FIB4 y APRI** pero NO de NFS.

Puntuación o Score entre NFS, FIB4 y APRI.

Como se ha podido observar a lo largo del estudio, los tres índices presentan cada uno sus ventajas y limitaciones. Por ello, en este estudio se propone su uso combinado con el fin de evitar resultados indeterminados. De este modo, se puede disminuir el número de pacientes que necesitan pruebas complementarias como Fibroscan o biopsia hepática, pudiendo ser monitorizados a nivel analítico.

Por ello, en este estudio se propone una puntuación o *score* el cual puede aportar dos resultados: positivo (el paciente necesita mayor seguimiento) o negativo (el paciente no necesita más seguimiento pudiendo ser monitorizado analíticamente a los 24-36 meses).

En primer lugar, han de calcularse los tres índices séricos en el paciente (FIB4, APRI y NFS). Cada uno de ellos puede aportar un resultado negativo, indeterminado o positivo. La puntuación se calcula mediante la suma del resultado de los tres índices séricos. Para ello, previamente se categorizan estas tres posibles opciones que nos proporcionan los índices. De este modo, a los pacientes con resultados negativos en los índices se les asignan 0 puntos, a los indeterminados 1 punto y a los positivos 2 puntos. Al sumar el resultado de los tres índices obtenemos la puntuación o *score* final. Esta puntuación puede ir de 0 a 6 puntos, interpretándose como:

- Los pacientes con resultados de 0 a 3 puntos se consideran como negativos. Esto quiere decir que tienen bajo riesgo de padecer fibrosis hepática pudiendo ser monitorizados a nivel ambulatorio. De este modo, estos pacientes no necesitan mayor seguimiento, realizándose una nueva extracción sanguínea a los 24-36 meses a nivel de Atención Primaria.
- Los pacientes con resultados de 4 a 6 puntos se consideran como positivos, indicando que necesitan un mayor seguimiento debido al elevado riesgo de padecer fibrosis hepática. En estos pacientes se recomienda la derivación a Digestivo para la realización de pruebas complementarias como Fibroscan o incluso biopsia hepática.

La base de datos analizada en la primera parte de los resultados está compuesta por aquellos pacientes con Fibroscan, observando en muchos de ellos que tienen fibrosis hepática avanzada por alguna de las causas que ya son conocidas de su desarrollo. Por ello, como se busca el comportamiento de la puntuación en pacientes aparentemente sanos para analizar si necesitan mayor seguimiento o no, se ha excluido de la base de datos a aquellos pacientes con resultados de Fibroscan de F3-F4 por alguna de las siguientes causas: VHC, VHB, CBP, hemocromatosis o alcoholismo. Además, se ha excluido a los pacientes que estuviesen sufriendo un cuadro oncológico debido a que la alteración de los resultados analíticos a causa de la patología de base puede también alterar el resultado de los índices séricos no reflejando la situación hepática real.

De este modo, se ha estudiado el *score* en aquellos pacientes con resultados de Fibroscan negativo, en aquellos con resultados de F2 o de F3-F4 pero sin causa aparente de fibrosis hepática en su historia clínica, ya que también interesa ver si la puntuación es capaz de detectarlos y saber que sí necesitan seguimiento.

Así, de los 283 pacientes que componían la base de datos inicial, se ha descartado a 78 de ellos. De los 87 pacientes que se ha visto que tienen un estadio de fibrosis F3-F4, solo se han mantenido 9 en el estudio ya que no cumplían ninguna de las causas mencionadas en los criterios de exclusión. De este modo, la base de datos para estudiar la puntuación se compone de 205 pacientes. Con ello, los resultados obtenidos han sido los siguientes, recogidos también en la Tabla 12 de los Anexos:

	FIBROSIS	NO FIBROSIS	
SCORE POSITIVO (4-6)	27	5	32
SCORE NEGATIVO (0-3)	27	146	173
	54	151	205

Por tanto, obtenemos los siguientes resultados:

- 27 pacientes con fibrosis hepática en los que la puntuación indica seguimiento (verdaderos positivos), que serían derivados a Digestivo para estudio más exhaustivo.
- 27 pacientes con fibrosis hepática en los que la puntuación NO indica seguimiento (falsos negativos). Estos pacientes son los más “peligrosos” ya que son los que, si aplicamos esta puntuación como cribado, no nos estaría detectando que sí tienen fibrosis hepática, dejándolos fuera de mayor estudio, pudiendo avanzar la patología de manera silenciosa.
- 5 pacientes sin fibrosis hepática en los que la puntuación indica seguimiento (falsos positivos). En este grupo de pacientes, se los derivaría a Digestivo debido a la puntuación positiva que indica que están en riesgo de padecer fibrosis hepática. Sin embargo, tras un Fibroscan o mayor estudio, se confirmaría que en realidad no la padecen.
- 146 pacientes sin fibrosis hepática en los que la puntuación NO indica seguimiento (verdaderos negativos). Estos pacientes, en base al resultado de la puntuación, podrían ser monitorizados analíticamente sin necesidad de derivación de Digestivo. Se recomienda solicitar nuevos análisis a los 24-36 meses a nivel de Atención Primaria, según el contexto clínico.

Al calcular la Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de la puntuación, se han obtenido los siguientes resultados: Sensibilidad 50%, **Especificidad 96.7%**, VPP 84.37% y VPN 84.4%. De este modo, la puntuación tiene una muy elevada especificidad para detectar a los pacientes sanos, junto a un VPN elevado. Sin embargo, a nivel diagnóstico, presenta una sensibilidad subóptima, no siendo capaz de discernir qué pacientes necesitan mayor seguimiento de los que no.

Discusión:

La población de estudio está compuesta por 283 pacientes en los que el sexo masculino es ligeramente predominante con 159 hombres (el 56.18%), al contrario de lo que ocurre en otros estudios como el de Mabel Gaffigna et al [11], en donde hay una ligera predominancia del sexo femenino. Debido al tamaño muestral, que no es excesivamente elevado, se justifica que pueda haber ligeras discrepancias respecto a otros estudios.

La edad mayoritaria es la comprendida entre los 36 y 65 años (con 141 pacientes, el 49.8%). Al igual que ocurre en estudios como el de McPherson et al [21], la edad más predominante en los pacientes estudiados por sospecha de fibrosis hepática es la mediana edad, ya que es cuando de manera más frecuente comienzan a aparecer las primeras complicaciones. De todos modos, los pacientes mayores de 65 años suponen el 48.4%, con 137 pacientes, algo que también ocurre en estudios como el mencionado [21], ya que, a mayor edad de los pacientes, aumenta el riesgo de sufrir enfermedades. Solo 5 pacientes de la población son menores de 35 años (1.77%).

Respecto al IMC, 118 pacientes presentan sobrepeso (41.69%), seguido de los pacientes con obesidad tipo I (75 pacientes, el 26.5%) y los de normopeso (53 pacientes, el 18.7%). Esto, al igual que vemos en otros documentos como la guía de práctica clínica del manejo de la MASLD [1], la obesidad y el sobrepeso son dos de los factores más relacionados con la fibrosis hepática, con lo que es esperable que los grupos de mayor IMC sean los más elevados. Los pacientes del estudio con obesidad tipo II y obesidad mórbida suponen el 8.12 y el 3.96% respectivamente, siendo grupos menos numerosos debido a que son cifras de peso muy elevadas y la cohorte no está escogida en base al IMC, si no por la realización del Fibroscan, que puede haberse solicitado por múltiples causas.

Las principales entidades involucradas en el síndrome metabólico, además de la obesidad, son la DM2, la HTA y la dislipemia. En nuestra población de estudio, la fotografía es la siguiente:

- DM2: la padecen 61 pacientes (21.55%).
- HTA: la padecen 137 pacientes (el 48.41%).
- Dislipemia: la padecen 106 pacientes (37.45%).

Es llamativa la poca población diabética incluida en el estudio, pero de nuevo, como la cohorte se ha recogido en base a la realización del Fibroscan, la búsqueda ha sido ciega en cuanto a las enfermedades de base de los pacientes. Sin embargo, como muestran estudios como el de Aller et al, entre otros [31], la DM2 y en concreto la insulina tiene una relación directa con el desarrollo de la MASLD. La HTA y la dislipemia, como muestran también otros estudios como el de Godoy-Matos et al [10], son dos de las enfermedades más comunes de nuestra población, pertenecientes a su vez, a los criterios que conforman el síndrome metabólico.

Del resto de tipos de patologías estudiadas, destacan las enfermedades gastrointestinales a la cabeza con 179 pacientes (63.25%), el tabaquismo, con 126 pacientes (44.5%), el alcoholismo, con 83 pacientes (29.32%), las enfermedades osteoarticulares con 69 pacientes (24.38%), las cardiovasculares con 64 pacientes (22.6%) y las hepatitis virales con 63 pacientes (22.26%).

Destacan los datos de los pacientes colecistectomizados, que solo suponen el 11.31% (32 pacientes), al contrario de la mayor frecuencia que podría esperarse debido a la relación descrita en literatura entre la colecistectomía y la fibrosis hepática [14].

Fibrosis hepática en el estudio:

De los 283 pacientes incluidos en el estudio, 132 de ellos padecen fibrosis hepática (46.64%). Si disgregamos entre los distintos estadios de fibrosis se observa la siguiente distribución:

- 151 pacientes presentan un grado F0-1 (55.4%), es decir, no padecen fibrosis hepática.
- 42 pacientes presentan un grado F2 (13.78%), es decir, padecen fibrosis hepática moderada.
- 27 pacientes presentan un grado F3 (9.54%), es decir, padecen fibrosis hepática avanzada.
- 63 pacientes presentan un grado F4 (22.26%), es decir, padecen un grado de fibrosis compatible con cirrosis hepática.

La gran mayoría de los pacientes no presentan fibrosis hepática, lo cual, como muestran otros estudios como el de Mabel Gaffigna et al [11], es lo habitual, ya que son pocos los pacientes con esteatosis hepática que progresan a fibrosis hepática o cirrosis. Además, en nuestro estudio se añade el factor de la búsqueda ciega de la cohorte, ya que ha sido escogida en base a la realización del Fibroscan pero no por si ya padecían MASLD o fibrosis hepática. En cualquier caso, debido al aumento de la prevalencia de la MASLD, consecuentemente también lo hace la de la fibrosis hepática y de ahí la preocupación de encontrar un diagnóstico precoz y no invasivo.

Al estudiar la fibrosis hepática en los distintos subgrupos se aprecia que está más presente en hombres que en mujeres (58.33% vs 41.67%). Este dato es llamativo ya que otros estudios como el de Spremovic et al [12], muestran como patologías ginecológicas como el SOP, muy ligadas a la resistencia a la insulina, hacen que la fibrosis hepática sea más común en mujeres que en hombres.

También, al estudiarla en los distintos grupos de pacientes según su IMC destaca:

- El 45% de los pacientes con normopeso presentan fibrosis hepática.
- El 42% de los pacientes con sobrepeso presentan fibrosis hepática.
- El 48% de los pacientes con obesidad tipo I presentan fibrosis hepática.

- El 56% de los pacientes con obesidad tipo II presentan fibrosis hepática.
- El 81% de los pacientes con obesidad mórbida presentan fibrosis hepática.

Es apreciable como al aumentar el IMC, proporcionalmente aumentan los pacientes con fibrosis hepática. Esto es un dato concordante con otros estudios, e incluso con la guía de práctica clínica de MASLD [1] que muestran como la obesidad está íntimamente ligada con la resistencia a la insulina y consecuentemente con la MASLD y la fibrosis hepática.

También se ha estudiado la fibrosis hepática en cada uno de los distintos grupos según sus enfermedades de base, observando porcentualmente, de mayor a menor, padecen fibrosis hepática: el 78% de los pacientes en tratamiento con insulina, el 68% de los pacientes con enfermedades renales, el 64% de los pacientes con DM2, el 58% de los pacientes con enfermedades respiratorias, el 55% de los pacientes hipertensos, el 52% de los pacientes fumadores, el 50% de los pacientes con enfermedades osteoarticulares, el 47% de los pacientes colecistectomizados, el 46% de los pacientes con enfermedades gastrointestinales, el 42% de los pacientes con hepatitis virales y el 40% de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Existen múltiples estudios que han ido relacionando las distintas entidades con la fibrosis hepática. Por ejemplo, en el estudio de Aller et al [31], justifican que la relación de la resistencia a la insulina en los pacientes con DM2 es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MASLD, explicando así los datos tan altos de pacientes en tratamiento con insulina y con DM2. Por otra parte, también, hay estudios que relacionan la obesidad y las enfermedades cardiovasculares asociadas, como el de Mabel Gaffigna et al [11] con la mayor predisposición a la MASLD. También, hay estudios, como el de Hao Sun et al [14], centrados en la predisposición a la MASLD en pacientes con cálculos biliares o colecistectomizados, así como en mujeres con SOP, como muestran Spremovic et al [12], que debido al aumento de la resistencia a la insulina que produce la patología, también tienen mayor predisposición al desarrollo de MASLD. Por tanto, los datos de frecuencia de fibrosis hepática en nuestro estudio muestran una fotografía muy concordante con lo analizado en otros estudios similares.

En cuanto a la DM2, destaca que casi el 80% de los pacientes tratados con insulina padece fibrosis hepática, mientras que un poco más de la mitad de los pacientes diabéticos la padecen. Esto podría hacernos llevar a pensar que el tratamiento con insulina en los pacientes con DM2 predispone a la fibrosis hepática. Realmente, no es el fármaco per sé, si no que debido a que el paciente ha llegado a esta etapa farmacológica, la resistencia a la insulina que padece es muy elevada, favoreciendo el ambiente para el desarrollo de la fibrosis hepática. Además, ya hay otros autores, como Aller et al [31], que han probado la relación directa de la resistencia a la insulina con el desarrollo de la MASLD.

Relación de la fibrosis hepática con cada uno de los grupos de población:

Además de analizar la prevalencia de la fibrosis hepática en cada uno de los grupos según sus enfermedades basales, también se ha realizado una Chi cuadrado enfrentando a la variable fibrosis hepática (SI/NO) respecto a cada una de las distintas patologías. Se han obtenido como resultados que la DM2, la HTA, las enfermedades renales y el tratamiento con insulina, son estadísticamente significativas en nuestro estudio para el desarrollo de fibrosis hepática.

Existen estudios como el de Puspjeet Karwan et al [8] o el de Aller et al [31], que muestran la relación del síndrome metabólico (donde se encuadran la HTA o DM2) y la DM2 y resistencia a la insulina, respectivamente, con el desarrollo de la MASLD. La única variable que puede sorprender son las enfermedades renales ya que, a priori, no tienen una relación directa con el desarrollo de fibrosis hepática. Sin embargo, ocurre en primer lugar que este tipo de enfermedades, donde destacaba la enfermedad renal crónica, cuando están muy avanzadas acaban siendo enfermedades sistémicas que predisponen al desarrollo de DM2 y de otros problemas metabólicos, explicando esta posible relación. En segundo lugar, no hay que olvidar que en nuestro estudio la búsqueda de la cohorte ha sido ciega en cuanto a enfermedades de base de los pacientes, basándose únicamente en la realización o no de Fibroscan pudiendo ocasionar en algunas variables, resultados menos concluyentes.

Relación de las principales variables analíticas con la fibrosis hepática:

Se ha analizado el comportamiento de las variables Glucosa, AST, ALT, Plaquetas, Triglicéridos, HbA1c, GGT y ALP con el desarrollo de fibrosis hepática, obteniendo los siguientes resultados:

- La alteración de los valores de Glucosa, AST, ALT, Plaquetas y GGT es estadísticamente significativa para el desarrollo de fibrosis hepática. La glucosa muy elevada, típica de pacientes con DM2 no controlada, está relacionada con el aumento de la síntesis de ácidos grasos libres y con la resistencia a la insulina, por lo que como es esperable, al igual que en otros estudios como el ya mencionado de Aller et al [31], su nexo con el desarrollo de fibrosis hepática vía MASLD. Por su parte, las transaminasas y la GGT son de los parámetros que más fácilmente se alteran cuando existe daño hepático, aunque es importante enfatizar, como se mencionó en la introducción y en estudios como en el de Mofrad et al [18], que los aumentos de estas enzimas no están relacionados con el avance de la enfermedad. Por último, la cifra de plaquetas también es significativa en el desarrollo de la fibrosis hepática. En primer lugar, esto es debido a que muchas enfermedades que predisponen a fibrosis hepática cursan con trombocitopenia; y en segundo lugar, cuando el hígado está en estadios más avanzados de fibrosis hepática, la síntesis de plaquetas puede verse disminuida.

Este dato, es concordante con lo encontrado en otros estudios sobre la fibrosis hepática, reflejado incluso en la guía clínica de MASLD [1].

- Por otra parte, la alteración de los triglicéridos, HbA1c y ALP no han mostrado ser estadísticamente significativos en nuestro estudio para el desarrollo de fibrosis hepática. Hay estudios, como el de Aller et al [31] que sí muestran el nexo entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de fibrosis hepática, pero no hacen referencia como tal a la cifra de HbA1c. En cuanto a los triglicéridos y la ALP hay pocos estudios que hayan analizado por ahora la relación directa de estos parámetros con el desarrollo de fibrosis hepática ya que tampoco son dos de los más influyentes ni de los utilizados para el cálculo de los principales marcadores no invasivos de laboratorio. En nuestro caso, los triglicéridos se han estudiado debido a que la dislipemia es uno de los factores que se incluyen en el síndrome metabólico, que es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática vía MASLD, así como la ALP porque es un buen marcador de colestasis hepática.

Índices séricos: FIB4, NFS y APRI:

Como se ha enunciado en los resultados, los datos obtenidos de cada uno de los índices séricos han sido los siguientes:

- FIB4: Sensibilidad 28%, Especificidad 70.6%, VPP 86% y VPN 61.98%. De los tres marcadores, es el que presenta la mayor tasa de falsos negativos, con un 38%.
- NFS: Sensibilidad 22%, Especificidad 78.14%, VPP 82.8% y VPN 62.76%.
- APRI: Sensibilidad 6.8%, Especificidad 84%, VPP 81% y VPN 63%. De los tres marcadores es el que presenta una mayor cifra de indeterminados (25%) y en el que se ha obtenido la mayor tasa de falsos positivos (el 18%).

Como se aprecia, ninguno de los tres marcadores presenta una sensibilidad siquiera óptima para el estudio de la población. Hay ya muchos estudios que comparan las capacidades diagnósticas de los distintos marcadores, como el de Shah et al [21], en el que se obtienen resultados similares a éstos, en los que destacan las especificidades altas, pudiendo hacerlos útiles como estrategia para descartar la fibrosis hepática. Aun así, por sí solos, no parecen, a día de hoy, marcadores que puedan ser usados para el cribado o diagnóstico de la fibrosis hepática.

Variables que más afectan al cálculo de cada uno de los índices:

Se han estudiado cada una de las variables involucradas en los índices, viendo cuáles de ellas son las que más afectan a sus resultados numéricos. Esto es de mucha utilidad ya que, con los datos obtenidos, podemos saber en qué poblaciones está más indicado

aplicar uno u otro índice. En primer lugar, se han analizado las principales patologías de base que pueden presentar los pacientes:

- DM2: Es **significativa en el cálculo del NFS** pero no para FIB4 o APRI. Esto, al igual que ocurre en otros estudios como el de Shah et al [21], es esperable ya que en la fórmula del NFS va incluido el factor 1.13 que ha de sumarse si el paciente es diabético. Esto puede sobreestimar mucho el resultado numérico del marcador, pudiendo clasificar a pacientes como indeterminados o positivos cuando realmente no lo son (falsos positivos). Por ello, el NFS no es el marcador más ideal en la población diabética.
- Dislipemia: Es **significativa en el cálculo del NFS** pero no para FIB4 y APRI.
- HTA: Es **significativa para el cálculo de NFS y FIB4**, pero no para APRI. Tanto en el caso de la dislipemia o la HTA, no hay ningún parámetro de los usados en su diagnóstico que compongan las fórmulas de los marcadores. Sin embargo, es sabido, así como se muestra en múltiples estudios como el de Pushpjeet Kanwar et al [8], la importante relación del síndrome metabólico (y consecuentemente de las patologías que lo componen) con la MASLD y la fibrosis hepática, siendo razonable que los pacientes con alguna de estas patologías muestren resultados más alterados de los marcadores no invasivos.

También se han analizado las principales variables antropométricas del paciente como son la edad, el sexo y la obesidad:

- Edad: Resulta **significativa para el cálculo del NFS y FIB4** pero no para APRI. Este dato, al igual que ocurre en otros estudios como el de McPherson et al [22], es esperable ya que tanto el NFS como el FIB4 tienen la edad contenida en su fórmula. Por ello, hay muchos estudios como el de McPherson et al [22] que ya muestran que la edad avanzada, aparte de predisponer de manera fisiológica al desarrollo de la fibrosis hepática, al ir en las fórmulas en el numerador puede aumentar mucho el resultado numérico del índice. Esto desemboca en que se clasifica muchos pacientes, especialmente los de edad avanzada, como indeterminados o positivos cuando realmente no lo son (falsos positivos). Por ello, ambos marcadores ya tienen puntos de corte diseñados para los pacientes mayores de 65 años [22]. En el caso del FIB4 el punto de corte bajo es 2 en vez de 1.3, mientras que en el NFS es 0.12 en vez de -1.466. De este modo, solo se clasifican como positivos los que, a pesar de la corrección según la edad, tengan un resultado numérico muy elevado.
- Sexo: Es **significativo para el cálculo de APRI** pero no para FIB4 y NFS. Ninguno de los tres marcadores lleva el sexo en su fórmula, con lo que quizá la elección de la muestra pueda haber condicionado el resultado con significación estadística para el APRI.
- Obesidad: Es **significativa en el cálculo del NFS**, pero no para FIB4 o APRI. Al igual que vemos en comparativas como la de Shah et al [21], el NFS tiene en su fórmula el IMC, con lo que el peso del paciente, especialmente si es obeso, afecta

directamente al cálculo del marcador siendo un factor a tener en cuenta en su interpretación.

Por último, se han analizado las principales variables analíticas que están contenidas en las fórmulas de los tres marcadores, obteniendo los siguientes resultados:

- Plaquetas: Resultan **significativas en el cálculo de los tres índices**. Tanto APRI, FIB4 como NFS llevan las plaquetas en sus fórmulas, en concreto en los denominadores. Esto hace que en los casos en los que el paciente presente una trombocitopenia de la causa que sea, se puedan observar resultados falsamente elevados. Este dato, es conocido y analizado por otros investigadores, como Xian-Jan Xu [26] o Shah et al [21], viendo que en situaciones de trombocitopenia se clasifica más pacientes como indeterminados o positivos cuando probablemente no lo son (falsos positivos). Es recomendable, siempre que sea posible, que no se usen estos marcadores hasta que se resuelva la trombocitopenia, ya que, de lo contrario, puede darnos un falso positivo. Por supuesto, hay que tener en cuenta las pseudotrombocitopenias por EDTA (etilendiaminotetraacetato) en donde el efecto del anticoagulante crea una falsa trombocitopenia, no debiendo usar esa cifra de plaquetas para calcular los marcadores no invasivos. Se recomienda en estos casos solicitar una nueva extracción sanguínea en un tubo con citrato, donde se elimina esta interferencia.
- Glucosa: Resulta **significativa en el cálculo del NFS y del APRI**, pero no del FIB4. Aunque ninguno de los dos marcadores lleva la glucemia en sus fórmulas, como se ha comentado previamente, el NFS sí tiene en cuenta si el paciente es diabético, lo que indirectamente hace referencia a las cifras de glucosa.
- AST: Es **significativa para el cálculo del FIB4 y APRI**, pero no para NFS. Los tres marcadores llevan la AST en sus fórmulas, solo que el NFS la lleva en forma de ratio ALT/AST viendo mermado el efecto de cada una de ellas por separado. El efecto de las transaminasas en los distintos marcadores, es concordante con lo analizado en otros estudios como el de Hind I Fallathah et al [13].
- ALT: Es **significativa para el cálculo del FIB4 y del APRI**, pero no del NFS: Esta disminución de significancia en el NFS es por el mismo efecto que se ha expuesto en el caso de la AST.

Toda esta información resulta de mucha utilidad cuando usamos los marcadores como screening inicial de la fibrosis hepática, ya que hay pacientes en los que no va a estar indicado usarlos como por ejemplo:

- Los pacientes menores de 35 años debido a que disminuye mucho su sensibilidad y especificidad [22].
- Los pacientes diabéticos no deben ser estudiados con el NFS debido a la alta tasa de falsos positivos por incluir el factor de 1.13 en su fórmula [21].
- Los pacientes mayores de 65 años, si son estudiados con el FIB4 y NFS deben tenerse en cuenta los puntos de corte bajos ajustados a la edad [22].
- Los pacientes con trombocitopenias no deben ser estudiados con ninguno de los marcadores hasta que no se haya resuelto el cuadro.

- Los pacientes con elevación aguda de transaminasas (por causa farmacológica o hepatitis viral, por ejemplo), no deben ser estudiados con estos marcadores hasta que se resuelva el cuadro, ya que pueden verse muy alterados los resultados.

Debido a las amplias limitaciones que presentan estos marcadores en el día a día, se suelen usar en combinación. Esto motiva que se estén buscando estrategias basadas en algoritmos o *scores* que puedan ayudar al cribado de la fibrosis hepática. Por ello, en esta tesis doctoral se propone una puntuación o *score* de cribado de la fibrosis hepática.

Puntuación o *score* de cribado de fibrosis hepática. Valoración del seguimiento o no del paciente.

Para estudiar esta puntuación o *score*, como se ha explicado en el apartado de material y métodos, se ha realizado una exclusión del estudio de todos los pacientes con fibrosis hepática grados F3-F4 ya diagnosticada por alguna de las causas conocidas de fibrosis hepática, así como a los pacientes oncológicos. Esto es así porque esta puntuación se ha diseñado pensando en cribado de la población “sana” general, o susceptible de padecer MASLD por las patologías de base que presente el paciente (DM2, HTA, obesidad, etc). Por último, se ha excluido a los pacientes oncológicos debido a que por el proceso por el que están pasando, sus variables analíticas pueden verse muy alteradas, no siendo estos marcadores representativos de la situación del paciente. En estos casos, para estudiar la existencia de fibrosis hepática o no, habría que usar otras técnicas diagnósticas como por ejemplo, el Fibroscan.

El objetivo de esta puntuación o *score* es realizar un cribado coste efectivo de la fibrosis hepática desde Atención Primaria. La fibrosis hepática, como se ha visto a lo largo de esta tesis doctoral es una enfermedad silente cada vez más prevalente, por lo que la necesidad de su diagnóstico precoz, sin llegar a la descompensación del paciente o a la realización de pruebas más invasivas como la biopsia hepática, es crucial.

Lo ideal sería que este cribado analítico pudiese llevarse a cabo desde Atención Primaria, especialmente en el paciente tipo MASLD, ya que son los especialistas que con mayor frecuencia ven al paciente con síndrome metabólico para su control más cercano.

Por ello, lo que se propone es categorizar el resultado de cada uno de los tres marcadores no invasivos estudiados, haciendo que un resultado negativo de cualquiera de ellos aporte 0 puntos, un indeterminado 1 punto y un positivo 2 puntos. De este modo, la puntuación puede ir de 0 a 6 puntos, siendo resultados de 0 a 3 negativos, que indican que el paciente no necesita un seguimiento más exhaustivo por estar en bajo riesgo de padecer fibrosis hepática. Sin embargo, los resultados de 4 a 6 son positivos y requerirían de la derivación a Digestivo para la realización de más pruebas, ya sea Fibroscan o biopsia hepática, o bien el tratamiento correspondiente de la causa de la fibrosis hepática si es que existe.

Esto puede ser muy interesante, ya que, si la puntuación o *score* aporta buenos resultados, se disminuirían mucho las derivaciones a Digestivo y consecuentemente, el coste y la realización de más pruebas a los pacientes con el riesgo que éstas conllevan para ellos.

Aplicando la puntuación o *score* a los 205 pacientes de nuestra base de datos se han obtenido los siguientes resultados:

- Hay 27 pacientes verdaderamente positivos, es decir, pacientes que por la prueba de referencia (en nuestro caso, Fibroscan) se ha visto que tienen un grado de fibrosis F2 o más y que nuestro *score* les da una puntuación de 4 o más. Estos pacientes serían derivados a Digestivo correctamente para la realización de más pruebas o tratamiento correspondiente.
- Hay 27 pacientes falsos negativos, es decir, pacientes que según el Fibroscan padecen fibrosis hepática pero el *score* no es capaz de verlo (les puntúa de 0 a 3). Este es el grupo que más debe preocupar porque sí necesitaría derivación a Digestivo y si el clínico se guía por el *score*, no se les habría derivado. Por ello también destaca la importancia de valorar a todos los pacientes en un contexto clínico adecuado, con una anamnesis completa, usando los marcadores de laboratorio como apoyo fundamental en el diagnóstico.
- Hay 5 pacientes falsos positivos, es decir, no tienen fibrosis hepática según el Fibroscan pero el *score* les puntúa 4 o más, por lo que se derivarían a Digestivo. En este caso serían pruebas “sin utilidad” ya que el paciente no padece fibrosis hepática. Al comprobarlo, se volvería a monitorizar vía ambulatoria.
- Hay 146 pacientes verdaderamente negativos, es decir, no tienen fibrosis hepática según el Fibroscan y, además, el *score* les puntúa de 0 a 3, coincidiendo con que no necesitan mayor seguimiento que la realización de un nuevo análisis sanguíneo al cabo de 2-3 años.

De este modo, de los 205 pacientes, **clasifica correctamente al 84.23% de ellos**, ya sea en verdaderos positivos o negativos. En concreto, cabe destacar que **en 146 pacientes se habría evitado la biopsia hepática** de manera correcta.

La Sensibilidad de la puntuación o *score* es del 50%, la **Especificidad del 96.7%, el VPN del 84.4%** y el VPP del 84.37%.

La sensibilidad resulta muy limitada (50%) lo que implica que únicamente la mitad de los pacientes con fibrosis significativa fueron identificados correctamente. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas, ya que 27 pacientes con fibrosis no serían detectados si se utilizase esta puntuación como único criterio de cribado. Este grupo de falsos negativos representa un riesgo potencial, al tratarse de individuos en los que la enfermedad podría progresar de forma silente, sin recibir el seguimiento y tratamiento adecuados.

Sin embargo, estos datos de Especificidad y VPN son muy satisfactorios para usar este *score* o puntuación a modo de cribado porque puede ayudar a descartar la existencia de fibrosis hepática.

Ante la limitación de la Sensibilidad, se plantean diversas estrategias para mejorar la utilidad de la puntuación como herramienta de cribado, especialmente en términos de sensibilidad diagnóstica. En primer lugar, podría considerarse el ajuste del punto de corte empleado, con el fin de aumentar la detección de casos positivos. Una reducción moderada del umbral podría permitir captar un mayor número de pacientes con fibrosis significativa, aunque con un previsible aumento en el número de falsos positivos. Para ello, sería útil realizar un análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) que permita establecer un punto de equilibrio más adecuado según el contexto clínico.

Así mismo, la combinación de esta puntuación con otros parámetros clínicos y analíticos podría potenciar su capacidad discriminativa. Variables como el IMC, la presencia de DM2 o dislipemia, así como marcadores hepáticos (ALT, AST) o índices como el FIB4 o NFS podrían integrarse en modelos compuestos o algoritmos secuenciales que optimicen el rendimiento global.

Otra opción consiste en emplear esta herramienta como cribado inicial, seguida de una segunda prueba más sensible en los casos negativos pero con factores de riesgo adicionales. Esta estrategia de cribado en dos fases permitiría reducir tanto los falsos negativos como la derivación innecesaria de pacientes sin patología relevante.

Adicionalmente, se plantea la posibilidad de recalibrar la puntuación en función de subgrupos clínicos específicos. La validación interna por estratos como edad, sexo o comorbilidades metabólicas podría revelar diferencias de rendimiento que justificarían ajustes personalizados en su aplicación.

En un enfoque más innovador, el desarrollo de modelos predictivos mediante técnicas de aprendizaje automático podría mejorar la detección de fibrosis avanzada al permitir el análisis conjunto de múltiples variables con interacciones complejas, ofreciendo así una herramienta más precisa y adaptable a diferentes entornos clínicos.

Finalmente, debe considerarse la utilidad de la monitorización longitudinal. La aplicación de la puntuación de forma periódica permitiría detectar progresión en pacientes inicialmente clasificados como de bajo riesgo, minimizando el impacto de los falsos negativos en una única medición.

En conjunto, estos resultados posicionan a la puntuación como una herramienta útil en contextos de Atención Primaria o escenarios de cribado, donde el objetivo principal es descartar enfermedad en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, su baja sensibilidad limita su utilidad como prueba diagnóstica definitiva, por lo que no debería emplearse como único criterio para excluir a pacientes del seguimiento especializado. Las estrategias aquí propuestas abren la puerta a optimizar su desempeño y ampliar su uso.

Por tanto, la estrategia a seguir debería ser:

1. Realización de análisis sanguíneo con puntuación o *score* FIB4+NFS+APRI desde Atención Primaria en pacientes con sospecha de MASLD.

2. En caso de resultado negativo, repetir el análisis cada 2-3 años por su médico de Atención Primaria, evitando la derivación a digestivo así como pruebas adicionales.
3. En caso de resultado positivo, derivar a digestivo para la realización de más pruebas como el Fibroscan o la biopsia hepática.

Esta puntuación o *score* supone una buena estrategia de cribado de la fibrosis hepática desde Atención Primaria ya que es accesible, reproducible, coste efectiva y fácil de interpretar. Gracias a herramientas como ésta, se evitan muchas derivaciones a Digestivo y se ahorra la realización de muchas biopsias hepáticas en pacientes que no las necesitan, eliminando todos los riesgos y gastos sanitarios que ésta conlleva.

Conclusiones:

Las conclusiones de esta tesis doctoral, por tanto, son las siguientes:

1. El *score* o puntuación planteado en esta tesis doctoral para el cribado y seguimiento de la fibrosis hepática en población de Atención Primaria aparentemente sana, ha mostrado ser efectiva, ya que, gracias a ella, 146 de los 205 pacientes (el 71.2%) podrían ser correctamente monitorizados bianualmente por el médico de Atención Primaria sin necesidad de derivarlo a las consultas de Digestivo (VPN 84.4% y Especificidad del 96.7%). Solo 27 de los 205 pacientes (13.2%) no serían derivados a Digestivo según la puntuación o *score* cuando verdaderamente sí lo necesitarían.
2. La población de estudio analizada es prácticamente igual en cuanto a sexo, habiendo una ligera predominancia de los hombres frente a las mujeres. La edad mayoritaria es la comprendida entre 36 y 65 años, seguida muy de cerca por los mayores de 65 años. Destaca, en cuanto al peso, que casi la mitad de la población presenta normopeso en lo que al IMC se refiere, siendo muy representativa también la fracción de población con sobrepeso. La enfermedad más frecuente es la HTA, seguida de la dislipemia. Además, un amplio grupo de la población estudiada presenta alguna enfermedad gastrointestinal.
3. El 46.8% de la población estudiada presenta fibrosis hepática en alguno de sus estadios, siendo el mayoritario el F4 (cirrosis hepática), con 63 pacientes. Se aprecia que hay más hombres proporcionalmente que mujeres que presentan fibrosis hepática, así como que los pacientes con obesidad a medida que ésta aumenta con el IMC; lo hace también la fibrosis hepática. En cuanto a las principales variables estudiadas, se ha comprobado que, en nuestro estudio, la DM2, la HTA, las enfermedades renales y el tratamiento con insulina, son variables estadísticamente significativas en el desarrollo de la fibrosis hepática. A nivel analítico, la glucosa, la AST, la ALT, plaquetas y GGT también han mostrado ser estadísticamente significativas en el desarrollo de la fibrosis hepática.
4. En cuanto a las enfermedades basales, los pacientes diabéticos y los pacientes renales son los más afectados proporcionalmente por la fibrosis hepática. Cabe destacar que de los 14 pacientes con tratamiento con insulina, 11 de ellos presentan fibrosis hepática, debido a la relación con la resistencia a la insulina que ésta presenta.
5. Respecto a los índices séricos, ninguno de los 3 estudiados ha presentado en nuestro estudio unos buenos datos de sensibilidad. Sin embargo, la especificidad es aceptable en todos, destacando el APRI con un 84% para la detección de la fibrosis hepática. De los tres, es el FIB4 el que presenta una mayor tasa de falsos negativos (38%), mientras que el APRI es el que más tasa de falsos positivos presenta (18%), dejando la mayor cifra de indeterminados (25%):
 - En cuanto a las variables que más afectan al cálculo de estos tres marcadores, en el FIB4, la HTA y la edad han mostrado ser

estadísticamente significativas. Por su parte, en el NFS, la obesidad, la dislipemia, la edad y la HTA son estadísticamente significativas para su cálculo. Por último, APRI se ve influenciado únicamente por el sexo del paciente.

6. También hay variables analíticas que afectan al cálculo de los marcadores. En concreto, la glucosa ha mostrado ser estadísticamente significativa en el resultado del NFS y APRI; las transaminasas en FIB4 y APRI mientras que las plaquetas son significativas en el cálculo de los tres índices. Esto es de utilidad en el laboratorio clínico de cara a la adecuación a la demanda, ya que podemos sacar como conclusiones que ninguno de los tres marcadores procedería realizarse en aquellos pacientes que presenten trombocitopenia, siendo necesario esperar, siempre que sea posible, a que remita el episodio. Del mismo modo, no procedería realizar la determinación en aquellos pacientes en los que exista pseudotrombocitopenia por EDTA salvo que la determinación de plaquetas que se use para el cálculo sea obtenida de un tubo de citrato. Además, el NFS, debido al factor que aplica el ser diabético en su fórmula, tampoco es el marcador más adecuado para este tipo de pacientes. Por último, al llevar la edad en la fórmula, tanto el FIB4 como el NFS, la población mayor de 65 años necesita puntos de corte bajos ajustados a la edad para no sobreestimar el resultado final debido al efecto de la edad. De hecho, como se ha comentado, ya existe el punto de corte bajo en <2 para el FIB4 (en vez de 1.3) y <0.12 en NFS (en vez de -1.466) para la población mayor de 65 años.

Por tanto, el planteamiento del cribado de la población general desde Atención Primaria con la puntuación o score FIB4+NFS+APRI ha mostrado tener una Sensibilidad del 50%, Especificidad del 96.7%, VPP del 84.3% y VPN del 84.4%, siendo una estrategia coste efectiva. Con herramientas como esta puntuación o *score*, se pueden evitar muchas derivaciones a consultas de Digestivo, con el consecuente aumento del gasto sanitario que esto conlleva debido a la realización de pruebas como el Fibroscan o la biopsia hepática; así como reducir riesgos al evitar pruebas invasivas. Solo aquellos pacientes con puntuación o *score* positivo necesitarían la derivación a Digestivo para la realización de más pruebas diagnósticas o bien tratar la causa subyacente que produce la fibrosis hepática. Al tener la certeza a nivel analítico de que 146 pacientes de los 205 estudiados no tienen fibrosis hepática, solo 32 de ellos serían derivados a la realización de más pruebas (15.6%, de los cuales el 84.3% de ellos son correctamente derivados), mermando mucho el gasto sanitario y la preocupación e inquietud de los pacientes.

Por tanto, la propuesta final de algoritmo sería la siguiente:

1. Realización de análisis sanguíneo pedida desde Atención Primaria con el *score* o puntuación FIB4+NFS+APRI en población aparentemente sana pero con factores de riesgo susceptibles de hacer que se desarrolle fibrosis hepática (MASLD, obesidad, HTA, DM2, etc):

- Si el resultado del *score* o puntuación es negativo, el paciente está en bajo riesgo de padecer fibrosis hepática y no necesita mayor seguimiento en el momento actual. La recomendación es repetir en Atención Primaria este análisis cada 24-36 meses.
- Si el resultado del *score* o puntuación es positivo, el paciente está en riesgo de padecer fibrosis hepática, por lo que se recomienda la derivación a Digestivo para un mayor estudio o tratar la causa de la fibrosis hepática. Solo estos pacientes son los que necesitarían más pruebas, como el Fibroscan o la biopsia hepática. Al haber aplicado la puntuación o *score*, este número disminuye mucho del que sería en un primer momento sin la aplicación del mismo.

Gracias al papel del laboratorio clínico, con *scores* o puntuaciones analíticas como la propuesta en esta tesis doctoral, se pueden obtener herramientas muy útiles y coste efectivas para el cribado y monitorización de la fibrosis hepática en población general. Así, se agilizan las consultas tanto a nivel de Atención Primaria como de Digestivo, reduciendo listas de espera y el gasto sanitario asociado al mayor estudio de los pacientes, así como el riesgo implícito de la realización de técnicas más invasivas como es la biopsia hepática.

Bibliografía:

- [1]. European Association for the Study of the Liver (EASL), E.A (2016). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 1388-1402.
- [2]. Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology; 2023;78:1966-1986.
- [3]. Verónica Martín Domínguez, R. G-R. O (2013). Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Revista española de enfermedades digestivas, 409-420.
- [4]. Mendez, A. A (2018). Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silenciosa. Revista médica del Instituto mexicano del seguro social.
- [5]. Ureña, U.N (2020). Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática mediante elastografía transitoria. Tesis doctoral.
- [6]. Fasiha Kinwai (2021). Clinical care pathways for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 161(5):1657-1669.
- [7]. Chowdhury, A.B. (2023). Liver biopsy for assessment of chronic liver disease: a synopsis. Clinical and Experimental Medicine, 23;273-285.
- [8]. Pushpjeet Kanwar (2016). Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. Open Gastro; 3:e0001114.
- [9]. Llop, E. (2021). High liver stiffness values by transient elastography related to metabolic syndrome and harmful alcohol use in a large Spanish cohort. European Gastroenterology J; 9:892-902.
- [10]. Amelio F. Godoy-Matos (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. Diabetology and Metabolic Syndrome, 12-60.
- [11]. Mabel Gaffigna, N.C (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 37-46.
- [12]. Svetlana Spremovic (2022). Prevalence, risk factors and pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. Biomedicine, 10;131.
- [13]. Hind I Fallathah, H.O (2016). Fibroscan compared to FIB-4, APRI and AST/ALT ratio for assessment of liver fibrosis in Saudi Patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepato Mon.

- [14]. Hao Sun (2022). Factors influencing gallstone formation: a review of the literature. *Biomedicines*, 12, 550.
- [15]. Wah-Kheong Chan (2023). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A state of the art review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*; 32:197-213.
- [16]. Rocío Aller, C.F (2018). Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología*, 328-349.
- [17]. Llorenç Caballeria, S. A (2019). Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Medicina clínica*, 169-177.
- [18]. Mofrad, P. (2003 Jun). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*; 37 (6).
- [19]. Genua, I (2023). NAFLD and type 2 diabetes. A practical guide for the joint management. *Gastroenterología y Hepatología*, 46;815-825.
- [20]. Daniel Ferguson (2021). Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLS and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 17(8):484-495.
- [21]. Shah A.G. (2009). Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 7;1104-1112.
- [22]. McPherson, S. (2017). Age as a confounding factor for the accurate non invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*; 112:740-751.
- [23]. Ampuero, J (2020). Development and validation of Hepamet Fibrosis Scoring system. A simple non invasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 18:216-225.
- [24]. Vali Y. (2020). Enhanced Liver Fibrosis test for the noninvasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta analysis. *Hepatology*; 73:252-262.
- [25]. Boyle M. (2019). Performance of the PROC3 collagen neo epitope biomarker in nonalcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports* vol.1: 188-198.
- [26]. Xiao-lan Xu (2022). The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool?. *Journal of the Formosan Association* 121 (2022):454-456.
- [27]. Sebastián Bravo Grau, J.P (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: herramientas para su interpretación. *Revista Chilena de Radiología*, 158-164.
- [28]. Junyong In, et al (2020). Tips for troublesome sample-size calculation. *Korean Journal of Anesthesiology* (2020);73(2):114-120.

[29]. Sangrador, C. O (s.f). Aprender a entender e interpretar las pruebas diagnósticas. Herramientas y aplicaciones.

[30]. Gómez Piqueras, C. Disociación/anonimización de los datos de salud. Instructora de la Agencia Española de Protección de Datos. Universidad de La Rioja.

[31]. Aller, R (2020). Insuline resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet patterns as a protective factor. *Endocrine*, 68: 557-563.

Resumen:

La MASLD (*Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica* por sus siglas en inglés) es una enfermedad cada día más prevalente. Consiste en la acumulación de ácidos grasos libres en los hepatocitos que, si se descontrola, desemboca en fibrosis hepática.

La prevalencia de la MASLD es mayor en pacientes con factores de riesgo asociados como son la Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad o el síndrome metabólico entre otros. Todos estos pacientes están en riesgo de desarrollar fibrosis hepática si no se realiza un control y diagnóstico precoz. La fibrosis hepática supone un factor de morbimortalidad muy importante, pudiendo producir complicaciones graves como la hipertensión portal o el carcinoma hepatocelular.

El “*gold standard*” para el diagnóstico de la fibrosis hepática es la biopsia hepática, prueba muy invasiva y de alto coste. El uso de técnicas de imagen como el Fibroscan o la ecografía, junto a los marcadores no invasivos de laboratorio, son a día de hoy, la principal estrategia de diagnóstico. El estudio poblacional de los marcadores no invasivos está a la orden del día debido a la importancia del diagnóstico precoz.

En este trabajo se analizan tres de los marcadores no invasivos más usados: FIB4, APRI y NFS, solos y en combinación, en una población de estudio de 238 participantes. La elección de la muestra se ha realizado mediante los pacientes con Fibroscan realizado en el periodo entre enero de 2018 y diciembre de 2021. En la población estudiada predomina el sexo masculino frente al femenino (56.18% vs 43.82%), con una edad comprendida entre 36-65 años (49.8%). La mayoría de los pacientes estudiados padecen sobrepeso (41.7%), seguidos de los de obesidad tipo I (26.5%). Destaca también, que la hipertensión arterial es la enfermedad de base más común de los participantes (48.41%).

Del total de participantes, 132 de ellos padecen fibrosis hepática (46.64%), destacando los pacientes con estadio 4, F4 (22.26% del total) y principalmente hombres (58.33%). Los pacientes en tratamiento con insulina o con enfermedades renales de base, seguido de los hipertensos, son los que más fibrosis hepática padecen.

Los resultados de los marcadores no invasivos FIB4 (S: Sensibilidad: 28%, E: Especificidad: 70.6%, VPP: Valor Predictivo Positivo: 61.98%, VPN Valor Predictivo Negativo: 86%), NFS (S: 22%, E: 78.14%, VPP: 82.8%, VPN: 62.76%) y APRI (S: 6.8%, E: 84%, VPP: 63% y VPN: 81%) muestran que ninguno de ellos presenta una sensibilidad adecuada para el estudio de la población. Sin embargo, las especificidades sí podrían resultar útiles para descartar la fibrosis hepática. Además, al estudiar las variables que más afectan al cálculo de estos marcadores, se aprecia que la DM2, dislipemia, hipertensión arterial, edad, sexo y obesidad resultan significativos en el cálculo de al menos uno de los marcadores. A nivel analítico, las plaquetas han resultado significativas en el cálculo de los tres marcadores, mientras que las transaminasas, en FIB4 y APRI, y la glucosa en NFS y APRI.

Se ha calculado una puntuación o *score* con la suma del resultado de los tres índices, dando una puntuación de 0 a los resultados negativos, 1 a los indeterminados y 2 a los positivos, pudiendo obtener una puntuación final mínima de 0 y máxima de 6. Los pacientes con resultados de 0 a 3 se han considerado negativos mientras que los pacientes con resultados de 4 a 6 se han considerado positivos. Al aplicar este *score* se han obtenido 27 pacientes verdaderos positivos, 27 pacientes falsos negativos, 5 pacientes falsos positivos y 146 pacientes verdaderos negativos. Por tanto, se ha clasificado correctamente al 84,3% de los pacientes, destacando el dato de que 146 pacientes del total de la población habrían evitado la biopsia hepática gracias a la aplicación de esta puntuación. Los datos del *score* son S: 50%, E: 96.7%, VPP: 84.37% y VPN: 84.4%. Aunque la sensibilidad resulta limitada, la especificidad y el VPN son muy satisfactorios, pudiendo afirmar que este *score* podría ser útil como cribado para descartar la presencia de fibrosis hepática.

Por tanto, el algoritmo propuesto para el cribado de la fibrosis hepática consiste en realizar un análisis aplicando el *score* FIB4+NFS+APRI desde Atención Primaria en pacientes con sospecha de MASLD. En caso de resultados negativos, se recomienda repetir el análisis cada 2-3 años, evitando la derivación al servicio de Digestivo así como pruebas adicionales. En caso de resultados positivos, se debe derivar a consultas de Digestivo para la realización de peticiones adicionales como Fibroscan o biopsia hepática. Este *score* supone una buena estrategia de cribado de la fibrosis hepática desde Atención Primaria ya que es accesible, reproducible, coste efectivo y fácil de interpretar. De este modo, se evitan muchas derivaciones de pacientes al servicio de Digestivo, pudiendo ser monitorizados analíticamente por su médico de Atención Primaria. Así, no se realizarían muchas biopsias en pacientes en los que no son necesarias, eliminando los riesgos y gastos sanitarios que éstas conllevan.

Resumen en inglés:

MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) is an increasingly prevalent disease. It consists of the accumulation of free fatty acids in hepatocytes, which, if uncontrolled, leads to liver fibrosis.

The prevalence of MASLD is higher in patients with associated risk factors such as type 2 diabetes mellitus, obesity, or metabolic syndrome, among others. All of these patients are at risk of developing liver fibrosis if early monitoring and diagnosis are not performed. Liver fibrosis is a significant factor in morbidity and mortality and can lead to serious complications such as portal hypertension or hepatocellular carcinoma.

The "gold standard" for diagnosing liver fibrosis is liver biopsy, a highly invasive and expensive test. The use of imaging techniques such as Fibroscan or ultrasound, along with noninvasive laboratory markers, are currently the main diagnostic strategy. Population-based study of noninvasive markers is the order of the day due to the importance of early diagnosis.

This study analyzes three of the most commonly used noninvasive markers: FIB4, APRI, and NFS, alone and in combination, in a study population of 238 participants. The sample was selected from patients with Fibroscan performed between January 2018 and December 2021. The study population was predominantly male compared to female (56.18% vs. 43.82%), with an age range of 36–65 years (49.8%). The majority of the patients studied were overweight (41.7%), followed by those with type 1 obesity (26.5%). It is also noteworthy that high blood pressure was the most common underlying condition among participants (48.41%).

Of the total participants, 132 had liver fibrosis (46.64%), with the most patients being stage 4 (F4) (22.26% of the total) and predominantly men (58.33%). Patients on insulin treatment or with underlying kidney disease, followed by hypertensive patients, were the most likely to suffer from liver fibrosis.

The results of the noninvasive markers FIB4 (Sensitivity: 28%, Specificity: 70.6%, PPV: Positive Predictive Value: 61.98%, NPV: Negative Predictive Value: 86%), NFS (Sensitivity: 22%, SP: 78.14%, PPV: 82.8%, NPV: 62.76%), and APRI (Sensitivity: 6.8%, SP: 84%, PPV: 63%, and NPV: 81%) showed that none of them had adequate sensitivity for the study population. However, specificities could be useful in ruling out liver fibrosis. Furthermore, when studying the variables that most affect the calculation of these markers, it is seen that T2DM, dyslipidemia, high blood pressure, age, sex, and obesity are significant in the calculation of at least one of the markers. At the laboratory level, platelets were significant in the calculation of all three markers, while transaminases were significant in FIB4 and APRI, and glucose in NFS and APRI.

A score was calculated by summing the results of the three indices, giving a score of 0 for negative results, 1 for indeterminate results, and 2 for positive results, giving a minimum final score of 0 and a maximum of 6. Patients with results of 0 to 3 were considered negative, while patients with results of 4 to 6 were considered positive. Applying this score resulted in 27 true positives, 27 false negatives, 5 false positives, and 146 true negatives. Therefore, 84.3% of patients were correctly classified, and it is noteworthy that 146 patients out of the total population would have avoided a liver biopsy thanks to the application of this score. The score data are S: 50%, Sp: 96.7%, PPV: 84.37%, and NPV: 84.4%. Although sensitivity is limited, specificity and NPV are very satisfactory, and it can be stated that this score could be useful as a screening test to rule out the presence of liver fibrosis.

Therefore, the proposed algorithm for liver fibrosis screening consists of performing an analysis using the FIB4+NFS+APRI score from Primary Care in patients with suspected MASLD. If the results are negative, it is recommended to repeat the analysis every 2–3 years, avoiding referral to the Digestive Medicine Department or additional testing. If the results are positive, the patient should be referred to a Digestive Medicine clinic for additional requests, such as Fibroscan or a liver biopsy. This score represents a good strategy for liver fibrosis screening from Primary Care as it is accessible, reproducible, cost-effective, and easy to interpret. This way, many patient referrals to the Digestive Medicine Department are avoided, as patients can be monitored analytically by their

Primary Care physician. Thus, many biopsies would not be performed on patients for whom they are not necessary, eliminating the risks and healthcare costs that these entail.

Anexos:

Figuras:

Figura 1: Adaptada de artículo [2] de la bibliografía (Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology; 2023;78:1966-1986.). Página 9.

Figura 2: Etiología de la MASLD. Obtenida de la web Research Gate. Página 10.

Figura 3: Estadios de la enfermedad. Obtenida de www.diariomedico.es. Página 11.

Figura 4: Fórmula del FIB4. Imagen propia. Páginas 28 y 40.

Figura 5: Fórmula del APRI. Imagen propia. Páginas 29 y 40.

Figura 6: Fórmula del NFS. Imagen propia. Páginas 29 y 40.

Tablas:

Tabla 1: Adaptación de Figura de artículo [2] de bibliografía (Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology; 2023;78:1966-1986.). “Factores de riesgo cardiovasculares a tener en cuenta en población adulta y pediátrica.” Página 8.

Tabla 2: Tabla 2a y 2b: “Puntuación Batts-Ludwig para medir la fibrosis hepática por grado de fibrosis o de actividad necroinflamatoria.” Tabla propia. Páginas 19 y 20.

Tabla 3: Tablas 3a y 3b: “Puntuación Metavir por estadios o por actividad histológica”. Tabla propia. Página 20.

Tabla 4: Tablas 4a y 4b: “Puntuación Ishak por estadios y grados”. Tabla propia. Página 21.

Tabla 5: “Comparación de las tres escalas”. Tabla propia. Página 21.

Tabla 6: “Frecuencias por subgrupos”. Tabla propia.

VARIABLE	FRECUENCIA
Sexo	159 hombres (56.18%)
	124 mujeres (43.82%)
Edad	<35 años: 5 (1.77%)
	36-65 años: 141 (49.82%)
	>65 años: 137 (48.41%)
IMC	<18.5: 3 (1%)
	18.5-24.9: 53 (18.73%)
	25-29.9: 118 (41.69%)
	30-34.9: 75 (26.5%)
	35-39.9: 23 (8.12%)
	>40: 11 (3.96%)
DM2	61 (21.55%)
HTA	137 (48.41%)
Dislipemia	106 (37.45%)
Enfermedades renales	25 (8.83%)
Enfermedades respiratorias	38 (13.42%)
Enfermedades cardiovasculares	64 (22.6%)
Enfermedades osteoarticulares	69 (24.38%)
Enfermedades gastrointestinales	179 (63.25%)
Enfermedades endocrinas distintas de DM2	44 (15.54%)
Otras enfermedades	65 (22.96%)
Enfermedades mentales	18 (6.36%)
Alcoholismo	83 (29.32%)
Hepatitis virales	63 (22.26%)
Hepatitis no virales	21 (7.42%)
Tabaquismo	126 (44.52%)
Colecistectomía	32 (11.31%)
Otras cirugías	180 (63.6%)
Tratamiento con insulina	14 (4.49%)
Hábitos tóxicos	14 (4.94%)
Ecografía abdominal	213 (75.26%)
Síndrome metabólico	DM2+HTA+Dislipemia: 30 (10.6%)
	DM2+HTA: 51 (18.02%)
	HTA+ Dislipemia: 67 (23.67%)
	DM2+ Dislipemia: 39 (13.07%)

Tabla 7: “Frecuencia de fibrosis hepática por subgrupos”. Tabla propia.

VARIABLE	%FIBROSIS HEPÁTICA	%TOTAL
Sexo	77 hombres (58.33%)	48.42%
	55 mujeres (41.67%)	44.35%
IMC	18.5-24.9: 24 (18.8%)	45.28%
	25-29.9: 50 (37.87%)	42.37%
	30-34.9: 36 (27.27%)	48%
	35-39.9: 13 (9.84%)	56.52%
	>40: 9 (6.84%)	81.81%
DM2	39 (32.55%)	63.93%
HTA	75 (56.81%)	54.74%
Dislipemia	55 (41.66%)	51.88%
Enfermedades renales	17 (13.2%)	68%
Enfermedades respiratorias	22 (16.6%)	57.89%
Enfermedades cardiovasculares	35 (19.69%)	40.62%
Enfermedades osteoarticulares	35 (26.51%)	50.72%
Enfermedades gastrointestinales	84 (63.6%)	46.922%
Enfermedades endocrinas distintas de DM2	21 (15.91%)	47.72%
Otras enfermedades	39 (29.54%)	56.5%
Enfermedades mentales	9 (6.81%)	50%
Alcoholismo	45 (34.09%)	54.21%
Hepatitis virales	27 (20.45%)	42.85%
Hepatitis no virales	12 (9.09%)	57.14%
Tabaquismo	65 (49.24%)	51.58%
Colecistectomía	15 (11.63%)	46.87%
Otras cirugías	75 (56.81%)	41.6%
Hábitos tóxicos	7 (5.3%)	50%
Tratamiento con insulina	11 (8.33%)	78.57%

Tabla 8: “Influencia de la fibrosis hepática en cada una de las variables”. Tabla propia.

VARIABLE	VALOR DE p (significativo si $p < 0.05$)
Sexo	0.4956
IMC	0.07659
	Obesos, p: 0.07961
Edad:	0.01857
DM2	0.00224
HTA	0.008136
Dislipemia	0.1712
Enfermedades renales	0.02497
Enfermedades respiratorias	0.1351
Enfermedades cardiovasculares	0.2212
Enfermedades osteoarticulares	0.4345
Enfermedades gastrointestinales	0.8999
Enfermedades endocrinas distintas de DM2	0.9972
Enfermedades mentales	0.9477
Alcoholismo	0.09991
Hepatitis virales:	0.3825
Hepatitis no virales	0.3239
Tabaquismo	0.1674
Colecistectomía	0.9936
Tratamiento con insulina	0.01404

Tabla 9: “Influencia de las principales variables analíticas en la fibrosis hepática”. Tabla propia.

VARIABLE	INTERVALOS	VALOR DE p
Glucosa	<120 mg/dL: 210 (74.2%)	0.001534
	120-140 mg/dL: 35 (12.37%)	
	>140 mg/dL: 38 (13.43%)	
AST	<33 U/L: 213 (75.27%)	3.687x10⁻⁵
	33-100 U/L: 64 (22.61%)	
	>100 U/L: 6 (2.12%)	
ALT	<40 U/L: 215 (75.97%)	0.02807
	40-100 U/L: 58 (20.49%)	
	>100 U/L: 10 (3.53%)	
Plaquetas	<150x10 ⁻⁹ : 43 (15.25%)	1.37x10⁻⁷
	>150x10 ⁻⁹ : 239 (84.79%)	
Triglicéridos	<150 mg/dL: 139 (67.48%)	0.5963
	>150 mg/dL: 67 (35.52%)	
HbA1c	<6.5%: 40 (74.07%)	0.7408
	6.5-7.5: 6 (11.11%)	
	>7.5%: 8 (14.81%)	
GGT	<40 U/L: 139 (49.12%)	0.002606
	40-100 U/L: 85 (30.04%)	
	>100 U/L: 85 (20.84%)	
ALP	<60 U/L: 57 (20.21%)	0.5838
	60-159 U/L: 208 (73.76%)	
	>150 U/L: 17 (6.03%)	

Tabla 10: “Resultados de los Índices Séricos FIB4, NFS y APRI”. Tabla propia.

ÍNDICE	RESULTADOS	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA
FIB4	Positivos: 43 (15.24%), Falsos positivos: 6 (13.9%)	Sensibilidad: 28%. Especificidad: 70.6%. VPP: 86%. VPN: 61.98%
	Indeterminados: 68 (24.11%)	
	Negativos: 171 (60.63%), Falsos negativos: 65 (38%)	
NFS	Positivos: 35 (12.37%), Falsos positivos: 6 (17.14%)	Sensibilidad: 22%. Especificidad: 78.14%. VPP: 82.8%. VPN: 62.76%
	Indeterminados: 60 (21.20%)	
	Negativos: 188 (66.43%), Falsos negativos: 70 (37.23%)	
APRI	Positivos: 11 (3.9%), Falsos positivos: 2 (18.18%).	Sensibilidad: 6.8%. Especificidad: 84%. VPP: 81%. VPN: 63%.
	Indeterminados: 71 (25.17%)	
	Negativos: 200 (70.92%), Falsos negativos: 74 (37%)	

Tabla 11: “Análisis por Grupos de los Índices Séricos estudiados”. Tabla propia.

VARIABLE	RESULTADO (Valor de p)
Obesidad	FIB4: 0.2381
	NFS: 0.032
	APRI: 0.06439
Sexo	FIB4: 0.0684
	NFS: 0.2126
	APRI: 0.027
DM2	FIB4: 0.9596
	NFS: 1.71×10^{-8}
	APRI: 0.8962
Edad	FIB4: 4.81×10^{-5}
	NFS: 2.855×10^{-8}
	APRI: 0.08012
HTA	FIB4: 0.0004192
	NFS: 6.44×10^{-7}
	APRI: 0.5793
Glucosa	FIB4: 0.3214
	NFS: 0.0004193
	APRI: 0.0199
Dislipemia	FIB4: 0.6769
	NFS: 0.0348
	APRI: 0.4831
Plaquetas	FIB4: $<2.2 \times 10^{-16}$
	NFS: $<2.2 \times 10^{-16}$
	APRI: 2.75×10^{-16}
AST	FIB4: 3.8×10^{-7}
	NFS: 0.444
	APRI: $<2.2 \times 10^{-16}$
ALT	FIB4: 0.04905
	NFS: 0.3231
	APRI: 2.2×10^{-16}

Tabla 12: “Resultados de la puntuación o *score* FIB4+NFS+APRI”. Tabla propia.

RESULTADO	ACCIÓN
27 verdaderos positivos (13.17%)	Derivados a Digestivo correctamente
27 falsos negativos (13.17%)	No derivados a digestivo. Problemática.
5 falsos positivos (2.43%)	Derivados a Digestivo erróneamente (gasto innecesario)
146 verdaderos negativos (71.23%)	No derivados a Digestivo correctamente. Monitorización desde Atención Primaria.
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA	Sensibilidad: 50%. Especificidad: 96.7%. VPP: 84.37%. VPN: 84.4%.