



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Rendimiento de los marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con esteatosis hepática y enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Performance of liver fibrosis serum markers in patients with hepatic steatosis and inflammatory immune – mediated diseases.

Autora: D^a ROSARIO RUIZ NAVARRO

Directores: Dra. Paula Iruzubieta Coz

Dr. Javier Crespo García

Santander, Junio de 2023

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	1
Introducción/Background	
Materiales/Methods	
Resultados/Results	
Conclusiones/Conclusions	
Palabras clave/Key words	
Introducción.....	2
Hipótesis.....	4
Objetivo.....	4
Materiales y Métodos.....	4
Diseño del estudio y participantes	
Diagnóstico de NAFLD	
Evaluación no invasiva de NAFLD	
Evaluación histológica	
Análisis estadístico	
Resultados.....	6
Características basales de los pacientes	
Riesgo de fibrosis avanzada por los test serológicos no invasivos	
Correlación entre la elastografía de transición y los test serológicos de fibrosis	
Rendimiento diagnóstico de los test no invasivos para fibrosis avanzada	
Discusión.....	10
Conclusiones.....	11
Bibliografía.....	13
Agradecimientos.....	15

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica de test serológicos para la detección de fibrosis avanzada (FAv) hepática en pacientes con enfermedad inflamatoria inmunomediada (IMID) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD).

MATERIALES:

Estudio multicéntrico y transversal con 1566 pacientes IMID que acudieron a dos hospitales universitarios (Santander y Madrid) entre marzo–2018 y diciembre–2019. Se obtuvo la rigidez hepática mediante FibroScan (FS) y se calcularon los test NFS, FIB–4, APRI, HFS. Hígado graso se definió como $CAP \geq 248$ dB/m, y fibrosis significativa y avanzada como $FS \geq 8$ y 12 kPa respectivamente. Se calcularon sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva (AUC) de los test de fibrosis utilizando como referencia la biopsia hepática.

RESULTADOS:

Se detectó hígado graso sin otras hepatopatías en 592 sujetos (37,8%), y un $FS \geq 8$ y 12 kPa en 20,1% y 5,5% respectivamente. Riesgo de FAv por NFS, FIB–4, APRI y HFS se obtuvo en un 1,6%, 4,2%, 0,5% y 1,3% respectivamente. Se realizó una biopsia hepática a 85 pacientes. APRI fue el test con mayor AUC (0,83 [0,71–0,94]), sensibilidad (81,2%) y VPN (94,3%).

CONCLUSIONES:

APRI es el test serológico ideal en un primer paso para el cribado de FAv en población IMID.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria inmunomediada, enfermedad hepática grasa no alcohólica, test serológicos de fibrosis, fibrosis avanzada.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Our aim was to assess the diagnostic performance of advanced liver fibrosis serum markers in patients with both inflammatory immune – mediated diseases and Non – Alcoholic Fatty Liver Disease.

METHODS:

Multicenter, cross – sectional study with 1566 IMID patients who attended two university hospitals (Santander and Madrid) between March 2018 and December 2019. Liver stiffness was measured using FibroScan (FS) and liver fibrosis serum markers (NFS, FIB–4, APRI, HFS) were calculated. Fatty Liver was established as a $CAP \geq 248$ dB/m, and both significant and advanced fibrosis were established as a $FS \geq 8$ and 12 kPa.

Using liver biopsy as a reference test, sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUC of fibrosis serum markers were calculated.

RESULTS:

Fatty Liver without any other liver disease was detected in 592 patients (37,8%), and a FS ≥ 8 and 12 kPa in 20,1% and 5,5% patients respectively. The risk of advanced fibrosis calculated with NFS, FIB-4, APRI y HFS was found in 1,6%, 4,2%, 0,5% y 1,3% of the patients respectively. Only 85 patients agreed to liver biopsy. APRI test had the highest AUC (0,83 [0,71–0,94]), sensitivity (81,2%) and NPV (94,3%).

CONCLUSIONS:

APRI is the ideal serum marker for a first step screening of advanced liver fibrosis in patients with inflammatory immune – mediated diseases.

Key words: inflammatory immune – mediated disease, Non – Alcoholic Fatty Liver Disease, liver fibrosis serum markers, advanced fibrosis.

INTRODUCCIÓN/BACKGROUND

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (cuyas siglas en inglés son NAFLD) es una enfermedad compleja y heterogénea que no se limita sólo al hígado, sino que actualmente es considerada una condición multisistémica cuyo curso natural puede incluir complicaciones cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas o hepáticas. La NAFLD engloba un amplio espectro de afectación hepática que incluye como característica común la presencia de esteatosis hepática. Se estima que la prevalencia de NAFLD es de aproximadamente un cuarto de la población global ^[1]. Su prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas en paralelo al aumento de la tasa de obesidad y de síndrome metabólico, convirtiéndose en la causa más frecuente de hepatopatía crónica en los países occidentales.

La NAFLD se define como un acúmulo de grasa en el hígado igual o superior al 5%, no atribuible a causas como el exceso de consumo de alcohol, infecciones virales o medicación ^[2]. La NAFLD se clasifica en dos categorías: esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (*NonAlcoholic SteatoHepatitis* o NASH), caracterizada por la presencia de un grado variable de esteatosis acompañada de un infiltrado inflamatorio lobular y daño hepatocelular con o sin fibrosis. Mientras que la esteatosis simple es considerada prácticamente como una entidad estática con un riesgo muy bajo de desarrollar fibrosis en un plazo de 15 a 20 años, los pacientes con NASH son los que se encuentran en riesgo de progresar a cirrosis y de desarrollar hepatocarcinoma ^[3]. Aproximadamente un cuarto de los pacientes con NASH tiene al menos una fibrosis significativa (grado de fibrosis $\geq F2$) en el momento del diagnóstico; es más, un cuarto de los pacientes con NASH acabará desarrollando cirrosis (grado F4) ^[1].

La NAFLD está estrechamente relacionada con obesidad abdominal, resistencia a la insulina/diabetes, dislipemia y síndrome metabólico. De hecho, desde hace un par de años se está debatiendo su cambio de nomenclatura de NAFLD a MAFLD (*Metabolic*

Associated Fatty Liver Disease) [2], dando relevancia a la condición subyacente de disfunción metabólica que es ignorada en la actual definición de NAFLD.

Dos elementos clave en el diagnóstico de NAFLD son diferenciar la NASH de la esteatosis simple y la estadificación de la fibrosis hepática, ya que los pacientes con NASH y fibrosis son los que mayor riesgo tienen de desarrollar complicaciones hepáticas y enfermedad cardiovascular. El método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la biopsia hepática, pero dada la alta prevalencia de NAFLD y las limitaciones de esta técnica, no es aconsejable su realización de forma sistemática. Por este motivo, se han desarrollado métodos no invasivos de diagnóstico de NASH y fibrosis como herramienta de primera línea para examinar a los pacientes con NAFLD, y así ayudar a determinar aquellos que requieren biopsia hepática. El test ideal debe ser económico, reproducible y capaz de diagnosticar todo el espectro de lesiones comprendido en la NAFLD, e incluso reflejar los cambios que se producen al iniciar un tratamiento específico. En la actualidad no disponemos de un test que reúna estas características, por lo que estos métodos no invasivos se basan en diversos abordajes complementarios: factores clínicos, genéticos, marcadores serológicos, pruebas de imagen y la elastografía de transición.

Diversos estudios que evalúan los factores asociados con la progresión de la enfermedad muestran que la fibrosis es el factor determinante más importante de la evolución clínica en NAFLD. De hecho, la morbilidad y mortalidad de causa hepática sólo se incrementa significativamente a partir de un grado 2 de fibrosis (F2) y especialmente con cirrosis [4]. Por este motivo, ante un paciente con hepatopatía crónica es obligado determinar su grado de fibrosis. Además, especialmente en el caso de la NAFLD, el grado de fibrosis se ha asociado de forma independiente al riesgo cardiovascular y a la mortalidad por todas las causas. Por tanto, la fibrosis no sólo va a predecir el desarrollo de cirrosis, sino también la supervivencia a largo plazo. Unas herramienta sencillas y accesibles para la identificación de los pacientes con riesgo de presentar fibrosis avanzada (F3 – F4) son los test serológicos de fibrosis como *HEPAMET Fibrosis Score (HFS)* [5], *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*, *Fibrosis – 4 Index (FIB – 4)* y *AST to Platelet Ratio Index (APRI)*, los cuales han demostrado una buena sensibilidad y valor predictivo negativo para descartar la presencia de fibrosis avanzada.

Uno de los factores más determinante de la progresión de la NAFLD y de la mortalidad es la fibrosis hepática, como ya hemos mencionado anteriormente; más allá del nivel histológico, existen factores clínicos, ambientales y genéticos que pueden explicar esa progresión de la hepatopatía desde incluso una afectación leve. Hay que destacar que, además de la disfunción metabólica, muchas otras enfermedades provocan esteatosis hepática. Un ejemplo de esto son los pacientes con algunas enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID), un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas con una respuesta inmune inapropiada. Se ha demostrado una alta prevalencia de NAFLD en pacientes con hidradenitis supurativa y enfermedad inflamatoria intestinal [6], independientemente de la influencia de los factores de riesgo metabólicos clásicos. La patogenia que influye en la coexistencia de NAFLD e IMID es desconocida en su mayor parte, y se ha asociado a factores como el síndrome metabólico, la disbiosis microbiana, la activación inmunitaria y los medicamentos. Sin embargo, está en discusión el impacto del síndrome metabólico en pacientes con IMID, ya que esta población puede

desarrollar NAFLD, incluso sin los factores de riesgo metabólicos clásicos. De igual modo, el rendimiento de los test serológicos de fibrosis no se ha evaluado cuidadosamente en pacientes con IMID.

En este trabajo de fin de grado, nuestro objetivo principal fue evaluar el rendimiento diagnóstico para la detección de fibrosis avanzada de varios test serológicos de fibrosis en pacientes con NAFLD e IMID.

HIPÓTESIS/HYPOTHESIS

La hipótesis inicial de este trabajo es que los marcadores séricos de fibrosis existentes no tienen en cuenta la disfunción inmune de los pacientes con IMID, por lo que pueden no tener la misma validez en este subgrupo de pacientes.

OBJETIVO/AIM

El objetivo principal de este trabajo es determinar la capacidad diagnóstica de los test serológicos de fibrosis más empleados (*HEPAMET Fibrosis Score (HFS)*, *el AST/platelet ratio (APRI)*, *el NAFLD Fibrosis Score (NFS)* y *el índice de fibrosis-4 (FIB-4)*) para detectar fibrosis avanzada en pacientes con NAFLD e IMID.

MATERIALES Y MÉTODOS/METHODS

Diseño del estudio y participantes

Estudio multicéntrico y transversal basado en los datos recopilados de una cohorte prospectiva de pacientes con el diagnóstico de una enfermedad inmunomediada (IMID) (estudio INSTINCT –NCT03760172–).

La cohorte del estudio INSTINCT incluyó a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), psoriasis, hidradenitis supurativa y/o espondiloartrosis que acudieron a dos hospitales universitarios (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; y Hospital Puerta de Hierro, Madrid) entre marzo de 2018 y diciembre de 2019. Los datos clínicos, muestras de sangre para los exámenes de laboratorio y la evaluación no invasiva de la afectación hepática se obtuvieron de todos los participantes en el momento de su inclusión al estudio.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Todos los participantes firmaron el correspondiente consentimiento informado por escrito.

Diagnóstico de NAFLD

Hígado graso se definió por un parámetro de atenuación controlada (*Controlled Attenuation Parameter –CAP–*) ≥ 248 dB/m. NAFLD se diagnosticó de acuerdo con las guías de práctica clínica para el tratamiento de NAFLD de EASL – EASD – EASO y AASLD: presencia de hígado graso en ausencia de un consumo significativo de alcohol en curso o reciente (por encima de 20 g/día para mujeres y de 30 g/día para hombres) y otras causas conocidas de enfermedad hepática ^[7,8].

Evaluación no invasiva de NAFLD

Se calcularon mediante las fórmulas publicadas [9,10,11,12] los siguientes test serológicos para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática: *Fibrosis-4 Index* (FIB-4), *NAFLD fibrosis score* (NFS), *AST-to-Platelet Ratio Index* (APRI) y *Hepamet fibrosis score* (HFS). El riesgo de fibrosis avanzada según los test serológicos se calculó en función de los puntos de corte establecidos para cada test:

- FIB-4: Riesgo bajo (<1,3), riesgo intermedio (1,3–2,67) y riesgo alto (>2,67)
- NFS: Riesgo bajo (<-1,455), riesgo intermedio (-1,455–0,675) y riesgo alto (>0,675)
- APRI: Riesgo bajo (<0,5), riesgo intermedio (0,5–1,5) y riesgo alto (>1,5)
- HFS: Riesgo bajo (<0,12), riesgo intermedio (0,12–0,47) y riesgo alto (>0,47)

La rigidez hepática se obtuvo utilizando la elastografía de transición (ET) (FibroScan, Echosens, París, Francia). Todas las mediciones fueron realizadas por un profesional de la salud especializado con experiencia en el procedimiento utilizando la sonda recomendada por el dispositivo para cada paciente individual. Las mediciones de ET se realizaron bajo los estándares habituales. Para el análisis, sólo se consideraron aquellas mediciones exitosas correspondientes a un mínimo de 10 mediciones válidas, una tasa de éxito superior al 60% y un rango intercuartil \leq 30% del valor de la mediana. Según varios estudios, consideramos un valor de corte de 8,0 kPa para fibrosis significativa (grado de fibrosis \geq 2) y 12,0 kPa para fibrosis avanzada (grado de fibrosis 3 y 4). [13]

Evaluación histológica

A los pacientes con sospecha de presentar una NAFLD con fibrosis significativa se les recomendó la realización de una biopsia hepática. Las biopsias se realizaron, fijaron y tiñeron de acuerdo con los procedimientos estándar habituales y se analizaron en cada centro por un patólogo senior especializado en hígado. Se evaluaron cuatro características histológicas (esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocelular y fibrosis) de acuerdo con la puntuación de actividad y el sistema de estadificación ideado por el Comité de Patología de la Red de Investigación Clínica NASH. Se consideró una fibrosis significativa a un grado de fibrosis \geq 2, y fibrosis avanzada [14] a un grado de fibrosis 3–4.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media o mediana en función de su distribución normal o no, respectivamente, más la desviación estándar (DE). Las variables categóricas se compararon con las pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas con distribución normal se analizaron mediante la prueba t de Student, mientras que las variables sin distribución normal se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó el análisis de varianza para comparar múltiples grupos.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de los test no invasivos de fibrosis considerando el resultado histológico hepático como referencia en los pacientes con biopsia hepática.

La correlación entre ET y los test serológicos de fibrosis se estudió mediante la prueba lineal de Pearson (r). El nivel de correlación se definió como 0,01–0,20 muy débil; 0,21–0,40 débil; 0,41–0,70 moderado; 0,71–0,90 fuerte; y 0,91–1 muy fuerte.

Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Los datos fueron recolectados y editados utilizando Microsoft Excel. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS Statistics (versión 21.0; IBM Corporation, USA).

RESULTADOS/RESULTS

Características basales de los pacientes:

De los 1.598 pacientes del estudio INSTINCT, se descartaron 32 pacientes con FibroScan no válido, quedando un total de 1.566 pacientes, de entre los cuales se detectó hígado graso por CAP en 723 (46,2%). De estos 723 pacientes, 592 no presentaban ninguna otra causa de hepatopatía crónica. Se propuso biopsia hepática a todo paciente con ET ≥ 8 kPa y/o aumento ALT ≥ 40 UI, aceptando 85 pacientes (**Figura 1**).

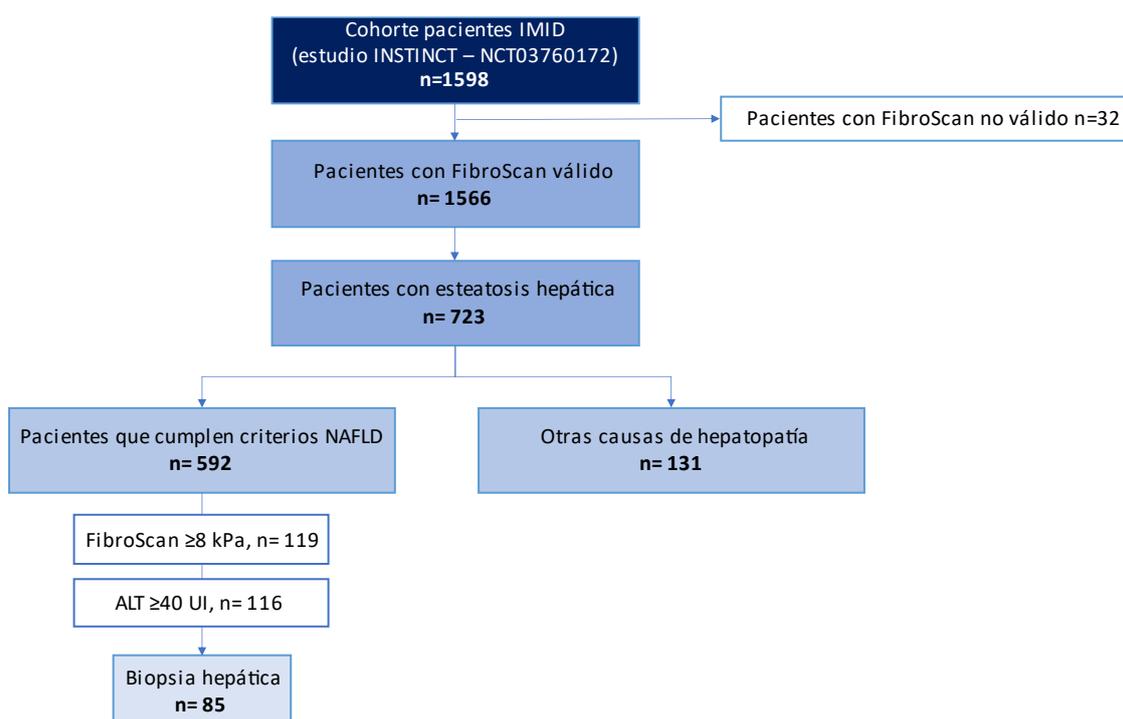


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

Las características basales de los pacientes del estudio se muestran en la **Tabla 1**. Los siguientes valores mostraron diferencias estadísticamente significativas: en los 592 pacientes que puntuaron para NAFLD la media de **edad** fue de 53,6 años ($\pm 11,6$ DE), mientras que en los 974 que no cumplieron criterios NAFLD la media fue de 49,2 años ($\pm 12,9$ DE) con una $p < 0,0001$; la media de **IMC** de pacientes que puntuaron para NAFLD

fue de 29,8 ($\pm 5,3$ DE), de los cuales un 14,5% tenían un IMC<25 y un 42,2% un IMC>30, mientras que la media de IMC de pacientes que no puntuaron para NAFLD fue de 25,4 ($\pm 4,7$ DE), de los cuales un 52,6% tenían un IMC<25 y un 14,2% un IMC>30 con una $p < 0,0001$; el valor medio de **perímetro abdominal** de los pacientes que puntuaron para NAFLD fue de 101,5 ($\pm 11,7$ DE), siendo en aquellos pacientes que no puntuaron para NAFLD de 90,1 ($\pm 12,5$ DE) con una $p < 0,0001$; de los pacientes que puntuaron para NAFLD, el 13,7% padecía **Diabetes tipo II** mientras que en aquellos pacientes que no puntuaron para NAFLD la padecía el 5,3% con una $p < 0,0001$. De los pacientes que puntuaron para NAFLD, el 36,8% padecía **HTA** mientras que sólo la padecían un 21,5% de los que no puntuaron para NAFLD con una $p < 0,0001$; por último, de los pacientes que puntuaron para NAFLD, el 54,7% padecía **dislipemia**, y de aquellos que no puntuaron para NAFLD la padecía el 38,8% con una $p < 0,0001$.

Por tanto, los pacientes con NAFLD, comparados con el resto de los pacientes, presentaron una edad media mayor y un mayor porcentaje de factores metabólicos. Merece la pena destacar que un 14,5% de los pacientes IMID con NAFLD presentó normopeso. No hubo diferencias en cuanto a género ($p = 0,3$).

En cuanto a los parámetros analíticos, destaca un valor medio más alto de transaminasas, ALT y AST entre los pacientes NAFLD ($31,0 \pm 20,9$ vs $23,8 \pm 17,4$; $27,4 \pm 15,5$ vs $25,3 \pm 13,8$ respectivamente). Además, se objetivó un peor perfil lipídico entre los pacientes con NAFLD, con niveles medios mayores de triglicéridos y menores de HDL-colesterol ($143,3 \pm 105,8$ vs $100,1 \pm 57,5$; $52,0 \pm 13,3$ vs $58,3 \pm 16,8$ respectivamente).

Características basales	Total de pacientes IMID (n=1566)	Pacientes con NAFLD (CAP \geq 248 y sin otras etiologías) (n=592)	Pacientes no NAFLD (n=974)	P (2 vs 3)
Edad (años)	50.9 (12.6)	53.6 (11.6)	49.2 (12.9)	< 0.0001
Género (femenino/masculino)	789 (50.4%) 777 (49.6%)	288 (48.6%) 304 (51.4%)	501 (51.4%) 473 (48.6%)	0.2974
IMC (kg/m ²)	27.1 (5.4)	29.8 (5.3)	25.4 (4.7)	< 0.0001
- Normopeso (IMC<25), n (%)	598 (37.5%)	86 (14.5%)	512 (52.6%)	
- Obesidad (IMC>30), n (%)	388 (24.3%)	250 (42.2%)	138 (14.2%)	
Perímetro abdominal (cm)	94.1 (13.4)	101.5 (11.7)	90.1 (12.5)	< 0.0001
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	132 (8.3%)	81 (13.7%)	51 (5.3%)	< 0.0001
HTA, n (%)	427 (26.8%)	218 (36.8%)	209 (21.5%)	< 0.0001
Dislipemia, n (%)	702 (44.0%)	324 (54.7%)	378 (38.8%)	< 0.0001
AST (U/L)	26.1 (14.5)	27.4 (15.5)	25.3 (13.8)	0.005
ALT (U/L)	26.5 (12.1)	31.0 (20.9)	23.8 (17.4)	< 0.0001
GGT (U/L)	33.2 (47.2)	35.9 (35.7)	31.6 (53.0)	0.08
FA (U/L)	73.5 (27.2)	76.3 (23.6)	71.9 (29.1)	0.0029
Bi (mg/dL)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	0.1201
Albúmina (g/dL)	4.5 (0.3)	4.5 (0.3)	4.5 (0.3)	0.1212
Creatinina (mg/dL)	0.8 (1.1)	0.8 (1.8)	0.7 (0.3)	0.1142
Glucosa (mg/dL)	83.5 (20.7)	87.2 (24.8)	81.2 (17.3)	< 0.0001
Colesterol total (mg/dL)	190.6 (36.2)	194.0 (38.0)	188.5 (34.9)	0.0052
HDL (mg/dL)	55.9 (15.9)	52.0 (13.3)	58.3 (16.8)	< 0.0001
LDL (mg/dL)	112.6 (30.5)	114.5 (31.1)	111.5 (30.1)	0.0836
Triglicéridos (mg/dL)	116.1 (81.6)	143.3 (105.8)	100.1 (57.5)	< 0.0001
Plaquetas ($\times 10^3$ u/L)	238.6 (62.9)	238.9 (64.1)	238.4 (62.1)	0.8734
INR	1.6 (7.2)	1.3 (4.1)	1.8 (8.5)	0.1797
Elastografía transición (kPa)	6,1 (3,6)	6,5 (3,5)	5,8 (3,6)	< 0.001
- ET \geq 8 kPa	233 (14,8)	119 (20,1)	114 (11,7)	

Tabla 1. Características basales de la población de estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se expresan como valores absolutos y proporciones.

Riesgo de fibrosis avanzada por los test serológicos no invasivos:

La presencia de fibrosis avanzada se evaluó mediante la elastografía de transición (ET). Siguiendo los criterios de fibrosis avanzada, de los 592 pacientes de la población IMID con NAFLD, 119 obtuvieron un valor en la ET ≥ 8 kPa (20,1%) y 35 obtuvieron un valor en la ET ≥ 12 kPa (5,9%) (**Figura 2A**).

Por otro lado, tendríamos el riesgo de fibrosis avanzada por los test serológicos no invasivos (**Figura 2B**). Se consideraron riesgo alto de fibrosis avanzada los puntos de corte $>2,67$ para FIB-4, $>0,675$ para NFS, $>1,5$ para APRI y $>0,47$ para HFS.

De los 471 pacientes que tenían disponible el HFS, 6 (1,3%) obtuvieron valores de riesgo alto de fibrosis avanzada, 27 (5,7%) obtuvieron valores de riesgo intermedio de fibrosis avanzada y 438 (92%) obtuvieron valores de riesgo bajo de fibrosis avanzada.

De los 566 pacientes que tenían disponible el NFS, 9 (1,6%) obtuvieron valores de riesgo alto de fibrosis avanzada, 171 (30,2%) obtuvieron valores de riesgo intermedio de fibrosis avanzada y 386 (68,2%) obtuvieron valores de riesgo bajo de fibrosis avanzada.

De los 569 pacientes que tenían disponible el APRI, 3 (0,5%) obtuvieron valores de riesgo alto de fibrosis avanzada, 50 (8,8%) obtuvieron valores de riesgo intermedio de fibrosis avanzada y 516 (90,7%) obtuvieron valores de riesgo bajo de fibrosis avanzada.

Por último, de los 569 pacientes que tenían disponible el FIB-4, 24 (4,2%) obtuvieron valores de riesgo alto de fibrosis avanzada, 192 (33,8%) obtuvieron valores de riesgo intermedio de fibrosis avanzada y 353 (62%) obtuvieron valores de riesgo bajo de fibrosis avanzada.

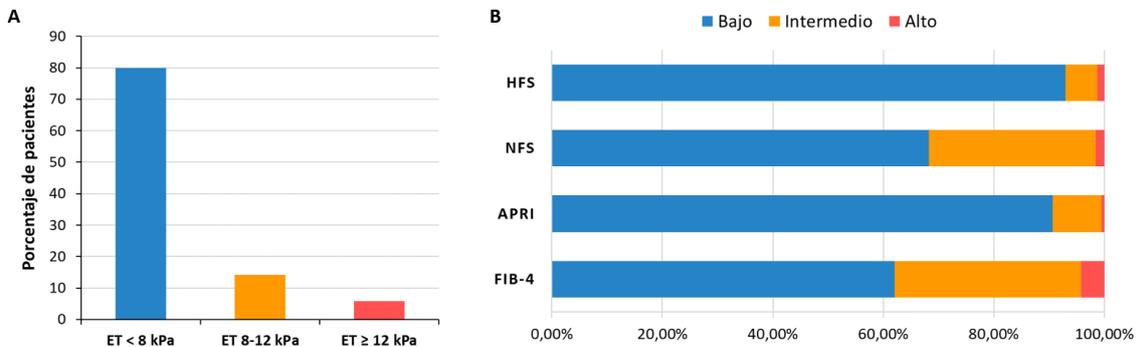


Figura 2. Distribución del riesgo de fibrosis avanzada según los diferentes test no invasivos en la población IMID con NAFLD. A) Elastografía de transición. B) Test serológicos de fibrosis.

Correlación entre la elastografía de transición y los test serológicos de fibrosis:

La correlación entre ET y los test serológicos de fibrosis se estudió mediante la prueba lineal de Pearson (r).

La ET y los test serológicos se correlacionaron positivamente, pero el nivel de correlación fue débil: HFS ($r=0,28$; $p<0,001$), NFS ($r=0,15$; $p<0,001$), APRI ($r=0,26$; $p<0,001$) y FIB-4 ($r=0,19$; $p<0,001$).

Rendimiento diagnóstico de los test no invasivos para fibrosis avanzada:

Se propuso biopsia hepática a todo paciente con ET \geq 8 kPa y/o aumento de ALT, aceptando 85 pacientes. La edad media de estos pacientes con biopsia hepática compatible con NAFLD fue de $55,3 \pm 8,8$ años; un 49,4% eran hombres, un 76,5% obesos, un 28,2% diabéticos y un 18,8% presentó en la biopsia un grado de fibrosis avanzada.

En la **Tabla 2** se muestra el rendimiento diagnóstico para fibrosis avanzada de los diferentes test no invasivos. NFS y FIB-4 presentan ambos un área bajo la curva (AUC) por debajo de 0,80. Sin embargo, podemos ver que APRI, HFS y FibroScan tienen unas AUC de 0,83, 0,81 y 0,81 respectivamente. APRI es el test serológico que obtuvo mejor sensibilidad y VPN para su punto de corte bajo ($< 0,5$), siendo estos de 81,2% y 94,3% respectivamente.

	AUC (IC 95%)	Punto de corte	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Punto de corte	Sensib.	Especif.	VPP	VPN
NFS	0,67 (0,49-0,85)	$< -1,455$	81,2 (57,0-93,4)	49,3 (37,8-60,8)	27,1 (16,6-41,0)	91,9 (78,7-97,2)	$> 0,675$	18,7 (6,6-43,0)	95,6 (88,0-98,5)	50,0 (18,8-81,2)	83,5 (73,8-90,1)
FIB-4	0,73 (0,57-0,89)	$< 1,3$	81,2 (57,0-93,4)	63,8 (52,0-74,1)	34,2 (21,2-50,1)	93,6 (82,8-97,8)	$> 2,67$	18,7 (6,6-43,0)	95,6 (88,0-98,5)	50,0 (18,8-81,2)	83,5 (73,8-90,1)
APRI	0,83 (0,71-0,94)	$< 0,5$	81,2 (56,7-93,4)	72,5 (60,9-81,6)	40,6 (25,5-57,7)	94,3 (84,6-98,1)	$> 1,5$	12,5 (3,5-36,0)	100 (94,7-100)	100 (34,2-100)	83,1 (73,7-89,7)
HFS	0,81 (0,69-0,93)	$< 0,12$	55,6 (26,7-81,1)	77,8 (63,7-87,5)	33,3 (15,2-58,3)	89,7 (76,4-95,9)	$> 0,47$	11,1 (2,0-43,5)	91,1 (79,3-96,5)	20,0 (3,6-62,4)	83,7 (71,0-91,5)
FibroScan	0,81 (0,67-0,94)	< 8 kPa	100 (80,6-100)	24,6 (16,0-36,0)	23,5 (15,0-34,9)	100 (81,6-100)	> 12 kPa	68,7 (44,4-85,8)	79,7 (68,8-87,5)	44,0 (26,7-62,9)	91,7 (81,9-96,4)

Tabla 2. Capacidad diagnóstica de los diferentes test no invasivos de fibrosis hepática. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se expresan como % (IC 95%).

Los resultados con el FibroScan no son estrictamente valorables, pues fue el valor de 8kPa uno de los criterios para la indicación de biopsia hepática junto con el valor de ALT. No obstante, destaca el hecho de que no se encontró fibrosis avanzada en ninguno de los pacientes con ET < 8 kPa de los que se obtuvo biopsia hepática (n = 17).

En la **Figura 3** se muestran los pacientes con biopsia hepática y fibrosis avanzada que no se detectarían con los diferentes test no invasivos. De entre los pacientes con biopsia hepática que puntuaron para un riesgo bajo de fibrosis avanzada con NFS, FIB-4, APRI y HFS, el 8,1%, 6,4%, 5,8% y 10,2% presentaron una fibrosis grado 3 – 4 en la biopsia hepática. Por tanto, el porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada que se escaparían a la detección por test serológicos es menor para APRI.

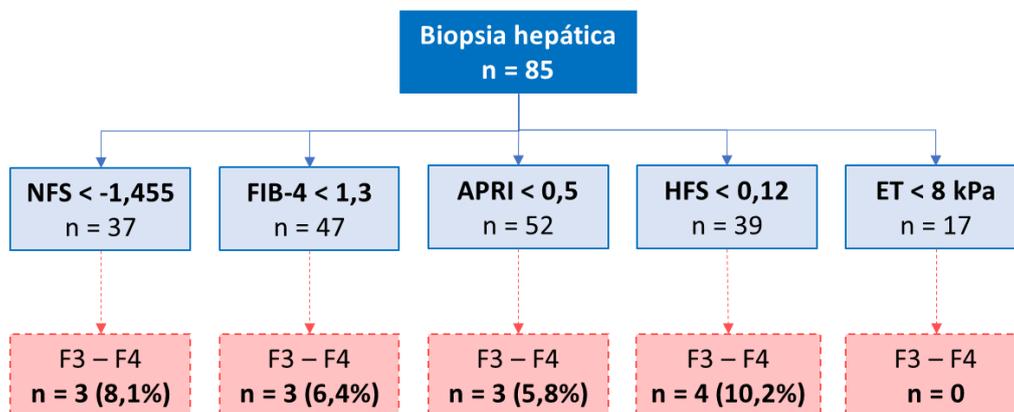


Figura 3. Pacientes IMID con fibrosis avanzada en la biopsia hepática que no se detectarían con los diferentes test no invasivos de fibrosis.

DISCUSIÓN/DISCUSSION

En este estudio multicéntrico hemos evaluado la capacidad diagnóstica de cuatro test no invasivos para la detección de fibrosis avanzada en pacientes con IMID y NAFLD. Hasta donde sabemos, es el primer estudio que evalúa este hecho en una población específica que presenta una disfunción inmune. En general, los dos test serológicos de fibrosis más utilizados en la práctica clínica, FIB-4 y NFS, no tienen un buen rendimiento en el diagnóstico de fibrosis avanzada como el que se ha demostrado para otras poblaciones. En cambio, APRI demostró una alta sensibilidad y VPN para su punto de corte bajo, lo que justifica su uso como primera herramienta de cribado de fibrosis avanzada en esta población de pacientes.

Según estudios previos, la fibrosis hepática se considera el principal factor pronóstico de supervivencia entre los pacientes con NAFLD [15]. Las guías europeas (EASL) sugieren el uso de marcadores no invasivos para identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada [7]. Aunque el método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la biopsia hepática, sus limitaciones han llevado a desarrollar métodos no invasivos de diagnóstico de NASH y fibrosis como herramienta de primera línea. Entre ellos, probablemente la ET sea la exploración que ofrece valores más ajustados a la realidad, como se ha visto en otros estudios en los que se comparó su aplicación con la biopsia hepática. Sin embargo, dado que pocos centros disponen de este equipamiento y con el fin de facilitar la identificación de los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada, se desarrollaron test serológicos de fibrosis como HFS, NFS, FIB-4 y APRI. Lo que ocurre es que su rendimiento no ha sido cuidadosamente evaluado en pacientes con IMID, en quienes se ha demostrado una alta prevalencia de NAFLD con independencia de la influencia de los factores metabólicos clásicos. La patogenia que influye en la coexistencia de NAFLD e IMID es desconocida en su mayor parte, y se ha asociado a factores como el síndrome metabólico, la disbiosis microbiana, la activación inmunitaria y los medicamentos.

En este trabajo, la prevalencia de NAFLD entre la población IMID fue de 37,8%, muy superior a la prevalencia en población general. Además, entre los pacientes con NAFLD, se detectó fibrosis significativa mediante elastografía de transición en el 20,1% de los casos y fibrosis avanzada en el 5,9% de los casos. Al comparar los pacientes con NAFLD con aquellos sin la enfermedad, se encontró que los pacientes con NAFLD eran de mayor edad y presentaban un mayor porcentaje de factores metabólicos. No se observaron diferencias significativas en cuanto a género, y el 14,5% de los pacientes con IMID y NAFLD presentó normopeso. Esto se corresponde con la prevalencia estimada de 7–20% de NAFLD delgados entre los pacientes con NAFLD [16, 17, 18].

Es importante destacar que la prevalencia de obesidad y otras comorbilidades metabólicas fue mayor en los pacientes con IMID y NAFLD, lo que es altamente sugerente de que la disfunción metabólica puede ser un factor importante en el desarrollo de NAFLD en esta población. Esto lleva a pensar que, tanto la obesidad como otros factores metabólicos están relacionados con el desarrollo de esteatosis hepática en sujetos sin IMID y en sujetos con IMID. Sin embargo, la NAFLD es más frecuente en los pacientes con IMID que en la población general [6]. Dada la alta prevalencia en esta población, estaría justificado el cribado de fibrosis hepática en los pacientes con IMID, y

no sólo ante sujetos con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y presencia de otros factores metabólicos como se indica en la última guía de manejo clínico de NAFLD de la AASLD [19].

La evaluación de la fibrosis hepática se realizó mediante métodos no invasivos sencillos y muy bien implantados en la práctica clínica diaria, como son la elastografía de transición, FIB-4, NFS, APRI y HFS.

Los resultados mostraron que el porcentaje de pacientes con riesgo alto de fibrosis avanzada, determinado con los test serológicos, fue menor que el encontrado con la elastografía de transición. Aunque estos test serológicos mostraron una correlación positiva con los resultados del FibroScan, dicha correlación fue débil en todos los casos. Merece la pena destacar que, tanto FIB-4 como NFS mostraron un porcentaje mucho mayor de valores intermedios (zona gris) que APRI y HFS, un 33,7% y 30,2% frente a un 8,8% y 5,7% respectivamente.

Las estrategias de cribado de fibrosis hepática avanzada se deben basar, en un primer escalón, en test no invasivos con una buena sensibilidad y valor predictivo negativo.

El FibroScan tiene el mejor rendimiento diagnóstico en términos de sensibilidad y VPN para ambos puntos de corte, tanto 8 kPa como 12 kPa. Sin embargo, no se puede asegurar su valor como método de cribado debido a que hay un sesgo de selección, dado que uno de los criterios para la decisión de biopsia hepática fue precisamente el valor del FibroScan. A esto debemos añadir que el FibroScan es una técnica que no está disponible en todos los entornos clínicos. En cambio, los test serológicos evaluados en este estudio pueden ser determinados en la práctica clínica diaria. Estos test tienen la ventaja de incluir datos clínicos sencillos y parámetros analíticos comunes y baratos, pudiendo ser calculados de forma gratuita a través de páginas web y aplicaciones telefónicas. En este sentido, para el punto de corte alto, todos los test serológicos tienen un muy buen VPN, pero escasa sensibilidad. Con el punto de corte bajo es diferente: APRI presentó mayor sensibilidad y VPN, seguido del FIB-4 y del NFS. Y, es más, APRI obtuvo una gran exactitud diagnóstica para fibrosis avanzada mostrando un AUC de 0,83, el mayor de todos los test serológicos. Sin embargo, los resultados de la tabla de rendimiento diagnóstico indican que ninguno de los test serológicos presentados es suficientemente preciso y específico para ser utilizado como un método de cribado único de fibrosis hepática.

CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

Los pacientes con alguna IMID presentan una prevalencia de NAFLD mayor que la población general, así como un alto riesgo de fibrosis avanzada, por lo que el cribado de fibrosis en esta población está justificado.

Los test serológicos NFS y FIB-4 tiene un rendimiento diagnóstico relativamente bajo para la detección de fibrosis avanzada en población IMID con NAFLD, al contrario que en otras poblaciones.

APRI sería el test serológico ideal en un primer paso para el cribado de fibrosis avanzada en esta población dada la alta sensibilidad y el valor predictivo negativo de su punto de corte bajo.

BIBLIOGRAFÍA:

- [1] Bernstein D, Kovalic AJ. Noninvasive assessment of fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD] [Internet]. Metabolism Open. Elsevier Inc.; 2022 [cited 2022Oct2]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589936821000827?via%3Dihub>
- [2] De Nucci S, Castellana F, Zupo R, Lampignano L, Di Chito M, Rinaldi R, et al. Associations between serum biomarkers and non-alcoholic liver disease: Results of a clinical study of Mediterranean patients with obesity [Internet]. Frontiers Nutrition. Frontiers; 2022 [cited 2022Oct2]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.1002669/full>
- [3] Ng CH, Huang DQ, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease versus metabolic-associated fatty liver disease: Prevalence, outcomes and implications of a change in name [Internet]. Clinical and Molecular Hepatology. The Korean Association for the Study of the Liver; 2022 [cited 2022Oct2]. Available from: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350%2Fcmh.2022.0070>
- [4] Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of Fibrosis Progression and Regression in NASH [Internet]. Journal of Hepatology. Elsevier; 2017 [cited 2022Oct23]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32435-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32435-2/fulltext)
- [5] Ampuero J, Aller R, Gallego Durán R, Bañales J, Crespo J, Villar Gómez E, et al. HEPAMET score: A new non-invasive method for NAFLD-related fibrosis screening in clinical practice. [Internet]. Journal of Hepatology. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2023Jan3]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30415-X/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30415-X/pdf)
- [6] Rodríguez Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors [Internet]. Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal. Elsevier Inc.; 2022 [cited 2023Apr7]. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(22\)00093-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(22)00093-3/fulltext)
- [7] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:1388-1402.
- [8] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-357.
- [9] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43:1317-1325

- [10] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26
- [11] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54.
- [12] Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, Boursier J, Vilar E, Petta S, Zheng MH, Escudero D, Calleja JL, Aspichueta P, Diago M, Rosales JM, Caballería J, Gómez-Camarero J, Lo Iacono O, Benlloch S, Albillos A, Turnes J, Banales JM, Ratziu V, Romero-Gómez M; HEPamet Registry. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):216-225.
- [13] Selvaraj EA, Mozes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75:770-785.
- [14] Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings O, Ferrell L, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- [15] Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547---54.).
- [16] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:11–20.
- [17] Ahmed OT, Gidener T, Mara KC, et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease with normal body mass index: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1374–1381.e6.
- [18] Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis* 2019;39:86–95
- [19] AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mis tutores, la Dra. Paula Iruzubieta Coz y el Dr. Javier Crespo García, y contando con la ayuda de D^a Carolina Jiménez González, la supervisión prestada a lo largo de la realización de este trabajo de fin de grado.