



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Máster

# ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHÓLICA Y FIBROSIS HEPÁTICA; RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA POBLACIÓN DE ZARAGOZA Y SU DIAGNÓSTICO MEDIANTE ÍNDICES INDIRECTOS

**NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND LIVER FIBROSIS; RELATION TO  
CARDIOVASCULAR RISK IN A POPULATION OF ZARAGOZA AND ITS  
DIAGNOSIS THROUGH INDIRECT RATINGS**

Autor/es

**ANXELA CRESTELO VIEITEZ**

Directora

**OROSIA BANDRÉS NIVELA**

Codirectora

**SONIA MOSTACERO TAPIA**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
MÁSTER INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN  
CURSO 2019- 2020

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>DEFINICIONES.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT AND KEYWORDS.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
Diseño del estudio .....	32
Ámbito, sujetos de estudio y población.....	32
Selección de pacientes.....	32
Criterios de inclusión: .....	32
Criterios de exclusión: .....	33
Variables recogidas.....	35
Desarrollo del estudio .....	37
Análisis estadístico .....	39
Limitaciones del estudio .....	39
Aspectos éticos.....	41
Presupuesto del estudio.....	42
Cronograma .....	43
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
Flowchart.....	44
Características basales. Analisis descriptivo.....	44
Índices y escalas. Analisis descriptivo.....	47
Tratamientos. Analisis descriptivo.....	50
Analisis comparativo. ....	51
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>75</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>76</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>81</b>

## ABREVIATURAS

- **EGHNA**; Enfermedad grasa hepática no alcohólica.
- **CAP**; atenuación de parámetro controlado.
- **FLI**; Fatty Liver Index
- **EHNA**; Esteatohepatitis no alcohólica.
- **NASH**; Non-Alcoholic Steato-Hepatitis
- **NAFLD**; non-alcoholic fatty liver disease.
- **CHC**; Carcinoma hepatocelular
- **DM2**; diabetes mellitus tipo 2
- **DLP**; Dislipemia
- **AOS**; apnea obstructiva del sueño.
- **MAFLD**; metabolic associated fatty liver disease
- **TAC**; Tomografía axial computarizada
- **AST**; enzima aspartato aminotransferase
- **FRCV**; Factores de riesgo cardiovascular
- **TAS**; Tensión arterial sistólica
- **CT**; colesterol total
- **OR**; Odds ratio
- **IC**; intervalo de confianza
- **GGT**; enzima glutamil transpeptidasa
- **ALT**; enzima alanina aminotransferasa
- **RMN**; Resonancia magnética nuclear
- **NFS**; non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.
- **FIB-4**; calculadora de fibrosis 4
- **IMC**; Índice de masa corporal
- **DLP**; Dislipemia
- **VHB**; Virus de la hepatitis B
- **VHC**; Virus de la hepatitis C
- **Kpa**; Kilopascales
- **LDL**; lipoproteínas de baja densidad
- **HDL**; lipoproteínas de alta densidad
- **ADOs**; Antidiabéticos orales.
- **PAI-1**; inhibidor del activador del plasminogeno 1.
- **PAS**; Presión arterial sistólica
- **PAD**; Presión arterial diastólica

## DEFINICIONES

**1. EHGNA:** esteatosis hepática diagnosticada por biopsia o por métodos no invasivos de imagen (ecografía, elastografía, controlled attenuation parameter [CAP], o resonancia magnética) o métodos indirectos basados en scores (Fatty Liver Index [FLI]), en ausencia de otros factores que puedan dar lugar a una esteatosis llamada «secundaria» (Figura 1). Las causas más frecuentes de esteatosis secundaria en adultos son el consumo de riesgo de alcohol, y la exposición o consumo crónico de algunos fármacos. La presencia de factores de esteatosis secundaria no excluye la coexistencia de una EHGNA (pueden estar presentes más de un factor patogénico). El término EHGNA comprende distintas fases de la evolución de la enfermedad que se diferencian en diferentes grados de esteatosis, inflamación y fibrosis hepática.

**1.2 Esteatosis simple (ES o EHGNA propiamente dicha):** presencia de grasa en el hígado sin fibrosis y con inflamación leve o inexistente. Es la forma más prevalente.

**1.3 Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, NASH en inglés):** presencia de grasa en el hígado acompañada de balonización hepatocitaria e inflamación lobulillar. El espectro de EHNA va desde casos sin fibrosis a grados variables de fibrosis y, finalmente, cirrosis.

**1.4 Cirrosis criptogénica:** es la cirrosis en la que no se identifica una clara causa desencadenante (alrededor de un 20% del total de pacientes con cirrosis); dada la elevada prevalencia de EHGNA y la peculiaridad de que las características anatomopatológicas de la EHNA (esteatosis e inflamación) tienden a desvanecerse con la progresión de la fibrosis, el diagnóstico de cirrosis criptogénica se engloba dentro de esta entidad en pacientes con factores de riesgo para la EHGNA.(1)

Esteatosis macrovesicular	Esteatosis microvesicular
<i>Consumo excesivo de alcohol:</i> > 40 g/día en hombres > 20 g/día en mujeres <i>Fármacos:</i> amiodarona, tamoxifeno, metotrexato, corticoides, otros <i>Hepatitis C (genotipo 3 del VHC)</i> <i>Enfermedad de Wilson</i>	<i>Síndrome de Reye</i>
<i>Lipodistrofias</i> <i>Nutrición parenteral</i> <i>Deprivación calórica subaguda o crónica grave</i>	<i>Fármacos:</i> ácido valproico, antirretrovirales <i>Esteatosis asociada al embarazo, síndrome de HELLP</i> <i>Errores innatos del metabolismo:</i> <i>déficits de lipasa ácida lisosómica (enfermedad de Wolman en niños, enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol en adultos), otros</i>

Figura 1. Causas más frecuentes de esteatosis hepática NO EHGNA.(1)

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una patología cada vez más prevalente en todo el mundo y afecta en torno a un 25% de la población adulta mundial. Esto es debido a su relación cada vez más demostrada con el síndrome metabólico que también ha presentado un importante aumento de su incidencia en los últimos años. Además de la morbilidad asociada a la enfermedad hepática, se ha demostrado que los pacientes con EHGNA presentan mayor morbilidad cardiovascular, según estudios recientes. Por tanto, esta patología debe considerarse como una condición englobada dentro de un síndrome cardiometabólico con implicaciones importantes para la estratificación de riesgos en estos pacientes.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de tipo observacional descriptivo-analítico para responder a los objetivos propuestos. El análisis comparativo trata de buscar una correlación positiva (o no) entre diferentes parámetros antropométricos y analíticos en aquellos pacientes que padecen EHGNA y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Además, se pretende relacionar los diferentes índices o escalas que miden de forma indirecta la esteatosis y la fibrosis de los pacientes con pruebas más exactas que proporcionan un diagnóstico de mayor certeza.

Resultados: Se incluyeron 119 pacientes, con edad media de 54,8 años, siendo un 61% mujeres. El porcentaje de pacientes que presentó un riesgo cardiovascular elevado medido por índice SCORE fue del 25,2%, y las variables edad  $\geq 65$  (OR 126,  $p=0,000$ ), sexo masculino (OR 46,  $p=0,001$ ) e HTA (OR 6,97,  $p=0,005$ ), fueron las que mostraron asociación estadísticamente significativa con mayor riesgo cardiovascular en pacientes con esteatosis. El índice indirecto NAFLD presentó un alto valor predictivo negativo y una asociación significativa con una  $p<0,05$  para las variables peso elevado, IMC  $> 30$ , perímetro de cintura elevado e HTA. El Fibroscan® fue la prueba utilizada como gold standard en el estudio, y se observó que las variables peso elevado ( $p=0,021$ ), IMC alto ( $p=0,05$ ), y alteraciones de transaminasas (GOT ( $p=0,006$ ) y GPT( $p=0,004$ )), mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de fibrosis.

Conclusiones: La EHGNA se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en la población, afectando a pacientes jóvenes. El índice FLI para predecir esteatosis es más sensible y el índice NAFLD para fibrosis es más específico cuando se comparan con elastografía. Es necesario plantear algoritmos de diagnóstico, seguimiento, y tratamiento mediante equipos multidisciplinares en la atención a estos pacientes, debido al importante riesgo cardiovascular que presentan.

**Palabras clave:** enfermedad hepática grasa no alcohólica; esteatohepatitis no alcohólica; EHGNA, NAFLD, NASH, síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidad, riesgo cardiovascular

## ABSTRACT AND KEYWORDS

**Background;** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly frequent and relevant pathology throughout the world, that already affects around 25 % of the world adult population. This is due to its increasingly demonstrated relationship with metabolic syndrome, which has also shown a significant increase in its incidence in recent years. In addition to morbidity and mortality associated with liver disease, patients with NASH have been shown to have higher cardiovascular morbidity and mortality, according to recent studies. Therefore, this pathology should be considered as a condition encompassed within a cardio-metabolic syndrome with important implications for risk stratification in these patients.

**Material and methods;** A descriptive-analytical observational study was designed to respond to the proposed objectives. The comparative analysis tries to find a positive correlation (or not) between different anthropometric and analytical parameters in those patients who suffer from NAFLD and its relationship with cardiovascular risk factors. In addition, it is intended to relate the different scales that indirectly measure steatosis and fibrosis of patients with more accurate tests that provide a more certain diagnosis.

**Results;** 119 patients were included, with a mean age of 54.8 years, 61% being women. The percentage of patients who presented a high cardiovascular risk measured by the SCORE index was 25.2%, and the variables age  $\geq 65$  (OR 126,  $p = 0.000$ ), male sex (OR 46,  $p = 0.001$ ) and HT, (OR 6.97,  $p=0.005$ ), were those that showed a statistically significant association with increased cardiovascular risk in patients with steatosis. The indirect NAFLD index had a high negative predictive value and a significant association with  $p < 0.05$  for the variables high weight, BMI  $> 30$ , high waist circumference and HT. Fibroscan © was the test used as the gold standard in the study, and it was observed that the variables high weight ( $p = 0.021$ ), high BMI ( $p = 0.05$ ), and transaminase alterations (GOT ( $p = 0.006$ ) and GPT ( $p = 0.004$ )), showed a statistically significant association with the presence of fibrosis.

**Conclusions;** EGHNA is associated with an increased cardiovascular risk in the population, affecting young patients. The FLI index for predicting steatosis is more sensitive and the NAFLD index for fibrosis is more specific when compared with elastography. It is necessary to propose algorithms for diagnosis, monitoring, and treatment by multidisciplinary teams in the care of these patients, due to the significant cardiovascular risk this patients present.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; EGHNA, NAFLD, NASH, metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular risk

## INTRODUCCIÓN

### 1. Definición, clasificaciones y etiopatogenia

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA, o en inglés, NAFLD) o esteatosis grasa, es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio, y se prevé un incremento de su incidencia en los próximos años asociada al aumento en la prevalencia de otras patologías crónicas como son la obesidad, la diabetes, y el síndrome metabólico.(1)(2)

Esta condición se caracteriza por acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos. Hay que tener en cuenta que el alcohol es una causa frecuente de esteatosis, y es un factor que siempre debe considerarse en un paciente con hígado graso, pero también hay otras causas que producen esteatosis grasa no alcohólica. Desde el punto de vista histológico, las lesiones que aparecen en esta enfermedad se asemejan a las lesiones inducidas por el alcohol, si bien, por definición, la EHGNA se desarrolla en pacientes que no consumen alcohol o lo hacen en escasa cuantía.(2)

EGHNA, por lo tanto, hace referencia a un espectro de enfermedad hepática que comprende dos estadios de enfermedad principales; hígado graso no alcohólico (NAFLD; esteatosis), donde la acumulación de triglicéridos hepatocelulares supera el 5%; y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), donde la esteatosis se acompaña de inflamación hepática. Ambas fases pueden progresar a fibrosis hepática, cirrosis y, en algunos casos, a carcinoma hepatocelular (CHC).(Figura 2)(3)

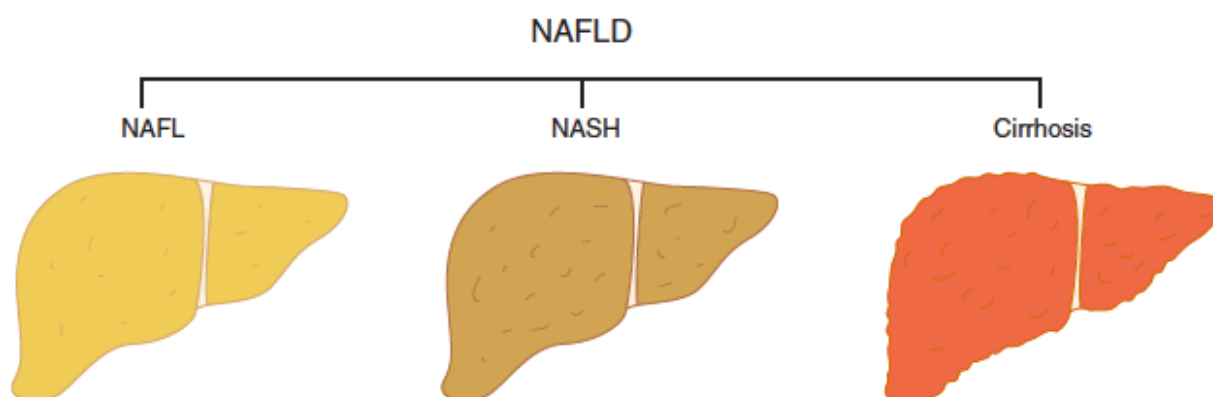


Figura 2. Estadios en NAFLD(3)

La gran mayoría de pacientes con EGHNA que se diagnostican en la práctica clínica suelen presentar una serie de características comunes; un gran porcentaje presentan sobrepeso u obesidad y se caracterizan además por presentar resistencia a la insulina como sello fisiopatológico. Teniendo en cuenta los datos disponibles en la literatura, estos indican que el 43% de todos los pacientes con EGHNA (cifra que aumenta al 71% de todos los pacientes con EHNA), presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados a su enfermedad hepática de base.(3)

La esteatosis se desarrolla a lo largo de años como resultado de un cúmulo de diferentes factores de riesgo, así como de distintos grados de susceptibilidad genética. Algunos de los factores de riesgo con los que se ha relacionado son; hábitos nutricionales deficientes, estrés crónico, inactividad física, estilo de vida sedentario, consumo de tóxicos (alcohol, drogas, entre otros), y factores primarios como podrían ser el aumento de la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, o la dislipemia.(4)

EGHNA también está asociada con una serie de condiciones que pueden contribuir a una progresión más agresiva de la enfermedad, como son;

- *Síndrome de ovario poliquístico*, una endocrinopatía común que afecta del 5% al 8% de las mujeres premenopáusicas y que está asociado con aumento de resistencia a la insulina. Varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de EGHNA en el síndrome de ovario poliquístico, con un estudio norteamericano que informa de esteatosis hepática no alcohólica en el 55% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico diagnosticado.(4)
- *Apnea obstructiva del sueño (AOS)*, que afecta aproximadamente al 4% de la población (prevalencia que aumenta del 35% al 45% en pacientes obesos). Se cree que la hipoxia en pacientes con AOS contribuye a daño hepático e inflamación. Varios estudios han demostrado una asociación entre AOS y EGHNA, con reciente evidencia que indica que AOS es un factor de riesgo independiente para fibrosis avanzada.(5)
- *Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado*, que ocurre con frecuencia en pacientes con diabetes y se cree que aumenta el riesgo de progresión de la



enfermedad debido al aumento de la exposición hepática a endotoxinas bacterianas a través de la vena porta.(3)

La existencia de esteatosis hepática en pacientes “no habituales”, es decir, en aquellos pacientes sin sobrepeso, síndrome metabólico, o patologías crónicas, está menos estudiada y se barajan diferentes etiologías para la misma en los distintos estudios consultados; inicialmente, la esteatosis “magra”, como es conocida, se describió sobre todo en poblaciones asiáticas, pero se estima que esta patología puede estar presente en alrededor de un 10-20% de los estadounidenses y europeos. Este tipo de esteatosis merece atención por parte de los profesionales sanitarios, ya que existe la percepción de que la EGHNA en este tipo de pacientes es de carácter más benigno que la esteatosis grasa en individuos con obesidad u otras comorbilidades. Algunas de las principales etiologías de este tipo de esteatosis quedan resumidas en el siguiente cuadro;(6)

Box 1   Causes of NAFLD in individuals who are lean
<ul style="list-style-type: none"><li>• Environmental causes<ul style="list-style-type: none"><li>- High-fructose and/or high-fat diet</li><li>- Dual aetiology fatty liver disease (concomitant obesity and excess alcohol intake)</li></ul></li><li>• Metabolically obese, normal-weight phenotypes</li><li>• Congenital and acquired lipodystrophy<ul style="list-style-type: none"><li>- Such as associated with highly active antiretroviral therapy for HIV</li></ul></li><li>• Genetic causes<ul style="list-style-type: none"><li>- PNPLA3 variants</li><li>- Congenital defects of metabolism (familial hypobetalipoproteinaemia, lysosomal acid lipase deficiency)</li></ul></li><li>• Endocrine disorders<ul style="list-style-type: none"><li>- Such as polycystic ovary syndrome, hypothyroidism or growth hormone deficiency</li></ul></li><li>• Drug-related causes<ul style="list-style-type: none"><li>- Such as amiodarone, methotrexate or tamoxifen</li></ul></li><li>• Other causes<ul style="list-style-type: none"><li>- Jejunioleal bypass, starvation or total parenteral nutrition</li></ul></li></ul>

Figura 3. Causas más frecuentes de esteatosis hepática “magra” o en pacientes “no habituales”.(6)

A continuación, se expone en el siguiente esquema la teoría etiopatogénica más extendida entre los investigadores para el desarrollo de EGHNA en los pacientes considerados “tipo”, es decir, aquellos con sobrepeso, diabetes, síndrome metabólico o hipertrigliceridemia, entre otros. Esta teoría está parcialmente descrita y relaciona la

aparición de EGHNA con la teoría de los dos golpes; por un lado, la acumulación de ácidos grasos en el hígado debido a una situación de aumento de resistencia a la insulina, con la consiguiente lipólisis periférica que condiciona aumento de la presencia de ácidos grasos libres circulantes. La hiperinsulinemia, además, induce la glucólisis y favorece la síntesis hepática de ácidos grasos y almacenamiento de triglicéridos. Otro efecto de la hiperinsulinemia e hiperglucemia es la inhibición de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y la promoción de lipogénesis en el hígado.

El segundo golpe o impacto para la progresión de esteatosis a esteatohepatitis se produce por la acumulación de ácidos grasos en el hígado que promueven un mayor estrés oxidativo, como inducción del citocromo P450 microsómico, disfunción mitocondrial, desequilibrio de citocinas-adipocinas, (como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o la interleucina 6), y la lipotoxicidad de los ácidos grasos libres, y aparición, en consecuencia, de inflamación, necrosis, y fibrosis.(7)

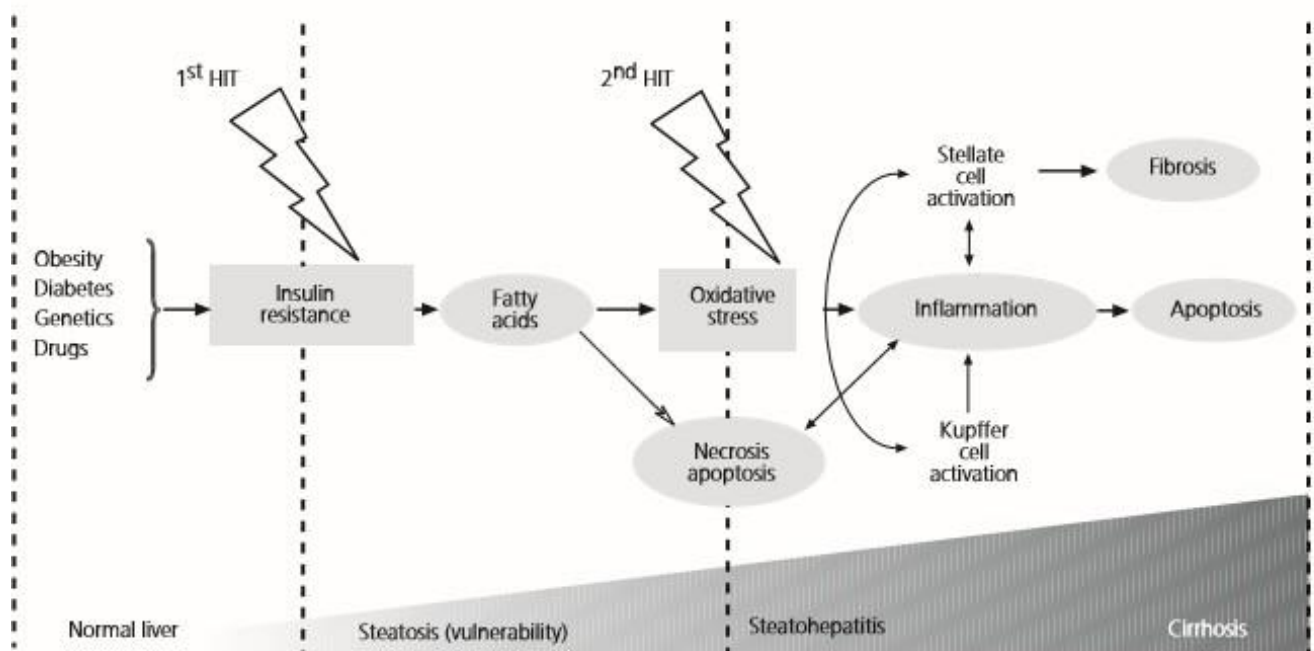


Figura 4. Etiopatogenia esteatosis hepática; teoría de los dos golpes.(7)

## 2. Epidemiología

Actualmente, la prevalencia de EHGNA en nuestro medio es elevada; se estima que alrededor de un 25% de la población adulta está afectada, y este porcentaje aumenta en paralelo al de las enfermedades metabólicas crónicas. La prevalencia de EHGNA en

pacientes obesos en lista de espera para cirugía bariátrica se ha estimado hasta en el 91%. Entre los pacientes con DM2, la prevalencia de EHGNA se estima entre un 40-70%. El predominio de la EHGNA aumenta de forma paralela a la edad: menos del 20% por debajo de los 20 años y más del 40% por encima de los 60. No obstante, también se ha descrito EHGNA en población infantil con una prevalencia del 2,6%, que puede ascender de forma considerable en aquellos niños que presentan obesidad.(2) (8)(9). (Figura 5)

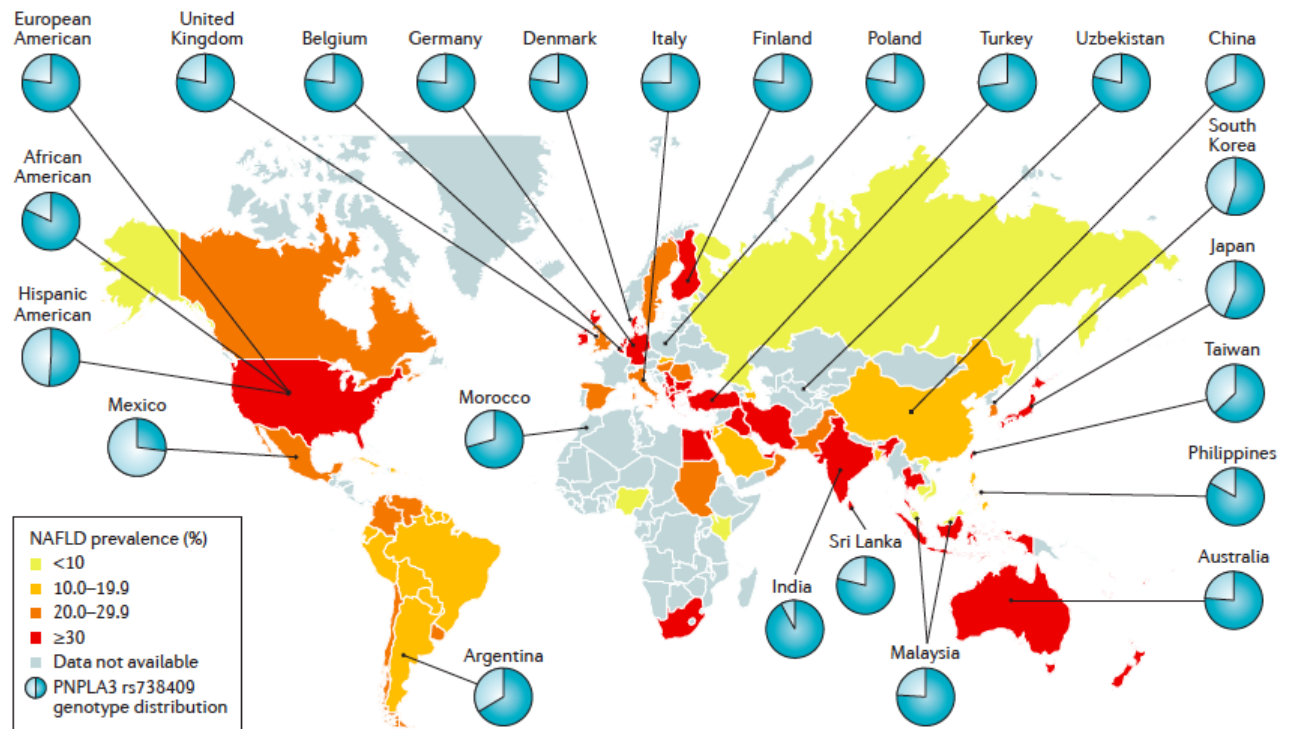


Figura 5. Prevalencia NAFLD en el mundo (6)

La esteatohepatitis se considera una entidad clínica diferente de la esteatosis, resultante de la progresión de EHGNA, que precisa de una biopsia hepática para su diagnóstico, y afectaría solo al 2-3% de la población, si bien, entre los pacientes obesos que se encuentran en lista de espera para cirugía bariátrica, esta cifra aumenta hasta un 37%, y en un 22% entre los pacientes con DM2.(10)(11)

Para enfatizar la relevancia del tema que nos ocupa, señalar que en 2013 la enfermedad hepática en etapa terminal relacionada con EHGNA fue la segunda causa más frecuente para el trasplante de hígado en los Estados Unidos; dos estudios recientes realizados en este país demuestran que la cirrosis hepática causada por EHGNA con o sin

hepatocarcinoma asociado se ha convertido en la indicación de trasplante hepático que más ha aumentado desde 2002, siendo en la actualidad la segunda indicación en los nuevos registros de trasplante hepático y la primera indicación de trasplante hepatorenal combinado. No existen datos similares publicados en España.(12)(13)

Otro estudio reciente que revela la importancia del tema, trata sobre los costes económicos que esta patología pueden suponer en el futuro. Los datos de este estudio muestran que el 7.3% de la población adulta tiene EGHNA y DM2 en los EE.UU. y se estima que 6.4 millones de personas con diabetes tienen esteatohepatitis subyacente. El coste total de EGHNA en pacientes con DM2 concomitante en los EE.UU. durante las próximas dos décadas se estima en \$ 1.67 billones. En este contexto, la mayoría de los costes están relacionados con el cuidado de la diabetes. Sin embargo, la atención médica relacionada con el hígado para este grupo de pacientes representa \$ 13.7 mil millones, que se atribuye a los seguimientos anuales en consultas y otras evaluaciones clínicas relacionadas. La población con EHNA y DM2 representa también una carga de costes considerable. Los costes totales relacionados con la enfermedad hepática en pacientes con EHNA + DM2 fueron casi 12 veces más altos (\$ 163.7 mil millones frente a \$ 13.7 mil millones) que en aquellos con EGHNA + DM2. Los costes relacionados con el hígado en pacientes con esteatosis fueron de \$95 por persona/año, mientras que los costes relacionados con el hígado en pacientes con esteatohepatitis fueron 24 veces mayores (\$2,275) por persona/año. Este modelo se centra en la incidencia de EGHNA en pacientes con DM2 y los costes y resultados de salud posteriores asociados con estas dos afecciones de forma conjunta. Sin embargo, los autores reconocen que existe una relación intrínseca y una doble causalidad entre DM2 y EGHNA, y que los mecanismos subyacentes a ambas enfermedades están entrelazados de manera única. Concluyen que EGHNA, como manifestación hepática del síndrome metabólico, juega un papel importante en el desarrollo y la exacerbación de la diabetes y otras afecciones metabólicas, en una combinación única de "múltiples golpes" de factores genéticos y ambientales. En resumen, este análisis sugiere que la carga clínica y económica de EGHNA en pacientes con DM2 es actualmente sustancial y, a medida que la prevalencia de DM2 aumenta a nivel mundial, esta carga seguirá aumentando de forma bidireccional. (14)

Por lo tanto, además de la morbilidad asociada a la enfermedad hepática, los pacientes con EGNHA presentan mayor morbilidad cardiovascular, según los estudios más recientes.(15) Esta relación entre EGNHA y enfermedad cardiovascular, puede estar relacionada con un patrón lipídico más aterogénico característico de estos pacientes que comprende una elevación de triglicéridos, HDLc bajo, y un alto número de partículas de LDL pequeñas y densas circulantes, así como la inflamación de bajo grado, y las alteraciones de la coagulación documentadas como el aumento de niveles de PAI-1 (con la consecuente mayor tendencia a estados protrombóticos) en pacientes con EGNHA. En un estudio del año 2016, EGNHA se asoció con enfermedad coronaria y aumento de eventos cardiovasculares mortales, con un *Hazard Ratio* de 1.43 respecto a pacientes sin patología hepática grasa, ajustados estos resultados a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.(16) En un estudio observacional de cohortes prospectivo en pacientes con EGNHA, se concluyó un exceso de eventos cardiovasculares y mortalidad respecto a los cohortes sin dicho factor de riesgo.(17) Estos datos clínicos y multitud de diversos estudios traslacionales, apoyan la hipótesis de que la EGNHA es una enfermedad inflamatoria multisistémica que afecta a la salud cardiovascular de la población. (18) En un metaanálisis reciente se describió un riesgo 2 veces más elevado para el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con EGNHA; este riesgo fue 4,7 veces mayor en aquellos pacientes con scores compatibles con fibrosis hepática avanzada. A su vez, el riesgo de eventos cardiovasculares no-fatales y fatales fue 1,6 y 2,6 veces más elevado en pacientes con EGNHA y esteatohepatitis no alcohólica, respectivamente.(19)(20)

Por lo tanto, existe evidencia científica consistente que considera la EGNHA como una manifestación hepática del síndrome metabólico. Esto implica una mayor relevancia en cuanto a la detección precoz de esta patología. Además hay que tener en cuenta que la EGNHA es una enfermedad asintomática, que frecuentemente no muestra alteraciones analíticas relevantes al inicio, y que en la mayoría de los estudios de prevalencia se determina mediante ecografía, que precisa de al menos infiltración grasa de la tercera parte del parénquima hepático para dar resultados positivos y de que el paciente carezca de pániculo adiposo importante, por lo que resulta de gran importancia poner de

manifiesto la necesidad de un protocolo para el diagnóstico temprano, manejo, y tratamiento de aquellos pacientes afectados. (2)

Por todo lo anteriormente mencionado, en un estudio muy reciente, un grupo de expertos sugiere que las inexactitudes en la terminología y las definiciones sobre esteatosis hepática grasa no alcohólica requieren una reevaluación en cuanto a su nomenclatura para futuros diseños de ensayos clínicos y desarrollo de fármacos. Este grupo intentó encontrar un término que ayudara a una mejor comprensión sobre la heterogeneidad del paciente capturada bajo el acrónimo enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD en inglés), proporcionando sugerencias sobre terminos que reflejaran con mayor precisión la patogenia subyacente, pudiendo ayudar en la estratificación de los pacientes para el manejo y posterior tratamiento. Los expertos llegaron a un consenso de que EGHNA/NAFLD no refleja el conocimiento actual, y que este término no hace referencia a la disfunción metabólica asociada a la enfermedad del hígado graso, por lo que sugirieron el acrónimo "MAFLD" (disfunción metabólica asociada a enfermedad hepática grasa), ya que para ellos refleja con mayor precisión el conocimiento actual sobre el hígado graso y las enfermedades con disfunción metabólica asociados al mismo.(22) (Figura 6)

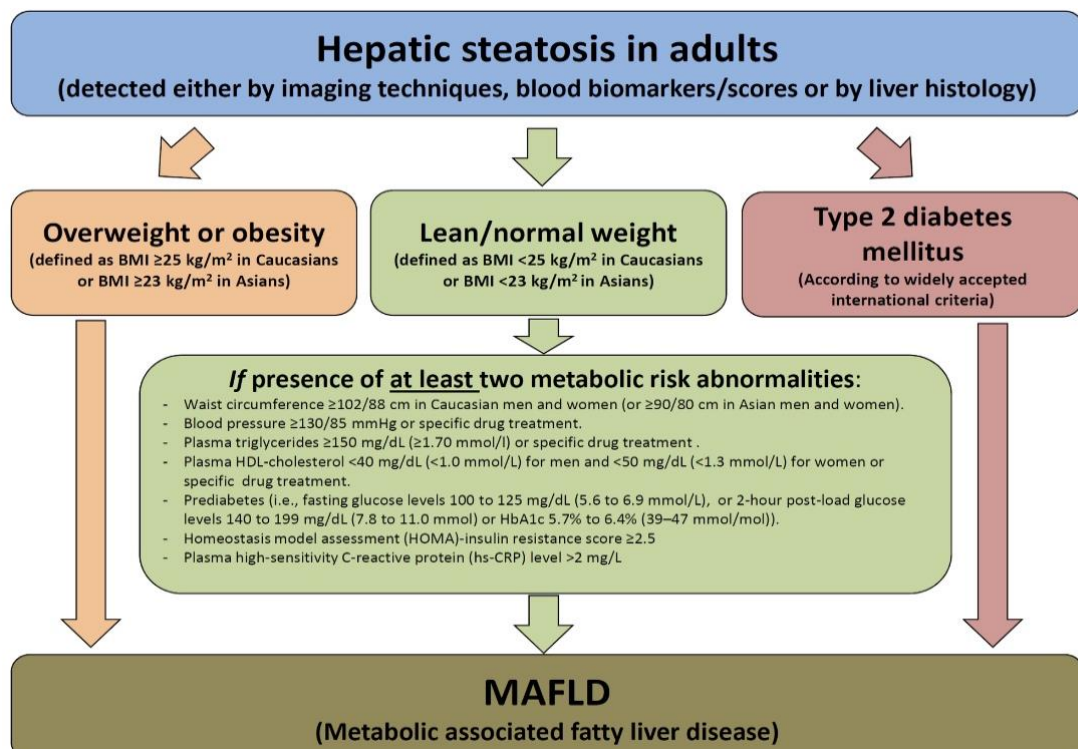


Figura 6. Nueva terminología y criterios para esteatosis hepática grasa no alcohólica (6)

En un metaanálisis realizado en pacientes con EGHNA entre los años 1989 a 2015, uno de los hallazgos más significativos en este estudio fue el impacto de la modalidad de diagnóstico utilizada para la esteatosis. Dada la presentación clínica conocida con niveles de enzimas hepáticas fluctuantes, incluso normales al inicio, diversos estudios sugerían que la ausencia de otras causas de enfermedad hepática podría subestimar significativamente la verdadera prevalencia de EGHNA. De hecho, la mayoría de los estudios incluidos que estimaban la prevalencia de EGHNA utilizando solo análisis de sangre, mostraron prevalencias más bajas que en los estudios que usaban pruebas de imagen. En América del Norte, por ejemplo, la prevalencia de EGHNA fue del 24% diagnosticada por ecografía, pero solo el 13% se detectó por análisis sanguíneo. Además, en los estudios que utilizan únicamente análisis de sangre para detectar alteraciones en las transaminasas, no existe consenso sobre cuales son los valores límite a partir de los cuales podría sospecharse esta patología. De hecho, los niveles de aminotransferasa pueden estar solo ligeramente elevados en la EGHNA por lo que hasta el 78% de los pacientes en realidad pueden tener enzimas hepáticas normales. La determinación aislada de transaminasas tiene una correlación muy pobre con la intensidad y el riesgo de progresión de la enfermedad (el 70% de pacientes con transaminasas elevadas no tienen fibrosis y el 30% de pacientes con fibrosis avanzada tienen transaminasas normales). Estos datos confirman la importancia de elegir la modalidad más precisa para el diagnóstico de esteatosis hepática no grasa; con pruebas de imagen (de elección), o histología.(21)

En este interesante metaanálisis, otros hallazgos a tener en cuenta fueron los siguientes; la obesidad estaba presente en el 51% de las personas con EGHNA y en el 82% de pacientes con EHNA. La DM2 se identificó en el 23% de casos de EGHNA y en el 47% de los casos de EHNA, lo que excede en gran medida al porcentaje de la población general, e incluso es comparable a la prevalencia de diabetes entre la población con obesidad. Se describió que la diabetes en la EGHNA es un factor de riesgo para la progresión a esteatohepatitis, cirrosis y mortalidad, y un control glucémico deficiente aumenta el riesgo de fibrosis en pacientes con EHNA. La prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes con EGHNA fue del 41% y del 71% en EHNA, con un porcentaje de

pacientes con dislipemia del 69% y del 72%, respectivamente. La alta prevalencia de este síndrome, así como de hiperlipidemia en pacientes con EGHNA, sugiere que la estratificación del riesgo y el tratamiento agresivo es necesario para controlar los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En este estudio también se evaluó la progresión de los pacientes con EGHNA; en aquellos con histología de esteatohepatitis, la fibrosis avanzada ocurrió a un ritmo de 67.95 por 1,000 años/persona, o aproximadamente 9% de los pacientes con EGHNA desarrollaron fibrosis hepática. Estos hallazgos son importantes dado que investigaciones recientes han demostrado que cuando los pacientes con esteatohepatitis alcanzan la etapa de cirrosis, sus probabilidades de desarrollar CHC o aumento de muerte se incrementan de forma considerable. La incidencia anual de CHC en los pacientes con EGHNA fue de 0.44 por 1,000 personas/año, lo que sugiere que el CHC es una complicación rara en la EGHNA dado que la incidencia es de 15 a 35 veces más baja que en el caso de la hepatitis B crónica, por ejemplo. Sin embargo, la tasa de incidencia de CHC en pacientes con esteatohepatitis fue bastante significativa, con 5.29 casos por 1,000 persona/año. Aunque las tasas de incidencia reportadas son inferiores a las de los pacientes con VHB o VHC, dada la alta prevalencia de esteatosis y esteatohepatitis, y el progresivo aumento en la incidencia de ambas patologías, se prevé que el CHC relacionado con EGHNA continuará con una tendencia al alza.(21)

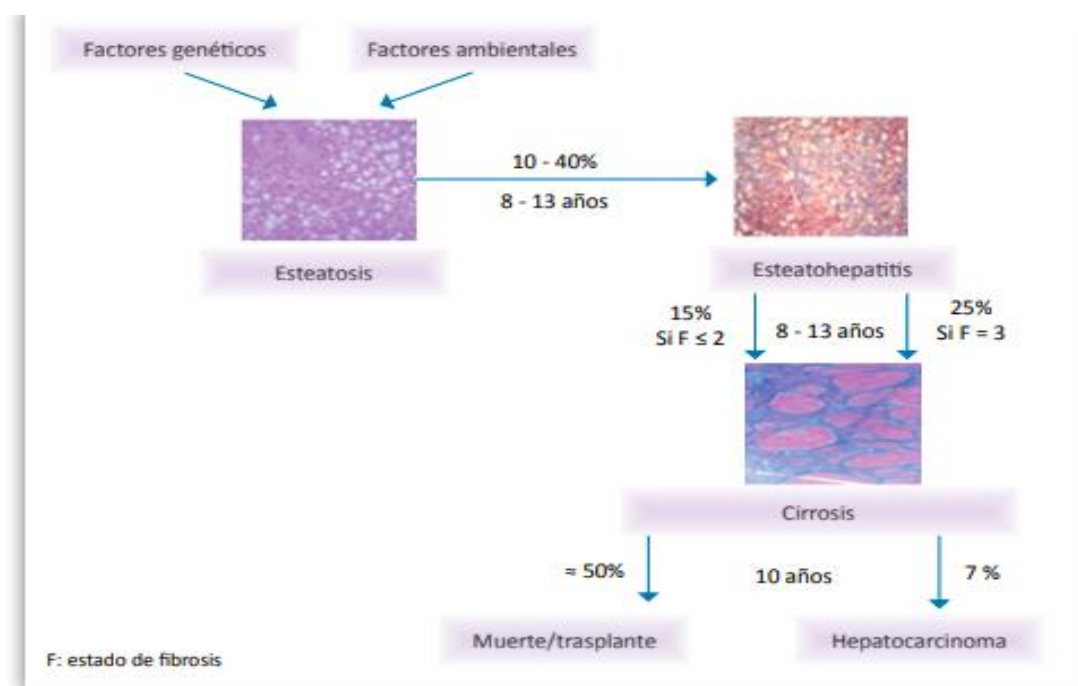
Otro metaanálisis que incluye 11 estudios de pacientes a los que se les realizó biopsia hepática, que en conjunto comprenden 411 pacientes con EGHNA diagnosticada histológicamente (150 con esteatosis, 261 con esteatohepatitis). concluyó que la EGHNA presenta una naturaleza dinámica en cuanto a la evolución a fibrosis hepática; durante el tiempo de seguimiento el 34% de los pacientes progresaron a fibrosis, el 43% de los pacientes se mantuvieron estables en cuanto a su condición inicial, y se observó incluso regresión de la fibrosis en el 23% restante.

EGHNA, por tanto, debe considerarse no solo como una enfermedad hepática, sino como una condición englobada dentro de un síndrome cardio-metabólico con implicaciones importantes para la estratificación de riesgos y para la gestión de este tipo



de pacientes. En consecuencia, poder identificar y estadificar de forma apropiada esta patología, podría llevar a identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de resultados adversos cardiovasculares en un futuro, que podrían beneficiarse de una intervención clínica más intensiva en el marco de un equipo multidisciplinar.(22)

Otros estudios informan que del 10 al 40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a esteatohepatitis en un periodo de 8 a 13 años. De estos, el 15% de los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis grado 2, y el 25% de los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis grado 3, progresarán a cirrosis hepática, y un 7% de los pacientes cirróticos desarrollarán un hepatocarcinoma en 10 años.(10) (Figura 7)



**Figura 7. Historia natural de la progresión de la esteatosis hepática no alcohólica (10)**

Por todo esto, aunque siempre se ha considerado que la EHGNA tiene un buen pronóstico, existe evidencia de que aquellos pacientes con esteatohepatitis y fibrosis tienen menor supervivencia que la población general, siendo actualmente la primera causa de muerte en los pacientes con EHGNA la enfermedad cardiovascular, seguida del cáncer, por delante incluso de la muerte por causa hepática, especialmente en las fases más iniciales de la enfermedad. Además, se puede objetivar enfermedad renal crónica en el 20-50% de los pacientes con EHGNA. Por estos motivos, se recomienda realizar en

todas las personas con EHGNA una evaluación detallada que recoja los antecedentes y el cribado de los principales factores de riesgo cardiovascular y renal (HTA, dislipemia, tabaquismo, antecedentes personales y familiares, creatinina sérica o filtrado glomerular), considerando la modificación activa de estos factores de riesgo en el ámbito de la Atención Primaria o su derivación a los especialistas correspondientes en caso de precisar tratamientos más complejos o específicos. Finalmente, la EHGNA se ha asociado también con una mayor incidencia de neoplasias extrahepáticas. La segunda causa de muerte entre los pacientes con EHGNA se atribuye a tumores malignos localizados tanto en el tracto gastrointestinal (especialmente colon, pero también esófago, estómago, y páncreas), como en localizaciones extraintestinales (riñón en hombres y mama en mujeres).(1)(23)

### 3. Diagnóstico

En cuanto a poder establecer el diagnóstico de hígado graso no alcohólico, es necesario confirmar la presencia de esteatosis en el contexto de un paciente sin consumo de alcohol significativo y sin otras causas alternativas de esteatosis hepática o enfermedad hepática aguda o crónica. Podemos realizar el diagnóstico de dos maneras(1);

- Diagnóstico no invasivo
  - Datos clínicos: Presencia de factores de riesgo de EHGNA (especialmente obesidad y/o diabetes tipo 2); aumentan la probabilidad de EHGNA de manera significativa (probabilidad pretest de EHGNA en obesidad o diabetes tipo 2 es del 50-75%, y del 80-90% si coexisten las dos condiciones).
  - Ausencia de otras causas de esteatosis u otras hepatopatías (el diagnóstico de EHGNA en la actualidad es de exclusión).
  - SCOREs; índices que combina parámetros clínicos y antropométricos para evaluar la probabilidad de padecer la enfermedad (Figura 8).
  - Pruebas de imagen

Score	Parámetros para su cálculo	Referencia
FLI	Triglicéridos, IMC, GGT, perímetro abdominal	Bedogni 2006 <sup>40</sup>
FIB-4	ALT, AST, edad, plaquetas	Shah 2009 <sup>41</sup>
NFS	AST, ALT, plaquetas, albúmina, IMC, DM	Angulo 2007 <sup>42</sup>

DM: diabetes mellitus; FIB-4: Fibrosis 4 score; FLI: Fatty Liver Index; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa; IMC: índice de masa corporal; NFS: NAFLD fibrosis score.

Figura 8. SCOREs para diagnosticar esteatosis y fibrosis en la EGHNA (10)

La visualización de grasa mediante pruebas de imagen es suficiente para evaluar la presencia de esteatosis hepática en la práctica clínica. El método no invasivo de elección es la ecografía hepática, con una sensibilidad y especificidad elevadas (60-94%) en pacientes con más de 30% de los hepatocitos afectados, si bien su sensibilidad es subóptima en pacientes con menor cuantía de esteatosis. La ecografía, además, puede ayudar a identificar datos sugestivos de cirrosis, como pueden ser bordes nodulares, esplenomegalia, ascitis...en pacientes de riesgo. Mencionar también que la ecografía puede no ser imprescindible para el diagnóstico de esteatosis (especialmente en pacientes con scores sugestivos), o a los que se vaya a realizar elastografía hepática con CAP si aplicamos marcadores serológicos y scores que así nos lo indiquen.

Métodos más sensibles para el diagnóstico de EHGNA son la atenuación de parámetro controlado (CAP) y la espectroscopia por resonancia nuclear magnética (RMN). Sin embargo, no son recomendados como primera opción debido a su disponibilidad limitada y elevado coste.(16)

La evaluación del grado de fibrosis hepática en los pacientes afectos de EGHNA/EHNA es importante para decidir el tratamiento y establecer el pronóstico de los pacientes con hepatopatías de este tipo. Hasta hace unos años era necesaria la realización de una biopsia hepática para estudiar el grado de fibrosis, pero, en la actualidad, existen diversos paneles de biomarcadores validados y útiles para predecir la presencia de esteatosis y fibrosis con alta especificidad, aunque sin capacidad para determinar su gravedad. Por un lado, para la detección de esteatosis, destacan el Hepatic Steatosis Index y el Fatty Liver Index (FLI). Estos paneles de biomarcadores pueden ser útiles en el cribado de EGHNA en población general y en pacientes de riesgo, como los diabéticos

tipo 2 o pacientes obesos.(24)(25). Por otro lado, existen scores para determinar el grado de fibrosis hepática, que a continuación se detallan.

Por todo esto, es clave, por tanto, determinar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica y estimar el grado de fibrosis en estos pacientes. El método de elección (Gold Standard) para definir ambos aspectos, tanto el diagnóstico diferencial de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica como el grado de fibrosis, es la biopsia hepática. (24)(26)

Al tratarse de un procedimiento diagnóstico costoso, invasivo, y susceptible a errores de muestreo, se han desarrollado numerosas pruebas y scores no invasivos para su uso en EGHNA; la estimación de fibrosis puede llevarse a cabo mediante scores clínico-bioquímicos o estudios por imagen. Por lo tanto, la estimación por medio de los métodos no invasivos de fibrosis avanzada identifica a los pacientes que se beneficiarían más de la realización de una biopsia hepática y de tratamientos intensivos.(12) (24)

Hay muchos scores clínico-bioquímicos que han demostrado una exactitud diagnóstica aceptable; el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y la calculadora de fibrosis 4 (FIB-4) han sido validados externamente en poblaciones con EGHNA, con resultados uniformes. Tienen la ventaja de sólo requerir datos clínicos (IMC y edad) y/o datos bioquímicos habitualmente disponibles (recuento de plaquetas, transaminasas, albúmina, etc.).(27)(28) (*Anexos 1 y 2*)

Estas pruebas alcanzan mejores resultados en la distinción de la fibrosis avanzada ( $\geq$  F3) frente a la no avanzada. Son menos útiles para diferenciar grados menores de fibrosis de la ausencia de la misma. En consecuencia, estas pruebas no invasivas pueden usarse de manera fiable para la estratificación de primera línea, con objetivo de descartar la presencia de fibrosis hepática avanzada y plantear o no una biopsia. (24)(28)

Entre el resto de técnicas de imagen, la más estudiada es la elastografía de transición (FibroScan®). Este se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. Esta técnica permite conocer la rigidez hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil y fiable. Expresa un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Esta técnica obtiene mejores resultados para la detección de cirrosis (F4) que para el diagnóstico de

fibrosis avanzada (F3). Su principal inconveniente es que sus resultados son poco fiables en presencia de un índice de masa corporal y/o un grosor del pliegue torácico elevados. El porcentaje de fallos ronda el 35%. El resultado de la fibrosis se mide en kilopascales (kPa), y normalmente es de entre 2 y 6 kPa. El resultado más alto posible es de 75 kPa. Los valores del Fibroscan® se relacionan con los grados de fibrosis en la esteatosis de la siguiente manera; el valor de elasticidad hepática (E) es la mediana de 10 medidas válidas. El estadio de Fibrosis Hepática sugerido por los valores de Fibroscan es el siguiente:

- $< 7.6$  Kpa (= F0 – F1)) en la escala METAVIR
- 7.7 – 9.4 Kpa incluidos (= F2) en la escala METAVIR
- 9.5 -14 Kpa incluidos (= F3) en la escala METAVIR
- $> 14$  Kpa son altamente sugestivos de cirrosis hepática (= F4) en la escala METAVIR

Además, la elastografía hepática permite medir un parámetro denominado CAP, que da una puntuación la cual mide los cambios grasos del hígado. La puntuación CAP se mide en decibelios por metro (dB/m). Fluctúa entre los 100 y los 400 dB/m. En la siguiente tabla (Figura 9) se muestran las puntuaciones CAP y su correspondencia con un porcentaje aproximada de la cantidad de cambios grasos en el hígado.

Puntuación CAP	Grado de esteatosis	Cantidad de cambios grasos del hígado
238 a 260 dB/m	S1	11 a 33%
260 a 290 dB/m	S2	34 a 66%
Superior a los 290 dB/m	S3	67% o más

**Figura 9. Valores CAP y correlación con cambios grasos hepáticos. (29)**

Otras técnicas por imagen tales como la elastografía de onda de corte o shear-wave y la elastografía por resonancia magnética, han demostrado tener mayor eficacia diagnóstica para la detección de fibrosis hepática avanzada, pero estas tecnologías sólo

están disponibles en algunos centros del país y hasta la fecha no han sido validadas para el diagnóstico de EGHNA y no se encuentran disponibles en nuestro medio como estudio de rutina. (24)(30)(31)

No hay consenso respecto a las estrategias a utilizar en la práctica clínica para evitar la biopsia hepática. Algunos autores sugieren que la combinación de la elastografía u otros métodos de imagen más los scores clínico-bioquímicos validados puede proporcionar mejores resultados que cualquier método aislado, permitiendo diferenciar a pacientes con bajo riesgo de fibrosis (que sólo precisan seguimiento), de aquellos con riesgo intermedio-alto de presentar fibrosis, en quienes una biopsia hepática o estudios de imagen para confirmar cirrosis estarían indicados.(24)(32) (Figura 10)

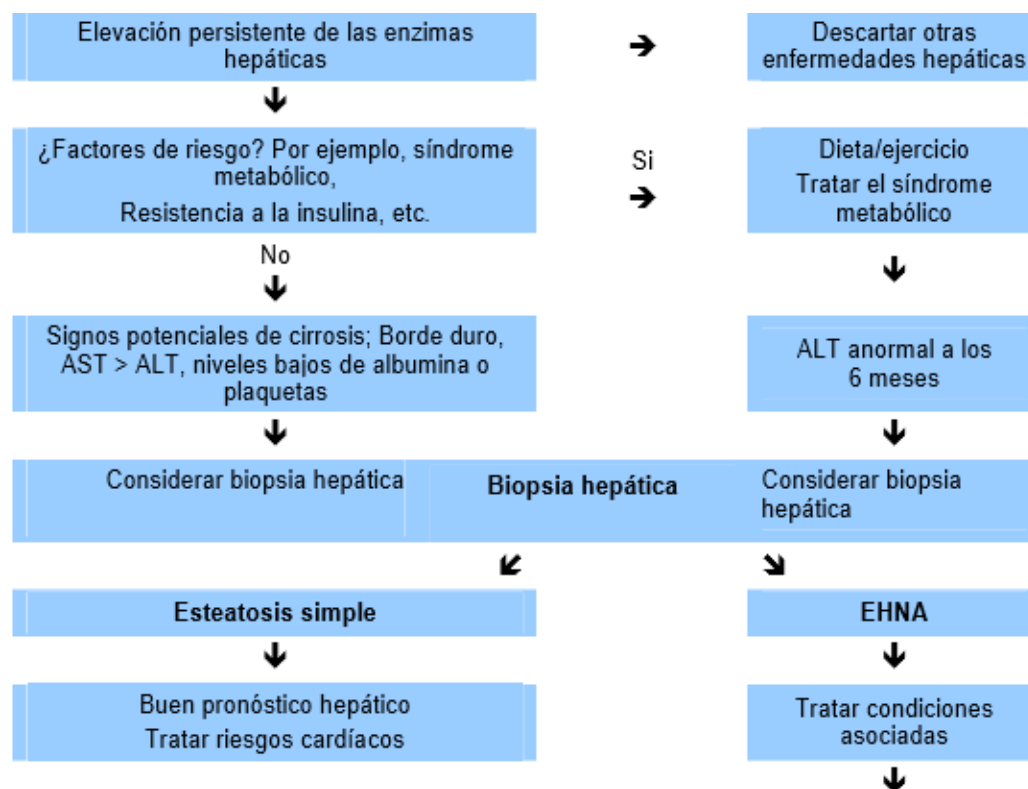


Figura 10. Algoritmo de manejo diagnóstico de EGHNA.(33)

Como ya se ha expuesto anteriormente, la EGHNA se asocia con múltiples comorbilidades asociadas en relación con el síndrome metabólico o la resistencia a la insulina. Así, en todos los pacientes con sospecha de EGHNA, se debería realizar un cribado de diabetes o prediabetes y un estudio del perfil lipídico. Dado el aumento del riesgo cardiovascular presente en estos enfermos, se deberá recoger en la historia

clínica una información detallada de antecedentes y factores de riesgo cardiovascular y renal (antecedentes familiares y personales, HTA, dislipemia, tabaquismo, función renal).

#### 4. Tratamiento de la enfermedad metabólica hepática

En cuanto al tratamiento de la EGHNA, el manejo de estos pacientes debe ser individualizado, puesto que sobre todo va a depender del estadio de la enfermedad. Uno de los pilares fundamentales son las medidas que conllevan una pérdida de peso, en los casos de obesidad y sobrepeso, con cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico)(Figura 11). En cuanto a la dieta, de elección es la dieta mediterránea ya que ha demostrado que puede reducir la progresión de la enfermedad y además actuar como forma de prevención primaria de otras enfermedades metabólicas como la DM2. Existen estudios con probióticos, como *Bifidobacterium longum*, que, utilizados en combinación con una dieta equilibrada, han demostrado una disminución notable de la progresión de la esteatosis. A su vez, una modificación en el estilo de vida, conlleva establecer una rutina diaria de ejercicio físico moderado. Promrat et al, en un ensayo clínico aleatorizado con una muestra importante de pacientes, demostraron que la pérdida de peso en torno al 7-10%, gracias a los cambios en la dieta y al ejercicio físico, repercutía de forma muy beneficiosa en los pacientes con EGHNA, evitando la progresión a esteatohepatitis. Esta pérdida ponderal del 5-10%, además, repercutía en la mejoría de la resistencia a la insulina, de la hipertensión arterial y del control glucémico, mejorando así el pronóstico (fundamentalmente a nivel cardiovascular) de estos pacientes (34)(35)(36). También se pueden plantear fármacos para la obesidad como son Orlistat, Liraglutide 2.0 o Naltrelxona/hidrocloruro de bupropion en pacientes en los que con la modificación del estilo de vida no conseguimos el objetivo de una pérdida de peso adecuada. En casos en los que con las medidas anteriores no se consiga la pérdida ponderal requerida, la cirugía bariátrica es una opción a tener en cuenta a la hora de reducir el peso y las complicaciones metabólicas, con unos resultados estables a largo plazo en estudios preliminares. Los marcadores indirectos indican que la cirugía bariátrica es eficaz en la regresión de las lesiones hepáticas asociadas a EHGNA, y hay también cierta evidencia inicial que señala mejoría de la necroinflamación y la fibrosis.

Un estudio de cohortes reciente, con un seguimiento de un 1 año, ha confirmado que la reducción de peso asociada a la cirugía bariátrica resolvió la EHNA en el 85% de los pacientes y mejoró la fibrosis en el 34%, si bien los posibles efectos beneficiosos deberán compararse con las complicaciones perioperatorias y postoperatorias. No hay datos sólidos respecto a los efectos comparativos de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica en lo que respecta a la afectación hepática.(37)(35)(36)

Otro pilar es el abordaje farmacológico. Actualmente, existen nuevas vías de investigación acerca de que fármacos pueden potenciar la disminución de la grasa hepática, incidiendo sobre los principales datos patogénicos que se conocen sobre esta condición; la identificación de dianas moleculares en la patogénesis de la EHGNA ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que en el momento actual se perfilan como prometedoras alternativas terapéuticas; algunos de estos fármacos han demostrado en fase II ser superiores a placebo, pero es necesario esperar a finalizar los ensayos clínicos en fase III para alcanzar recomendaciones basadas en la evidencia.(38)

De todos los fármacos que se han investigado, algunos han mostrado ser potencialmente útiles. En la actualidad, los fármacos más prometedores son los que mejoran la resistencia a la insulina, como la metformina y las tiazolidindionas o glitazonas, y los antioxidantes, fundamentalmente la vitamina E. La elección de uno u otro debe considerar tanto la eficacia como los efectos adversos de cada uno.(39)

La vitamina E no tiene efecto sobre el peso ni sobre la resistencia a la insulina, pero si mejora la esteatosis, la inflamación, y la balonización asociada a la esteatohepatitis; no tiene efecto sobre la fibrosis o en la resolución de EHNA, y solo se recomienda en periodos cortos de tiempo y en pacientes con enfermedad evolucionada. En una dosis de 800 UI/día, se ha demostrado que mejora la histología hepática en pacientes con EHNA, pero no está indicada en pacientes con diabetes, sin diagnóstico histológico establecido, ni en pacientes con CHC.(38)(39). No obstante, también hay que tener en cuenta los efectos adversos referenciados con el uso de este fármaco, como son el aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata y la enfermedad vascular de tipo hemorrágico.(38)(39)(40)



En cuanto a la pioglitazona, fármaco utilizado en la DM2, a dosis de 30 mg ha demostrado mejoría de la resistencia a la insulina, de la esteatosis, inflamación, e incluso resolución de EHNA, y, aunque hay estudios que demuestran que no tiene efecto sobre la fibrosis establecida, existen otros 3 metaanálisis que concluyen que también puede mejorarla. La pioglitazona se debe utilizar con cautela por algunos de sus efectos secundarios, como son el aumento de peso, la insuficiencia cardíaca, el aumento del riesgo de fracturas y, además, debe evitarse en pacientes con cáncer de vejiga. (41)(42)(43)

En pacientes con DM2 y EHNA los agonistas de GLP-1, además de su mencionada capacidad de mejorar las lesiones histológicas hepáticas, dada su acción incretina, sensibilizadora de la insulina, y su capacidad de inducir pérdida de peso, podrían ser una adecuada opción terapéutica en estos pacientes; no obstante, es necesario concluir estudios en fase III que establezcan la seguridad y la eficacia en pacientes con enfermedad hepática más evolucionada. Liraglutide ha demostrado mejoría de la esteatosis y resolución de EHNA, sin empeoramiento de la fibrosis; queda por dilucidar si esta en relación o no con la disminución de peso. (12)(38)

Los iSGLT2, fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes con efecto beneficioso en cuanto a disminución de peso, han demostrado también disminución de los depósitos de grasa hepática. La metformina también podría ser un fármaco con buenas expectativas por la mejora de la resistencia a la insulina, pero no ha demostrado ser eficaz en la mejoría de pruebas de función hepática o de los componentes histopatológicos de la esteatosis. Los ácidos grasos poliinsaturados también pueden considerarse en el tratamiento de pacientes con EHNA e hipertrigliceridemia.(44)

Otros tratamientos que se están investigando son el ácido obetílico, que es un ácido biliar, análogo del qenodesoxicólico; existen estudios que demuestran mejoría de EHNA, de la esteatosis, de la inflamación, de la balonización, e incluso de la fibrosis. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos en fase 3. Como efecto adverso más frecuente los pacientes notificaron prurito. (45). Elafibranor ha demostrado en ensayos

en fase 2 mejoría de la inflamación a nivel histopatológico, mejoría en pruebas de función hepática, y de la resistencia a la insulina y del perfil lipídico. Como efecto adverso más frecuente, aparece un aumento transitorio de la creatinina.(46)

No todos los pacientes son subsidiarios de recibir tratamiento farmacológico; este tratamiento debe conseguir los objetivos de resolución de la esteatohepatitis y la regresión de la fibrosis con un excelente perfil de seguridad. Por ello, el tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis, o en aquellos casos sometidos a dieta y ejercicio físico sin respuesta terapéutica en un año. El tratamiento farmacológico no está indicado en pacientes con esteatosis simple. También tendremos en cuenta a la hora de poner un tratamiento que este tenga al menos un efecto neutral y preferiblemente protector sobre los eventos cardiovasculares, dado el aumento de riesgo cardiovascular de los pacientes con EHGA. (47)

En la siguiente tabla se muestran los principales tratamientos farmacológicos que se están investigando en la actualidad.

BENEFICIO	FÁRMACO	OBSERVACIONES
<b>Potencial</b>	<u>Tiazolidindionas</u>	Modulan la distribución del tejido adiposo, disminuyen la grasa visceral y regulan la sensibilidad a la insulina. El grupo de pioglitazona (58%) logró mejorar la puntuación NASH 2 puntos respecto a los pacientes del grupo placebo (17%). Puede aumentar el riesgo de cáncer de vejiga.
	<u>Vitamina E</u>	El tratamiento con vitamina E, en comparación con el placebo, se asoció con una mayor tasa

	<u>Silimarina</u>	de mejora en NASH (43% vs. 19%, $p = 0.001$ ), Puede aumentar mortalidad por riesgo CV.
		Antioxidante. La silimarina (700 mg 3 veces al día durante 48 semanas) determinó una mejora en la histología basada en mediciones indirectas de la fibrosis frente a grupo placebo (22,4% y 6% respectivamente, $p = 0.023$ )
<b>No beneficio</b>	<u>Metformina,</u> <u>Estatinas, Ácidos grasos, Omega 3</u>	No tienen efecto sobre la histología hepática.
<b>Beneficio poco claro</b>	<u>Bloqueadores de los receptores de la angiotensina</u> <u>Pentofixilina</u>	Mejoría en la necroinflamación y la fibrosis, pero con N pequeñas que de momento no pueden extrapolarse a las poblaciones.
<b>Investigación actual</b>	<u>Inhibidores caspasas</u> <u>PPAR agonistas</u> <u>Acido obeticolico</u> <u>Inhibidores de la lipogénesis de novo</u>	Capacidad antihiperlipidémica y antioxidante. Además de disminuir la resistencia a la insulina en algunos estudios, el 45% de los pacientes en el grupo de ácido obeticólico había mejorado la histología hepática en comparación con el 21% de los pacientes en el grupo placebo. Prurito como evento

		adverso más común.
	<u>Simtuzumab</u>	Anticuerpo monoclonal humanizado con inmunoglobulina IgG4.
	<u>Melatonina</u>	Fuerte antioxidante capaz de neutralizar radicales libres, lo cual protege a las membranas celulares del daño oxidativo.

Figura 11; Principales dianas terapéuticas en EGHNA/EHNA.(38)

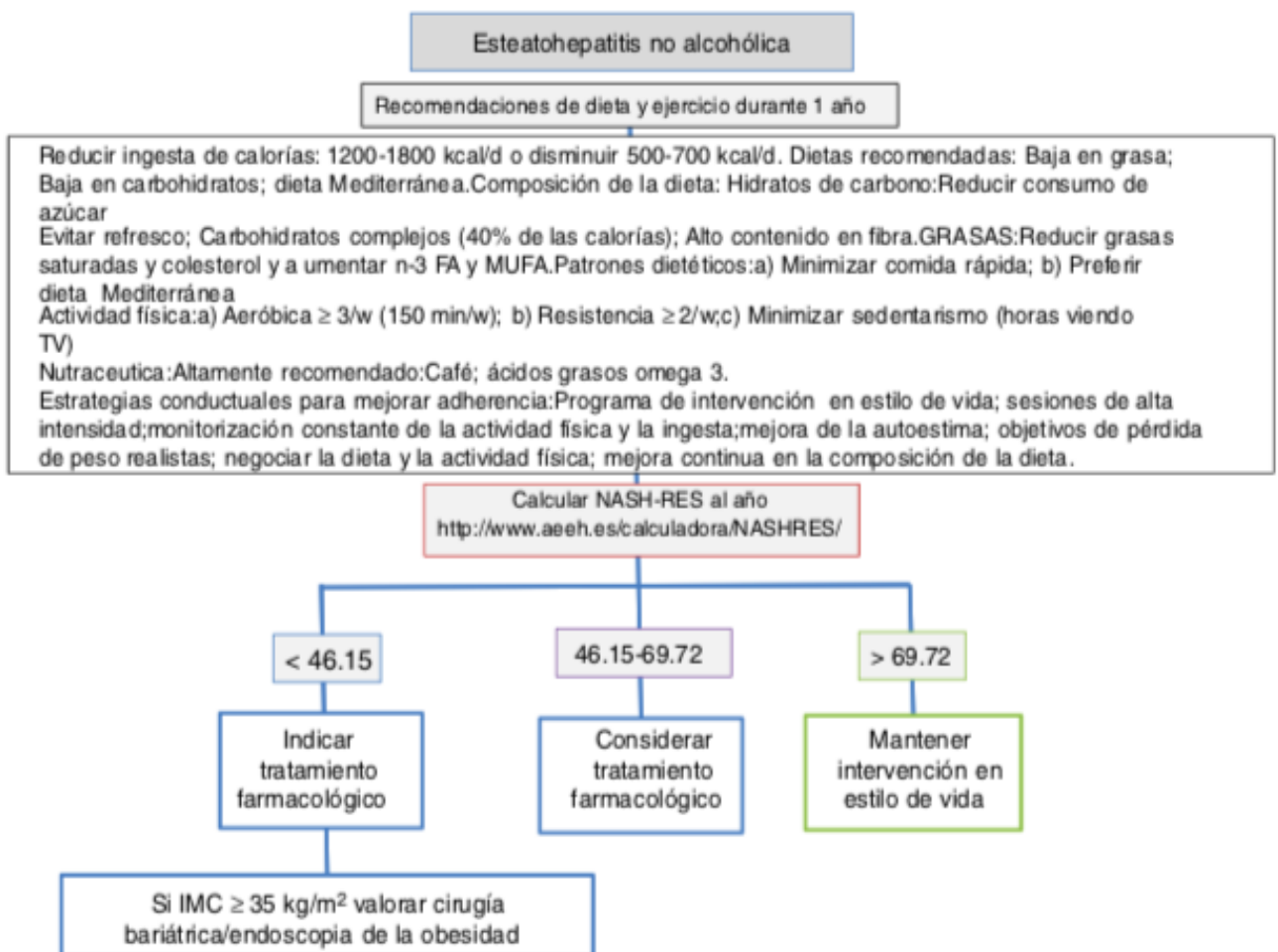


Figura 12; Recomendaciones de manejo de la EGHNA mediante cambios en el estilo de vida.

La enfermedad metabólica hepática es una enfermedad multifactorial, prevalente, silente, y con un alto impacto en la salud y en el coste sanitario, lo que hace necesario

plantear protocolos y estrategias de cribado, manejo, y coordinación, entre los profesionales que atendemos a estos pacientes. A continuación, una de las propuestas posibles en el seguimiento de estos pacientes sería la siguiente(1)(31);

**1** Riesgo bajo de fibrosis (marcadores serológicos de bajo riesgo y/o elastografía < 7,6 kPa): Se descarta razonablemente la presencia de fibrosis. El riesgo de episodios hepáticos es muy bajo en esta población, por lo que no es imprescindible un seguimiento especializado y se puede realizar en Atención Primaria.

**2** Elastografía hepática entre 7,7-14 kPa («zona de riesgo»): Se recomienda valorar la realización de una biopsia hepática en caso de duda diagnóstica y/o por estadificación mediante Scores de la fibrosis (no asumir ausencia de cirrosis en los rangos bajos del intervalo de valores de la elastografía).

**2.2** Si < F3 por biopsia: seguimiento anual por especialista: analítica general y elastografía. En los pacientes con F0-F1 estables y sin factores de riesgo de progresión acelerada (diabetes mellitus, HTA, hiperferritinemia) se pueden espaciar los controles y/o hacer seguimiento en Atención Primaria.

**2.3** Si no se hace biopsia o si se hace biopsia que confirma F3, se tiene que individualizar el tratamiento:

**2.3.1** Visita semestral con analítica, elastografía anual. En pacientes estables y sin factores de riesgo de progresión acelerada (diabetes, HTA, hiperferritinemia) se pueden espaciar los controles de la elastografía.

**2.3.2** Fibrogastroscoopia: no es necesaria en este estadio.

**2.3.3** Valorar de forma individualizada una ecografía semestral para el cribado de carcinoma hepatocelular (CHC) (no hay recomendaciones establecidas en pacientes con F3).

**2.4** Si F4 por biopsia, se procederá como en F3.

**3.** Elastografía hepática > 14 kPa y/u otros signos de cirrosis (clínicos, radiológicos, endoscópicos): Cuando el valor de elastografía hepática es superior a 14 kPa la

probabilidad de cirrosis es muy elevada. Plantear biopsia en caso de duda diagnóstica. Proceder como en otras etiologías.

3.1 Realizar una elastografía hepática basal como referencia pronóstica y para poder monitorizar intervenciones terapéuticas futuras.

3.2 Fibrogastroscopia al diagnóstico según las recomendaciones de las guías clínicas para los pacientes con cirrosis. Si no hay varices, repetir la endoscopia a los 2-3 años (o antes si empeoramiento clínico).

3.3 No pueden hacerse hoy en día recomendaciones en EHGNA sobre algoritmos no invasivos para descartar la necesidad de cribado endoscópico, aunque datos preliminares sugieren que, en pacientes con elastografía hepática  $< 25$  kPa y plaquetas  $> 110 \times 10^9/\text{mm}^3$ , el riesgo de varices es muy bajo. Si hay varices, se procede como en cualquier otra etiología.

3.4 Ecografía semestral para el cribado de CHC.(1)

*L. Caballeria et al. / Med Clin (Barc). 2019;153(4):169–177*

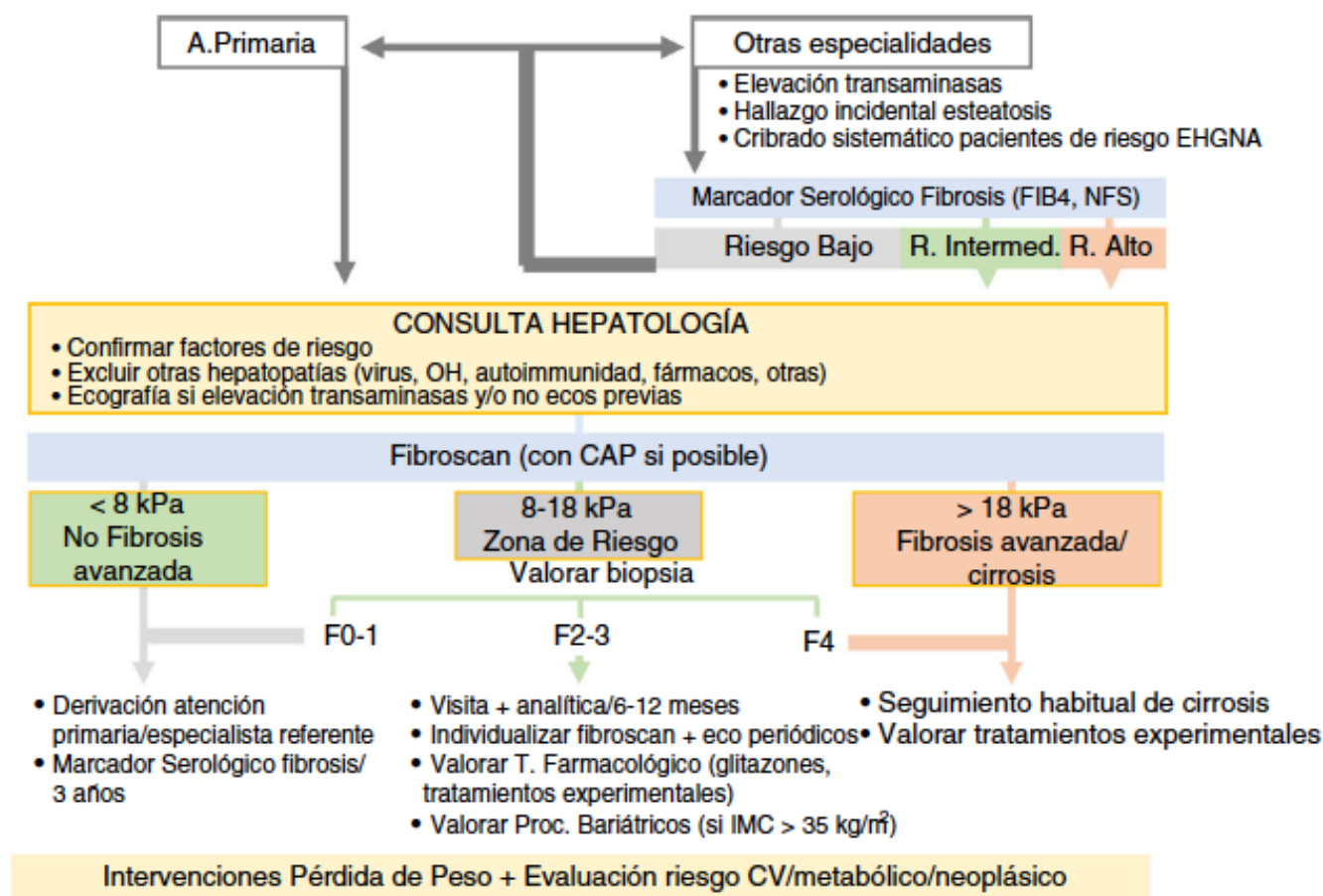


Figura 13; Propuesta de protocolo de seguimiento de pacientes con EHGNA/EHNA.

## HIPÓTESIS

Existe asociación entre factores de riesgo de cardiovascular y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en una cohorte de pacientes del Hospital Royo Villanova.

## OBJETIVOS

### *Objetivo principal*

Valorar si existe significación estadística entre parámetros clínicos-analíticos y morfológicos en la Esteatosis Hepática No Alcohólica y su relación con el riesgo cardiovascular en la población mencionada.

### *Objetivos secundarios*

Analizar y comparar entre subgrupos de diferentes grupos de pacientes (según consulta de origen) la prevalencia de EGNHA y otros factores.

Identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática según factores de riesgo cardiovascular.

Analizar la correspondencia del porcentaje de pacientes con fibrosis hepática avanzada según marcadores indirectos y directos (serológicos, índices, pruebas de imagen).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes y métodos

#### Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de tipo observacional descriptivo-analítico para responder a los objetivos propuestos, basado en la revisión de historias clínicas en orden secuencial. La recogida de información se llevó a cabo de forma retrospectiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 15 de Septiembre de 2019 y el 20 de Diciembre de 2019. Los datos se recogieron en un hospital situado en Zaragoza: el Hospital Royo Villanova, si bien, ciertas pruebas diagnósticas fueron realizadas en otros dos hospitales en dicha ciudad; Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y el Hospital Universitario Miguel Servet. La segunda parte del estudio es de tipo analítico y observacional y trata de buscar una correlación positiva (o no) entre diferentes parámetros antropométricos y analíticos en aquellos pacientes que padecen EGHNA y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Además, se pretende relacionar los diferentes índices o escalas que miden de forma indirecta la esteatosis y la fibrosis de los pacientes con pruebas más exactas (de imagen) que proporcionan un diagnóstico de mayor certeza.

#### Ámbito, sujetos de estudio y población: selección de pacientes;

La muestra está formada por todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión valorados o remitidos desde las consultas de digestivo, endocrino, o cirugía bariátrica del Hospital Royo Villanova de Zaragoza dentro del sector sanitario I que da servicio a la población de la margen izquierda del río Ebro, entre los meses de Septiembre a Diciembre de 2019, donde se seleccionaron de modo consecutivo pacientes valorados en alguna de las consultas anteriormente mencionadas y que cumplía alguno de los criterios de inclusión. Al finalizar la recogida de datos, se excluyeron todos aquellos pacientes que no contaban con los criterios requeridos.

#### ➤ Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad (>18 años).



- Pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad metabólica hepática;
  - Pacientes con dislipemia (DLP).
  - Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).
  - Pacientes con obesidad.
  - Pacientes con hipertensión arterial.
- Pacientes ya diagnosticados de esteatosis hepática con ecografía.
- Se define como pacientes con dislipemia aquellos cuyo diagnóstico aparecía reflejado en el programa de Atención Primaria OMI, o aquellos en tratamiento con estatinas u otros hipolipemiantes, o aquellos sin tratamiento que presentan una concentración elevada de lípidos incluyendo colesterol (Colesterol total  $\geq 200$ , LDL  $\geq 110$ ), triglicéridos ( $\geq 150$ ) o ambos, o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas de alta densidad (HDL  $< 40$  en hombres y  $< 45$  en mujeres) o cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas combinadas entre sí.(47)
- Se define como pacientes diabéticos tipo 2 aquellos cuyo diagnóstico aparecía reflejado en el programa de Atención Primaria OMI, o aquellos en tratamiento con antidiabéticos orales, insulina, o ambos, o aquellos pacientes sin tratamiento, pero con glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl o HbA1c mayor o igual a 6,5% en dos determinaciones o mayor o igual a 200 mg/dl en una sola determinación.(48)
- Se define como pacientes obesos aquellos cuyo diagnóstico aparecía reflejado en el programa de Atención Primaria OMI, o aquellos con un IMC igual o superior a 30 o aquellos con un perímetro de cintura (establecido por la OMS)  $>$  de 88 centímetros en la mujer, y  $>102$  centímetros para los hombres.(49)
- Se define como pacientes hipertensos aquellos cuyo diagnóstico aparecía reflejado en el programa de Atención Primaria OMI, o aquellos en tratamiento hipotensor de cualquier tipo, o aquellos con cifras de TA medidas en consulta de PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg.(50)

- En cuanto a la ecografía; los criterios radiológicos para definir pacientes con esteatosis se basan en mayor hiperecogenicidad del parénquima hepático en relación con corteza renal y bazo, y atenuación hepática con pérdida o disminución de la visualización de estructuras profundas como vasos o segmentos posteriores hepáticos.(51)

➤ Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de edad (< 18 años).
- Pacientes sin esteatosis hepática en prueba de imagen.
- Esteatosis hepática de probable origen alcohólico; hombres con consumo mayor de 30 gr/día y mujeres con consumo mayor de 20 gr/día.
- Pacientes con hepatitis B o C diagnosticada.
- Pacientes con autoanticuerpos positivos para hepatitis de tipo autoinmune.
- Pacientes que se nieguen a participar.

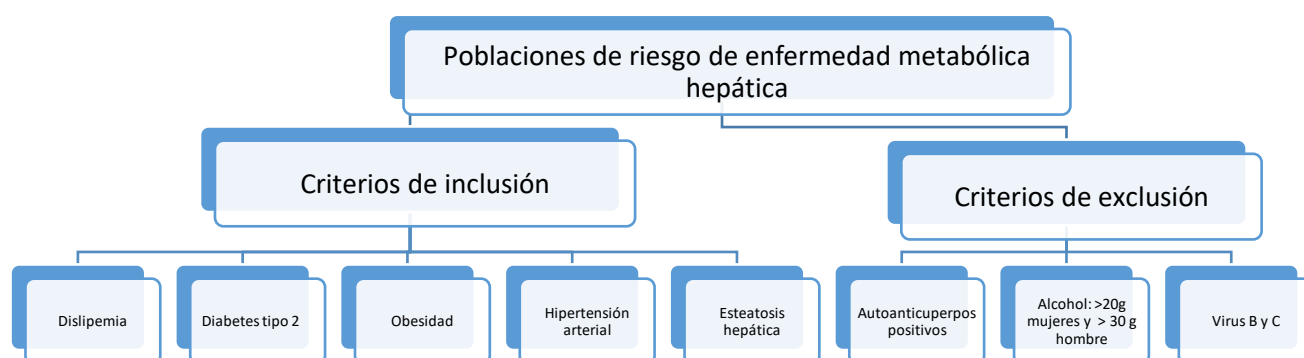


Figura 14; Criterios de inclusión y exclusión.

## Variables recogidas

### Variables sociodemográficas

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- Edad en el momento de la recogida de datos: variable cuantitativa continua.
- Procedencia del sujeto: variable cualitativa nominal policotómica.

### Variables referentes a antecedentes personales previos

- Antecedentes personales de diabetes mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales de hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales de dislipemia; variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales de cirugía bariátrica; variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

### Variables referentes a parámetros antropométricos en el momento de la recogida de datos

- Peso, IMC, TAS, TAD, TAM: variables cuantitativas continuas.

### Hábitos tóxicos

- Consumo de tabaco: variable cualitativa nominal policotómica, pudiendo tomar los siguientes valores:
  - Nunca
  - Ex – fumador
  - Fumador

En el análisis se considerará fumador activo como una variable dicotómica SÍ/NO.

En caso de tomar el valor Ex – fumador, se recogerá el tiempo transcurrido desde el cese de la actividad tabáquica en meses o años.

### Parámetros analíticos

- Hb1aC; variable cuantitativa continua.
- Niveles de colesterol total; variable cuantitativa continua.
- Niveles de triglicéridos; variable cuantitativa continua.
- Niveles de HDL; variable cuantitativa continua.
- Niveles de LDL; variable cuantitativa continua.
- Niveles de GOT; variable cuantitativa continua.
- Niveles de GPT; variable cuantitativa continua.
- Niveles de GPT; variable cuantitativa continua.

### Variables en cuanto a pruebas complementarias

- Realización de ecografía abdominal y presencia de esteatosis; variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO.
- Realización de FIBROSCAN; variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO
  - En caso de haberse realizado FIBROSCAN;
    - Medición CAP; variable cuantitativa continua.
    - Medición de valores de elasticidad en kPA; variable cuantitativa continua.

### Variables en cuanto a medición de escalas para valoración de riesgo cardiovascular, riesgo de fibrosis hepática y riesgo cardiovascular específico en diabéticos

- Escala SCORE; variable cuantitativa discreta.
- Escala NAFDL; variable cuantitativa continua.
- Escala UKPDS; variable cuantitativa continua.

### Variables en cuanto a tratamiento farmacológico

Se recogerá información sobre la exposición a los siguientes fármacos y grupos

farmacológicos:

1. Tratamiento con ADOs: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO.
2. Tratamiento con insulina; variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO.
3. Tratamiento en combinación con insulina + ADOs; variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO.

### Desarrollo del estudio

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema esteatosis hepática no alcohólica en las siguientes bases de datos; PUBMED, COCHRANE y EMBASE. Se realizó la recogida de información durante 3 meses (septiembre 2019 – diciembre 2019) mediante una serie de ítems con las variables a estudio que se habían recogido en las primeras visitas en consultas externas de endocrino, cirugía y digestivo, de cada uno de los pacientes.

Los pacientes fueron entrevistados por determinados facultativos que han participado en el proyecto, siempre los mismos y previamente instruidos. A todos los pacientes se les solicitó una ecografía abdominal si no disponían de ninguna o si no se disponía de alguna prueba de imagen previa en un periodo de 2 años, ya sea ecografía abdominal, RMN hepática o TAC abdominal. Además en todos los pacientes de los que se disponían todos los parámetros necesarios, se calculó el índice FLI: este índice o índice de hígado graso (por sus siglas en inglés Fatty Liver Index = FLI), es una propuesta publicada en el año 2006 por un grupo de hepatólogos italianos que busca ayudar a los facultarvios a detectar quienes están en riesgo o no de presentar el llamado hígado graso para así poder solicitar pruebas de imagen a aquellos pacientes en riesgo de padecer esta patología.(52) Posteriormente, una vez se disponían de todos los datos que requeríamos para cumplimentar la base de datos, se solicitó una prueba de elastografía hepática a todos los pacientes que cumplían los criterios, basándonos en la escala NAFDL, que calcula de forma indirecta mediante una serie de parámetros analíticos y antropométricos el riesgo de fibrosis hepática de los pacientes con una especificidad entre el 80-90%. De manera que, considerando la siguiente escala, se

solicitó Fibroscan® a los pacientes con una puntuación mayor en la escala NAFLD a -1.455.

NAFLD Score	Correlated Fibrosis Severity
< -1.455	F0-F2
-1.455 – 0.675	Indeterminant score
> 0.675	F3-F4

En cuanto a la realización de pruebas de imagen (ecografía abdominal y Fibroscan®), ambas pruebas se realizan debido a la práctica asistencial habitual en pacientes con hepatopatía crónica que cumplen una serie de requisitos analíticos y clínicos (que medimos con las escalas propuestas). Estas pruebas no se realizaron sólo por el hecho de estar incluidos en el estudio, sino que son necesarias para el seguimiento y la toma de decisiones en el tratamiento de los paciente con patología hepática.

Por último, toda la información se introdujo en una base de datos computarizada realizada mediante el programa informático Microsoft Office Excel 2019 para proceder al análisis estadístico.

- Modelo de ecógrafo utilizado; Philips Epiq 7.
- Modelo para realización de Fibroscan®; modelo 430 mini de Echosens™.

Finalmente, la base de datos incluyó un total de 139 pacientes, de los cuales 20 fueron eliminados del estudio por no cumplir criterios de inclusión o cumplir aquellos de exclusión, por lo que el total de pacientes finalmente incluidos fue de 119.

## Análisis estadístico de datos

Los datos se recogieron en una base de datos realizada específicamente para este estudio con el programa Microsoft® Excel para Windows. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Las variables cuantitativas se expresan en media, desviación estándar, mediana, porcentaje y desviación típica. Para analizar la relación entre las variables a estudio se realizó un análisis bivalente entre los índices indirectos FLI, NAFLD con Fibroscan® y CAP. Se realizaron tablas de contingencia en función de la interpretación NAFLD, FLI, y Fibroscan® y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, utilizando el estadístico CHI-cuadrado para datos con distribución normal, U de Mann Whitney para datos que no presentaron distribución normal, T de student para datos apareados, ANOVA para comparar grupos independientes, y Kruskal Wallis para variables de distribución asimétrica. También se realizó un análisis multivariante con la variable SCORE utilizando el modelo de regresión logística y correlaciones con el coeficiente de correlación de Spearman para comparar índices indirectos. Se comprobó que las variables seguían una distribución normal o no mediante la fórmula de Kolmogorov-Smirnov. Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0.05.

Los datos aquí presentados suponen datos preliminares de un estudio más amplio que requiere mayor tamaño muestral para responder adecuadamente a las preguntas y objetivos planteados, y que, más adelante, pretende ampliarse con resultados de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

## Limitaciones del estudio

El estudio actual tiene una serie de limitaciones y sesgos que pueden dificultar su validez externa. Estos se relacionan con el propio diseño del estudio y con limitaciones técnicas en su realización. Los sesgos y limitaciones principales son:

- **Muestreo no aleatorizado:** al tratarse de un estudio de conveniencia y elegir a los pacientes según criterios de interés, se podría dar una pérdida de validez de los resultados obtenidos.
- **Tamaño muestral pequeño;** para poder realizar subdivisiones con subpoblaciones de gran tamaño se necesitaría una N mayor. De esta forma, por ejemplo, con la N de la que disponemos, hay etnias que no quedan representadas.
- **Sesgo de diferentes investigadores.** Los pacientes fueron seleccionados y recogidos por diferentes profesionales de diferentes especialidades que, aunque fueron instruidos previamente, mostraron algunas diferencias en cuanto a la recogida de datos.
- **Limitación de aplicación de métodos estadísticos.** Este se debe mayoritariamente al tamaño muestral, ya que ha impedido realizar algunos cálculos estadísticos, o ha limitado la realización de otros, como el análisis multivariante.
- **Falta de datos disponibles;** La falta de datos o de datos confiables probablemente es un aspecto que puede limitar el alcance de nuestro análisis, el tamaño de la muestra, o puede ser un obstáculo significativo para encontrar una tendencia, generalización o relación significativa.
- **Medida utilizada para recolectar los datos:** En ocasiones, después de completar la interpretación de los resultados, se descubre que la forma en que recolectó datos inhibió su capacidad para realizar un análisis exhaustivo de los resultados, por ejemplo, al utilizar escalas que contenían valores evaluados de forma individual en la base de datos. Para solucionar este problema, se planteó realizar un análisis multivariante de los datos.
- **Efectos longitudinales:** Se trata de un estudio retrospectivo. Este tipo de estudios con frecuencia están sujetos a sesgos, miden solo de manera indirecta el riesgo de la enfermedad y son inapropiados para medir variables intermedias o modificadas en el tiempo.
- **Situación excepcional de estado de alarma durante la realización de este estudio;** debido a la aparición de la pandemia por SARS-COV-19, en



los meses de Marzo, Abril y Mayo de 2020 no pudieron realizarse alguna de las pruebas de imagen solicitadas por estar suspendidas en los hospitales de referencia al no tratarse de procedimientos urgentes, con la pérdida de datos que este hecho ha conllevado.

Estas son las principales limitaciones o impedimentos en el momento de recoger los datos del estudio, lo cual habrá que tener en cuenta cuando se interpreten los resultados del mismo.

## Aspectos éticos

- Se solicitó autorización a la dirección médica del hospital Royo Villanova para el acceso al historial clínico de los pacientes incluidos en el estudio mediante consentimiento verbal. *Anexo 3.1 y 3.2*
- Se tuvo en cuenta a la hora del tratamiento estadístico los aspectos de confidencialidad de los datos personales y clínicos de los pacientes sujetos al estudio, y para ello se diseñó un protocolo de enmascaramiento que impide la identificación del paciente (solo los investigadores principales del trabajo lo conocían).
- Se solicitó consentimiento verbal a los pacientes para poder participar en el estudio y/o contactar con ellos vía telefónica en caso de precisar realización o no de FibroScan®.
- Respecto al aspecto de información al paciente, quedó relegada al organismo CEICA, (al tratarse de acceso a la historia clínica), la autorización y procedimiento a seguir si fuese necesario. *Anexo 4*
- El protocolo se ceñirá por completo a la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente (Ley 41/2002) del marco estatal español. No se recabará ningún dato clínico fuera de los consignados anteriormente. No obstante, todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo 27 abril 2017 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a libre circulación de estos).

▪ Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se precisa que:

✦ Todos los datos que puedan identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.

✦ El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual.

✦ Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.

✦ Todas las bases de datos del proyecto están protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

✦ Estas bases de datos han sido guardadas en dispositivos propios utilizados únicamente por el equipo investigador durante un periodo de 2 años (prorrogable).

## **Presupuesto**

Este proyecto no está financiado con ninguna beca o empresa.

1.- Recursos Humanos: No se requiere de personal adicional para la realización del proyecto.

2.- Bienes y Servicios: Material Inventariable: el hospital de día o las habitaciones donde se realicen pruebas diagnósticas, los equipos y programas informáticos, y los teléfonos para la realización de llamadas a los pacientes son facilitadas por el Hospital Royo Villanova.

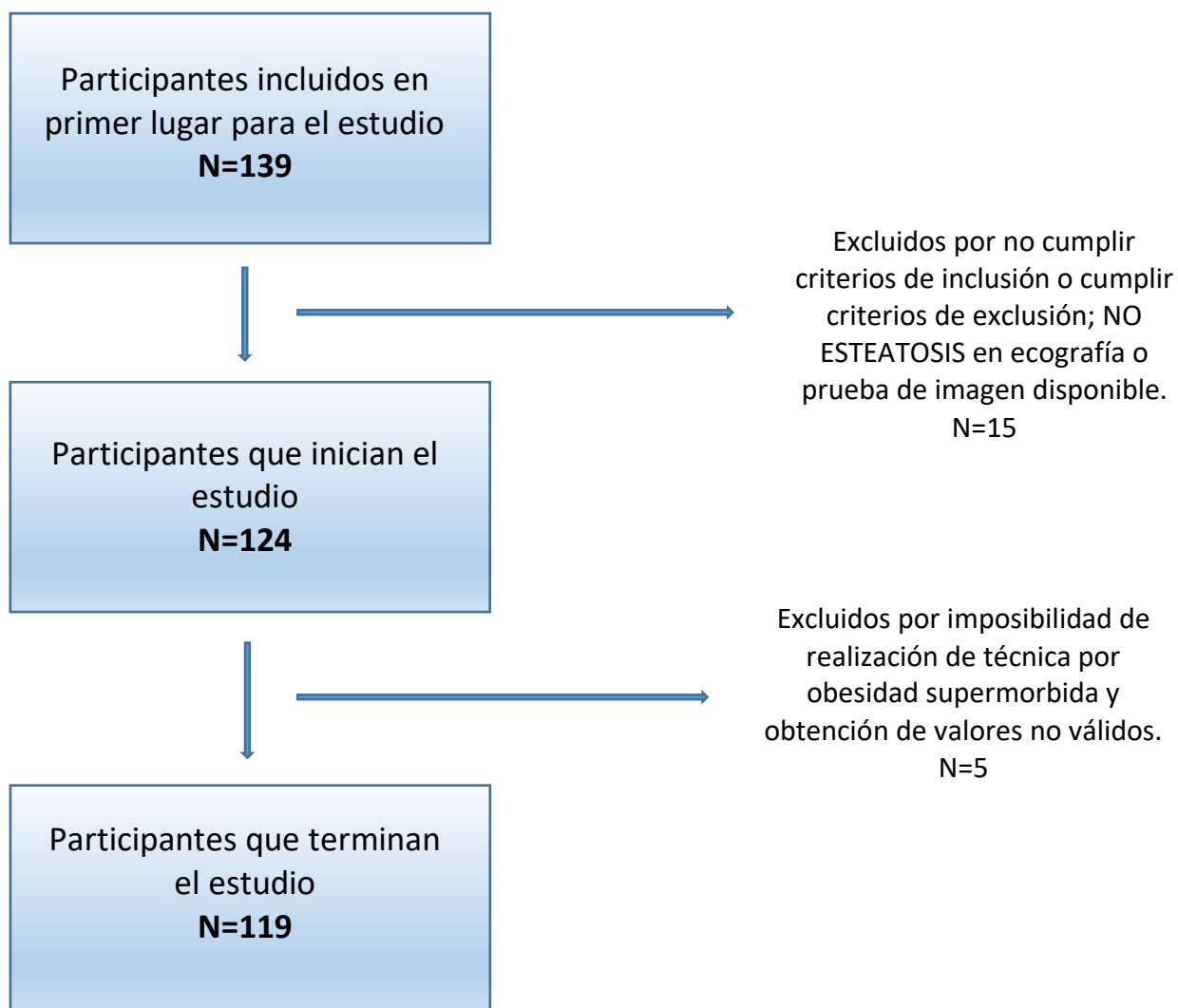
3.- Viajes y Dietas: No se requiere de viajes ni dietas especiales para la realización del proyecto.

## Cronograma

	OCT- DIC 2019	ENERO 2020	FEBRERO 2020	MARZO 2020	ABRIL 2020	MAYO-JUNIO 2020
Recogida datos						
Elaboración de base de datos						
Memoria proyecto						
Desarrollo del trabajo						
Análisis estadístico						
Difusión resultados						
Implementación protocolo						

## RESULTADOS

### FLOWCHART



### CARACTERÍSTICAS BASALES. ANALISIS DESCRIPTIVO.

Desde septiembre de 2019 hasta diciembre de 2019 se incluyeron en el estudio un total de 139 pacientes, 59 de ellos derivados desde consultas de Digestivo, 38 desde consultas de Cirugía, y 42 desde consultas de Endocrinología y Nutrición. Del total de pacientes recogidos al inicio del estudio (n=139), hubo una pérdida de 15 pacientes por cumplir criterios de exclusión; los 15 fueron excluidos por no presentar esteatosis hepática en las pruebas de imagen de las que disponían en un periodo menor de 2 años o en las solicitadas de novo. Se excluyeron también

a aquellos pacientes a los que por obesidad supermórbida los valores obtenidos en la elastografía hepática no fueron válidos. La n final fue de 119 pacientes.

En la siguiente tabla se expone la procedencia por servicios de los pacientes recogidos. Destacar que la edad media de la muestra es de 54,83 años (desviación de la muestra para variable edad 11 años), siendo relativamente jóvenes todos los pacientes, sobre todo aquellos procedentes de la consulta de cirugía bariátrica (pacientes en lista de espera) con una edad media de 46,4 años. Existe predominio de mujeres sobre hombres (61% vs 58%), siendo mayor esta proporción en los derivados desde consulta de cirugía.

	<b>TOTAL</b>	<b>ENDOCRINO</b>	<b>CIRUGIA</b>	<b>DIGESTIVO</b>
<b>ORIGEN</b>	119	41 (48,79%)	24 (28,56%)	54 (64,26%)
<b>MEDIA EDAD (AÑOS)</b>	54,83	55,23	46,45	52,79
<b>VARONES</b>	58 (48,7%)	19 (32,76%)	9 (15,52%)	30 (51,72%)
<b>MUJERES</b>	61 (51,3%)	21 (34,43%)	16 (26,23%)	24 (39,34%)

Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) recogidos en la siguiente tabla, existe una elevada prevalencia de DLP sobre el resto de los factores, seguido de la HTA. Los pacientes derivados desde consultas de Endocrino y Digestivo mostraron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que los pacientes provenientes de consultas de cirugía.

	<b>TOTAL</b>	<b>ENDOCRINO</b>	<b>CIRUGIA</b>	<b>DIGESTIVO</b>
<b>DM2</b>	59 (49,6%)	27 (15,93%)	11 (6,49%)	21 (12,39%)
<b>HTA</b>	69 (58%)	27 (18,63%)	13 (8,97%)	29 (20,01%)
<b>DLP</b>	75 (63%)	30 (22,5%)	15 (11,2%)	30 (22,5%)

En cuanto a las medias de los diferentes parámetros antropométricos y analíticos analizados, destaca la elevada diferencia en cuanto al peso, IMC y PC de los pacientes derivados desde la consulta de cirugía bariátrica (en lista de espera), respecto al resto de consultas de origen. Las medias de tensión arterial son bastante similares, levemente más elevada la tensión diastólica en los pacientes derivados desde cirugía. En cuanto a las cifras de colesterol de nuevo son bastante parejas, siendo el LDL un poco más elevado en aquellos individuos pendientes de cirugía bariátrica. Llama la atención que los pacientes derivados desde cirugía tienen menos alteraciones de las enzimas hepáticas que los de endocrino y digestivo.

	<b>TOTAL</b>	<b>ENDOCRINO</b>	<b>CIRUGIA</b>	<b>DIGESTIVO</b>
<b>PESO</b>	99,37 ( $\pm 24$ )	90,10	125,05	87,76
<b>IMC</b>	36,15 ( $\pm 7.74$ )	34,20	42,55	31,74
<b>PC</b>	118,2( $\pm 19,41$ )	108,8	138,6	109,5
<b>TAS</b>	134,2( $\pm 16,23$ )	133,2	132,14	128
<b>TAD</b>	80,94( $\pm 10,29$ )	75,95	85,62	77,8
<b>HBA1C</b>	6,61( $\pm 1,39$ )	6,68	6,46	6,09
<b>CT</b>	200,25( $\pm 40,47$ )	189,83	191,51	192,8
<b>TG</b>	154,06( $\pm 81,17$ )	133,5	103,59	129,9
<b>HDL</b>	49,39( $\pm 12,04$ )	46,07	47,32	46,94
<b>LDLC</b>	119,68( $\pm 35,24$ )	105,94	116,4	105,38
<b>GOT</b>	33,01( $\pm 20,24$ )	26,16	20,67	28,00
<b>GPT</b>	41,58( $\pm 31,99$ )	28,92	21,33	29,72
<b>GGT</b>	64,23( $\pm 71,25$ )	37,04	26,56	38,37

Entre paréntesis desviación típica

## ÍNDICES Y ESCALAS BASALES. ANALISIS DESCRIPTIVO.

Uno de los índices utilizados en el estudio fue el índice SCORE para valoración del riesgo cardiovascular. La tabla SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular (muerte coronaria, por enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta...) en sujetos de 40 a 65 años (a partir de estos límites de edad existen variables de confusión que infra o sobreestiman el riesgo), y considera un riesgo alto cuando la probabilidad de muerte cardiovascular a los 10 años es  $\geq$  al 5%. Utiliza como variables el peso, edad, sexo, cifras de tensión arterial, tener diabetes o no y ser fumador o no. Existen variantes modificadas de esta tabla, como la que utiliza el parámetro colesterol HDLc, que es la que hemos utilizado por su interés particular dadas las características de los pacientes incluidos. En la siguiente tabla, aparecen los porcentajes de pacientes clasificados según su riesgo cardiovascular. De toda la muestra de pacientes ( $n=119$ ), 30 **(25,2%)** presentaron un SCORE  $\geq$  a 5. El 46,67% de estos 30 pacientes fueron pacientes derivados desde Endocrino, otro 46,67% se trataban de pacientes derivados desde consultas de Digestivo, y tan solo el 6,67% derivados desde consultas de Cirugía. Para la variable SCORE se ha obtenido información estadística correspondiente con los 119 pacientes que componen el total de la muestra, sin que se haya encontrado ningún dato perdido. La media para la variable SCORE es de 3,56 dentro de un rango de 20. La desviación típica de la muestra para la variable SCORE es de 4,59.

	Bajo riesgo (SCORE < 1%)	Riesgo moderado (SCORE entre 1-5%)	Riesgo alto (SCORE entre 5-10%)	Riesgo muy alto (SCORE >10%)
<b>% pacientes</b>	21,85%	52,94%	15,13%	11,76%

En cuanto a las diferencias entre sexo, 23 de los 30 pacientes con riesgo cardiovascular elevado (76,67%) fueron hombres y 23,33%, (7 de 30) mujeres.

Otro de los índices utilizados es el NAFLD SCORE (53), el cual se trata de un índice basado en biomarcadores séricos (edad, IMC, la presencia o no de DM2, valores de AST y ALT, valores de

plaquetas, y valores de albumina). Esta escala predice el riesgo de padecer o desarrollar fibrosis hepática en 3 grados; para la variable NAFLD se ha obtenido información estadística correspondiente con los 119 pacientes que componen el total de la muestra, sin que se haya encontrado ningún dato perdido. La media para la variable NAFLD es de -0,53 dentro de un rango de 6,02. La desviación típica de la muestra para la variable NAFLD es de 1,46.

1.  $< 0 = -1,455$ ; poca probabilidad de fibrosis. F0-F2
2.  $-1,455 - 0,675$ ; probabilidad indeterminada
3.  $> 0,675$ ; gran probabilidad de fibrosis. F3-F4

De manera que, en el grado considerado más leve, no sería necesario realizar elastografía hepática, y, en cambio, a partir de un valor que clasifica a los pacientes como probabilidad indeterminada ( $> -1,455$ ), la elastografía estaría indicada individualizando en cada paciente según factores de riesgo cardiovascular o grado de esteatosis en ecografía o alteraciones de transaminasas. Si el índice NAFLD clasifica a los pacientes como probable fibrosis severa (a partir de 0,675), la elastografía sí estaría indicada en todos los casos. En el estudio, 36 pacientes (32,77%) obtuvieron valores menores de -1.455 por lo que no se recomendaba realizar una elastografía hepática en estos casos. 59 individuos (49,58%) obtuvieron valores entre -1.455 y 0.675, y 24 (20.17%) pacientes presentaron valores compatibles con fibrosis severa, por lo que si se les solicitó una prueba de elastografía hepática.

El tercer índice es el índice FLI, (52) una herramienta simple para predecir el riesgo de hígado graso utilizando 5 parámetros que son el peso, la talla, el perímetro de cintura, los triglicéridos y la enzima glutamil transpeptidasa (GGT). De nuevo, este índice clasifica la probabilidad de hígado graso en 3 grados, de la siguiente manera;

- $< 30$ ; Poca probabilidad de hígado graso.
- $30-59$ ; Zona intermedia, requiere ultrasonido.
- $> 60$ ; Gran probabilidad de hígado graso.

Para la variable Índice FLI se ha obtenido información estadística correspondiente a 88 pacientes, habiéndose encontrado 31 casos perdidos (por la falta de variable perímetro de



cintura). La media para la muestra en la variable Índice FLI es de 0,87 dentro de un rango de 0,76. La desviación típica de esta muestra para la variable Índice FLI es de 0,16.

En el presente proyecto, solo 1 paciente presentó un índice FLI por debajo de 30, 39 pacientes (el 32,77%) obtuvieron un índice entre 30-59 que corresponde a zona intermedia de probabilidad de hígado grado, y 79 pacientes (66,39%), un índice > 60, lo que sugiere gran probabilidad de hígado graso. En esta tabla quedan reflejadas las frecuencias y porcentajes del índice FLI aplicado a nuestra muestra.

	<b>Bajo riesgo (FLI &lt;30)</b>	<b>Riesgo moderado (FLI entre 30-59)</b>	<b>Riesgo alto (FLI &gt; 60)</b>
<b>% pacientes</b>	0,84%	32,77%	66,39%

Por último, con la realización de elastografía hepática, se obtienen dos valores; la puntuación CAP, que se mide en decibelios por metro (dB/m) y que indica el grado de esteatosis y la cantidad de cambios grasos presentes en el hígado, y el valor de la elastografía, que clasifica en diferentes grados, midiendo la rigidez hepática, la fibrosis presente en el tejido hepático. El CAP fluctúa entre los 100 y los 400 dB/m. En la tabla a continuación se muestran las puntuaciones CAP y su correspondencia en porcentajes con el grado de esteatosis y cantidad de cambios grasos en el hígado. Para la variable CAP se ha obtenido información estadística correspondiente a 41 pacientes, habiéndose encontrado 78 casos perdidos. La media para la muestra compuesta por los 41 pacientes en la variable CAP es de 314,33 dentro de un rango de 249. La desviación típica de esta muestra para la variable CAP es de 55,38.

238 a 260 dB/m	S1	11 a 33%
260 a 290 dB/m	S2	34 a 66%
Superior a los 290 dB/m	S3	67% o más

El resultado de la fibrosis en la elastografía hepática se mide en kilopascales (kPa), y normalmente es de entre 2 y 6 kPa. El resultado más alto posible es de 75 kPa. Los límites y su correspondencia con el grado de fibrosis hepática se señalan a continuación;

- $< 0 = 7.6$  Kpa (= F0 – F1); ausencia de fibrosis o fibrosis leve.
- 7.7 – 9.4 Kpa incluidos (= F2); fibrosis moderada.
- 9.5 -14 Kpa incluidos (= F3); fibrosis grave.
- $> 14$  Kpa son altamente sugestivos de cirrosis hepática (= F4).

Para la variable Fibroscan se ha obtenido información estadística correspondiente a 41 pacientes, habiéndose encontrado 78 casos perdidos. La media para la muestra compuesta por los 36 pacientes en la variable Fibroscan es de 7,95 dentro de un rango de 22,3. La desviación típica de esta muestra para la variable Fibroscan es de 4,47.

Es importante remarcar que en este estudio solo pudo realizarse Fibroscan + CAP a 41 de los 84 pacientes en los que estaba recomendada la realización de elastografía hepática basándonos en el índice NAFLD, debido a las limitaciones ya mencionadas previamente. De estos 41 pacientes, al analizar los resultados, 34 pacientes contaban con un índice FLI calculado previamente (en los 7 restantes no se disponía de la medida perímetro de cintura).

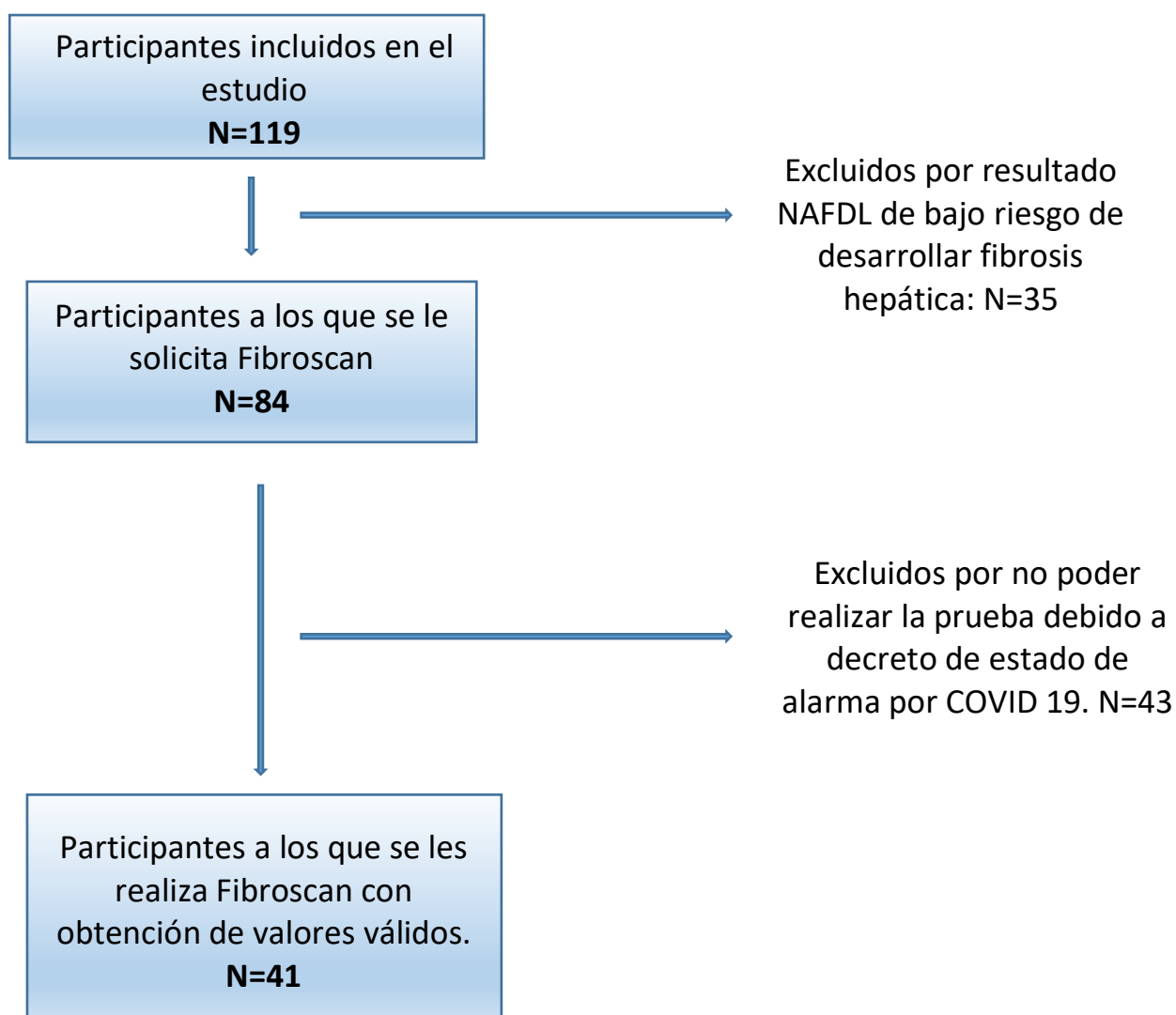
## TRATAMIENTOS. ANALISIS DESCRIPTIVO

En este estudio, basándonos en los ensayos clínicos que actualmente están en vigor en busca de un tratamiento efectivo para frenar la evolución de la esteatosis hepática, tuvimos en cuenta a aquellos pacientes diabéticos que estaban en tratamiento, clasificándolos en 3 grupos; aquellos que toman ADOs en monoterapia, ADOs + insulina, o insulina de forma exclusiva. 29 pacientes de 119 tomaban ADOs (24,4%), 15 pacientes estaban en tratamiento con ADOs mas insulina (12,6%) y 7 pacientes se trataban exclusivamente con insulina (5,9%). Estos resultados son interesantes para más adelante plantear estudios para comparar a pacientes en tratamiento con ADOs vs pacientes sin tratamiento y ver la evolución en cuanto a la esteatosis hepática se refiere.

	<b>ADOs en monoterapia</b>	<b>ADOs + insulina</b>	<b>Insulina</b>
<b>% pacientes</b>	24,4%	12,6%	5,9%

## ANALISIS COMPARATIVO

A la hora de hacer el análisis comparativo, es importante tener en cuenta las frecuencias de pacientes a los que se realizó Fibroscan; de los 119 pacientes incluidos en nuestro estudio con esteatosis hepática no alcohólica, se solicitó Fibroscan a 84 de los 119 pacientes rigiéndonos por el índice NAFLD y la probabilidad de presentar fibrosis hepática. De los 84 pacientes, solo tenemos resultados de 41, por los motivos que a continuación constan en el siguiente diagrama de flujo.



Para responder a los objetivos, en primer lugar, realizamos un análisis multivariante con la variable SCORE en su forma dicotómica, en la que:

- 1 significa  $\geq 5$  SI RIESGO CV
- 0 significa  $< 5$  NO RIESGO CV

Por tanto, se realizó una regresión logística binomial. Para calcular el modelo de regresión logística utilizamos las versiones dicotómicas de las variables continuas.

Nuestro objetivo fue averiguar la probabilidad de que un individuo pertenezca a la categoría 1 de SCORE (SI Riesgo) según los valores que tomen las variables correspondientes a los factores de riesgo cardiovascular. En el análisis de regresión logística se escogió el modelo que explicara esta probabilidad con las variables que realicen la mejor predicción. Por tanto, no todas estas variables tenían porqué estar en el modelo final.

Para comprobar previamente esta relación entre las variables de la ecuación y SCORE, se realizó una prueba de Chi cuadrado. En esta prueba, si resulta significativa la asociación de cualquiera de las variables y SCORE, quiere decir que esa variable no se distribuye igual en los grupos Si Riesgo y No riesgo, y entonces debería estar en la ecuación.

	Prueba de chi-cuadrado	
	N	Sig.
<b>SCORE* Edad</b>	119	<b>0,0001</b>
<b>SCORE* Sexo</b>	119	<b>0,0001</b>
<b>SCORE* DM</b>	119	<b>0,03</b>
<b>SCOREI * HTA</b>	119	<b>0,017</b>
<b>SCORE * Dislipemia</b>	119	<b>0,026</b>
<b>SCORE * IMC</b>	119	0,46
<b>SCORE* PC</b>	88	0,816
<b>SCORE * TAS</b>	119	<b>0,039</b>
<b>SCORE * TAD</b>	118	0,868
<b>SCORE* HbA1c</b>	77	0,423
<b>SCORE * CT</b>	119	<b>0,039</b>

<b>SCORE* TG</b>	119	0,88
<b>SCORE * HDLC</b>	119	0,611
<b>SCORE* LDLC</b>	119	0,248
<b>SCORE * GOT</b>	119	0,856
<b>SCORE * GPT</b>	119	0,876
<b>SCORE * GGT</b>	119	0,634

Según estos resultados serían las variables edad, sexo, DM, HTA, dislipemia, TAS y CT las que deberían estar en la ecuación ya que sus valores difieren entre los grupos Si riesgo y No riesgo de la variable SCORE. No obstante, al calcular el modelo con todas las variables, puede haber cambios debido a las interrelaciones entre todas las variables independientes.

De nuevo, utilizando SPSS, se realizó una nueva la regresión logística con todas las variables para ver si se confirman estos resultados. Si alguna variable no resultó significativa en el modelo, se eliminó y volvió a calcularse.

Realizamos un cálculo del modelo por pasos hacia atrás para ir desde el modelo con todas las variables hasta el modelo con una sola variable.

	<b>OR</b>	<b>Sig.</b>	<b>Error estándar</b>
<b>EDAD</b>	126,304	<b>0,000</b>	1,197
<b>SEXO</b>	46,335	<b>0,001</b>	1,146
<b>DM</b>	1,406	0,613	0,673
<b>HTA</b>	0,681	0,593	0,718
<b>DLP</b>	2,639	0,171	0,708
<b>TAS</b>	6,97	<b>0,005</b>	1,942
<b>CT</b>	0,934	0,917	-0,068

En la columna OR tenemos la Odds Ratio de cada variable del modelo que indica el aumento del riesgo de que SCORE (=1) según el valor de la variable independiente. De estos destacamos que;

- Edad  $\geq 65$  años: aumenta el riesgo en 126 veces respecto a si esta variable toma el valor 0 ( $<65$ ) con un asociación estadística significativa.
- Sexo = hombres: aumenta el riesgo 46 veces respecto a ser mujer con un asociación estadística significativa.
- DM = presente: aumenta el riesgo 1,4 veces, sin ser la relación con el tamaño muestral aportado significativa.
- Dislipemia = presente: aumenta el riesgo 2,6 veces, sin ser la relación con el tamaño muestral aportado significativa.
- TAS  $\geq 140$ : aumenta el riesgo 6,9 veces, con una asociación estadísticamente significativa

Por lo que en aquellos casos en los que p fue menor de 0,05 puede concluirse que, con un nivel de significación del 95%, hay suficiente evidencia para plantear que las variables edad  $\geq 65$ , sexo masculino e HTA en los pacientes con esteatosis, tienen una asociación estadísticamente significativa con un SCORE  $\geq 5$  (se rechaza la hipótesis nula de independencia por tanto existe asociación entre las variables), y, por tanto, según estos resultados, en los pacientes con estas características sería conveniente una monitorización y/o seguimiento más estrechos para valorar el riesgo cardiovascular.

En segundo lugar, se realizaron tablas de contingencia en función de la interpretación NAFLD y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, utilizando el estadístico CHI-cuadrado. De esta forma, y como ejemplo, hemos considerado paciente hipertenso como paciente expuesto, y paciente no hipertenso como paciente no expuesto, y de esta manera poder calcular una OR para saber en cual de los pacientes hay mas riesgo de desarrollar EGHNA.

En primer lugar se llevó a cabo un análisis de normalidad Kolmogorov-Smirnov, que nos permitió conocer si las variables con las que trabajamos seguían o no una distribución normal.

	Estadístico	Sig.
Peso	,083	,200*
IMC	,099	,200*
PC	,094	,200*
TAS	,135	,017
TAD	,190	,000
HbA1c	,169	,001
CT	,085	,200*
TG	,151	,004
HDLC	,130	,026
LDLC	,067	,200*
GOT	,197	,000
GPT	,194	,000
GGT	,213	,000

Las variables peso, IMC, perímetro de cintura, CT, y LDLc, seguían una distribución normal dado que la significación de las mismas para la prueba Kolmogorov-Smirnov es superior a 0,05. Por tanto, el análisis exploratorio entre estas variables y la variable NAFLD se realizó a partir de una prueba T para muestras relacionadas.

Por otro lado, las variables TAS, TAD, HbA1c, TG, HDLc, GOT, GPT, y GGT, no seguían una distribución normal dado que la significación de las mismas para la prueba Kolmogorov-Smirnov es inferior a 0,05. Por tanto, el análisis exploratorio entre estas variables y la variables NAFLD se llevó a cabo a partir de una prueba U de Mann-Whitney.

- Análisis de NAFLD con Peso, IMC, PC, CT, y LDLc.

El objetivo de este análisis fue comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las variables arriba indicadas en cada una de las categorías de la variable NAFLD en su versión interpretada.

	NAFLD Interpretación	N	Media	P (sig)
Peso	< (-1,455) Bajo riesgo	35	90,351	< 0,05
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	103,138	
IMC	< (-1,455) Bajo riesgo	35	33,2503	<0,05
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	37,3625	
PC	< (-1,455) Bajo riesgo	27	109,89	< 0,05
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	61	121,56	
CT	< (-1,455) Bajo riesgo	35	201,37	> 0,05
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	199,79	
LDLC	< (-1,455) Bajo riesgo	35	124,60	> 0,05
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	117,63	

Para la variable **peso** hay una muestra de 35 pacientes de bajo riesgo y de 84 pacientes con riesgo de fibrosis. La media para el grupo de bajo riesgo es de 90,35 mientras que para el grupo de riesgo de fibrosis es de 103,13. La diferencia encontrada entre los grupos para la variable peso sí es estadísticamente significativa en tanto que su significación es inferior a 0,05.

Para la variable **IMC** hay una muestra de 35 pacientes de bajo riesgo y de 84 pacientes con riesgo de fibrosis. La media para el grupo de bajo riesgo es de 33,25 mientras que para el grupo de riesgo de fibrosis es de 37,36. La diferencia encontrada entre los grupos para la variable IMC sí es estadísticamente significativa en tanto que su significación es inferior a 0,05.

Para la variable **PC** hay una muestra de 27 pacientes de bajo riesgo y de 61 pacientes con riesgo de fibrosis. La media para el grupo de bajo riesgo es de 109,89 mientras que para el grupo de riesgo de fibrosis es de 121,56. La diferencia encontrada entre los grupos para la variable PC sí es estadísticamente significativa en tanto que su significación es inferior a 0,05.

Para la variable **CT** hay una muestra de 35 pacientes de bajo riesgo y de 84 pacientes con riesgo de fibrosis. La media para el grupo de bajo riesgo es de 201,37 mientras que para el grupo de riesgo de fibrosis es de 199,79. La diferencia encontrada entre los grupos para la variable CT no es estadísticamente significativa en tanto que su significación es superior a 0,05.

Para la variable **LDLC** hay una muestra de 35 pacientes de bajo riesgo y de 84 pacientes con riesgo de fibrosis. La media para el grupo de bajo riesgo es de 124,6 mientras que para el grupo



de riesgo de fibrosis es de 117,63. La diferencia encontrada entre los grupos para la variable LDLc no es estadísticamente significativa en tanto que su significación es superior a 0,05.

- Análisis de NAFLD con TAS, TAD, HbA1c, TG, HDLc, GOT, GPT y GGT

El objetivo de este análisis fue comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las variables arriba indicadas en cada una de las categorías de la variable NAFLD en su versión interpretada.

	NAFLD Interpretación	N	Rango promedio
TAS	< (-1,455) Bajo riesgo	35	45,06
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	66,23
TAD	< (-1,455) Bajo riesgo	35	56,71
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	61,37
HbA1c	< (-1,455) Bajo riesgo	11	27,18
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	66	40,97
TG	< (-1,455) Bajo riesgo	35	60,94
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	59,61
HDLc	< (-1,455) Bajo riesgo	35	57,07
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	61,22
GOT	< (-1,455) Bajo riesgo	35	61,14
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	59,52
GPT	< (-1,455) Bajo riesgo	35	66,73
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	57,20
GGT	< (-1,455) Bajo riesgo	35	60,26
	> o = (-1,455) Riesgo fibrosis	84	59,89

	TAS	TAD	HbA1c	TG	HDLc	GOT	GPT	GGT
U de Mann-Whitney	947,00	1355,00	233,00	1437,00	1367,50	1430,00	1234,50	1461,00
Sig. Asintótica	<b>,002</b>	,490	,058	,847	,550	,815	,169	,958

La prueba U de Mann-Whitney nos indica si las diferencias observadas entre las medias de los grupos de bajo riesgo y con riesgo de fibrosis para las variables de distribución no normal analizadas, son o no estadísticamente significativas. En ese sentido encontramos lo siguiente:

- La diferencia encontrada entre los grupos para la variable TAS sí es estadísticamente significativa en tanto que su significación es inferior a 0,05.

- Sin embargo las diferencias encontradas entre las medias de las variables TAD, HbA1c, TG, HDLc, GOT, GPT y GGT no son estadísticamente significativas puesto que su significación es superior a 0,05.

A continuación, se realizó una regresión logística binaria con el objetivo de valorar el grado de fibrosis y las diferentes variables estudiadas; para ello, se dicotomizan las variables continuas cuantitativas IMC, perímetro de cintura, tensión arterial media, hemoglobina glicada, niveles de HDLc, LDLc, GOT, GGT y triglicéridos, y se genera una variable tipo dummy para la variable CAP. La variable dependiente NAFLD no se puede relacionar de manera significativa con el resto de variables dicotomizadas con los puntos de corte estándar (aquellos que aparecen en la literatura). En un estudio ulterior sería interesante determinar dichos puntos de corte.

<b>REGRESIÓN LOGÍSTICA (ÍNDICE NAFLD)</b>		
	<b>Puntuación</b>	<b>Sig</b>
<b>IMC</b>	<b>,263</b>	<b>0,608</b>
<b>PC</b>	<b>,055</b>	<b>0,814</b>
<b>TAM</b>	<b>,263</b>	<b>0,608</b>
<b>HB1AC</b>	<b>,567</b>	<b>0,452</b>
<b>CT</b>	<b>,861</b>	<b>0,353</b>
<b>TG</b>	<b>1,053</b>	<b>0,305</b>
<b>HDLc</b>	<b>,567</b>	<b>0,452</b>
<b>LDLc</b>	<b>,451</b>	<b>0,502</b>
<b>GOT</b>	<b>1,053</b>	<b>0,305</b>
<b>GGT</b>	<b>,702</b>	<b>0,502</b>
<b>CAP (DUMMY)</b>	<b>3,158</b>	<b>0,076</b>

Por otra parte, se ha realizado una comparación de medias entre los diferentes parámetros medidos atendiendo a la interpretación del índice NAFLD mediante el estadístico t-STUDENT, de manera que, con los puntos de corte establecidos en la literatura, y como ya hemos mencionado, NO existe una relación estadísticamente significativa al realizar una regresión logística binomial entre NAFLD y los demás parámetros. Serían necesario, como ya hemos dicho, más estudios para encontrar, si existen, dichos puntos. Sin embargo, se puede

establecer una ecuación si se consideran las variables continuas y se aplica una regresión lineal. Mediante esta prueba estadística, se obtienen los resultados descritos en la siguiente tabla, y obtenemos cifras a partir de las cuales podríamos pensar que en los pacientes con valores por encima de las mismas existiría un riesgo más elevado de desarrollar o presentar fibrosis hepática, y por tanto sería necesario seguimiento y una monitorización estrecha de la función hepática en los pacientes con valores por encima de estas cifras.

	<b>INTERPRETACIÓN NAFLD</b>		<b>PRUEBA T PARA IGUALDAD DE MEDIAS</b>
	MEDIA	Desviación típica	P
<b>EDAD</b>	<b>57.85</b>	10.35	<b>&lt;0,01</b>
<b>IMC</b>	<b>37,36</b>	8,07	<b>&lt;0,05</b>
<b>PC</b>	<b>121,557</b>	20,86	<b>&lt;0,05</b>
<b>TAM</b>	<b>100,89</b>	9,83	0,152
<b>HB1AC</b>	<b>6,706</b>	1,37	0,155
<b>CT</b>	<b>199,876</b>	40,73	0,848
<b>TG</b>	<b>154,40</b>	85,92	0,939
<b>HDLC</b>	<b>50,167</b>	12,65	0,244
<b>LDLC</b>	<b>117,631</b>	35,50	0,324
<b>GOT</b>	<b>33,024</b>	20,82	0,995
<b>GPT</b>	<b>39,582</b>	30,06	0,331
<b>GGT</b>	<b>67,821</b>	78,69	0,309
<b>CAP</b>	<b>316</b>	55,76	0,457

En esta tabla, los valores que presentan una asociación estadísticamente significativa con un nivel de significación del 95% son la edad media a partir de 57,85 años, un IMC por encima de 37,36 y un perímetro de cintura por encima de 121,5. El resto de valores por los que encima de la media podríamos considerar monitorizar a los pacientes de forma más estrecha no presenta una  $p < 0,05$ , aunque sería necesario un estudio con un mayor tamaño muestral para obtener valores con mayor significación estadística.

A continuación se realizó un análisis estadístico exploratorio entre las variables NAFLD y Fibroscan®, ambas en sus versiones interpretadas, es decir, como variables binarias o nominales. Para ello se realizó un análisis del estadístico chi-cuadrado de Pearson.

Entre las variables NAFLD y Fibroscan® existen un total de 35 pacientes que presentan resultados para ambos factores. El grupo de bajo riesgo para NAFLD lo compone un total de 3 pacientes clasificados a su vez en el grupo F1 para Fibroscan®. El grueso de esta muestra se encuentra en el grupo de riesgo de fibrosis, donde hay 32 pacientes repartidos entre las diferentes categorías de la variable Fibroscan: encontramos 17 pacientes con riesgo de fibrosis en el grupo F1 (53,1% de la muestra); 7 pacientes en el grupo F2 (21,9%); 5 pacientes en el grupo F3 (15,6%); y 3 pacientes en el grupo F4 (9,4%). Sin embargo, la significación en la prueba Chi-cuadrado de Pearson entre las variables NAFLD y Fibroscan es superior a ,05 (Sig ,482). Por lo tanto, se extrae que entre estas dos variables no existe una relación estadísticamente significativa.

Se realizó también un análisis estadístico exploratorio entre las variables índice FLI y Fibroscan®, ambas en sus versiones interpretadas, es decir, como variables binarias o nominales. Para ello se realizó un análisis del estadístico chi-cuadrado.

Entre las variables FLI y Fibroscan®, existen un total de 27 pacientes que presentan resultados para ambos factores. El grupo de MEDIO RIESGO para FLI lo compone un único paciente, clasificado a su vez en el grupo F1 para Fibroscan. El grueso de esta muestra se encuentra en el grupo de ALTO RIESGO, donde hay un total de 26 pacientes, repartidos así mismo entre las diferentes categorías de la variable Fibroscan®,: encontramos 14 pacientes con ALTO RIESGO en el grupo F1 (53,8% de la muestra); 5 pacientes en el grupo F2 (19,2%); 5 pacientes en el grupo F3 (19,2%); y 2 pacientes en el grupo F4 (7,7%).

Sin embargo, la significación en la prueba Chi-cuadrado de Pearson entre las variables FLI y Fibroscan es superior a ,05 (Sig ,842). Por lo tanto, se extrae que entre estas dos variables no existe una relación estadísticamente significativa.

<b>TABLA CONTINGENCIAS</b>		
	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>INDICE FLI</b>	2,88	0,842
<b>FIBROSCAN</b>	2,461	0,482

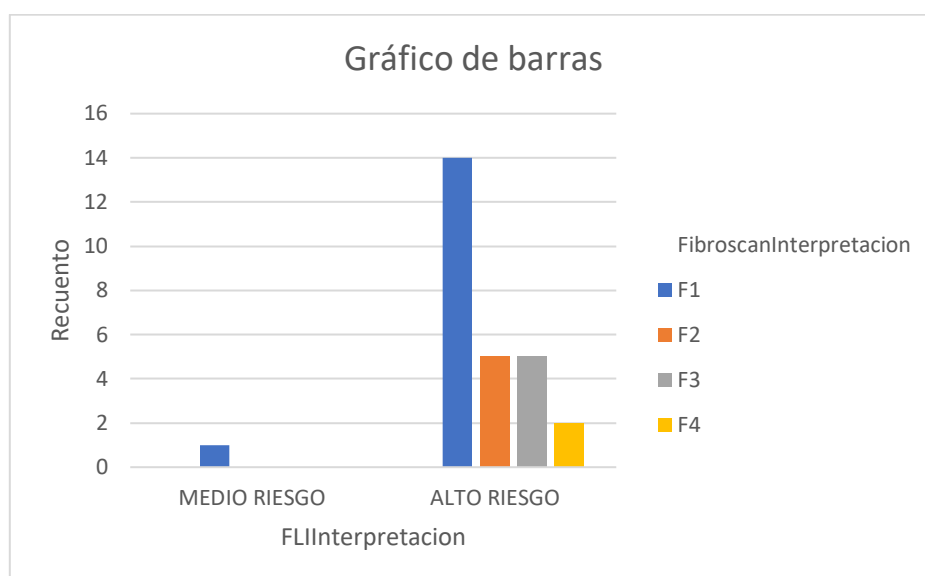
Teniendo en cuenta que no en todos los pacientes fue posible la realización de Fibroscan® o aplicar el índice FLI, en la siguiente tabla se señala la concordancia observada en nuestro estudio entre los diferentes índices y escalas utilizados en este proyecto.

	<b>CONCORDANCIA</b>	
	<b>NAFLD</b>	<b>FLI</b>
<b>INDICE FLI</b>	75,86%	
<b>CAP</b>		79,41%
<b>FIBROSCAN</b>		37,14%

La concordancia del índice FLI y NAFLD en nuestro estudio fue del 75,86% (66 pacientes de 87 con un índice FLI elevado mostraron un índice NAFLD indeterminado o elevado). La concordancia entre índice FLI y parámetro CAP fue del 79,41% (27 de 34 mostraron un índice FLI elevado con un CAP > 290 sugestivo de probabilidad de fibrosis del 66% o mas). Por último, la concordancia entre un índice FLI elevado sugestivo de esteatosis grasa probable con un grado de fibrosis hepática F1 o superior fue del 37,14%. En nuestro estudio, la sensibilidad y especificidad de la prueba NAFLD se muestra a continuación;

<b>SENSIBILIDAD PRUEBA NAFLD</b>	80,2%
<b>ESPECIFICIDAD PRUEBA NAFLD</b>	90,91%
<b>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</b>	93,33%
<b>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</b>	68,91%

Por otra parte, al intentar realizar una curva ROC, destacar que no hay suficientes datos de la variable FLI para cada categoría de Fibroscan. Se ve más claro en la siguiente gráfica

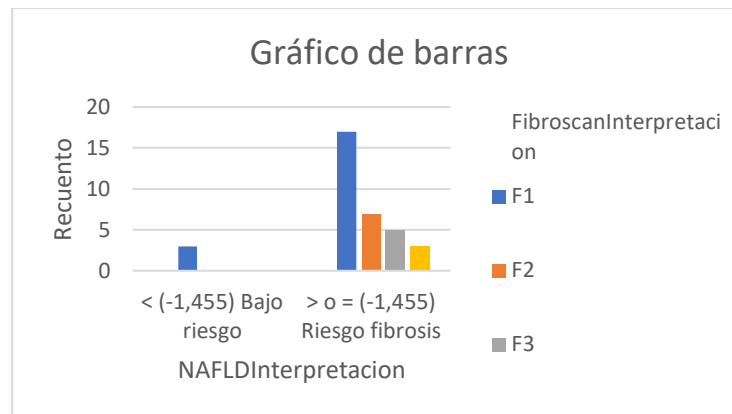


Con estos datos no podemos calcular una curva ROC pero sí podemos calcular la correlación bivariada entre ambas en su versión continua.

CORRELACIONES				
RHO DE SPEARMAN	Índice FLI	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	Índice FLI	Fibroscan
			1,000	,451*
			0,016	
			N	88

Las variables presentan una correlación de 0,451 y es significativa (sig. 0,016). Es una correlación media-baja.

Tampoco hay suficientes datos de NAFLD para cada categoría de Fibroscan. Se ve más claro en la siguiente gráfica.



Con estos datos no podemos calcular una curva ROC pero sí podemos calcular la correlación bivariada entre ambas en su versión continua:

CORRELACIONES				
RHO DE SPEARMAN	Fibroscan	Coeficiente de correlación	Fibroscan	NAFLD
			1,000	0,171
			Sig. (bilateral)	0,318
			N	36

La correlación entre ambas variables es baja y no significativa.

También se realizó un análisis bivariado de la variable CAP con el resto de FRCV; se comprobó si las variables independientes se distribuían de forma normal para elegir la prueba estadística.

	Estadístico	Sig.
<b>PESO</b>	0,083	,200*
<b>IMC</b>	0,099	,200*
<b>PC</b>	0,094	,200*
<b>TAS</b>	0,135	0,017
<b>TAD</b>	0,190	0,000
<b>TAM</b>	0,117	0,068
<b>HBA1C</b>	0,169	0,001
<b>CT</b>	0,085	,200*
<b>TG</b>	0,151	0,004
<b>HDLC</b>	0,130	0,026
<b>LDLC</b>	0,067	,200*
<b>GOT</b>	0,197	0,000
<b>GPT</b>	0,194	0,000
<b>GGT</b>	0,213	0,000

Las variables peso, IMC, PC, TAM, CT y LDLc presentaron distribución normal. La prueba de elección para comparar grupos independientes en este caso es un ANOVA con prueba post hoc de Bonferroni. El resto de variables tienen distribución asimétrica por lo que se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. El nivel de significación para considerar diferencias significativas será de sig. 0,05 o menor.

	CAP	
	ANOVA	BONFERRONI
<b>PESO</b>	<b>0,026</b>	0,033
<b>IMC</b>	<b>0,065</b>	
<b>PC</b>	<b>0,047</b>	0,126
<b>TAS</b>	<b>0,975</b>	
<b>TAD</b>	<b>0,008</b>	
<b>HB1AC</b>	<b>0,091</b>	
<b>CT</b>	<b>0,192</b>	
<b>TG</b>	<b>0,865</b>	
<b>HDLC</b>	<b>0,274</b>	
<b>LDLC</b>	<b>0,904</b>	
<b>GOT</b>	<b>0,685</b>	
<b>GPT</b>	<b>0,639</b>	
<b>GGT</b>	<b>0,273</b>	

El peso es significativamente más alto en la categoría alto grado de esteatosis que en la categoría bajo grado de esteatosis. En cuanto al IMC, el ANOVA no indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,065). No obstante, se observa que el IMC va aumentando de forma paralela al grado de esteatosis, aunque con estos datos no se evidencian diferencias significativas.

Se observa que la variable PC va aumentando al aumentar la categoría de CAP. El ANOVA indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,047), aunque la prueba de Bonferroni no indica diferencias significativas claras entre las categorías y solo reporta una tendencia a la significación de la diferencia entre alto y bajo (sig. 0,126).

La prueba estadística de Kruskal Wallis no ha encontrado diferencias significativas entre grupos en los valores de la variable TAS (sig. 0,975).



La prueba estadística de Kruskal Wallis encuentra diferencias significativas entre grupos en los valores de la variable TAD (sig. 0,008). Los valores de TAD en el grupo bajo grado de esteatosis son significativamente más bajos que en los grupos de alto y moderado grado de esteatosis.

La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable HbA1c entre grupos de la variable CAP (sig. 0,091). El ANOVA no indica diferencias significativas de la variable CT entre grupos de la variable CAP (sig. 0,192). La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable TG entre grupos de la variable CAP (sig. 0,865). La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable HDLc entre grupos de la variable CAP (sig. 0,274). El ANOVA no indica diferencias significativas de la variable LDLc entre grupos de la variable CAP (sig. 0,904). La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable GOT entre grupos de la variable CAP (sig. 0,685). La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable GPT entre grupos de la variable CAP (sig. 0,639). La prueba estadística de Kruskal Wallis no indica diferencias significativas de la variable GGT entre grupos de la variable CAP (sig. 0,273).

También se realizó un análisis bivariado de la variable Fibroscan con el resto de FRCV;

Utilizamos las mismas pruebas estadísticas para analizar las relaciones que hemos utilizado para la variable CAP. En este caso solo las variables TAS, TAD y HbA1c presentaron una distribución distinta a la normal.

	Estadístico	Sig.
<b>PESO</b>	0,170	,200*
<b>IMC</b>	0,185	,200*
<b>PC</b>	0,217	,200*
<b>TAS</b>	0,272	<b>0,035</b>
<b>TAD</b>	0,265	<b>0,046</b>
<b>HBA1C</b>	0,292	<b>0,015</b>
<b>CT</b>	0,159	,200*
<b>TG</b>	0,251	0,075
<b>HDLC</b>	0,210	,200*
<b>LDLC</b>	0,132	,200*
<b>GOT</b>	0,178	,200*
<b>GPT</b>	0,186	,200*
<b>GGT</b>	0,254	0,067

Se observó que la variable peso va aumentando al aumentar la categoría de Fibroscan hasta la categoría F3. El ANOVA indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,021). La prueba de Bonferroni indica diferencias significativas entre los grupos F1 y F3.

Se observó que la variable IMC va aumentando al aumentar la categoría de Fibroscan hasta la categoría F3. El ANOVA indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,05). La prueba de Bonferroni indica diferencias significativas entre los grupos F1 y F3.

En cuanto a TAS, TAD, Hb1aC, CT, triglicéridos, HDLc, y LDLc, los diferentes análisis de ANOVA y Kruskal Wallis no indican diferencias significativas entre grupos.

En cambio, con GOT, GPT y GGT, el ANOVA indica;

- GOT; El ANOVA indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,006). Los grupos que presentan diferencias significativas son F1 con F3 (sig. 0,055) y F1 con F4 (sig. 0,038).
- GPT; El ANOVA indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,004). Los grupos que presentan diferencias significativas son F2 con F3 (sig. 0,014) y F2 con F4 (sig. 0,027).
- GGT; El ANOVA no indica diferencias significativas entre grupos (sig. 0,248).

## DISCUSIÓN

Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían características habituales de los pacientes con EGHNA en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, HTA, DLP o DM2, pero destaca una edad media en torno a 55 años, lo que indica una muestra de pacientes muy jóvenes, y un porcentaje nada desdeñable de estos pacientes que a pesar de tener una edad media más baja de lo esperado, presentan un elevado riesgo cardiovascular medido con el índice SCORE (> 25%). Llama la atención el porcentaje mayor de prevalencia de EGHNA en mujeres respecto a hombres incluidos en el estudio a pesar de que es de sobra conocido que los varones suelen presentar mayor número de FRCV, aunque, según el estudio de Barba et al., la prevalencia es mayor también en mujeres.(54). Sin embargo, otro estudio prospectivo demostró una OR de 4 para las mujeres (IC del 95 %: 2,36-6,08) y de 11,20 para los hombres (IC del 95 %: 4,85-25,87) de desarrollar esteatosis en aquellos pacientes con síndrome metabólico. (55)

La mayoría de los pacientes tenían obesidad de grado moderado, con un IMC medio de 36,5 y un PC medio en torno a 118. La DLP fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente presente en un elevado número de pacientes, y prácticamente el 50% de los pacientes incluidos en la muestra estaban diagnosticados de DM2, lo cual es acorde con la etiopatogenia de la EGHNA y la mayor parte de la bibliografía consultada. (12)(47)(13)

Como se ha descrito en el apartado resultados, destaca la elevada diferencia en cuanto al peso, IMC y PC de los pacientes derivados desde la consulta de cirugía en comparación con los pacientes derivados desde las otras consultas, probablemente debido a que se trata de una consulta específica de pacientes en lista de espera para cirugía bariátrica; de hecho, remarcar de nuevo que en 2013 la enfermedad hepática en etapa terminal relacionada con EGHNA fue la segunda causa más frecuente para el trasplante de hígado en los Estados Unidos, sobre todo entre los pacientes obesos que se encuentran en lista de espera para cirugía bariátrica, según la bibliografía consultada(10)(11) .

En cuanto al perfil lipídico destacar una dislipemia aterógena con triglicéridos mas elevados y HDL mas bajo, aunque en menor medida de lo descrito en la bibliografía con unos niveles en general aceptables de colesterol total y LDLc.(56)

En cuanto al análisis de los índices y escalas indirectos utilizados en el estudio, en primer lugar el índice SCORE (57) fue  $\geq 5$  en un 25,2% de toda la muestra de pacientes (n=119), un porcentaje importante dentro de la muestra estudiada, por lo que resulta imperativo, por tanto, buscar y tratar el riesgo de enfermedad cardiovascular ya que la mayoría de los pacientes con EGHNA morirán por enfermedades de riesgo cardiovascular y no por las complicaciones directas de la enfermedad hepática (38% versus 8%), según bibliografía consultada.(37)(58) Los pacientes derivados desde consultas de Endocrino y Digestivo mostraron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que los pacientes provenientes de consultas de cirugía, probablemente por la edad media menor de estos últimos.

Si tenemos en cuenta el NAFLD SCORE, se ha realizado una comparación con los datos de este estudio y los de DATASET SEARCH de Google®. Dataset Search es un motor de búsqueda que ha indexado 25 millones de conjuntos de datos -'datasets'-, (especialmente datos oficiales de los gobiernos y entidades públicas, estudios de mercado y datos científicos), y el formato más habitual en que se suelen presentar estos conjuntos de datos son en tablas. Comparando los resultados del DataSet sobre NAFLD con los de este estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, con lo cual podemos concluir que el este puntaje de autoevaluación indirecto puede ser útil para evitar métodos diagnósticos más invasivos. Se requieren más estudios para evaluar la utilidad y la viabilidad de las puntuaciones en diversos entornos y en diferentes muestras poblacionales.(59)

Para dar respuesta a los objetivos planteados en el estudio, el principal trata de valorar si existe asociación estadísticamente significativa entre parámetros clínicos-analíticos y morfológicos en la EGHNA y su relación con el riesgo cardiovascular en la muestra de pacientes, destacando la edad por encima de 65, la HTA, y el sexo masculino, como los factores con clara relación o asociación estadísticamente significativa, como muchos de los estudios mencionados en este estudio.(17)(22)(58). La DM2 y la DLP parecen aumentar el

riesgo pero sin encontrarse una asociación significativa, por lo que sería interesante un mayor tamaño muestral. De hecho, en nuestro estudio, utilizando la ecuación de regresión logística obtenida en el programa SPSS, un caso de un varón, >65 años, con esteatosis hepática, DM2, HTA y DLP, muestra un riesgo cardiovascular de 99,27% (SCORE > 0 = a 5). La EGHNA se relaciona estrechamente con la enfermedad cardiovascular, sobre todo con el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida. No obstante, estos datos hay que interpretarlos con cierta cautela, ya que existe una gran heterogeneidad en los artículos publicados, por 3 motivos fundamentales: a) el diagnóstico de EGHNA se basa en la mayoría de los estudios en los hallazgos ecográficos (aun a pesar de que su seguridad diagnóstica es muy limitada ya que se trata de una técnica dependiente del explorador y solo permite la detección de esteatosis cuando esta es superior al 33% en la biopsia hepática), asociado o no a la alteración en los valores de las transaminasas, parámetro de seguridad diagnóstica también limitado; b) los criterios diagnósticos de aterosclerosis subclínica también son muy variables, lo que hace que haya que asumir en los diferentes análisis que los resultados patológicos de las distintas pruebas sean equivalentes, y c) no disponemos de estudios con suficiente potencia estadística que permitan confirmar si esta asociación entre EGHNA y episodios cardiovasculares se podría trasladar a la tasa de mortalidad. Esta asociación otorga una nueva dimensión a la práctica clínica diaria. La detección de un sujeto con EGHNA debería alertarnos sobre la existencia de un mayor riesgo cardiovascular y ser más agresivos en la búsqueda de la prevención primaria. El manejo correcto de la enfermedad por depósito de grasa no alcohólico, con la principal intervención que sería la pérdida de peso y con la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas, permitirá modificar la historia natural de la enfermedad tanto hepática como aterosclerótica.(60)

En cuanto a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática según valores analíticos o antropométricos, se ha realizado una comparación de medias entre los diferentes parámetros medidos atendiendo a la interpretación del índice NAFLD y CAP mediante el estadístico t-STUDENT, de manera que, con los puntos de corte establecidos en la literatura, y como ya hemos mencionado, NO existe una relación estadísticamente significativa al realizar una regresión logística binomial entre NAFLD y los demás parámetros. Serían necesario, como ya hemos dicho, más estudios para encontrar, si existen, dichos puntos. Sin embargo, si se aplica una regresión lineal, los valores que presentan una

asociación estadísticamente significativa con un nivel de significación del 95% son la edad media a partir de 57,8 años, un IMC por encima de 37 y un perímetro de cintura por encima de 121,5. El resto de valores estudiados (colesterol total, LDLc, GOT....) por los que encima de un valor estándar planteado en este proyecto podríamos considerar monitorizar a los pacientes de forma más estrecha en cuanto a su función hepática respecta, no presentan una p significativa ( $p < 0,05$ ), aunque sería necesario un estudio con un mayor tamaño muestral para poder valorar esta cuestión. Además establecer dichos puntos de corte y ajustar el modelo, requiere análisis estadísticos muchos más complejos. Es difícil diseñar estudios que evalúen adecuadamente los valores a partir de los cuales los pacientes puedan tener más riesgo de desarrollar fibrosis hepática, puesto que son mucho los factores individuales y temporales que intervienen, sin embargo, se ha observado que un IMC elevado y un perímetro de cintura  $> 100$  podrían tener gran impacto en el riesgo (61). Las intervenciones sobre educación y autocuidado son más efectivas al aplicarlas en pacientes de mayor riesgo como aquellos con ingresos económicos inferiores, menor nivel educacional o mayor riesgo cardiovascular.(62) No se han publicado muchos trabajos sobre valores a partir de los cuales podamos considerar mayor riesgo de desarrollar fibrosis.

Por ultimo, en cuanto al objetivo de analizar la correspondencia del porcentaje de pacientes con fibrosis hepática avanzada según marcadores indirectos (serológicos, índices, escalas), y directos (elastografía hepática), se ha intentado evaluar el rendimiento de los modelos matemáticos utilizados en el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con EGHNA para determinar cuándo el paciente debe ser derivado a un hepatólogo o realizar una prueba mas especifica. El modelo NAFLD Fibrosis Score en nuestro estudio parece tener un alto valor predictivo negativo en pacientes con fibrosis hepática grave lo que permite excluir el diagnóstico de enfermedad hepática grave, y lo que concuerda con la bibliografía consultada.(63). Actualmente, el Gold Standard para el diagnóstico y estimación más exacta del grado de severidad de la enfermedad por hígado graso es la biopsia hepática. Sin embargo, esta prueba es invasiva, de alto coste económico, presenta errores de muestreo y puede tener complicaciones. Por ello, la incorporación de scores indirectos en los sistemas sanitarios permitirá evitar exploraciones agresivas e identificará pacientes con esteatosis "benigna" o con probable buena evolución que podrán ser derivados a Atención Primaria, mientras que aquellos con esteatohepatitis o esteatosis severa serán remitidos a consultas

de endocrinología, gastroenterología o cardiología, para seguimiento estrecho y abordaje terapéutico especializado. Todo ello permitirá un mejor aprovechamiento de los recursos sanitarios y, más importante aún, permitirá ofrecer una mejor atención sanitaria a la población.(12). De esta manera, el índice NAFLD, aunque no ha mostrado con nuestro tamaño muestral y el número de Fibroscan® realizados una asociación estadísticamente significativa entre valores de alto riesgo y presencia de fibrosis hepática, si que posee un alto valor predictivo negativo lo que hace de esta prueba un buen sistema de cribado inicial para decidir a que pacientes se le realiza o no un estudio más exhaustivo con elastografía y/o biopsia, según proceda.(64)

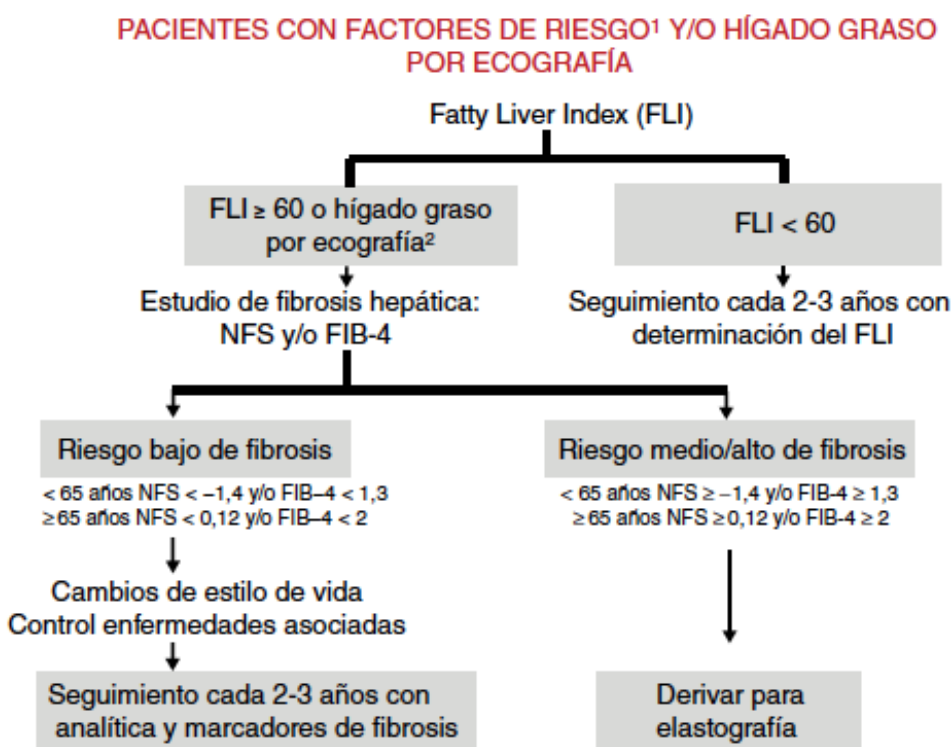
Destacar que al utilizar el índice NAFLD, las variables peso elevado, IMC  $>30$ , perímetro de cintura ( $> 88$  en mujeres y  $> 102$  en hombres) e HTA (TAS  $> 140$ ), son las que presentan una asociación estadísticamente significativa con resultados compatibles con moderado y alto riesgo de fibrosis, por lo que en pacientes con esteatosis y estas condiciones asociadas, es importante prestar atención a la evolución de su patología.

En cuanto al Fibroscan®, se observó que la variable peso va aumentando al aumentar la categoría de Fibroscan hasta la categoría F3, con diferencias significativas entre grupos. Se observó que la variable IMC va aumentando al aumentar la categoría de Fibroscan hasta la categoría F3, con diferencias significativas entre grupos. Además, en nuestro estudio, las alteraciones de GOT y GPT presentan asociación significativa con presencia de fibrosis en el Fibroscan®, como en algún otro estudio revisado.(65)

Si tenemos en cuenta el índice FLI, los resultados del estudio muestran una alta concordancia con la presencia de grasa en el hígado medido por el índice CAP, pero baja concordancia con la presencia de fibrosis establecida; es decir, es mas sensible pero menos especifico, lo que concuerda con la propuesta de Caballería et al y Gomez de la Cuesta et al. La propuesta del algoritmo de evaluación y seguimiento en pacientes con EHGNA en el ámbito de Atención Primaria se resume en la figura a continuación. Tal como se muestra en la figura, el primer paso es determinar si un paciente presenta EHGNA estimando la presencia de esteatosis mediante el uso del FLI y/o la ecografía. Como se propone en el algoritmo, el cribado de esteatosis va dirigido a pacientes con factores de riesgo para EHGNA (en nuestro estudio los FRCV con asociación estadísticamente significativa son la HTA, la edad  $> 65$  y el sexo

masculino) y puede realizarse simplemente con el FLI. En caso de disponer de una ecografía con esteatosis, ya sería indicación para continuar con el algoritmo y buscar datos de fibrosis.(1)(64)

*L. Caballeria et al. / Med Clin (Barc). 2019;153(4):169–177*



En este estudio se han tenido en cuenta los tratamientos utilizados en los pacientes diagnosticados de DM2. Es importante reseñar la relación tan estrecha entre EGHNA y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por una parte, la prevalencia de EGHNA es del 20-25% en la población general dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada, y del 50 al 75 % en diabéticos. Por otro lado, la prevalencia de DM2 entre los pacientes con EGHNA oscila entre el 30 y el 80 %, claramente superior a la de la población general. Un metaanálisis publicado en 2011 que incluyó un total de 15 estudios prospectivos con diagnóstico enzimático, ecográfico o histológico, encontró al comparar el quintil superior con el inferior una odds ratio (OR) de DM2 incidente de 1,95 (intervalo de confianza [IC] del 95 %:1,63-2,33) para GOT y de 2,71 (IC del 95 %: 2,30-3,20) para GGT con el diagnóstico ecográfico o histológico tras ajustar por múltiples factores de riesgo. Por ello parece que,



cronológicamente, los depósitos de grasa en el hígado preceden al desarrollo de la DM2, aunque no se conoce claramente el mecanismo. Por otro lado, los pacientes con DM2 y EGHNA tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que no tienen EGHNA. Por tanto cada vez son más las evidencias de la relación entre EGHNA y la resistencia a la insulina, y cada vez se están realizando más ensayos clínicos con medidas dietéticas y con fármacos sensibilizadores a la insulina. Un metaanálisis sobre el tratamiento de EGHNA agrupó ocho ensayos clínicos; de ellos, cuatro con histología. Se concluyó que una pérdida de peso del 5 % disminuye el riesgo de esteatosis, pero sin cambios en la fibrosis. El ejercicio físico solo mejoró la esteatosis en la resonancia magnética, pero en el único estudio con biopsia no mejoró la histología. Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que comparaban pioglitazonas con placebo y que incluía a casi 350 pacientes concluyó que estos fármacos disminuyen la esteatosis con una OR de 3,39 (IC del 95 %: 2,19-5,25) y la inflamación con una OR de 2,58 (IC del 95 %: 1,68- 3,97), pero no la fibrosis (OR: 1,57 [IC del 95 %: 0,98-2,51]). Solo uno de estos estudios incluía a pacientes con DM2 o intolerancia a la insulina. (55)(66)(67)(68).

Finalmente, remarcar que en nuestro estudio, el peso y un IMC elevado son muy significativos en cuanto a su relación con la patología de estos pacientes, tanto esteatosis como factores de riesgo cardiovascular. En el estudio, un 78,15% de los pacientes presentaron un IMC  $\geq 30$ . Esto nos proporciona una visión más exacta de la importancia de la pérdida de peso ya que con pérdidas en torno al 10%, vamos a conseguir una mejora del riesgo de enfermedad cardiovascular, así como de la esteatosis hepática. En los casos que no se consiga el objetivo de la pérdida ponderal adecuada, utilizar fármacos como Liraglutide o Naltrexona/Bupropion podría ser una buena opción, aunque es necesario finalizar los ensayos clínicos en marcha para pautarlos con seguridad. En los casos de diabetes con obesidad asociada sería de primera elección los análogos del GLP1, y en los casos que no presenten obesidad, en ausencia de contraindicaciones, serían de elección los iSGLT2 o la Ploglitazona. Es muy importante estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con esteatosis. Como hemos visto en nuestro estudio, aproximadamente un 26% de los pacientes tienen un riesgo cardiovascular alto o muy alto, de ahí la necesidad del abordaje multifactorial e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular. (69)

En cuanto a limitaciones de este trabajo cabe señalar que debido al estado de alarma declarado y no disponer de todos los valores requeridos en el estudio (Fibroscan®, valores de perímetro de cintura...), estos resultados no son extrapolables a una población mayor por no disponer de una gran cantidad de valores válidos, pero considero que los resultados son muy interesantes y podrían realizarse más estudios con un mayor tamaño muestral para seguir investigando esta condición y su relación con el riesgo cardiovascular en diferentes muestras poblaciones, y de esta manera poder desarrollar posibles algoritmos de seguimiento, diagnóstico y tratamiento. En el momento actual se están realizando algunos ensayos clínicos sobre tratamientos, tanto de intervención en cambio de estilos de vida como con fármacos, pero raramente se han efectuado biopsias antes y después del tratamiento; además, los estudios que existen son en su mayoría de pequeño tamaño y de corta duración y muchos de los ensayos no están realizados específicamente en pacientes diabéticos.

## CONCLUSIONES

1. La EGHNA es una patología claramente asociada con el síndrome metabólico y ratificada en este estudio, y por tanto asociada con un mayor riesgo cardiovascular.
2. La evaluación, seguimiento y tratamiento de la EHGNA supone un reto para nuestro sistema sanitario debido al aumento exponencial de la incidencia de la enfermedad, y al aumento del riesgo cardiovascular y comorbilidades asociadas a esta condición.
3. La EHGNA engloba un abanico de estadios con pronósticos claramente diferentes, hecho que obliga a detectar de manera preferente a aquellos pacientes con fibrosis significativa, que son los que tiene mayor riesgo de progresión y un peor pronóstico, sobre todo en cuanto a FRCV.
4. Los índices no invasivos de esteatosis son más sensibles (índice FLI) y los de fibrosis son más específicos (NAFLD) cuando se comparan con Fibroscan®.
5. El índice FLI parece ser un buen marcador para el screening inicial de esteatosis y el índice NAFLD, por su alto valor predictivo negativo, sería adecuado para valorar si es necesario realizar pruebas más invasivas al detectar la ausencia de fibrosis de forma no invasiva y precisa.
6. EGHNA es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática en el mundo, y la primera causa de mortalidad en los pacientes con EHGNA es la enfermedad cardiovascular, por lo que en la evaluación de los pacientes con EHGNA hay que integrar acciones dirigidas al diagnóstico, prevención y tratamiento de dichos factores de riesgo cardiovascular mediante una atención multidisciplinar de los mismos

## Bibliografía

1. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169–77.
2. Brea A, Pinto X, Ascaso J et. al. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. (I). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Clin e Investig en Arter*. 2017;29(3):141–8.
3. Lindor KD, Sanyal AJ, Boyer TD, Terault N. Zakim and Boyer' s Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2018. 1052 p.
4. Gambarin-Gelwan M et al: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:496–501.
5. Corey KE et al: Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology. *Dig Dis Sci*. 2015;60:2523–2528.
6. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
7. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2008;100(9):565–78.
8. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease , a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. 2019;1–5. Available from: <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>
9. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;13(9):849–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1649981>
10. García C. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Jarpoy Editores, editor. España; 2012. 815–824 p.
11. Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8364–76.
12. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Io Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328–49.
13. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–55.
14. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I, et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43(2):283–9.
15. von Roenn N. Spotlight on Impactful Research: Increased Risk of Mortality by

- Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systemic Review and Meta-Analysis. *Clin Liver Dis.* 2018;12(2):35–8.
16. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1965–6.
  17. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67(5):1726–36.
  18. Labenz C, Prochaska JH, Huber Y, Nagel M, Straub BK, Wild P, et al. Cardiovascular Risk Categories in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Role of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Hepatol Commun.* 2019;3(11):1472–81.
  19. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-Alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138–53.
  20. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372–82.
  21. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
  22. Moolla A, Motohashi K, Marjot T, Shard A, Ainsworth M, Gray A, et al. A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(4):337–46.
  23. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia.* 2020;63(2):253–60.
  24. Primer Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2019; Available from: <http://www.aaeeh.org.ar/images/CONSENSOSYGUIAS/Guia-de-HGNA-de-la-AAEEH-2019-08-03-19.pdf>
  25. Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(7):2108–17.
  26. Domínguez M, Colmenero J, Bataller R. Treatment of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(9):627–32.
  27. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846–54.
  28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–25.
  29. Pacientes DE. Información sobre sus resultados de FibroScan®. :5–8.
  30. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan AWH, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1862–71.

31. Bartres C, Lens S. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2013;105(4):235–235.
32. Wong VWS, Chalasani N. Not routine screening, but vigilance for chronic liver disease in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(6):1211–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.032>
33. World Gastroenterology Organisation. Guía de la Organización mundial de Gastroenterología Enfermedad del Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. 2012.
34. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(S4):81–7.
35. Abenavoli L, Di Renzo L, Boccuto L, Alwardat N, Gratteri S, De Lorenzo A. Health benefits of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;12(9):873–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1503947>
36. John R.Giudicessi, BA.Michael J.Ackerman. 2013. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
37. EASL. Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *J Hepatol.* 2016;65(2):386–98.
38. Pennisi G, Celsa C, Spatola F, Dallio M, Federico A, Petta S. Pharmacological therapy of non-alcoholic fatty liver disease: What drugs are available now and future perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22).
39. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4835–45.
40. Markus Schürks, instructor of medicine, Robert J Glynn, associate professor of medicine and biostatistics, [...], and Tobias Kurth director of research. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c5702.
41. E. Boettcher\*, G. Csako‡, F. Pucino§, R. Wesley¶ and RL. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):66–75.
42. Musso G1, Cassader M2, Paschetta E1 GR. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–40.
43. Singh S1, 2, Khera R3, Allen AM1, Murad MH4 LR. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015;62(5):1417–32.
44. Mohammad ShafiKuchay, 1Sonal Krishan, 2Sunil Kumar Mishra, 1Khalid Jamal Farooqui, 1Manish Kumar Singh, 3Jasjeet Singh Wasir, 1Beena Bansal, 1Parjeet Kaur, 1Ganesh Jevalikar, 1Harmendeep Kaur Gill, 1Narendra Singh Choudhary 4andAmbrish Mitha. Effect of Empaglif lozin on LiverFat in Patients With Type 2Diabetes and Nonalcoholic FattyLiver Disease: A RandomizedControlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018;41(8):1801–8.
45. Neuschwander-Tetri BA1, Loomba R2, Sanyal AJ3, Lavine JE4, Van Natta ML5, Abdelmalek MF6, Chalasani N7, Dasarathy S8, Diehl AM6, Hameed B9, Kowdley

- KV10, McCullough A11, Terrault N9, Clark JM5, Tonascia J5, Brunt EM12, Kleiner DE13 DENCNRN. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–65.
46. V. Ratziu, S.A. Harrison, S. Francque et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150:1147.
  47. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A et al. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arter*. 2017;29(2):86–91.
  48. Care D, Suppl SS. Introduction : Standards of Medical Care in Diabetes d 2019. 2019;42(January):2018–9.
  49. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140–9.
  50. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2019;36(4):199–212.
  51. Beltran Romero L. Ecografía en esteatosis hepática. Madrid; 2014.
  52. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:1–7.
  53. NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score.
  54. to Barba Evia JR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab*. 2008;55(4):216–32.
  55. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722–8.
  56. Millán J, Botet J.P PX. Dislipemia aterogénica: una llamada de atención sobre su papel residual. *Clínica e Investig en Ateroscler*. 2010;22:162–6.
  57. Nutrición S española de E y. Riesgo Cardiovascular por SCORE [Internet]. Available from:  
<https://www.seen.es/herramientasClinicas/calculadoras/calculadoraRiegoSCOR E.aspx>
  58. Anstee Q MA. Riesgo cardiovascular en pacientes con hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;
  59. Yong-ho; Bang, Heejung; Park, Young Min; Cheol Bae, Ji; Lee, Byung-Wan; Seok Kang E et al. Non-Laboratory-Based Self-Assessment Screening Score for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Development, Validation and Comparison with Other Scores. Dataset. *PLOS ONE*. 2016;
  60. Ampuero J, Romero-Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(8):585–93.
  61. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al.



- Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;54(1):37–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>
62. Jackevicius CA, Page RL, Buckley LF, Jennings DL, Nappi JM. SA. Key Articles and Guidelines in the Management of Heart Failure Update. *J Pharm Pr.* 2019;32(1):77–92.
  63. Nones RB, Ivantes CP, Pedroso MLA. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):276–81.
  64. Gómez-de-la-Cuesta S, Aller-de-la-Fuente R, Tafur-Sánchez C, Izaola O, García-Sánchez C, Mora N, et al. Analytical, anthropometric and dietary factors associated with the development of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(5):292–7.
  65. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC Form Médica Contin en Atención Primaria* [Internet]. 2017;24(7):378–89. Available from: <https://www.fmc.es/es-esteatosis-hepatica-diagnostico-seguimiento-articulo-S1134207217300877>
  66. Musso G, Gambino R, Cassader M PG. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med.* 2011;43:617–49.
  67. Byrne C TG. Ectopic fat, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. Implications for cardiovascular disease. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1155–61.
  68. Buil Cosiales P. ¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2? In: *Guía de actualización de diabetes.* 2015.
  69. Dougherty JA, Guirguis E TK. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother.* 2020;[published online ahead of print, 2020 Jun 22].



## ANEXO 1

### NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score ☆

Estimates amount of scarring in the liver based on several laboratory tests.

When to Use ▼	Pearls/Pitfalls ▼	Why Use ▼
Age	<input type="text"/>	years
BMI	Norm: 20 - 25	kg/m <sup>2</sup>
Impaired fasting glucose/diabetes	<div>No 0</div> <div>Yes +1</div>	
<a href="#">AST</a>	Norm: 1 - 40	U/L
<a href="#">ALT</a>	Norm: 1 - 35	U/L
Platelet count	Norm: 150 - 350	× 10 <sup>9</sup> /L ⇌
Albumin	Norm: 35 - 55	g/L ⇌

### FORMULA

NAFLD Score =  $-1.675 + (0.037 \times \text{age [years]}) + (0.094 \times \text{BMI [kg/m}^2\text{]}) + (1.13 \times \text{IFG/diabetes [yes = 1, no = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT ratio}) - (0.013 \times \text{platelet count [} \times 10^9/\text{L]}) - (0.66 \times \text{albumin [g/dl]})$

### FACTS & FIGURES

NAFLD Score	Correlated Fibrosis Severity
< -1.455	F0-F2
-1.455 – 0.675	Indeterminant score
> 0.675	F3-F4

#### Fibrosis Severity Scale

- F0 = no fibrosis
- F1 = mild fibrosis
- F2 = moderate fibrosis
- F3 = severe fibrosis
- F4 = cirrhosis

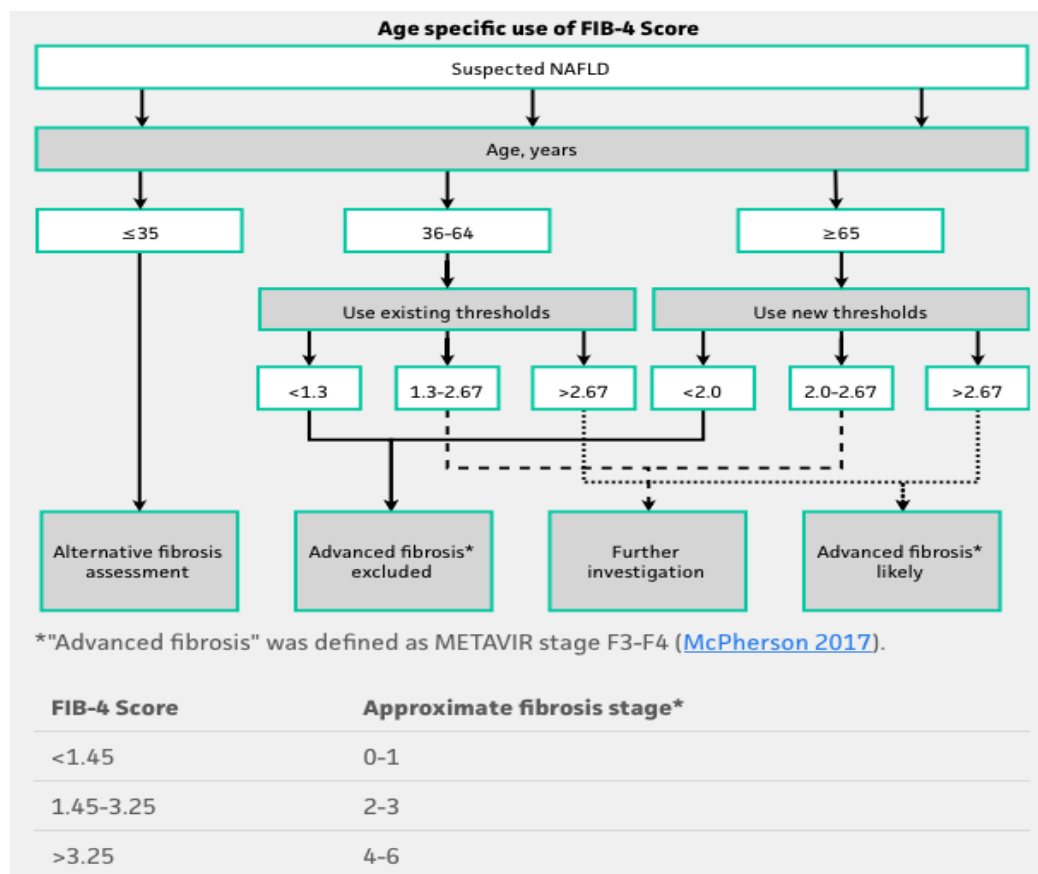
## ANEXO 2

## Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis ☆

Noninvasive estimate of liver scarring in HCV and HBV patients, to assess need for biopsy.

When to Use ▼	Pearls/Pitfalls ▼	Why Use ▼
---------------	-------------------	-----------

<b>Age</b> Use with caution in patients <35 or >65 years old, as the score has been shown to be less reliable in these patients	<input type="text"/> years
<b>AST</b> Aspartate aminotransferase	Norm: 1 - 40 U/L
<b>Platelet count</b>	Norm: 150 - 350 × 10 <sup>9</sup> /L ↔
<b>ALT</b> Alanine aminotransferase	Norm: 1 - 35 U/L



## ANEXO 3.1

El pasado 30 de enero de 2020, mediante correo electrónico, **D<sup>a</sup> Anxela Crestelo Vieitez**, Médico Residente de 2º año de Medicina Interna en el hospital Royo Villanova, presentó una solicitud de acceso a historias clínicas para la realización del Trabajo Fin de Máster (TFM) del de INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA, que será dirigido por D<sup>a</sup> Orosia Bandrés Nivelá, jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del hospital Royo Villanova y por D<sup>a</sup> Sonia Mostacero Tapia, Facultativa Especialista de Área de Aparato Digestivo en el mismo hospital.

Con fecha 10 de febrero siguiente, se emite un INFORME en el que se recomienda a la investigadora que modifique la redacción del mismo e incluya un documento de consentimiento informado, de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

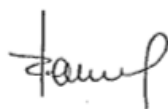
El siguiente día 11 de febrero, se recibe la el proyecto modificado y el documento de información y consentimiento informado para los pacientes.

A la vista de lo anterior, por el Coordinador de Protección de Datos del Sector Zaragoza I, **SE INFORMA FAVORABLEMENTE** la solicitud de acceso a las historias clínicas de los pacientes que se incluyan en el proyecto, acceso que podrá realizarse a partir del momento en que el CEICA evalúe positivamente el mismo.

Este informe se traslada a la Dirección del Centro para la autorización efectiva del acceso a la documentación clínica por la interesada y demás miembros del equipo investigador.

Zaragoza, 13 de febrero de 2020

EL COORDINADOR DE PROTECCIÓN DE DATOS  
DEL SECTOR ZARAGOZA I



Fernando Ramos D'Angelo


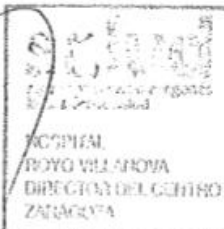
## ANEXO 3.2

**D. Miguel Zazo Romojaro, Director del Hospital Royo Villanova,**

**QUE** a la vista del **INFORME FAVORABLE** del Coordinador de Protección de Datos del Sector Zaragoza I, de fecha 13 de febrero de 2020, **SE AUTORIZA EL ACCESO A LAS HISTORIAS CLÍNICAS** de los pacientes incluidos en el Trabajo Fin de Máster (TFM) del de INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA, que realizará **D<sup>a</sup> Anxela Crestelo Vieitez**, bajo la dirección de D<sup>o</sup> Orosia Bandrés Nivelá y D<sup>a</sup> Sonia Mostacero Tapia.

La autorización será efectiva a partir del momento en el que el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) lo haya evaluado positivamente.

Zaragoza, 13 de febrero de 2020

## ANEXO 4



### **Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI20/061

4 de marzo de 2020

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

**1º.** Que del  
Trabajo:

**Título: Enfermedad hepática grasa no alcohólica y su relación con mayor riesgo cardiovascular; un indicador al alza.**

**Alumna: Anxela Cresteilo Vieitez**  
**Directoras: Orosia Bandrés Nivela, Sonia Mostacero Tapia**

**Versión protocolo: v3, 02/03/2020**  
**Versión documento de información y consentimiento: v2, 02/03/2020**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2020.03.09  
13:17:50 +01'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)