



Índices de fibrosis y su aplicación en el tratamiento del hígado graso no alcohólico

Fibrosis indices, their application in the management of non-alcoholic fatty liver disease

Ignacio Morales Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2016-2088>

Liliyisel Gil Guirado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8142-3088>

Yohana Coronado Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0001-7866-784X>

¹Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: ignaciom@infomed.sld.cu

Recibido: 4/10/2021

Aprobado: 13/12/2021

Señor Editor:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación de grasa en más del 5 % de los hepatocitos.



Se presenta en individuos sin consumo significativo de alcohol, ni medicamentos hepatotóxicos, u otras causas conocidas de esteatosis secundaria.

La EHGNA se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo (25 % de la población mundial). Esta empieza a ser considerada un problema de salud, tanto por su frecuencia como por su potencial gravedad. Su espectro clínico y patológico puede evolucionar de la esteatosis simple a la esteatohepatitis (EHNA) con sus diferentes grados de fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC).

La EHGNA se considera el componente hepático del síndrome metabólico (SMet), y su prevalencia se ha incrementado a la par de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipidemia y el propio SMet. La presencia de SMet asociado a EHGNA es un fuerte factor predictor de EHNA y de aumento del riesgo de progresión a la fibrosis.

De acuerdo a un análisis publicado por Singh,⁽¹⁾ enfocado en estimar la tasa de progresión de fibrosis en pacientes con EHGNA y EHNA, mostró que el 36,1 % de los pacientes con EHGNA tenían fibrosis progresiva. También expresó que la tasa de progresión de fibrosis anual en los pacientes con EHGNA con un estadio basal F0 es de 0,07 estadios, y se encontró una progresión promedio de un estadio en aproximadamente 14,3 años. Por otra parte, se observó que aproximadamente el 20 % del subgrupo que desarrolla fibrosis tendrán fibrosis rápida, que puede progresar de fibrosis 0 a fibrosis avanzada en un promedio de 5,9 años.

La EHGNA se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad no solo de causa hepática, sino también de origen cardiovascular, neoplásica y de complicaciones de la diabetes. Esto se debe a la creciente epidemia mundial de obesidad y diabetes; se espera que en breve la EHGNA se convierta en la principal causa de CHC y la primera indicación de trasplante hepático.^(2,3)

Los pacientes portadores de esta enfermedad suelen estar asintomáticos y pueden evolucionar de forma silente a la fibrosis. La biopsia hepática es el estándar más utilizado para determinar sus diferentes grados; sin embargo, al ser un



procedimiento invasivo con riesgo de sagrado, daño visceral e incluso la muerte, este no puede emplearse como estudio de tamizaje ni de seguimiento habitualmente. Por otra parte, el tamaño de la muestra y la representatividad de todo el parénquima hepático es pobre al tener en cuenta que la EHNA/ fibrosis se distribuye de forma difusa, unido a la variabilidad interobservador durante el informe de la biopsia. Por otro lado, las técnicas de imagen como el ultrasonido (US), la tomografía y la resonancia magnética son poco sensibles para el diagnóstico de inflamación como de fibrosis, ya que al aumentar la fibrosis, disminuye la esteatosis lo que hace más difícil el diagnóstico.⁽⁴⁾

En la actualidad, se buscan biomarcadores séricos de fibrosis hepática que permitan diagnosticar el estadio de fibrosis hepática sin necesidad de recurrir a la biopsia. El biomarcador ideal debería de reunir las siguientes características:

- Ser altamente sensible y específico para identificar los diferentes estadios de fibrosis.
- Dar resultados reproducibles, ser seguro, barato y disponible.
- Ser aplicable a la monitorización de la evolución natural de la enfermedad o de la evolución con el tratamiento.
- No ser susceptible de dar falsos positivos en pacientes con otras enfermedades ni tampoco falsos negativos.

Los biomarcadores han sido clasificados en directos e indirectos. Los directos están relacionados con las modificaciones del recambio de la matriz extracelular (MEC) que ocurren en la fibrogénesis o que están involucrados en el propio mecanismo fibrogénico. Algunos de ellos son fragmentos de los componentes de la MEC producidos por las células hepáticas estrelladas, que son las principales responsables de la fibrosis hepática, durante el proceso del remodelado de la MEC. Otros son enzimas relacionadas con el proceso de síntesis-degradación de la MEC o mediadores del proceso fibrogénico. Los biomarcadores directos más conocidos



incluyen: péptido amino terminal del procolágeno tipo III, ácido hialurónico, metaloproteasas de matriz extracelular, inhibidores tisulares de metaloproteasas de la matriz extracelular, factor de crecimiento transformante β 1, fragmento de degradación del colágeno tipo III, y fragmento C-terminal de la cadena α del fibrinógeno, entre otros. Los marcadores indirectos incluyen: moléculas liberadas en sangre debido a la inflamación y al daño hepático, y moléculas sintetizadas o metabolizadas por el hígado cuya síntesis se ve también alterada debido a la afectación hepática, como por ejemplo: las transaminasas, el recuento de plaquetas, la albumina, entre otros.

Los índices son fórmulas matemáticas cuyas variables pueden ser biomarcadores, directos o habitualmente indirectos y también parámetros como: el índice de masa corporal (IMC), la edad o el sexo, entre otros. El uso de forma combinada de los distintos biomarcadores permite predecir tanto la esteatosis como la fibrosis con mayor precisión que si se usaran de forma aislada. Por ejemplo, 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 significativa, y el 30 % de pacientes con fibrosis avanzada tienen transaminasas normales).⁽²⁾

Se han diseñado numerosos índices, patentados y no patentados, con el fin de alcanzar una eficacia diagnóstica mayor que la de los biomarcadores por separado para la fibrosis: NAFLD *fibrosis score* (NFS), *FibroTest*, APRI, FIB-4, BAAT, BARD score, ELF, *Fibro Meter for NAFLD*, *Hepascore* y *Hepamet fibrosis score* (HFS), recientemente validado con 0,85 de AUROC (*Area Under the Receiver Operating Characteristic*) pero aún no validado en Latinoamérica. Algunos tienen fórmulas que requieren costo para su cálculo y otros emplean elementos no disponibles en el medio cubano.⁽⁵⁾ Los índices más ajustables a las condiciones cubanas son: el NAFLD *fibrosis score* (NFS), FIB-4 y APRI. Estos incluyen biomarcadores indirectos, son de fácil aplicación, económicos, y usan los resultados convencionales del



laboratorio, a diferencia de los marcadores directos.⁽⁶⁾ En el caso del NFS y el Fib-4, estos son los que mayor rendimiento han demostrado con un AUROC de 0,84.

Índice	Variables	Cálculo	Valores
NAFLD fibrosis score (NFS)	Edad, hiperglicemia, IMC, conteo de plaquetas, albúmina y proporción AST/ALT	https://nafldscore.com http://gihep.com/calculators/hepatology/nafld-fibrosis-score/	Alto riesgo (índice de NFS >0,676) Riesgo intermedio (índice de NFS -1,455 a 0,676) Bajo riesgo (índice de NFS <-1,455)
APRI	AST, plaquetas	www.hepatitis.c.uw.edu/page/clinical_calculator/apri	Alto riesgo (índice de APRI >1) Bajo riesgo (índice de APRI ≤1)
FIB-4	Edad, AST, ALT plaquetas	www.hepatitis.c.ux.edu/page/clinical_calculator/fib-4 http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/	Alto riesgo (>2,67) Riesgo intermedio (1,30-2,67) Bajo riesgo (<1,30)

Su uso es infrecuente, tanto en la atención primaria como en la especializada, lo cual puede tener varios motivos:

- El desconocimiento.
- El cálculo interfiere con la dinámica de las consultas.
- La falta de percepción de su empleo como vía económica de diagnóstico y progresión de esta enfermedad, la cual no solo está relacionada con el daño hepático, sino también con las afecciones cardiovasculares y oncológicas.

Existen diferentes métodos basados en el uso de imágenes para el diagnóstico de fibrosis: la elastografía de transición (VCTE) (por *FibroScan*), la elastografía por resonancia magnética (MRE), el impulso de fuerza por resonancia acústica (AFRI) y la imagen por onda de corte supersónica (SSI). La mayoría de estos son inexistentes en los niveles de atención primario y secundario en Cuba, donde solo se cuenta con el *FibroScan* en los centros terciarios. Por tanto, la detección de sospecha de fibrosis mediante los índices puede optimizar su uso, lo que es otro elemento a tener en cuenta como un paso intermedio antes de una posible biopsia.⁽⁷⁾

La evaluación de pacientes con sospecha de EHGNA para establecer la ausencia o la presencia de fibrosis debe comenzar en la atención primaria.

El consenso mexicano aplica algunas de las técnicas de imagen elastográficas y los índices en la población riesgo (diabetes, obesidad, Smet); si ambas valoraciones son negativas, el paciente se somete a vigilancia y se repiten los estudios a los 1-2 años. Si en ambos se detectan fibrosis avanzada, se recomienda iniciar tratamiento. En caso de estudios discordantes o valores intermedios, se considera realizar una biopsia o vigilancia, previa discusión con el paciente.⁽³⁾

La Sociedad Catalana de Digestología aplica el FLI (marcador indirecto que indica la presencia de esteatosis hepática sin necesidad de ultrasonido), o el US para el diagnóstico de EHGNA. En caso de ser positivo, se realizan los índices de fibrosis (NFS y FIB-4), y se ajustan los resultados con respecto a la edad.

Riesgo bajo de fibrosis: < 65 años NFS < -1,4 y FIB-4 < 1,3

≥ 65 años NFS < 0,12 y FIB-4 < 2

Riesgo medio/alto de fibrosis: < 65 años NFS ≥ -1,4 y FIB-4 ≥ 1,3

≥ 65 años NFS ≥ 0,12 y FIB-4 ≥ 2

Al paciente bajo riesgo se le orientan realizar cambios en el estilo de vida, control de las enfermedades asociadas, además de seguimiento cada 2-3 años con analítica y marcadores de fibrosis. El riesgo medio y alto se deriva para elastografía.⁽²⁾



La guía práctica de la asociación americana de estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) también propone el uso de Fib-4 y NFS junto a la VCTE y MRE en la detección de fibrosis en los pacientes con EHGNA.⁽⁸⁾ Se hace alusión en esta guía al estudio de Imajo,⁽⁹⁾ donde se demuestra la superioridad de estos índices con respecto a los otros anteriormente mencionados, además de ser tan buenos como la MRE en la predicción de fibrosis avanzada.

La sociedad latinoamericana para el estudio del hígado (ALEH) en su reciente guía propone también el uso de estos índices, y los enmarca como bajo riesgo ($\text{Fib-4} < 1,3$ y $\text{NFS} < 1,455$) e intermedio y alto riesgo ($\text{Fib-4} \geq 1,3$ o $\text{NFS} \geq 1,455$). Se indica que para el bajo riesgo los pacientes deben tener los dos índices alterados, y serían estos a los que se les da seguimiento por consulta. En el riesgo intermedio o alto, con uno de los dos en este parámetro, se sugiere la remisión a VCTE donde los resultados de < 8 Kpa (kilopascal) se consideran como bajo riesgo, se continúa el seguimiento por consulta, y los valores > 8 Kpa se consideran como alto riesgo. Entonces se sugiere la realización de otro método de imagen (SSI o MRE) de acuerdo a la disponibilidad, o realizar una biopsia.⁽¹⁰⁾

En Cuba existen pocos estudios de incidencia y prevalencia de la EHGNA, por lo que no se tiene conocimiento de la magnitud del problema. Esta enfermedad es de progresión silenciosa y no se justifica la biopsia para su estudio rutinario. El movimiento enzimático no se corresponde con el grado de fibrosis en muchos casos. El sistema de salud cubano no cuenta en la atención primaria ni secundaria de medios imagenológicos capaces de detectar la progresión de la fibrosis, por lo que es necesario optimizar el uso de estos *FibroScan* localizados en los niveles terciarios. Se cuenta con las bondades de la tecnología para acceder fácilmente al cálculo de estos índices *on line* o mediante aplicaciones, incluso se propone que puede brindarse como valor agregado de los resultados de laboratorio.

Después de una revisión de la literatura actual, se propone que el uso de índices de fibrosis basados en biomarcadores indirectos (NFS, Fib-4 y APRI), tanto en los



niveles primarios o secundarios, pueden ser una herramienta factible para el seguimiento de la EHGNA en el contexto cubano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop J, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol [internet]* 2015. [citado 15 mar 2021];13(4);[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208976/>
2. Caballería LL, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et all. 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) [internet]*. 2019. [citado 15 mar 2021];153(4); [aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://dugi-doc.udg.edu/bitstream/handle/10256/18161/RecomendacionesDeteccionByNcNd.pdf?sequence=1>
3. Bernal R, Castro G, Malé R, Carmona R, González MZ, García I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Méx [internet]*. 2019. [citado 15 mar 2021];84(1);[aprox. 30 p.]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301794>
4. Long MT, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. The Association between Non-Invasive Hepatic Fibrosis Markers and Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *PLoS ONE [internet]*. 2016. [citado 15 mar 2021];11(6);[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157517>



5. Andrés MJ, Lou J, Escanero J, Serrano T, Puente J. Biomarcadores,índices y algoritmos para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Rev Laborator Clin [internet]. 2015 [citado 8 oct 2017];8(4):[aprox.8 p.]. Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en;/ibc-146404>

6. Ochoa C, Calambás F. Hígado graso no alcohólico en consulta de gastroenterología. Report Med Cir [internet]. 2017 [citado 8 oct 2017];26(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/56>

7. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. Hepatology [internet]. 2018 [citado 8 oct 2017];68(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.29721>

8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology [internet]. 2018 [citado 8 de oct 2017];67(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29367>

9. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. Gastroenterol [internet]. 2016 [citado 8 de ct 2017];150(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515017345>



10. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares da Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos Fernandez M. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol [internet]. 2017 [citado 8 de oct 2020];19(6):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031970/>

Conflictos de intereses

Los autores plantean que no tienen conflictos de interés.

