



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Estudio de la esteatosis hepática,
estimada mediante CAP (control attenuation parameter)
en personas con factores de riesgo metabólico
atendidas en atención primaria. Estudio poblacional**

María Rosario Hernández Ibáñez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA,
ESTIMADA MEDIANTE CAP (CONTROL
ATTENUATION PARAMETER) EN PERSONAS
CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO
ATENDIDAS EN ATENCIÓN PRIMARIA.**

ESTUDIO POBLACIONAL.

María Rosario Hernández Ibáñez



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Tesis Doctoral

“Estudio de la esteatosis hepática, estimada mediante CAP (control attenuation parameter) en personas con factores de riesgo metabólico atendidas en atención primaria. Estudio poblacional”.

Tesis doctoral presentada por
María Rosario Hernández Ibáñez

Directora de tesis: Núria Fabrellas i Padrés

Barcelona, diciembre de 2020



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

A mi familia... que siempre está a mi lado.

AGRADECIMIENTOS.

Esta tesis es el resultado de un deseo aplazado en varias ocasiones. Me gustaría agradecer a todas las personas que finalmente me han ayudado a hacerlo posible en el momento presente.

Para comenzar, a Núria Fabrellas, amiga y mi directora de tesis, que me ofreció la posibilidad de iniciar este proyecto y confió en mí desde el inicio. Por creer en mí más que yo misma. Ha sido mi referencia, mentora y guía, una mano a la que agarrarme en estos meses de incertidumbre. Gracias por la paciencia y la motivación. Sin su constante estímulo, seguimiento, insistencia y ayuda en la elaboración final y en la corrección, esta tesis no hubiese visto la luz.

A Pere Ginés, un hombre sabio. Siempre dispuesto a enseñar, mente brillante y estudioso incansable. Gracias por no perder la ilusión en este proyecto y por hacerme creer en él.

Mi admiración y respeto para ambos, maravillosos profesionales, siempre cercanos, un ejemplo a seguir y con una capacidad de trabajo envidiable.

A Isabel Graupera por su ayuda y dedicación en el análisis de este trabajo y su colaboración en resolver mis dudas siempre con una sonrisa.

Al grupo de estudio del Hígado Graso del Hospital Clínic por su ayuda y acompañamiento en este proyecto.

A Pilar Ramos, enfermera que con sus conocimientos me iluminó en el funcionamiento del Fibroscan.

A mis compañeros del CAP-La Marina que desde el primer momento me apoyaron y ayudaron en la captación de pacientes.

Por supuesto, a los pacientes del CAP-La Marina que aceptaron participar y que, sin su aprobación, este proyecto no habría sido posible.

A mis compañeros del Grupo de Estudio del Hígado Graso de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria (CAMFiC) por compartir conmigo el interés y la ilusión por el estudio y la difusión del conocimiento.

A Alicia y Paca, por su amistad sincera y su constante estímulo para la finalización de este proyecto. Amigas que nunca han dudado de mis posibilidades. Gracias por cuidarme y estar ahí en todo momento.

Y por supuesto a mi familia. A mi madre por enseñarme los valores de la constancia, el trabajo y el esfuerzo en silencio. Por inculcarme unos principios de vida honestos y leales que me han acompañado siempre. Gracias por tantos sacrificios. Sin ella, no estaría yo aquí. Siempre estás presente en todo lo que hago. Nunca te has ido del todo...

A mis hermanos, por su amor y apoyo incondicional. Por acompañarme en silencio durante todos estos años. Se que siempre estaréis ahí.

Y, por último, a mis hijos: Sara y Daniel, las personas más importantes de mi vida. Sara, gracias por tu ayuda y paciencia al compartir conmigo tus conocimientos de informática. Y a los dos, gracias por vuestro amor y cariño, por los abrazos, los besos y los ánimos constantes en todo el proceso de esta tesis. Por ver la vida con ilusión y alegría cada día y contagiarme de ella.

ÍNDICE

RESUMEN / SUMMARY.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD.....	19
1.2 ENFERMEDADES CRÓNICAS.....	21
1.3 ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO.....	23
1.4 ENFERMEDAD POR HÍGADO CRASO NO ALCOHÓLICO	25
2. HIPÓTESIS	39
3. OBJETIVOS.....	43
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	45
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....	45
4. METODOLOGIA	47
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	49
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO:	49
4.2.1 Criterios de inclusión:	49
4.2.2 Criterios de exclusión:	50
4.3 VARIABLES.....	50
4.3.1 La variable principal:.....	50
4.3.2 Variable secundaria:	50
4.3.3 Otras variables:	50
4.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA	51
4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO	52

4.6	ELASTOGRAFIA TRANSITORIA, CAP Y RIGIDEZ HEPÁTICA	55
4.7	ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	57
5.	RESULTADOS.....	59
5.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	63
5.2	PREVALENCIA DE ESTEATOSIS.....	66
5.3	FACTORES ASOCIADOS CON VALORES DE CAP EN EL GRUPO DE ESTUDIO	68
5.4	MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA	78
5.5	RIGIDEZ HEPÁTICA Y RELACIÓN CON EL CAP I EL FLI.....	81
6.	DISCUSIÓN	87
6.1	FORTALEZAS DEL ESTUDIO:.....	92
6.2	LIMITACIONES DEL ESTUDIO:	93
7.	CONCLUSIONES.....	95
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	99
9.	PUBLICACIONES.....	115
10.	ANEXOS	157

RESUMEN / SUMMARY

“Diagnosticar es dar nombre al sufrimiento del paciente”

Juan Gérvas (medico de familia, 1948)

RESUMEN

Introducción

La atención primaria de salud es el escenario ideal para la identificación precoz de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). La EHGNA es una enfermedad potencialmente progresiva que puede conducir a la cirrosis y cáncer de hígado, pero con frecuencia no se reconoce y los sujetos en riesgo de sufrirla, no suelen ser evaluado. El parámetro de atenuación controlada (CAP) es un método fiable para cuantificar de forma no invasiva la presencia de grasa en el hígado. Tiene la ventaja de que también realiza de forma simultánea la medición de la rigidez hepática (LS), que nos da una estimación de la presencia de fibrosis hepática significativa. Actualmente no hay información sobre el CAP en sujetos con factores de riesgo metabólico y que son atendidos en Atención Primaria de Salud.

Objetivo

Estudiar la prevalencia de esteatosis hepática, estimada por CAP, en sujetos de la comunidad que presentan factores de riesgo metabólico y correlacionar los hallazgos con las características clínicas, bioquímicos y LS.

Metodología

Estudio poblacional de 215 sujetos con factores de riesgo metabólico sin enfermedad hepática conocida, identificados al azar desde un centro de atención primaria. También se estudió un grupo control de 80 sujetos apareados por edad y sexo sin factores de riesgo metabólico. El CAP y LS fueron evaluados usando Fibroscan.

Resultados

Los sujetos con factores de riesgo tenían valores de CAP más altos que los del grupo control (268 ± 64 frente a 243 ± 49 dB / m, $p < 0,001$). La prevalencia de esteatosis severa ($CAP > 280$ dB / m) en sujetos con factores riesgo fue del 43%. En el análisis multivariante, el índice de hígado graso (FLI) y el HOMA fueron factores predictivos independientes de esteatosis severa. Hubo una correlación directa entre los valores del CAP y los valores de FLI ($r = 0.52$, $p < 0.001$). La

prevalencia de LS fue del 12,6% en el grupo de riesgo vs 0% en el grupo control ($p < 0.001$). El aumento de LS ocurrió predominantemente en sujetos con valores altos del CAP.

Conclusiones

Una alta proporción de sujetos con factores de riesgo metabólico visitados en atención primaria tienen valores de esteatosis severa. El FLI podría usarse como un sustituto del CAP. El aumento de LS se encontró en una proporción significativa de sujetos con factores de riesgo, pero no en los sujetos del grupo control.

SUMMARY

Background

Primary care is the ideal setting for early identification of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is a potentially progressive disease that may lead to cirrhosis and liver cancer but is frequently underrecognized because subjects at risk are often not evaluated. Controlled attenuation parameter (CAP) is a reliable method for non-invasive quantification of liver fat. It has the advantage of simultaneous measurement of liver stiffness (LS), an estimate of liver fibrosis. There is no information on CAP in subjects with risk factors from primary care.

Aim

To investigate the prevalence of hepatic steatosis, as estimated by CAP, in subjects from the community with metabolic risk factors and correlate findings with clinical and biochemical characteristics and LS.

Patients and methods

Population-based study of 215 subjects with metabolic risk factors without known liver disease identified randomly from a primary care center. A control group of 80 subjects matched by age and sex without metabolic risk factors was also studied. CAP and LS were assessed using Fibroscan.

Results

Subjects with risk factors had CAP values higher than those of control group (268 ± 64 vs 243 ± 49 dB/m, $p < 0.001$). Prevalence of severe steatosis (CAP > 280 dB/m) in subjects with risk factors was 43%. In multivariate analysis, fatty liver index (FLI) and HOMA were independent predictive factors of severe steatosis. There was a direct correlation between CAP and FLI values ($r = 0.52$, $p < 0.001$). Interestingly, prevalence of increased LS was 12.6% in the risk group vs 0% in the control group ($p < 0.001$). Increased LS occurred predominantly in subjects with high CAP values.

Conclusions

A high proportion of subjects with metabolic risk factors seen in primary care have severe steatosis. FLI could be used as a surrogate of CAP. Increased LS was found in a significant proportion of subjects with risk factors but not in control subjects.

1. INTRODUCCIÓN

“Si puedes curar, cura...

Si no puedes curar, alivia...

Si no puedes aliviar, consuela...”

Imhotep (medico egipcio 2690 a.c.-2610 a.c.)

1.1 ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

En nuestro país, la Atención Primaria de Salud es el nivel básico e inicial de la atención sanitaria. La Atención Primaria de Salud (APS) tuvo un punto de inflexión importante con la celebración de la Conferencia Internacional de Atención Primaria de Salud que se reunió en Alma-Ata, capital de Kazajistán, en septiembre de 1978 y en la que participaron 134 países y 67 organizaciones (1). En esta conferencia se expresó la necesidad de realizar una acción urgente por parte de todos los gobiernos, de los profesionales sanitarios y los agentes implicados en el desarrollo, y de toda la comunidad mundial, para proteger y promover la salud para todas las personas del mundo. Con esta idea se estableció un acuerdo que se conoce como la Declaración de Alma Ata. En dicha declaración se establecieron diez puntos clave. En estos 10 puntos, se reconoce la APS como un derecho humano fundamental y como el primer nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el sistema sanitario. La gran desigualdad en salud entre la población mundial, el derecho de las personas a participar en la planificación de la salud y en la autorresponsabilidad y la obligación de los gobiernos en el cuidado de la salud formulando políticas, estrategias y planificaciones son reconocidas como elementos clave. La conferencia exhorta a todas las entidades y gobiernos a establecer y desarrollar una APS de conformidad con el espíritu y letra de dicha declaración (1). En estos diez puntos, se reconoce el papel esencial de la APS en la aproximación a los problemas de salud de las personas y de las poblaciones y como base para poder alcanzar un mejor nivel de salud tanto individual como poblacional. La conclusión de dicha Conferencia fue “Salud para todos en el año 2000” (1). Alma Ata fue clave para el desarrollo de políticas de salud en muchos países, entre ellos y, de manera muy especial, en España ya que a raíz de dicha declaración se generó un concepto de salud nuevo que conllevó importantes cambios, tanto en los sistemas sanitarios como en las reivindicaciones sociales sobre temas de salud. Estos cambios mejoraron de forma global la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad. Algunos autores consideran que la declaración de Alma Ata continúa vigente actualmente, ya que ninguno de sus diez puntos puede considerarse cumplido al 100% (2–4). Al ser puntos no vinculantes algunos de ellos han quedado como simples enunciados o recomendaciones de

hacia dónde debería encaminarse la actuación de los gobiernos y los sistemas sanitarios. Por este motivo, la salud sigue siendo absolutamente desigual entre países ricos y pobres e incluso, entre personas de un mismo país. La APS se ha implantado de manera eficaz y eficiente solo en algunos países; por lo tanto, es evidente que el objetivo mundial de la conferencia de Alma Ata de “salud para todos en el año 2000” no se ha logrado (3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Atención Primaria de Salud (APS) *“como la asistencia sanitaria esencial accesible a todos los individuos y familias de la comunidad a través de medios aceptables para ellos, con su plena participación y a un costo asequible para la comunidad y el país. La APS es el núcleo del sistema de salud del país y forma parte integral del desarrollo socioeconómico general de la comunidad. La atención primaria de salud se orienta hacia los principales problemas sanitarios de la comunidad y presta los correspondientes servicios preventivos, curativos, de rehabilitación y de fomento de la salud y su objetivo principal es curar la enfermedad e impedir su aparición, lo que favorece que aumente el nivel de salud (5).* La APS es el primer contacto de la persona con el sistema sanitario y dispensa una atención longitudinal y exhaustiva, garantizando la globalidad y la continuidad asistencial a lo largo de toda la vida del paciente, al mismo tiempo actúa como gestor y coordinador de casos y regulador de los flujos asistenciales. (6,7) Tradicionalmente, los profesionales de la salud se han dedicado a pasar consulta y atender domicilios agudos y se han olvidado de la educación sanitaria, siendo ésta una herramienta básica en la atención a la comunidad. Los consejos de salud son una parte fundamental de la asistencia en la APS, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad tienen un papel importante al igual que el seguimiento de los problemas crónicos.

1.2 ENFERMEDADES CRÓNICAS

La atención a las personas con problemas crónicos de salud es fundamental en la APS ya que la cronicidad habitualmente se da en personas mayores, frágiles y frecuentemente dependientes. Estas personas suelen tener dificultad para desplazarse y el ámbito de la Atención Primaria es el más accesible y próximo a su domicilio, además conocen a los profesionales sanitarios que se encargan del control y tratamiento de sus patologías y comorbilidades (7–9).

En los últimos años, se ha producido un interés creciente en el ámbito de la sanidad en relación a las enfermedades crónicas (10–13) debido al aumento de su prevalencia y las dificultades observadas en su control. La cronicidad es un problema complejo que necesita un cambio en el comportamiento de los pacientes, en la actitud de los sanitarios y en la organización del sistema sanitario (10). Las enfermedades crónicas, a diferencia de las enfermedades agudas, que habitualmente tienen una única causa y evolucionan a la curación, suelen tener varias etiologías, no suelen ser transmisibles, frecuentemente son invalidantes y con frecuencia, los estilos de vida juegan un papel importante tanto en la prevención de la enfermedad como en su control (11–13).

Los cambios demográficos y epidemiológicos que se han producido en nuestra sociedad en los últimos años, sobre todo el envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida y las mejoras en la atención sanitaria, han permitido que patologías prevalentes como la insuficiencia cardiaca, se hayan convertido en enfermedades crónicas. En este momento, las enfermedades crónicas son una causa muy importante de utilización de recursos sanitarios tanto en el ámbito de la atención primaria como en el hospitalario y representan una causa muy frecuente de muerte en la población adulta (14). Actualmente, alrededor del 42% de la población española padece al menos un proceso crónico, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el dolor de columna lumbar y columna cervical. Este porcentaje aumenta al 70% entre los mayores de 65 años, con una media de cuatro enfermedades crónicas por persona (15). El 80% de las consultas de Atención Primaria, el 60% de los ingresos hospitalarios y el 85% de los pacientes ingresados en Medicina Interna se deben a enfermedades crónicas (16). La evolución del perfil de los enfermos crónicos a medida que aumenta la esperanza de vida de la población

cambia; ya que, las personas han pasado de padecer solo una enfermedad, a situaciones como las actuales, en que confluyen varias enfermedades crónicas en una misma persona. Por todos estos motivos, se ha generado un creciente interés tanto de las autoridades sanitarias como de los profesionales de la salud para reducir el impacto de las enfermedades crónicas sobre la supervivencia, sobre la calidad de vida de los pacientes y en la sobreutilización de recursos (16,17). La respuesta a la cronicidad debe realizarse con un enfoque longitudinal, integral y accesible, armonizado con la coordinación de los distintos niveles asistenciales (17). En la actualidad, entre el 3% y el 4% de la población es paciente pluripatológico (17); es decir, padece varias enfermedades crónicas al mismo tiempo. Los pacientes pluripatológicos sufren descompensaciones frecuentes de sus enfermedades, lo que genera mayor dependencia y empeoramiento de los problemas sociales y emocionales. Por estos motivos se les ha etiquetado como pacientes crónicos complejos (17). La atención a los pacientes con enfermedades crónicas supone uno de los retos más importantes en el ámbito sanitario actual. La OMS ha establecido un Plan de Acción Global para la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles, que tiene como objetivo reducir un 25% la mortalidad prematura (entre 30-70 años) por dichas enfermedades en el año 2025 con el lema 25x25 (18).

En el paciente crónico, la educación es una vía importante para mejorar sus resultados de salud. Esta educación para la salud, no solo implica la simple transmisión de conocimientos, existen varios factores que deben tenerse en cuenta: voluntad, uso de teorías de aprendizaje, enfoque colaborativo, vías de aprendizaje, multiprofesionalidad (19). La Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles realizada en la sede central de la Organización de Naciones Unidas (ONU) el 19 y 20 septiembre del 2011, reconoce textualmente: “la importancia de promover el empoderamiento de los pacientes con enfermedades no transmisibles”. Sin embargo promover su empoderamiento, es más que informar sobre su condición y tratamiento; se necesita educar al paciente, su familia y allegados (20). A pesar de que se ha producido un aumento en la sensibilización de la población en cuanto a la importancia de seguir unos hábitos de vida saludables y en la implicación de los pacientes en el control de sus enfermedades (21,22), existe una elevada

proporción de obesidad debido a unos hábitos de vida no saludables (23). La obesidad es precursora de muchas enfermedades como la diabetes y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Las enfermedades crónicas pueden afectar a cualquier sistema del organismo, por ejemplo, sistema respiratorio (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), sistema circulatorio (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, enfermedad coronaria), sistema nervioso (enfermedades neurodegenerativas), sistema endocrino (diabetes, alteraciones de la glándula tiroidea), sistema osteoarticular (artrosis, artritis) y sistema digestivo (enfermedades hepáticas crónicas, enfermedades intestinales inflamatorias), entre otras. De los 57 millones de muertes que tuvieron lugar en el mundo en 2008, 36 millones, es decir el 63%, se debieron a enfermedades crónicas, especialmente enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónica (24). En contraste con el notable conocimiento, la existencia de Guías de Práctica Clínica y protocolos de actuación consensuados que existen en Atención Primaria de Salud para la identificación y/o control de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión arterial, dislipemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por poner algunos ejemplos, el conocimiento sobre las enfermedades crónicas del hígado es limitado y por otro lado las guías clínicas recientes no son suficientemente conocidas o seguidas (25).

1.3 ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO

Las enfermedades crónicas del hígado se caracterizan por la existencia de un proceso de inflamación crónico que da lugar al desarrollo de fibrosis en el hígado (26,27). Este proceso puede ser debido a distintas causas, en especial: consumo exagerado de alcohol, depósito de grasa en el hígado no relacionado con el alcohol (conocido como esteatosis hepática no alcohólica) o infección crónica por los virus de la hepatitis B o C. La fibrosis progresiva por depósito de colágena es fundamental para el desarrollo de la cirrosis. La cirrosis no es reversible puesto que la fibrosis adquiere unas características especiales que hace que no sea fácilmente degradable. No obstante, en las fases previas a la cirrosis, la fibrosis puede revertir siempre que se elimine el factor responsable de la inflamación del hígado (alcohol, grasa, o virus de las hepatitis) La cirrosis, es una

patología irreversible y muchos pacientes fallecen por complicaciones de la enfermedad o por el cáncer ya que la cirrosis es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de hígado (26–28). En el momento actual, la curación de la cirrosis sólo puede conseguirse con un trasplante hepático (28,29). La cirrosis tiene tres características importantes: 1/ para desarrollarse, requiere de un período de tiempo muy prolongado, en general de al menos 20-30 años; 2/ durante su desarrollo los pacientes no presentan síntomas; y 3/ la fase previa a la cirrosis o el desarrollo de cirrosis no puede identificarse de forma fiable mediante análisis de laboratorio. Por estos motivos, las enfermedades crónicas del hígado permanecen muchos años sin ser diagnosticadas hasta que los pacientes presentan complicaciones o desarrollan un carcinoma hepatocelular (28,29) (Figura 1).

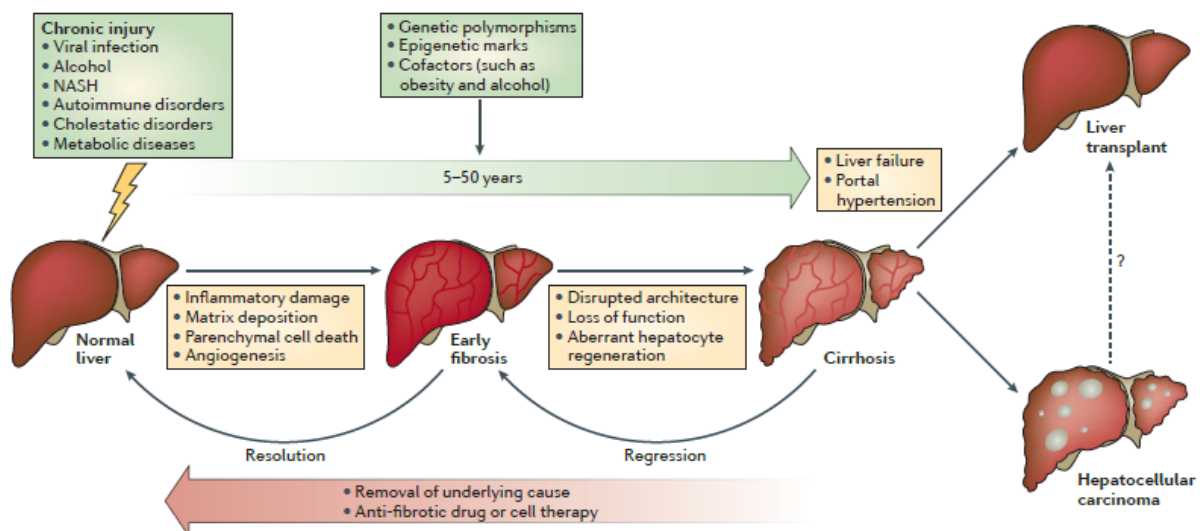


Figura 1: Historia natural de la enfermedad crónica del hígado (30)

Por tanto, la identificación de las enfermedades crónicas del hígado en fase temprana es crucial para evitar su progresión e intentar revertir el daño hepático inflamatorio y la fibrosis. Estudios epidemiológicos recientes realizados a nivel mundial indican que las enfermedades hepáticas crónicas, en especial la cirrosis hepática, se hallan entre las 10 primeras causas de muerte en las personas adultas en todo el mundo (14,31). Además, la cirrosis es la séptima causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (DALYs, disability-adjusted life years), justo por detrás de la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades vasculares (31).

1.4 ENFERMEDAD POR HÍGADO CRASO NO ALCOHÓLICO

La EHGNA se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo occidental, tanto por su frecuencia como por su potencial gravedad. Por este motivo, empieza a ser considerada como un problema de salud de primera magnitud (32). La EHGNA se define por la presencia de esteatosis hepática de causa metabólica y se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en forma de grandes vacuolas de grasa. Esta enfermedad se da en personas sin un consumo tóxico de alcohol (≤ 3 unidades de bebida estándar [UBE] al día en hombres y ≤ 2 UBE al día en mujeres) y no está asociada a otras enfermedades hepáticas (32). La EHGNA incluye un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis simple, generalmente con un pronóstico benigno, pasando por la esteatohepatitis con cambios inflamatorios y un grado variable de fibrosis, hasta la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (33) (Figura 2). La EHGNA está íntimamente ligada con los diferentes componentes del síndrome metabólico, especialmente con la obesidad, la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina de manera que es considerada por muchos autores como el componente hepático del Síndrome Metabólico (33–35). Se estima que la prevalencia de la EHGNA en población adulta en nuestro medio es del 25-30% (34,35) mientras que la prevalencia estimada de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es del 2-3% (36,37). La tasa de progresión de EHGNA a cirrosis o carcinoma hepatocelular es baja. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de hígado graso en población

general y sobre todo en personas con obesidad o diabetes tipo 2, la esteatosis hepática se ha transformado en una enfermedad de primera magnitud (37).

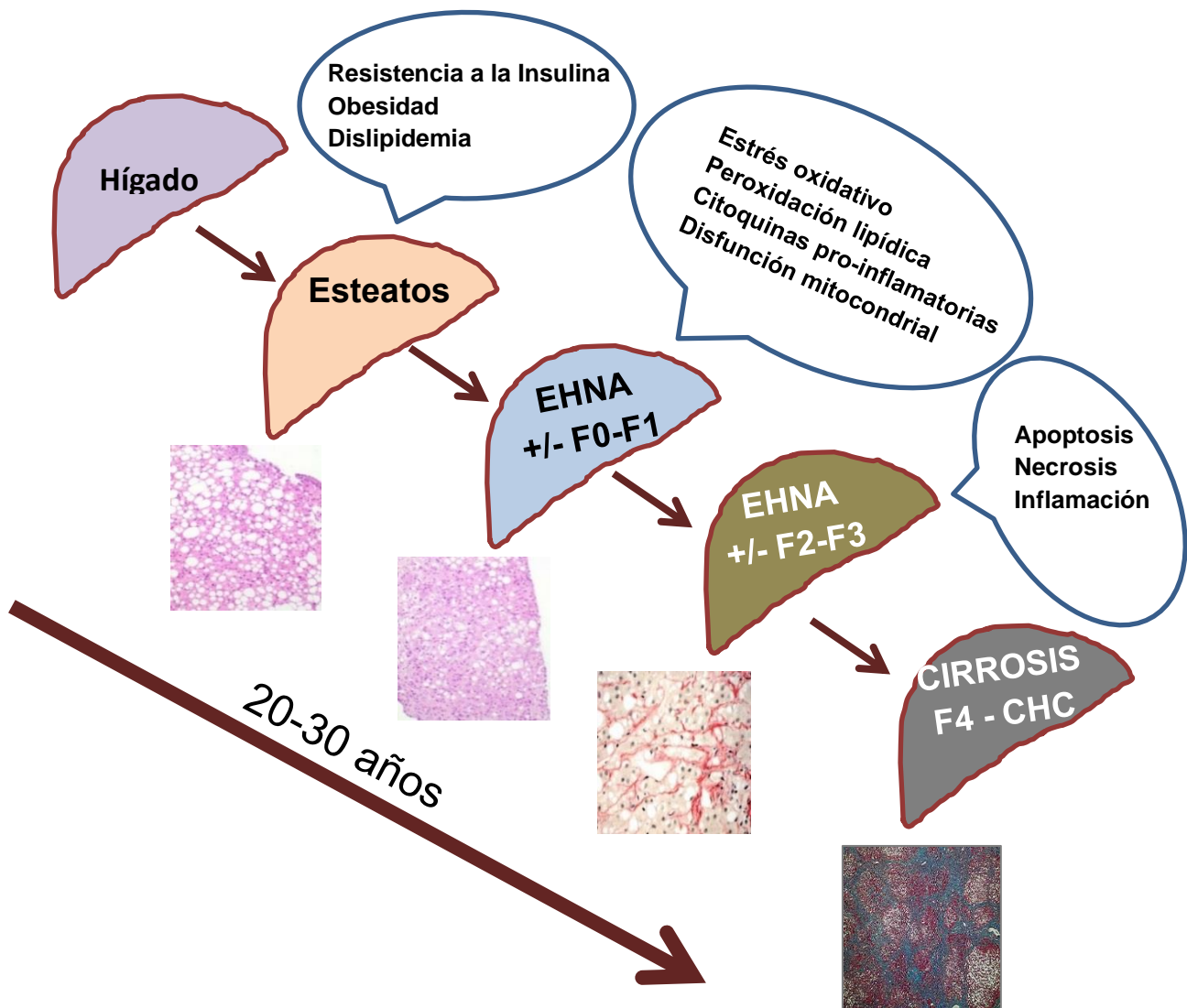


Figura 2: Fases en la progresión gráfica de la EHGNA

La prevalencia de la EHGNA aumenta significativamente en poblaciones de riesgo (personas con obesidad y/o diabéticos, llegando a ser de 60-80%) (38). La incidencia de la esteatosis hepática está aumentando en el mundo occidental paralelamente a la de obesidad y sobrepeso, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (38). Estudios poblacionales recientes de diagnóstico sistemático

estiman que la EHGNA es la principal causa de cirrosis "oculta" (es decir, no reconocida previamente) en población general. En EEUU la mortalidad por cirrosis aumenta un 3% por año (39) y se estima que la EHGNA será la primera causa de trasplante hepático en los próximos años (40-42) y datos recientes también sugieren que en el Reino Unido podría ser la primera causa de hepatocarcinoma (42,43). Finalmente, la presencia de EHGNA se asocia a un aumento de morbimortalidad no sólo de causa hepática sino también de origen cardiovascular, neoplásico y endocrinológico (44). Determinados factores se asocian a un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de tener o desarrollar EHGNA y pueden ser fundamentales para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. Estos factores son:

- Obesidad (Índice de masa corporal (IMC)>30kg/m²) especialmente la distribución abdominal (perímetro de abdominal > 102cm en hombres y >88 en mujeres).
- Diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas.
- Otros factores asociados al síndrome metabólico son: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL.
- Sobrecarga férrica dismetabólica (ferritina 500-1500 mg/L, saturación de transferrina <40-50%, hierro intrahepático<150 mmol/g).
- Determinados polimorfismos genéticos (PNPLA3-I148M, TM6SF2-E167K).
- Otros (menor nivel de asociación): Síndrome de ovario poliquístico (hiperandrogenismo funcional ovárico), diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo primario, síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo, resección pancreática-duodenal.

La Enfermedad por hígado graso no alcohólico es una esteatosis hepática diagnosticada por biopsia o por métodos no invasivos de imagen (ecografía, elastografía hepática, resonancia magnética) o serológicos (Fatty Liver Index, FLI), en ausencia de factores secundarios que puedan dar lugar a una esteatosis no metabólica o "secundaria". Las causas más frecuentes de esteatosis secundaria en adultos son: el consumo de riesgo de alcohol (> de 3 UBE al día en hombres y > de 2UBE al día en mujeres), el consumo crónico de algunos fármacos como tamoxifeno, amiodarona, metrotexato, otros, hepatitis C (genotipo 3 del VHC), enfermedad de Wilson, lipodistrofias, nutrición parenteral y privación calórica crónica grave. La presencia de factores que pueden

provocar esteatosis secundaria no excluye la coexistencia de un EHGNA ya que puede estar presente más de un factor patogénico. El término EHGNA engloba diferentes fases de la evolución de la enfermedad que se diferencian según la combinación de los diferentes grados de esteatosis, inflamación y fibrosis hepática (Figura 2).

a. Hígado graso o esteatosis simple (ES): presencia de ácidos grasos libres y triglicéridos en forma de vacuolas en el citoplasma de los hepatocitos sin fibrosis y sin inflamación o con una inflamación ausente o leve. Es la forma más prevalente.

b. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): presencia de grasa en 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.

c. Cirrosis criptogénica: el diagnóstico de cirrosis criptogénica se suele englobar dentro de esta entidad en pacientes con factores de riesgo para la EHGNA (45). Las características anatomopatológicas de EHNA (esteatosis e inflamación) tienden a desaparecer con la progresión de la enfermedad de forma que en fases avanzadas se observa una cirrosis sin rasgos típicos de hígado graso o inflamación.

La patogenia de la EHGNA es compleja y no del todo conocida. En ella intervienen numerosos factores metabólicos, genéticos, ambientales y de la microbiota intestinal (46,47). Los mecanismos por los cuales algunos pacientes desarrollan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con daño hepatocitario (balonización, cuerpos de apoptosis) e inflamación lobulillar y otras personas presentan una esteatosis simple sin inflamación, no se conocen con exactitud, pero la presencia de esteatosis es un requisito imprescindible para la existencia de EHNA (47).

El tejido adiposo visceral genera múltiples señales que alteran el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que conduce a la acumulación de grasa hepática y crea un medio proinflamatorio que desencadena lesiones celulares en el hígado y otros tejidos. La incapacidad para sofocar el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la lipotoxicidad y las vías apoptóticas, contribuyen al daño hepático y a la fibrosis progresiva (48) (Figura 3). Los pacientes con EHGNA suelen estar asintomáticos o presentan manifestaciones inespecíficas, por lo que

habitualmente no se da la importancia debida a esta enfermedad y se considera un proceso banal, lo que da lugar a un infradiagnóstico (25).

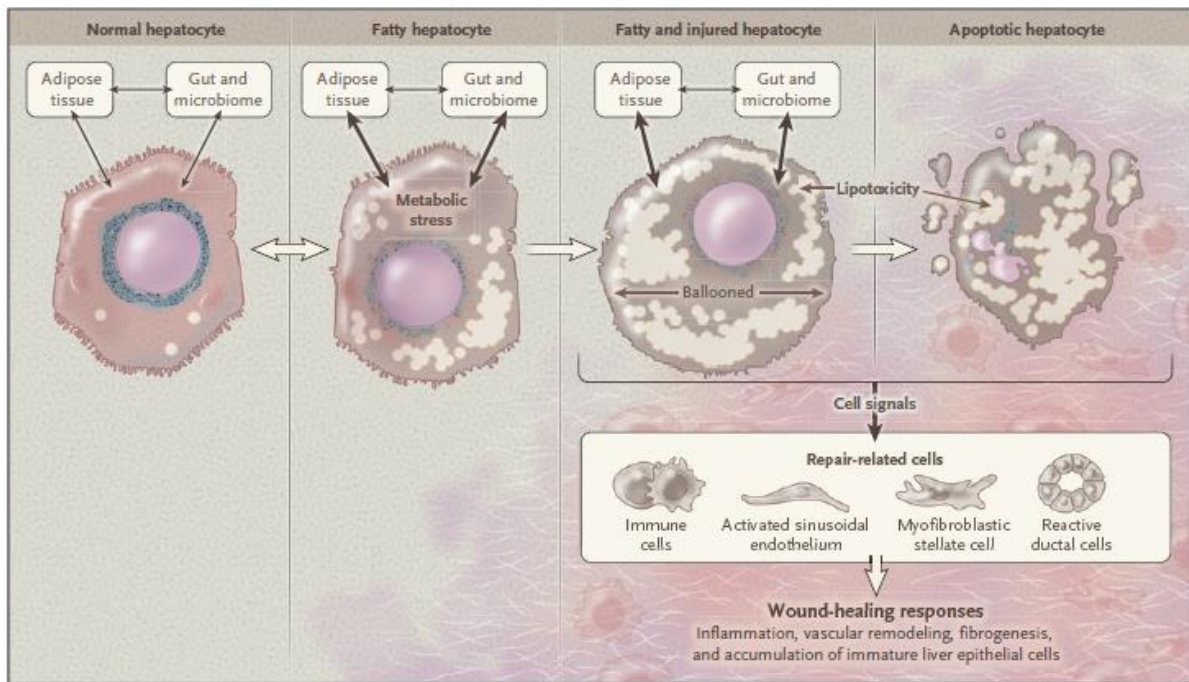


Figura 3: Fisiopatología de la enfermedad por HGNA (49)

Por otro lado, las guías clínicas recientes no son suficientemente conocidas o seguidas (45,50-52). Al tratarse de una enfermedad asintomática, la sospecha diagnóstica se establece por la detección de un aumento moderado de las transaminasas cuando se practica una analítica por cualquier motivo, incluso en el curso de un examen de salud rutinario, o bien ante la presencia de signos de esteatosis en la ecografía abdominal, cuando ésta se solicita para estudio de molestias abdominales inespecíficas. La guía europea recomienda, en todos los individuos con anomalías persistentes de las enzimas hepáticas practicar un examen de detección sistemática de la EHGNA, al ser esta la principal causa de la presencia inesperada de elevación de dichas enzimas (52). Además, la enfermedad se puede manifestar como astenia, debilidad y, ocasionalmente, los

pacientes pueden referir molestias en hipocondrio derecho. La exploración física puede ser normal o bien detectar una hepatomegalia blanda e indolora, y en los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, signos de hipertensión portal (53). En la analítica, la elevación de las transaminasas suele ser moderada (inferior a 3 veces el valor normal), siendo la alanina-aminotransferasa (ALT) superior a la aspartato-aminotransferasa (AST) (54), y pueden cursar con una colestasis discreta (55). Entre un 21% y un 40% de los pacientes presentan un aumento moderado de la ferritina y del índice de saturación de la transferrina sin que se haya demostrado un aumento paralelo de la concentración intrahepática de hierro (56). Por tanto, ante la sospecha de un paciente con EHGNA, lo primero que se debe hacer es descartar la presencia de otras hepatopatías, especialmente las secundarias a un consumo de riesgo de alcohol; hepatopatías tóxicas, por consumo de medicamentos o de productos de herboristerías; víricas, hepatopatía crónica por virus B (HBsAg) o por virus C (anti-VHC); metabólicas, tales como hemocromatosis (hierro e índice de saturación de la transferrina), enfermedad de Wilson (cupruria y ceruloplasmina) y déficit de alfa-1-antitripsina; autoinmunes (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anti-LKM, anti riñón e hígado) o colangitis biliar primaria (anticuerpos antimitocondriales). La presencia de otras alteraciones metabólicas como sobrepeso u obesidad, DM2, dislipemia e hipertensión arterial también deben ser estudiadas. Tras descartar la presencia de otras hepatopatías estaremos ante un paciente con una probable EHGNA. Un aspecto actualmente controvertido es si debería buscarse sistemáticamente la existencia de EHGNA en todos los sujetos con factores de riesgo metabólico, si bien algunas guías clínicas no lo recomiendan, teniendo en cuenta la relación coste-beneficio a largo plazo (50). Por otra parte, delante de la existencia de alteraciones analíticas, en general, se solicita una ecografía abdominal para realizar el diagnóstico de EHGNA, medida que constituye otro motivo de controversia (57). Así, ante un paciente con probable EHGNA deberíamos confirmar el diagnóstico, y ante la presencia o persistencia de alteración de las transaminasas deberíamos valorar la presencia de EHNA, si bien algunos pacientes pueden cursar con valores normales de las transaminasas, y por último debe descartarse la presencia de fibrosis hepática y su grado.

Por lo tanto, debe considerarse el diagnóstico de EHGNA en cualquier paciente con esteatosis hepática y algún factor de riesgo como obesidad y diabetes tipo

2, tenga o no elevación de transaminasas o GGT y en ausencia de otras hepatopatías y causas de esteatosis secundaria. El diagnóstico de EHGNA debe acompañarse siempre de la estadificación del grado de fibrosis (Figura 4) asociado a la enfermedad, ya que varios estudios han demostrado la correlación entre la fibrosis y la mortalidad de causa hepática a largo plazo, y con la mortalidad de cualquier causa (58,59). La presencia de fibrosis es el principal factor pronóstico en EHGNA independientemente del grado de actividad histológica (60).

ESTADIOS DE FIBROSIS

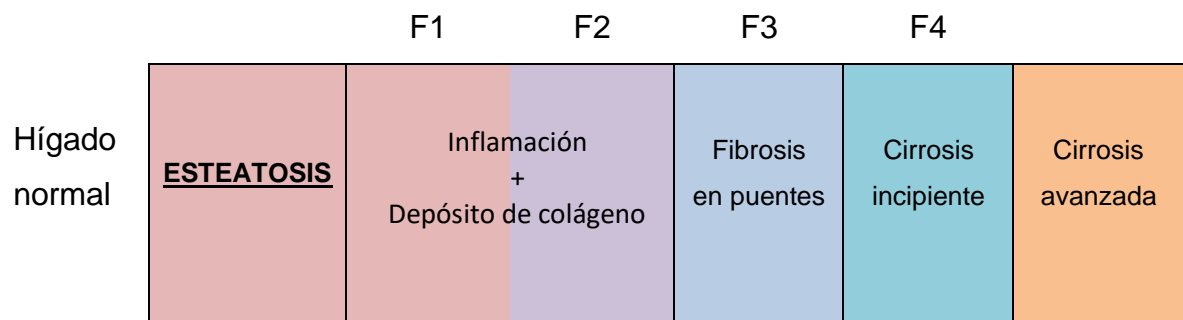


Figura 4. Grados de fibrosis

Tanto la definición como el diagnóstico de confirmación de la EHGNA son, en última instancia, histológicos y para el diagnóstico histológico de esteatosis, se requiere la presencia de grasa en más del 5% de los hepatocitos. En función de la cantidad de grasa, podemos diferenciar la esteatosis simple en diferentes estadios:

S0: grasa en menos de un 5% de los hepatocitos.

S1: presencia de grasa en más de 5% y menos del 33% de hepatocitos.

S2: presencia de grasa entre el 33% y el 66% de los hepatocitos.

S3: presencia de grasa en > del 66% de los hepatocitos.

Sin embargo, desde un punto de vista práctico, se utilizan criterios diagnósticos clínicos no invasivos que permiten simplificar el manejo del paciente con EHGNA. Los métodos no invasivos consisten en diferentes marcadores serológicos, prueba de imagen y elastográficas que ayudan a diagnosticar la EHGNA.

Los métodos diagnósticos no invasivos utilizados son:

a. Análisis: (ALT-AST-GGT)

Es importante destacar que, 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) (61,62). Sin embargo, su uso integrado en forma de índices serológicos de puntuación ("scores") con otros datos clínicos y analíticos se ha demostrado útil en el diagnóstico de la EHGNA tanto en fase de esteatosis como de fibrosis.

b. Métodos serológicos:

Los denominados métodos indirectos, son índices que en su cálculo incluyen tanto características antropométricas como analíticas para estimar el grado de afectación. Para el diagnóstico de esteatosis, se han estudiado diferentes índices serológicos como el Fatty Liver Index (FLI), el Steatotest y el NAFLD liver fat score (63). De todos ellos, el más evaluado y recomendado es el FLI (<https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fli-calculator-356/>). Este índice fue descrito por Bedogni en 2006 (64) y está constituido por el perímetro abdominal, el índice de masa corporal (IMC), los niveles plasmáticos de triglicéridos y la gamma glutamiltransferasa (GGT) (65). Los pacientes con un $FLI \geq 60$ (con un valor predictivo positivo del 82,3%) tienen mucha probabilidad de padecer una EHGNA mientras que un $FLI < 30$ (con un valor predictivo negativo del 91,5%) excluye este diagnóstico (65). Un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de EHGNA en una población de 2652 sujetos adultos demostró mediante ecografía abdominal que el FLI presenta una excelente fiabilidad para identificar pacientes con EHGNA (65). Los marcadores serológicos para estimar el grado de fibrosis más evaluados y utilizados son el

NAFLD Fibrosis Score (NFS) (que incluye los siguientes parámetros: edad, IMC, diabetes, AST, ALT, plaquetas y albúmina) (66,67) y FIB-4 (que incluye: edad, AST, ALT, plaquetas) los dos con puntos de corte adaptados según edad (67). Ambos índices son muy útiles para descartar la presencia de fibrosis avanzada (elevado valor predictivo negativo especialmente en poblaciones de baja prevalencia de fibrosis debida a EHGNA, como la población general). Por tanto, pueden ser una buena solución para el cribado de fibrosis en la EHGNA en atención primaria ya que se trata de poblaciones con bajo riesgo de fibrosis avanzada (68,69).

c. Pruebas de imagen:

Este tipo de pruebas se utilizan para descartar la presencia de lesiones hepáticas y evaluar signos indirectos de cirrosis e hipertensión portal.

c.1 - Ecografía: es el método más utilizado en atención primaria para el diagnóstico de esteatosis porque es simple, seguro, accesible (en muchos centros de salud existe un ecógrafo manejado por médicos de familia entrenados y preparados) y tiene un bajo coste. Los signos diagnósticos de esteatosis mediante ecografía incluyen: 1) aspecto hiperecogénico (brillante) del hígado, que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico; 2) atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y 3) disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis es muy variable principalmente a causa de su baja sensibilidad (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%) (70–72), para diagnosticar esteatosis leve (únicamente se detecta cuando están afectados más del 20% de los hepatocitos) (71).

La presencia de esteatosis ecográfica confirma el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta, ya que la ecografía requiere la presencia de esteatosis en >20-30% de los hepatocitos para poder detectarla. La ecografía puede ayudar a identificar datos sugestivos de cirrosis como bordes nodulares, esplenomegalia o ascitis en pacientes de riesgo. Por lo tanto, es útil pero no imprescindible para el diagnóstico de EHGNA sin cirrosis (73).

c.2 - La tomografía computarizada y la resonancia magnética: pueden ayudar a la identificación de esteatosis y/o cirrosis en pacientes seleccionados o que se someten a estas pruebas por otra indicación. La tomografía computarizada sin contraste diagnostica bien las esteatosis que afectan a más del 30% de los hepatocitos. La resonancia magnética, estudio rápido y con pocas contraindicaciones, diagnostica esteatosis de más del 15%. La resonancia espectroscópica cuantifica la esteatosis de manera muy exacta ya que detecta esteatosis por encima del 5%, y se correlaciona estrechamente con la esteatosis histológica. Todas estas pruebas son caras y poco accesibles para la atención primaria por lo que no se consideran adecuadas para el diagnóstico de pacientes con EHGNA.

d. Métodos elastográficos:

d.1 - Elastografía:

Los métodos elastográficos evalúan mediante diferentes técnicas de imagen la rigidez hepática, que se correlaciona con la cantidad de fibrosis en el hígado. Mediante los ultrasonidos, se mide la velocidad de propagación de la onda dentro del parénquima hepático. Los métodos elastográficos utilizan la elastografía por onda de cizallamiento (FibroScan®, ARFI, SWE, MRE) con una capacidad diagnóstica similar para evaluar la dureza del hígado. El método más utilizado en nuestro medio es la elastografía de transición que se realiza con el FibroScan® (Figura 5). Es una técnica incruenta, indolora, fácil de realizar por personal entrenado y que da el resultado al momento. El aparato dispone de una sonda que emite una onda o pulso mecánico de baja frecuencia (50 Hz). Esta onda se propaga dentro del parénquima hepático hasta 65 mm de la superficie cutánea, a una velocidad proporcional a la rigidez del hígado, a mayor rigidez, mayor es la velocidad de la onda. La velocidad es detectada por la misma sonda en m/s, siendo transformada por el software en un valor de elasticidad (kilopascales – kPa) (74). Su fiabilidad diagnóstica es superior al FIB-4 y al NFS, como ha demostrado un reciente estudio (34). En pacientes con EHGNA, la elastografía es muy útil para descartar fibrosis significativa y para confirmar cirrosis, pero es menos fiable para definir estadios intermedios. Inicialmente, la sonda original M mostró una aplicabilidad aproximada del 80%, presentando exploraciones fallidas sobre todo en pacientes obesos. Sin embargo, la

experiencia del explorador y la utilización de la sonda XL en pacientes obesos, ha permitido aumentar su aplicabilidad al 95-98%, reduciendo mucho el número de exploraciones no válidas (75–77).

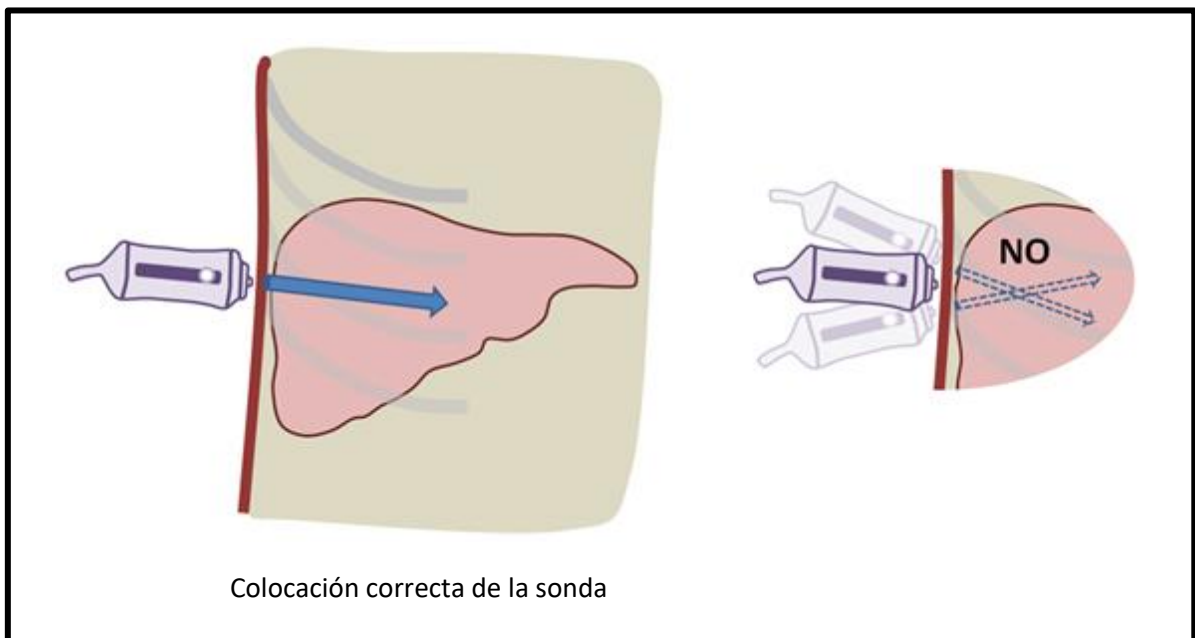
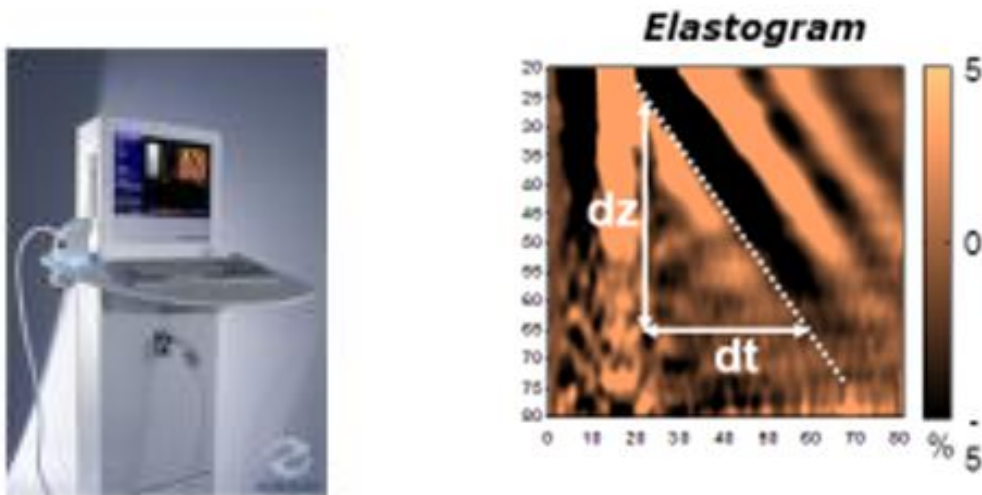


Figura 5: Elastografía de transición (Fibroscan)

La capacidad diagnóstica de la elastografía para detectar fibrosis en pacientes con hígado graso ha sido ampliamente evaluada con la sonda M (78). Los puntos de corte $<8-8.5$ kPa descartan la presencia de fibrosis avanzada ($\geq F3$). Sin embargo, para confirmar o asumir la presencia de fibrosis avanzada se han propuesto puntos de corte elevados, $>18-20$ kPa,(79) con alta especificidad y alto valor predictivo positivo (80). Datos recientes sugieren que, en pacientes con esteatosis intensa estimada por valores de CAP >300 dB/m² (ver más adelante) los puntos de corte de la elastografía podrían ser más altos (80,81). Por tanto, cabe destacar que la utilización de la elastografía en la EHGNA no permite clasificar con suficiente fiabilidad a un elevado porcentaje de pacientes distribuidos en este amplio rango (8-18 Kpa) o “zona de riesgo de fibrosis” en la que será difícil hacer estimaciones precisas del estadio de fibrosis. El diagnóstico del paciente con valores dentro de esta zona de riesgo se debe individualizar (idealmente con la práctica de una biopsia hepática), sin poder asumir ausencia de cirrosis en los valores bajos del rango. Un estudio reciente con un total de 6296 sujetos mostró que la elastografía es una intervención coste-efectiva para diagnosticar fibrosis hepática en pacientes visitados en las consultas de Atención Primaria (82).

d.2 - Controlled Attenuation Parameter: (CAP)

Los modelos de elastografía hepática de última generación (FibroScan®) han incorporado una nueva aplicación denominada Controlled Attenuation Parameter (CAP) que tiene la capacidad de medir y cuantificar la esteatosis de forma no invasiva, aspecto que simplifica el diagnóstico de EHGNA. El CAP mide el grado de atenuación (expresado en dB/m y variable entre 100 y 400 dB/m) de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado a la frecuencia central del transductor habitual (3,5 MHz). La atenuación de la onda es proporcional a la cantidad de grasa hepática, a mayor cantidad de grasa, mayor atenuación de la onda (83). Los datos publicados hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves ($>11\%$), y puede discriminar entre esteatosis leve o severa, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de esteatosis ($r = 0,81$) (84). Varios estudios han demostrado que el CAP tiene una alta precisión predictiva de la cantidad de grasa del hígado, particularmente en pacientes con EHGNA (85–87). Por otra parte, el CAP tiene

la ventaja adicional de que también evalúa simultáneamente la fibrosis hepática por la medición de la rigidez hepática (88). Un meta-análisis reciente propone un punto de corte de CAP de 250 dB/m² para identificar pacientes con esteatosis (89), quedando la clasificación:

S0: valor del CAP <248 dB/m. No esteatosis.

S1: CAP 248-268 dB/m. Esteatosis leve.

S2: CAP >268 i <= 280 dB/m. Esteatosis moderada.

S3: CAP > 280 dB/m. Esteatosis severa.

Actualmente existen numerosos estudios que evalúan la EHGNA en grandes series de pacientes en hospitales de tercer nivel, pero existe muy poca información sobre la aplicación el CAP en atención primaria (90). En particular, no hay información en el uso del CAP en la evaluación de pacientes con factores de riesgo metabólicos en la comunidad.

El tratamiento de los pacientes con EHGNA se fundamenta en tres pilares: 1- el farmacológico, aunque hoy por hoy no se dispone de tratamientos farmacológicos aprobados para la EHGNA, 2- medidas orientadas a una pérdida de peso significativa, realizando cambios en el estilo de vida; y 3- prevención de las complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas. La actividad de investigación en terapias farmacológicas para la EHGNA actualmente es muy intensa y hay varias moléculas en fases avanzadas de desarrollo (45) aunque sí que existen fármacos disponibles para otras indicaciones que podrían tener un efecto beneficioso en la enfermedad hepática. El tratamiento de los factores de riesgo metabólico es fundamental para evitar la progresión de la enfermedad. En estos casos, lo más adecuado es adoptar una serie de medidas higiénico-dietéticas tanto de hábitos alimentarios como de ejercicio físico durante 4 a 6 meses y valorar la evolución analítica. Una revisión sistemática basada en los resultados de 23 estudios demuestra que la dieta y el ejercicio físico se acompañaron de una disminución de la grasa hepática y una mejoría del control de la glucosa y de la resistencia a la insulina (91). De manera que, si el paciente mejora, los controles periódicos deberían realizarse regularmente, tal como se ha comentado la educación sanitaria es un pilar fundamental en el cuidado de los pacientes de APS (45). No se debe olvidar que una buena educación sanitaria puede evitar o al menos retrasar la aparición de las complicaciones de la

enfermedad. En caso de no mejoría, se debería descartar la presencia de fibrosis y plantear la derivación a un servicio especializado (92). Además, es muy importante realizar un control estricto de los factores asociados, especialmente de la obesidad y la diabetes, así como detectar y controlar las posibles enfermedades cardiovasculares (92–94).

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 a las comorbilidades asociadas (92–94).

Al igual que muchas enfermedades, el escenario ideal para el diagnóstico de EHGNA es la atención primaria ya que los pacientes con factores de riesgo para dicha enfermedad, generalmente se visitan en este nivel asistencial. Los/as médicos/as de familia y/o enfermeras/os realizan habitualmente el seguimiento de las comorbilidades metabólicas, por este motivo el papel de estos profesionales es fundamental para la detección y el diagnóstico, al menos de sospecha, y en el abordaje inicial y el seguimiento de dicha enfermedad (92).

2. HIPÓTESIS

“Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano.”

Isaac Newton (físico y matemático 1642-1727)

Las enfermedades hepáticas crónicas son causa frecuente de morbilidad y mortalidad y suelen evolucionar de forma asintomática durante muchos años. Actualmente la EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales y los principales factores de riesgo para el aumento de su prevalencia son la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la incidencia de EHGNA aumenta paralelamente al aumento de la obesidad, de la diabetes y del síndrome metabólico. Dado que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas normalmente presentan síntomas en fases muy avanzadas, suelen ser diagnosticadas de forma tardía, por lo que la instauración de tratamiento es bastante ineficaz. En el momento actual no existe ninguna estrategia eficaz para el diagnóstico precoz de las enfermedades hepáticas crónicas. Por ese motivo, en el presente estudio, nos planeamos la siguiente hipótesis.

La aplicación de una estrategia de detección precoz de la enfermedad hepática crónica secundaria a hígado graso no alcohólico en una consulta de Atención Primaria utilizando un método de diagnóstico no invasivo, el Controlled Attenuation Parameter (CAP), puede ser eficaz para el diagnóstico de dicha enfermedad en fase de esteatosis simple y por lo tanto presintomática, lo que podría facilitar la adopción de medidas preventivas para frenar su evolución.

3. OBJETIVOS

“La formulación de un problema es más importante que su solución”

Albert Einstein (físico 1879-1955)

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la prevalencia de la esteatosis hepática, evaluada mediante el Controlled Attenuation Parameter (CAP) en sujetos de población general atendidos en atención primaria sin enfermedad hepática crónica conocida y que presentan factores de riesgo para desarrollar enfermedad por Hígado Graso no Alcohólico.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Comparar la prevalencia de esteatosis hepática, medida por el Controlled Attenuation Parameter en sujetos con factores de riesgo metabólicos con un grupo control de edad y sexo similar sin factores de riesgo metabólico.

Correlacionar los valores del Controlled Attenuation Parameter con las características clínicas y bioquímicas, en los dos grupos: el que presenta factores de riesgo y el grupo control.

Comparar la eficacia de Controlled Attenuation Parameter y el biomarcador sérico Fatty Liver Index (FLI) en el diagnóstico de la esteatosis hepática en población con factores de riesgo metabólico.

Correlacionar los valores de Controlled Attenuation Parameter, con la existencia de rigidez hepática (que nos indica la existencia de fibrosis significativa) en el grupo que presenta factores de riesgo y en el grupo control.

Estudiar el valor predictivo de la elastografía transitoria para la detección de fibrosis significativa, en comparación con la biopsia. (Únicamente en los pacientes en los que por protocolo esté indicado realizarla).

4. METODOLOGIA

“Se mide la inteligencia del individuo por la cantidad de incertidumbres que es capaz de soportar.”

Emmanuel Kant (filósofo 1724-1804)

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio transversal, descriptivo de base poblacional. Este estudio incluye dos grupos, uno que llamaremos de estudio, en este grupo se incluyen los sujetos que presenten uno o más factores de riesgo metabólico, y un grupo control de pacientes pareados por edad (\pm 5 años) y sexo sin ningún factor de riesgo metabólico. La base racional para la inclusión de personas sin factores de riesgo estriba en el hecho de que la prevalencia de enfermedad por depósito de grasa es elevada en términos absolutos incluso en pacientes sin factores de riesgo. Por tanto, la estrategia de diagnóstico precoz basada en la exclusión de pacientes sin factores de riesgo podría determinar que un número significativo de pacientes no fuesen diagnosticados de enfermedad hepática crónica de forma precoz.

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes que tengan médico asignado en Centro de Atención Primaria La Marina situado en el barrio de la zona Franca de Barcelona. Este centro da cobertura sanitaria a una población de aproximadamente unos 18.000 habitantes en un entorno urbano con nivel socioeconómico bajo.

4.2.1 Criterios de inclusión:

- Sujetos entre 18-75 años con médico asignado en el centro de atención primaria La Marina en el momento del estudio.
- Presentar uno o más de los siguientes factores de riesgo (95):
 1. Obesidad (IMC $>$ 30 Kg/m²).
 2. Diabetes mellitus tipo 2.
 3. Dislipemia.
 4. Síndrome Metabólico, (96) definido como la presencia de tres o más de los siguientes factores:
 - a. Circunferencia cintura $>$ 102 cm en hombres i $>$ 88 cm en mujeres
 - b. Triglicéridos en suero $>$ 150 mg/dL.

- c. Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres.
- d. Presión arterial sistólica ≥ 135 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg .
- e. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL.

4.2.2 Criterios de exclusión:

- Enfermedad hepática crónica conocida.
- Cardiopatía o neumopatía en fases muy avanzadas.
- Insuficiencia renal crónica (FG <30mL/min).
- Otras enfermedades con mal pronóstico a corto plazo.
- Consumo de alcohol de > 3UBE/día en hombres y >2 UBE/día en mujeres.
- Estar incluido en un Programa de Atención Domiciliaria.

4.3 VARIABLES

4.3.1 La variable principal:

- Prevalencia e intensidad de la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática). Grado de esteatosis hepática, según el valor del CAP.

4.3.2 Variable secundaria:

- Prevalencia de rigidez hepática aumentada por la presencia de fibrosis significativa, estimada por medio de una elastografía. (Valores de F2 o superiores).

4.3.3 Otras variables:

- a) Sociodemográficas: Edad, género.
- b) Clínicas:
 - i) Presencia de comorbilidades: obesidad, DM2, dislipemia, síndrome metabólico, HTA, ICC, EPOC, hipotiroidismo.
 - ii) Consumo de tabaco, consumo de cigarrillos por día.
 - iii) Consumo de alcohol, diferenciando el consumo diario o durante los fines de semana.
 - iv) Tratamiento farmacológico actualizado.
- c) Exploración física.

- i) Datos antropométricos: Peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura. El IMC se calculó según la fórmula clásica de peso (kg) partido por la altura (m) al cuadrado. La circunferencia de cintura se hizo mediante la determinación de la circunferencia de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca medida en un plano horizontal y utilizando una cinta métrica.
 - ii) Tensión arterial: Se determinó con el sujeto en sedestación con un tensiómetro automático validado OMRON. Se realizaron tres determinaciones, con una separación entre ellas de dos minutos, y se aceptó como presión arterial final la media de las dos últimas medidas, excluyendo la primera determinación.
- d) Determinaciones analíticas:
- i) Hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, urea, creatinina sérica, ionograma, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, glucosa basal, hemoglobina glucosilada, insulina basal, metabolismo del hierro, proteinograma, tiempo de protrombina, serología de los virus de la hepatitis B y C (antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C).
Los valores de corte de las diferentes variables analíticas estudiadas se consideraron según los parámetros habituales del laboratorio de referencia.
 - ii) Determinación de la resistencia a la insulina (RI) mediante el método HOMA.
$$\text{HOMA} = [\text{glucemia (mmol/L)} \times \text{insulina (mU/L)}] / 22.5$$

Se considera RI si el valor de HOMA es superior o igual a 3.8.
- e) Índices serológicos de esteatosis. (FLI), que en su fórmula incluye: Triglicéridos, IMC. GGT y circunferencia de cintura.

4.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA

La enfermedad hepática crónica más frecuente en nuestro medio es con mucho la EHGNA. El cálculo de la muestra se ha efectuado en base a la prevalencia

conocida y se realizó con el programa GRANMO. Teniendo en cuenta que la prevalencia esperada de rigidez hepática aumentada es del 12% en pacientes con factores de riesgo y del 3% en el grupo control sin factores de riesgo, el número de pacientes necesarios para detectar diferencias significativas entre los pacientes con y sin factores de riesgo con un error α de 0.05 y un error β de 0.80 es de 122 pacientes en cada grupo. Si consideramos unas pérdidas de pacientes de un 25%, el número total de pacientes a incluir en el estudio será de 326.

4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO

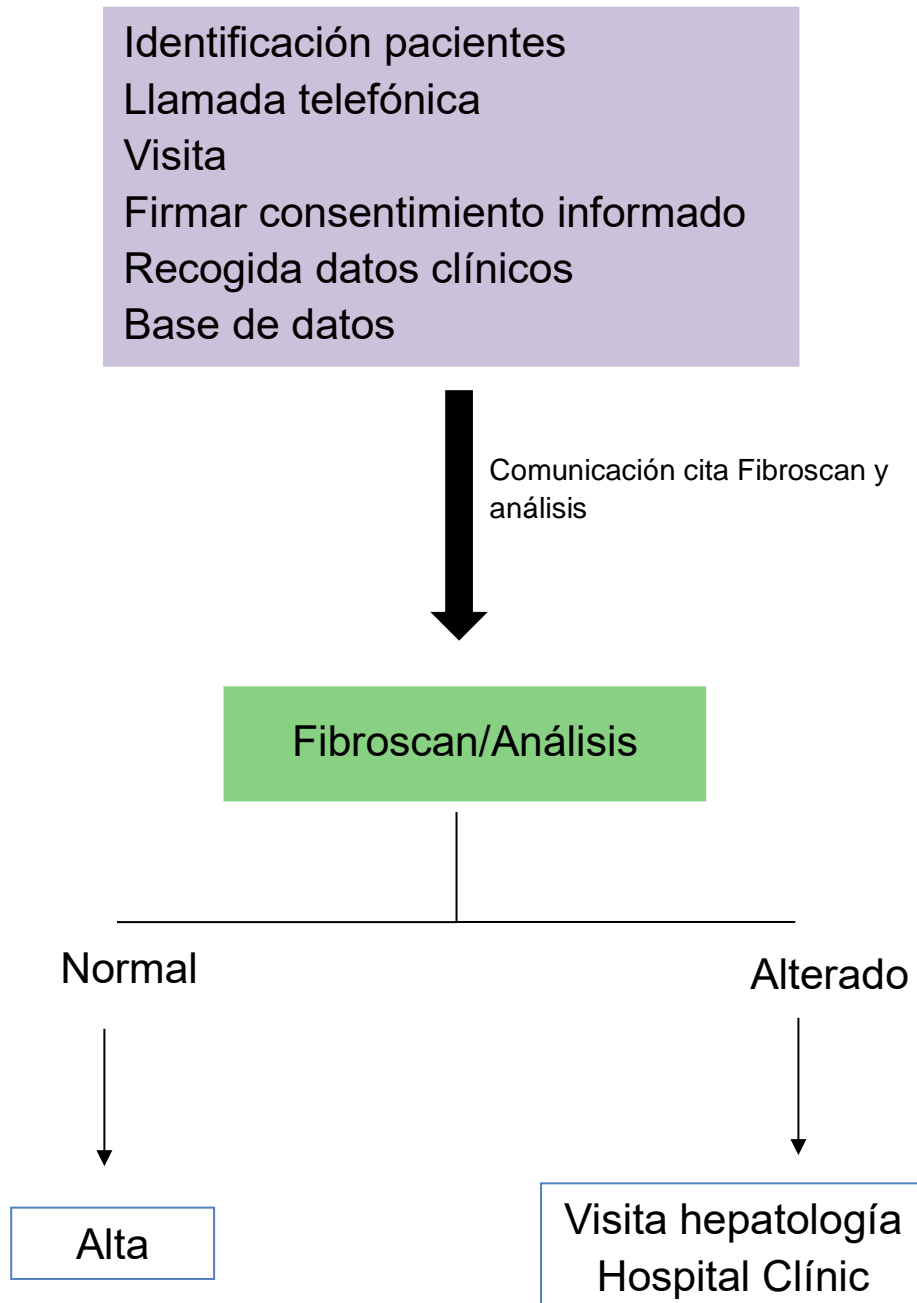
Los pacientes susceptibles a ser candidatos a participar en el estudio fueron detectados de forma aleatoria a partir de la historia clínica informatizada de atención primaria (e-cap) en base a la existencia de factores de riesgo conocidos para desarrollar la EHGNA. Para ser candidato a participar en el estudio debía presentar al menos uno de dichos factores de riesgo y no cumplir ninguno de los criterios de exclusión..

Una vez identificada la persona con los criterios de inclusión, se llamaba por teléfono ofreciéndole participar en el estudio. Las personas que aceptaron fueron citadas para una visita individual en el centro de atención primaria La Marina. En la primera visita, se les explicó con detalle los objetivos, características y desarrollo del estudio, se entregó una hoja informativa (Anexo1) y se firmaba la hoja de consentimiento informado (Anexo2). En esta misma visita, se realizó la comprobación de los factores de riesgo, se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas y se midió la presión arterial del paciente en reposo, así como la circunferencia de la cintura, el peso, la talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Todas estas variables fueron incluidas en una hoja de recogida de datos ad hoc preparada para el estudio (Anexo 3). En esta visita se programaba un análisis de sangre con ayuno de 12 horas, que incluía: pruebas de función hepática, un perfil lipídico y glucémico (glucosa basal, hemoglobina glucosilada y niveles de insulina en ayunas) creatinina sérica, ionograma, metabolismo del hierro, hemograma completo, recuento de plaquetas, proteinograma, tiempo de protrombina, la serología de los virus de la hepatitis B y C. También se programaba una visita para realizar un Fibroscan con un ayuno mínimo de 4 horas, para estimar la esteatosis mediante el CAP y la fibrosis

mediante la rigidez hepática. A todos los participantes se les calculó el índice serológico FLI para esteatosis utilizando la fórmula descrita anteriormente (64). Cuando el resultado de la elastografía y el CAP y del análisis sanguíneo era normal, el investigador se ponía en contacto vía telefónica con el paciente para informarle de la normalidad de todos los resultados y aquí finalizaba el estudio. Si, por el contrario, algún parámetro estaba alterado, ya fuese la elastografía, el CAP o una elevación de más de dos veces el valor normal de transaminasas, vía telefónica, se citaba al paciente en el centro de salud para explicar los resultados y se programaba una hora de visita en consultes externas de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona para realizar una evaluación de su patología y realizar las exploraciones que fuesen precisas incluida una biopsia hepática, si estaba indicada.

Posteriormente, los sujetos del grupo control, fueron seleccionados de forma intencionada de las agendas diarias de los profesionales sanitarios entre los pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo y fueron pareados (2:1) por edad (± 5 años) y sexo. El mismo día que acudían a la visita programada, se les ofrecía participar en el estudio; si aceptaban, firmaban el consentimiento informado, se recogían todas las variables socioeconómicas, antropométricas, clínicas y de exploración física y se le citaba para realizar el análisis de sangre y el Fibroscan. A todos ellos, se les realizó las mismas exploraciones y pruebas y se les recogieron las mismas variables que a los sujetos del grupo de estudio (Figura 6).

Figura 6: Algoritmo de actuación



4.6 ELASTOGRAFIA TRANSITORIA, CAP Y RIGIDEZ HEPÁTICA

Las mediciones de CAP y rigidez hepática fueron realizadas por un solo operador experimentado utilizando Sistema Fibroscan 502 touchR (Echosens, París). En todos los pacientes, la sonda que se utilizó inicialmente para la realización de la elastografía de transición para medir la rigidez hepática (LS) fue la sonda convencional o sonda M. No obstante, en ocasiones la medición no fue posible debido al grosor del tejido subcutáneo, en especial en pacientes obesos. En estos casos se utilizó la sonda XL, una nueva sonda que permite realizar la determinación en la mayoría de los casos en que falla la sonda M. La decisión del uso de las sondas M o XL se realizó siguiendo la recomendación del software del sistema.

Estas mediciones siempre se realizaron por la mañana después de un ayuno mínimo de 4 horas. El paciente en decúbito supino y con el brazo derecho detrás de la cabeza, con el objetivo de abrir los espacios intercostales. La sonda se aplica sobre la silueta hepática, entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano. El operador debe estar sentado sobre una silla a la derecha del paciente, frente a la pantalla del aparato, con el brazo derecho apoyado sobre la camilla y con la sonda sujeta con la mano derecha. El volumen estudiado es de aproximadamente 1 cm de ancho por 4 cm de profundidad. Se deberán realizar al menos 10 mediciones válidas, en el mismo sitio sin cambiar de posición (74). La pantalla del aparato mostrará los valores siguientes:

- La razón o relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones, que debe ser mayor del 60%.
- El rango intercuartílico (ICR) o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano.
- El valor final de rigidez hepática.
- El valor del CAP (Parámetro de atenuación Controlada).

Los valores de corte indicativos de fibrosis significativa varían ligeramente en función de la sonda utilizada. Mediante la sonda M, en los pacientes que presentaron valores de elastografía inferiores a 7 kPa se consideró que no tenían una enfermedad hepática significativa y el estudio se daba por concluido. Por el

contrario, los pacientes con valores superiores a 7 kPa fueron considerados como portadores de una enfermedad hepática crónica asociada posiblemente a fibrosis significativa (F2 o superior). Cuando se utilizó la sonda XL el nivel de corte para considerar fibrosis significativa fue de 6,2 kPa. Estos puntos de corte fueron seleccionados sobre la base de los utilizados en estudios previos (34,97,98). Para la fiabilidad de las mediciones de la elastografía se han utilizado criterios específicos (99) y mostraron que todas las mediciones realizadas fueron fiables o muy fiables (65% y 35% respectivamente). Ninguna medida tuvo poca fiabilidad utilizando estos criterios (99). Los sujetos con resultado de Fibroscan mayor de 7kPa o de 6.2 Kpa, según la sonda utilizada, fueron remitidos al servicio de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona donde se les realizó un protocolo de diagnóstico que incluía estadificación de la enfermedad con pruebas hepáticas, ecografía abdominal y biopsia hepática en los sujetos en los que estaba indicada y que aceptaron el procedimiento.

Los nuevos aparatos de Fibroscan, además de la estimación de la fibrosis hepática, permiten la cuantificación no invasiva del grado de esteatosis mediante el sistema denominado CAP (controlled attenuation parameter). Esta medición se realizó a todos los sujetos en el momento de realizar la elastografía, para conocer la prevalencia de esteatosis simple y para analizar la relación entre la cuantificación de la grasa estimada de forma no invasiva por el sistema CAP y el grado estimado de fibrosis, así como la relación con presencia de factores de riesgo metabólico.

El valor final de CAP fue la mediana de los valores de CAP individuales y se expresó en dB / m (84,88). Los valores del CAP utilizados para definir el grado de esteatosis fueron los siguientes (89):

1 / <248 dB/m, no presencia de esteatosis (S0).

2 / 248-268 dB/m, presencia de esteatosis leve (S1).

3 / > 268 y ≤280 dB /m, esteatosis moderada (S2).

4/ >280 dB/m, esteatosis severa (S3).

En todos los pacientes se determinó, el Fatty liver index (FLI) (que relaciona los siguientes parámetros: IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos y GGT), por

ser el índice serológico más evaluado y utilizado actualmente para la cuantificación del grado de esteatosis. Posteriormente se comparó con el resultado del CAP para determinar su capacidad predictiva del grado de esteatosis.

4.7 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para las comparaciones de variables categóricas entre grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado y las medias se compararon mediante t de Student-Fisher. La comparación entre variables de más de 2 grupos se realizó con ANOVA o Kruskal-Wallis.

La prueba U de Mann-Whitney se realizó para variables de distribución no normal continuas en el caso de 2 grupos independientes. Los niveles de transaminasas han sido considerados clásicamente como marcadores de la esteatosis, por lo tanto, la precisión predictiva de FLI en el diagnóstico de la esteatosis grave se comparó con la de los niveles de AST / ALT mediante curvas de ROC. Se realizaron modelos de regresión logística multivariante para evaluar factores predictivos independientes relacionados con esteatosis, esteatosis intensa y rigidez hepática.

El nivel de significación para todas las pruebas estadísticas se estableció en $p < 0.05$. El análisis de los datos estadísticos se realizó mediante la creación de una base de datos en Microsoft Excel para las variables definidas anteriormente y todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS 20.0. El protocolo fue aprobado por el comité de ética (CEIC) de la fundación para la investigación en atención primaria (IDIAP) Jordi Gol con el código P15/025 (Anexo 4) y por el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona.

5. RESULTADOS

“Nada en este mundo debe ser temido... solo entendido”.

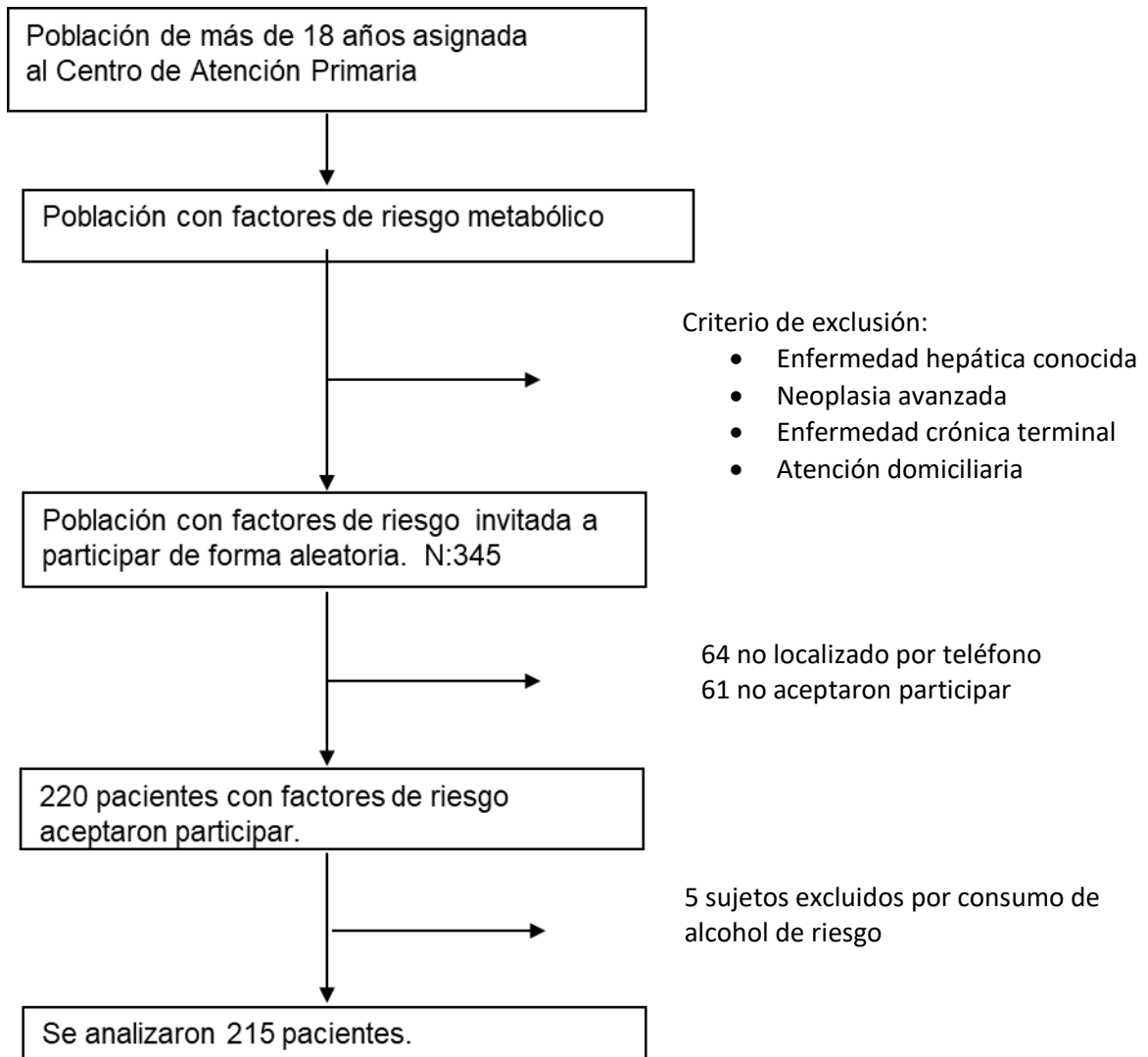
Marie Curie (física 1867-1934)

La población seleccionada fue de 455 personas, quedando al final un total de 295 personas estudiadas que se dividieron en grupo de estudio y grupo control.

Para el grupo de estudio, se seleccionaron de forma aleatoria 345 sujetos con factores de riesgo metabólico y sin tener una enfermedad hepática conocida. A 64 no se les localizó a pesar de que se realizaron 3 llamadas telefónicas a diferentes horas y en diferentes días y 61 no aceptaron participar. Finalmente aceptaron participar 220 sujetos de los que 5 fueron excluidos por consumo de riesgo de alcohol. En total en el grupo de estudio se incluyó a 215 sujetos con factores de riesgo metabólico. El algoritmo siguiente (Figura 7) explicita de manera gráfica la inclusión y el motivo de exclusión de la población que participó en el grupo de estudio.

En el grupo control, aceptaron participar 110 sujetos, de los que 30 sujetos se excluyeron posteriormente porque durante la evaluación del estudio se identificó que presentaban algún factor de riesgo metabólico ($n = 24$) o un consumo de riesgo de alcohol ($n = 6$). Por lo tanto, el grupo control consistió en 80 sujetos.

Figura 7. Diagrama de flujo del grupo de estudio



5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Los 215 sujetos del grupo de estudio presentaron una edad media de 58 ± 12 y en los 80 sujetos del grupo control la edad fue del 62 ± 13 . Presentando ambos grupos un porcentaje parecido respecto al sexo (44% fueron del sexo masculino vs 42% en el grupo control). Respecto al hábito tabáquico no hubo diferencias entre ambos grupos (20% en el grupo de estudio vs 19% en el grupo control).

De acuerdo con el diseño del estudio, los sujetos del grupo control no presentan ninguno de los factores de riesgo metabólico. Los valores del IMC (31 ± 5 vs 25 ± 2 , $p < 0.001$) y del perímetro abdominal (104 ± 13 vs 91 ± 10 , $p < 0.001$) fueron significativamente superiores en el grupo de estudio.

Como era de esperar, debido a los criterios de inclusión, los sujetos con factores de riesgo metabólico tuvieron una alteración significativa de las variables de laboratorio, como la glucosa, el colesterol-HDL, colesterol-LDL, los triglicéridos, la hemoglobina glicosilada y HOMA, en comparación con los sujetos control sin factores de riesgo metabólico. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a los niveles de ALT, GGT, creatinina, albumina y ferritina. La comparación de las características demográficas, clínicas y bioquímicas de sujetos del grupo de estudio y del grupo de control se muestran en la tabla 1.

El grupo con factores de riesgo tuvo valores de CAP significativamente más altos en comparación con los de sujetos del grupo control (268 ± 64 vs 243 ± 49 dB / m) y valores de rigidez hepática (LS) también más elevados ($4,9 \pm 2,7$ vs $4,2 \pm 0,9$ kPa), ambos con $p < 0,001$.

Tabla 1. Comparación de datos demográficos, clínicos, bioquímicos, y rigidez hepática y CAP de sujetos del grupo de estudio y grupo control.

Variable	Grupo estudio n = 215	Grupo control n = 80	P valor
Edad	58 ± 12	62 ± 13	0,03
Género masculino	95 (44%)	34 (42%)	0,9
Tabaquismo	45 (20%)	17 (19%)	0,7
Diabetes Mellitus	60 (28%)	-	<0,001
Dislipemia	150 (70%)	-	<0,001
Obesidad (IMC>30)	113 (52%)	-	<0,001
Síndrome metabólico	98 (46%)	-	<0,001
IMC (Kg/m ²)	31 ± 5	25 ± 2	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	104 ± 13	91 ± 10	<0,001
Glucosa (mg/dl)	112 ± 40	89 ± 10	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	204 ± 44	198 ± 26	0,15
HDL- colesterol (mg/dl)	49 ± 14	58 ± 16	<0,001
LDL-colesterol(mg/dl)	129 ± 33	123± 24	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	138 ± 83	83 ± 24	<0,001
ALT (IU/L)	26 ± 16	24 ± 11	0,16
GGT (IU/L)	34 ± 35	27 ± 40	0,16
Creatinina (mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,6
Albumina (g/L)	44 ± 2	43 ± 2	0,8
Ferritina (ng/ml)	125 ± 137	104 ± 91	0,21
Hemoglobina glicada(%)	6,2 ± 1	5,5 ± 0,3	<0,001
HOMA	5,7 ± 8,6	2,2 ± 1,4	<0,001
LS (KPa)	4,9 ± 2,7	4,2 ± 0,9	0,002
CAP (dB/m)	268 ± 64	243 ± 49	0,001

Los valores son número y porcentajes (entre paréntesis) o media ± DE. IMC, índice de masa corporal; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, gamma glutamiltranspeptidasa; HOMA Evaluación del modelo de homeostasis; LS, rigidez hepática; CAP, parámetro de atenuación controlada

En la tabla 2, se recoge el tipo de factores de riesgo y la frecuencia con que se presentan en el grupo de estudio, siendo la dislipemia el problema de salud más prevalente (70%), seguido de la obesidad, del síndrome metabólico y finalmente de la diabetes mellitus (28%).

En algunos casos, varios de estos factores coincidieron en una misma persona; se encontró que el 31% de los participantes presentaron 2 factores de riesgo y el 29% de los sujetos presentaron 3 o más factores de riesgo.

Tabla 2. Frecuencia de los factores de riesgo para EHGNA en el grupo de estudio.

Variable	Grupo de estudio N= 215
Obesidad	113 (52%)
Diabetes tipo 2	60 (28%)
Dislipemia	150 (70%)
Síndrome metabólico	98 (46%)
Un factor de riesgo	86 (40%)
Dos factores de riesgo	66 (31%)
Tres o más factores de riesgo	63 (29%)

5.2 PREVALENCIA DE ESTEATOSIS

En el grupo de estudio un 63% de sujetos presentó esteatosis de cualquier grado, un 49% tenía esteatosis moderada o severa y un 43% presentaba esteatosis severa estimados en base a unos valores de corte de CAP superiores a 248dB/m, 268dB/m y 280dB/m, respectivamente. Mientras que en el grupo control un 46% presentó esteatosis de cualquier grado, un 34% presentaba esteatosis moderada o severa y un 30% esteatosis severa. Por tanto, la prevalencia de esteatosis fue significativamente mayor en el grupo de estudio en comparación al grupo control, independientemente de los valores de corte de CAP utilizados para la calificación de los diferentes grados de la esteatosis (Tabla 3).

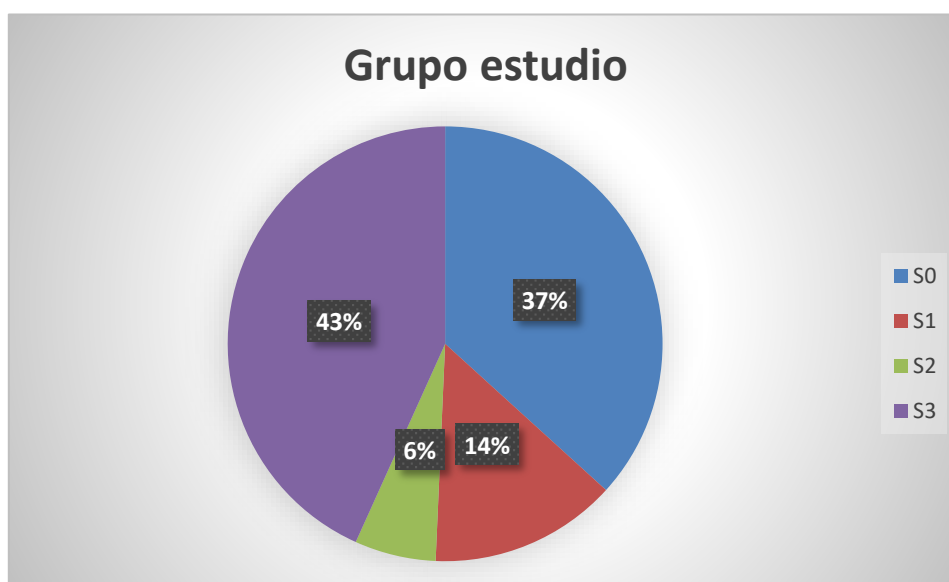
Tabla 3. Prevalencia de esteatosis en pacientes con (grupo de estudio) y sin factores de riesgo para EHGNA (grupo control).

	Grupo estudio n = 215	Grupo control n = 80	P valor
CAP > 248dB/m (S0 vs S1-2-3)	136 (63%)	37 (42%)	0,01
CAP > 268dB/m (S0-1 vs S2-3)	106 (49%)	27 (34%)	0,02
CAP > 280dB/m (S0-1-2 vs S-3)	93 (43%)	24 (30%)	0,045

Los valores son números de sujetos y porcentajes (entre paréntesis)

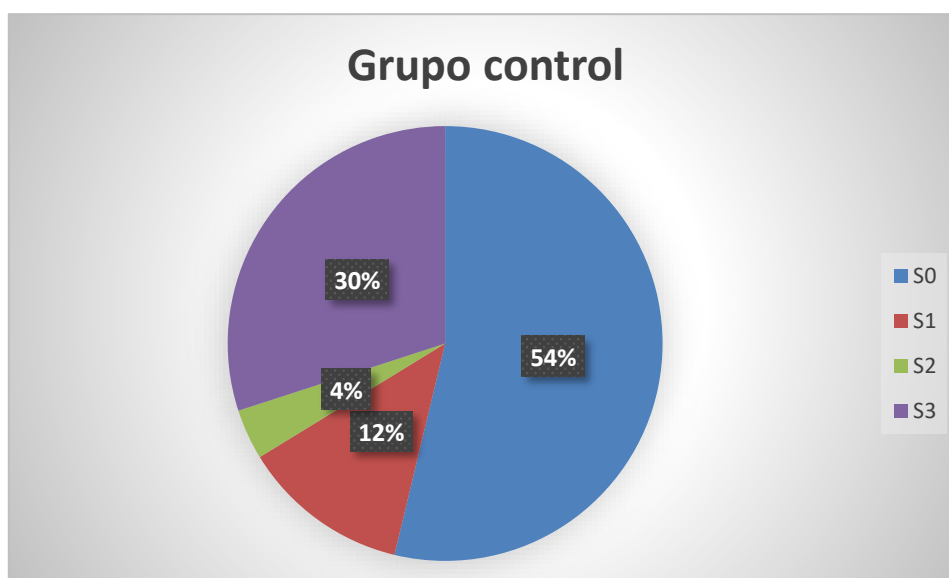
Al analizar la distribución de la presencia o no de esteatosis en el grupo de estudio, se encontró que de los 215 sujetos con factores de riesgo para EHGNA, 79 (37%) no presentaba esteatosis hepática, mientras que 136 (63%) presentaron algún grado de esteatosis. De ellos, 30 presentaron esteatosis leve (S1, mayor de 248 dB/m pero menor de 268 dB/m), 13 presentaron esteatosis moderada (S2, >268 dB/m, <298 dB/m) y 93 presentaron esteatosis severa (S3 >298 dB/m) (Figura 8).

Figura 8. Grado de esteatosis en grupo de estudio



En el grupo control, de los 80 sujetos sin factores de riesgo para EHGNA se encontró que el 54% de ellos no presentaban ningún grado de esteatosis hepática, mientras que el 46% presentaron algún grado de esteatosis, de ellos, 10 personas (12%) presentaron esteatosis leve (S1, mayor de 248 dB/m, pero menor de 268 dB/m), 3 sujetos (4%) presentaron esteatosis moderada (S2, >268 dB/m, <298 dB/m) y 24 (30%) presentaron esteatosis severa (S3: >298 dB/m) (Figura 9).

Figura 9. Grado de esteatosis en grupo control



5.3 FACTORES ASOCIADOS CON VALORES DE CAP EN EL GRUPO DE ESTUDIO

Tal como puede observarse en la tabla 4, las características basales de los sujetos con factores de riesgo para EHGNA categorizados según la ausencia de esteatosis (S0) (37%) o la presencia de cualquier grado de esteatosis (S1-2-3) (63%), medida por los valores de CAP, no presentaron diferencias significativas en la edad (63 ± 13 vs 62 ± 12), el sexo (30 (38%) vs 61 (45%) eran del sexo masculino) o el hábito tabáquico (15% vs 23%).

La presencia de diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico fue significativamente superior en los sujetos que presentaban algún grado de esteatosis. Los que tenían 3 o más factores de riesgo presentaron más esteatosis de cualquier grado (28, 35% vs 70, 51%, $p < 0,03$).

Los sujetos con algún grado de esteatosis también presentaron valores significativamente más altos de IMC (29 ± 5 vs 32 ± 5 , $p < 0,001$) y de circunferencia abdominal (100 ± 12 vs 106 ± 12 , $p < 0,001$).

En los valores analíticos, fueron la glucosa, el colesterol-HDL, los triglicéridos la ALT, la hemoglobina glicosilada y el HOMA los que presentaron diferencias significativas entre tener o no esteatosis.

Como era de esperar, el grupo con esteatosis presentó valores de FLI y de rigidez más altos que el grupo sin esteatosis (52 ± 27 vs 73 ± 21) ($4,2 \pm 1,1$ vs $5,3 \pm 3,2$) respectivamente, ambos con $p < 0,001$.

Tabla 4. Comparación de las características basales de los sujetos con factores de riesgo para EHGNA categorizados según la ausencia (S0) o la presencia (S1-2-3) de esteatosis, medida por los valores de CAP.

Variable	CAP < 248dB/m S0	CAP ≥248dB/m S1-S2-S3	P valor
	n = 79	n = 136	
Edad	63 ± 13	62 ± 12	0,7
Género masculino	30 (38%)	61 (45%)	0,4
Tabaquismo	12 (15%)	31 (23%)	0,4
Diabetes Mellitus	16 (20%)	44 (32%)	0,06
Dislipemia	53 (67%)	97 (71%)	0,54
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	30 (38%)	83 (61%)	0,002
Síndrome metabólico	28 (35%)	70 (51%)	0,02
Número de factores de riesgo			
1	14 (18%)	15 (11%)	0,03
2	29 (37%)	45 (34%)	
≥ 3	28(35%)	70 (51%)	
IMC (Kg/m ²)	29 ± 5	32 ± 5	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	100 ± 12	106 ± 12	<0,001
Glucosa (mg/dl)	102 ± 35	118 ± 42	0,006
Colesterol total (mg/dl)	203 ± 46	204 ± 43	0,9
HDL- colesterol (mg/dl)	53 ± 17	47 ± 12	0,008
LDL-colesterol(mg/dl)	129 ± 36	128 ± 31	0,9
Triglicéridos (mg/dl)	113 ± 69	152 ± 87	0,001
ALT (IU/L)	22 ± 11	28 ± 17	0,002
GGT (IU/L)	29 ± 30	38 ± 38	0,08
Creatinina (mg/dl)	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,7
Albumina (g/L)	44 ± 2	44 ± 3	0,8
Ferritina (ng/ml)	111 ± 109	134 ± 151	0,2
Hemoglobina glicada(%)	5,9 ± 0,9	6,3 ± 1,1	0,01
HOMA	3,5 ± 2,8	7,0 ± 10,4	<0,001
FLI	52 ± 27	73 ± 21	<0,001
LS (kPa)	4,2 ± 1,1	5,3 ± 3,2	<0,001
CAP (dB/m)	204 ± 38	305 ± 43	<0,001

Los valores son número y porcentajes (entre paréntesis) o media ± DE. IMC, índice de masa corporal; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, gamma glutamiltranspeptidasa; HOMA Evaluación del modelo de homeostasis; LS, rigidez hepática; CAP, parámetro de atenuación controlada; FLI, fatty liver index

En el análisis multivariante únicamente el FLI se asoció de forma independiente con la presencia de esteatosis de cualquier grado (CAP > 248 dB/m) (Tabla 5).

Cuando no incluimos el valor del FLI en el análisis multivariante, las variables asociadas independientemente con CAP > 248 dB/m, fueron triglicéridos e IMC.

Tabla 5. Análisis de regresión logística multivariante de variables asociadas con cualquier grado de esteatosis.

Esteatosis (CAP > 248dB/m)			
Variable independiente	OR	CI	P valor
FLI	1,032	1,019–1,046	<0,01

Variables incluidas en el modelo de esteatosis: FLI, triglicéridos, IMC, circunferencia abdominal, colesterol HDL, ALT, Hb glucosilada y HOMA.

Cuando se comparan las características de los sujetos con factores de riesgo categorizados según la ausencia de esteatosis o presencia de esteatosis leve (S0-S1) (n = 109) frente a la presencia de esteatosis moderada o severa (S2-S3) (n = 106), medida por los valores de CAP, (tabla 6) tampoco se encuentran diferencias significativas en la edad (62 ± 13 vs 63 ± 12), el sexo (38% vs 46% eran del sexo masculino) o el hábito tabáquico (18% vs 22%).

En el grupo que presentaba esteatosis moderada-severa, se encuentran diferencias significativas en la presencia de diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico, no así en la dislipemia. Los sujetos que tenían 1 o 2 factores de riesgo, presentaron con mayor frecuencia esteatosis leve (S1) o ausencia de esteatosis (S0), mientras que los que tenían 3 o más factores de riesgo presentaron mayor porcentaje de esteatosis moderada-severa. (35% vs 56%, $p < 0,001$).

Se encontraron valores significativamente más altos del IMC (29 ± 5 vs 33 ± 5 , $p < 0,001$) y de la circunferencia abdominal (100 ± 12 vs 107 ± 12 , $p < 0,001$) en el grupo de esteatosis moderada-severa en comparación con el grupo sin esteatosis o con esteatosis leve.

En los valores analíticos, fueron la glucosa, el colesterol-HDL, los triglicéridos, la ALT, la GGT, la hemoglobina glicosilada y el HOMA los que presentaron diferencias significativas entre tener o no esteatosis moderada-severa.

Como era de esperar, el grupo con esteatosis moderada-severa presentó valores de FLI y de rigidez significativamente más altos (54 ± 26 vs 77 ± 20) ($4,3 \pm 1,2$ vs $5,6 \pm 3,6$) respectivamente, ambos con $p < 0,001$.

Tabla 6. Comparación de las características basales de los sujetos con factores de riesgo para EHGNA categorizados según la presencia (S2-3) o ausencia (S0-1) de esteatosis moderada/severa medida por valores de CAP.

Variable	CAP <268dB/m S0-S1	CAP >268dB/m S2-S3	P valor
	n = 109	n = 106	
Edad	62 ± 13	63 ± 12	0,5
Género masculino	42 (38%)	49 (46%)	0,27
Tabaquismo	20 (18%)	23 (22%)	0,46
Diabetes Mellitus	20 (18%)	40 (38%)	0,002
Dislipemia	72 (66%)	78 (74%)	0,24
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	43 (40%)	70 (66%)	<0,001
Síndrome metabólico	38 (35%)	60 (57%)	0,002
Número de factores de riesgo			
1	18 (17%)	11 (11%)	0,001
2	42 (40%)	32 (31%)	
≥ 3	38 (35%)	60 (56%)	
IMC (Kg/m ²)	29 ± 5	33 ± 5	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	100 ± 12	107 ± 12	<0,001
Glucosa (mg/dl)	101 ± 31	124 ± 45	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	205 ± 44	202 ± 45	0,54
HDL- colesterol (mg/dl)	52 ± 16	46 ± 11	<0,001
LDL-colesterol(mg/dl)	129 ± 34	128 ± 32	0,79
Triglicéridos (mg/dl)	119 ± 70	157 ± 91	0,001
ALT (IU/L)	23 ± 11	30 ± 18	0,001
GGT (IU/L)	28 ± 27	41 ± 42	0,009
Creatinina (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6
Albumina (g/L)	44 ± 25	44 ± 2,6	0,9
Ferritina (ng/ml)	108 ± 1,17	142 ± 154	0,08
Hemoglobina glicada(%)	5,9 ± 0,7	6,5 ± 1,2	<0,001
HOMA	3,4 ± 2,6	8,5 ± 11	<0,001
FLI	54 ± 26	77 ± 20	<0,001
LS (kPa)	4,3 ± 1.2	5,6 ± 3.6	0,001
CAP (dB/m)	218 ± 40	319 ± 38	<0,001

Los valores son número y porcentajes (entre paréntesis) o media ± DE. IMC, índice de masa corporal; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, gamma glutamiltranspeptidasa; HOMA Evaluación del modelo de homeostasis; LS, rigidez hepática; CAP, parámetro de atenuación controlada; FLI, fatty liver index

Tal como se ilustra en la tabla 7, cuando se compararon las características basales de los sujetos con factores de riesgo para EHGNA categorizados según la ausencia ($CAP < 280$ dB/m) o la presencia de esteatosis severa ($CAP > 280$ dB/m), se observó que 93 (43%) presentaba esteatosis severa. No se encontraron diferencias significativas en la edad (62 ± 13 vs 63 ± 12), el sexo (39% vs 46% eran del sexo masculino) o el hábito tabáquico (19% vs 21%) de los pacientes con o sin esteatosis severa.

La presencia de diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico fue significativamente superior en los sujetos con esteatosis severa. Los sujetos que tenían 1 o 2 factores de riesgo, presentaron con mayor frecuencia esteatosis leve o moderada, mientras que los que tenían 3 o más factores de riesgo presentaron mayor porcentaje de esteatosis severa (38% vs 56%, $p < 0,003$). Estas personas, también presentaron valores significativamente más altos de IMC (29 ± 5 vs 33 ± 5 , $p < 0,001$) y de circunferencia abdominal (100 ± 11 vs 109 ± 11 , $p < 0,001$).

En los valores analíticos, fueron la glucosa, el colesterol-HDL, los triglicéridos la ALT, la GGT, la ferritina, la hemoglobina glicosilada y el HOMA los que presentaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin esteatosis severa.

Como era de esperar, el grupo con esteatosis severa fue el que presentó valores de FLI (56 ± 25 vs 78 ± 20 , $p < 0,001$) y de rigidez ($4,4 \pm 1,2$ vs $5,6 \pm 3,8$, $p < 0,001$) significativamente más altos.

Tabla 7. Comparación de las características basales de los sujetos con factores de riesgo para EHGNA categorizados según la ausencia (S0-1-2) o presencia (S3) de esteatosis severa medida por valores de CAP.

Variable	CAP < 280dB/m S0-S1-S2	CAP ≥ 280dB/m S3	P valor
	n = 122	n = 93	
Edad	62 ± 13	63 ± 12	0,5
Género masculino	48 (39%)	43 (46%)	0,3
Tabaquismo	24 (19%)	19 (21%)	0,63
Diabetes Mellitus	25 (21%)	35 (38%)	0,09
Dislipemia	83 (68%)	67 (72%)	0,55
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	49 (41%)	64 (69%)	<0,001
Síndrome metabólico	46 (38%)	52 (56%)	0,009
Número de factores de riesgo			
1	21 (18%)	8 (9%)	0,003
2	44 (37%)	30 (33%)	
≥ 3	46 (38%)	52 (56%)	
IMC (Kg/m ²)	29 ± 5	33 ± 5	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	100 ± 11	109 ± 11	<0,001
Glucosa (mg/dl)	103 ± 36	124 ± 43	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	207 ± 45	199 ± 43	0,18
HDL- colesterol (mg/dl)	52 ± 16	45 ± 11	<0,001
LDL-colesterol(mg/dl)	130 ± 34	126 ± 32	0,37
Triglicéridos (mg/dl)	122 ± 69	159 ± 94	0,001
ALT (IU/L)	23 ± 12	30 ± 19	0,006
GGT (IU/L)	29 ± 28	41 ± 43	0,02
Creatinina (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6
Albumina (g/L)	44 ± 2	44 ± 2	0,9
Ferritina (ng/ml)	109 ± 114	146 ± 161	0,05
Hemoglobina glicada (%)	5,9 ± 0,9	6,4 ± 1,1	0,001
HOMA	3,7 ± 3,3	8,2 ± 12	0,001
FLI	56 ± 25	78 ± 20	<0,001
LS (kPa)	4,4 ± 1,2	5,6 ± 3,8	<0,001
CAP (dB/m)	224 ± 41	325 ± 36	<0,001

Los valores son número y porcentajes (entre paréntesis) o media ± DE. IMC, índice de masa corporal; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, gamma glutamiltranspeptidasa; HOMA Evaluación del modelo de homeostasis; LS, rigidez hepática; CAP, parámetro de atenuación controlada; FLI, fatty liver index

En el análisis multivariante, los factores asociados independientemente con esteatosis severa ($CAP \geq 280$ dB / m) fueron FLI y HOMA (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis de regresión logística multivariante de variables asociadas con esteatosis severa.

Esteatosis severa ($CAP \geq 280$ dB/m)			
Variables independientes	OR	CI	P valor
FLI	1,036	1,02–1,052	<0,001
HOMA	1,085	1,007–1,169	0,031

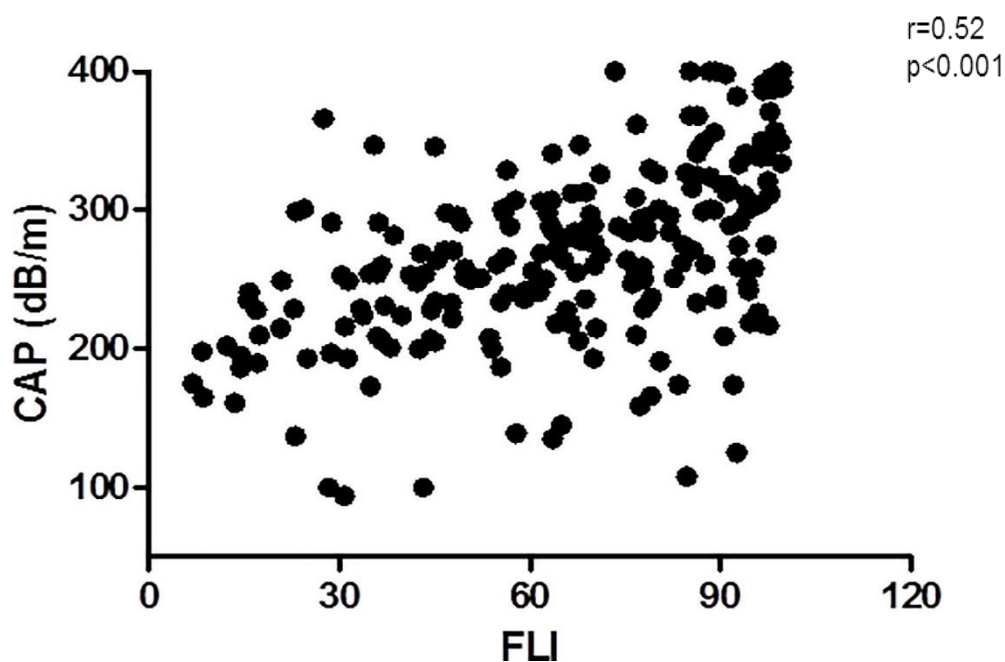
Variables incluidas en el modelo de esteatosis severa: FLI, triglicéridos, diabetes, IMC, circunferencia abdominal, colesterol HDL, ALT, Hb glucosilada y HOMA.

Cuando no incluimos el valor del FLI en el análisis multivariante, las variables asociadas independientemente con esteatosis severa ($CAP \geq 280$ dB/m²) fueron triglicéridos, circunferencia de cintura y hemoglobina glucosilada.

Como podemos comprobar en las tablas 4-6-7, presentar mayor grado de esteatosis se asoció con diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, mayor IMC y circunferencia de cintura, y niveles más altos de glucosa, triglicéridos, ALT, GGT, hemoglobina glicosilada y niveles de HOMA y valores de colesterol HDL más bajo. Por otra parte, la presencia de mayor grado de esteatosis también se asoció con valores más altos de rigidez hepática y de FLI.

Al estudiar la correlación entre los valores de CAP y FLI se observó que la mayoría de los valores del CAP por encima de 300 se corresponden con valores de FLI por encima de 60, existiendo así una correlación directa estadísticamente significativa entre ambos ($r = 0,52$, $p < 0,001$) (Figura 10).

Figura. 10. Correlación entre los valores de CAP y FLI en los 215 sujetos con factores de riesgo metabólico de EHGNA incluidos en el estudio.

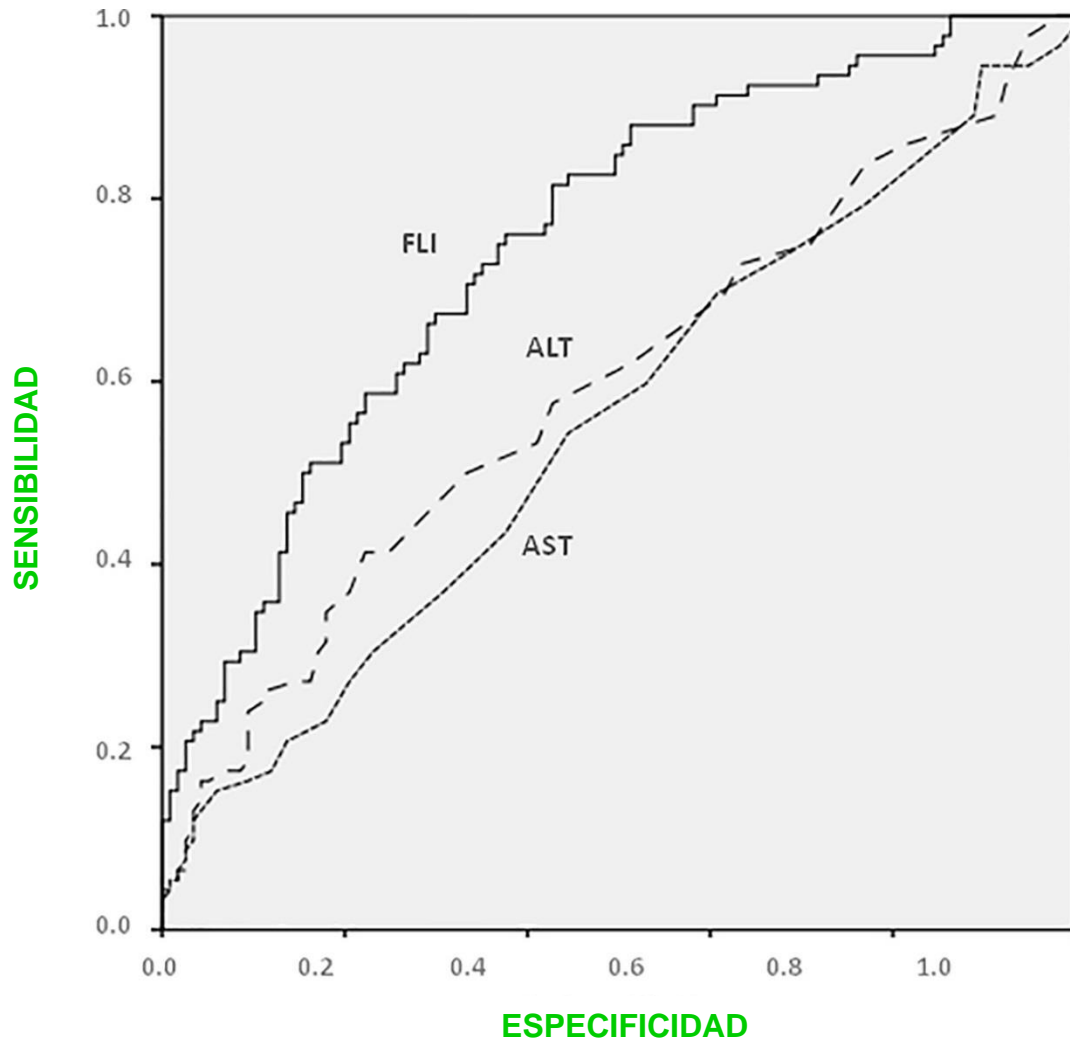


La relación directa entre CAP y FLI también se observó en toda la población de sujetos incluidos en el estudio, con y sin factores de riesgo metabólico ($r = 0.48$, $p < 0.001$).

Tal como se observa en la figura 11, la precisión de FLI en el diagnóstico de esteatosis severa fue significativamente mejor que la de AST o ALT. El mejor valor de corte de FLI para el diagnóstico de esteatosis severa fue de 96. Hallazgos similares se observaron cuando se consideró toda la población de sujetos, con y sin factores de riesgo o al analizar la esteatosis moderada / severa en lugar de la esteatosis severa (datos no mostrados).

Es importante enfatizar que 84 de los 106 (79%) sujetos con factores de riesgo y que presentaban esteatosis moderada o severa tenían valores normales de AST y ALT.

Figura 11. Precisión de FLI, AST y ALT, según lo evaluado por curvas AUROC, en el diagnóstico de esteatosis severa en el grupo de pacientes con factores de riesgo metabólico de EHGNA.

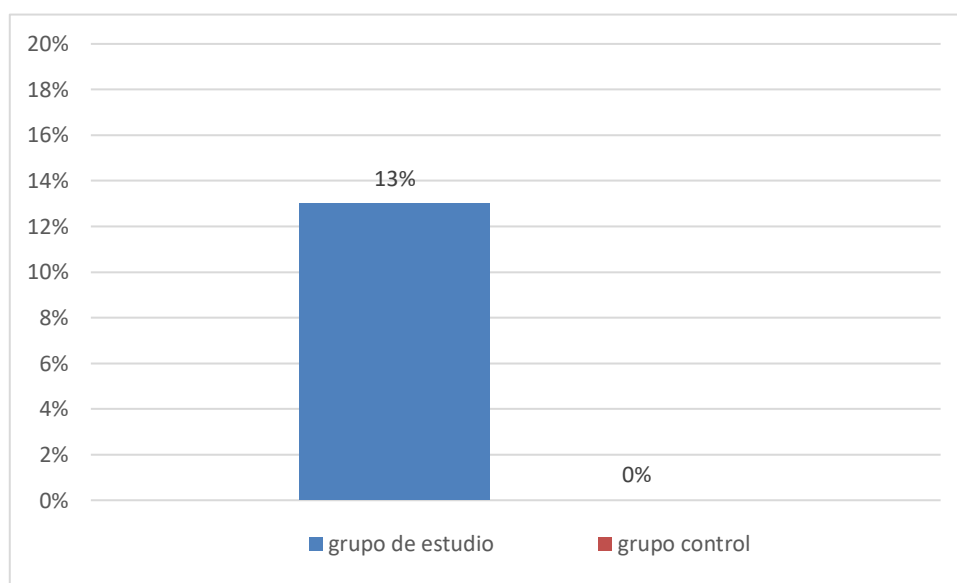


5.4 MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA

Veintisiete (12,6%) de los 215 sujetos del grupo de estudio tenían un valor elevado de LS, según lo estimado por valores superiores a 7kPa o 6.2 kPa, con las sondas M y XL respectivamente, mientras que los 188 sujetos restantes presentaban un valor de LS normal. Por el contrario, ninguno de los 80 sujetos del grupo control que no presentaban factores de riesgo metabólico tenían un valor elevado de LS ($X^2 = 11,1$; $p 0,001$) (Figura 12).

En cambio, si se considera un corte superior de LS ($> 8\text{Kpa}$), la prevalencia de aumento de LS en el grupo de riesgo baja hasta un 4% (9 de los 215 sujetos).

Figura 12. Porcentaje de sujetos con rigidez hepática elevada estimada mediante valores superiores a 7 Kpa o 6,2 Kpa con las sondas M y XL, respectivamente, en el grupo de estudio y en el grupo control.



Cuando se comparan las características de los sujetos con factores de riesgo que presentaban rigidez hepática elevada (12,6%) con los que no la presentaban (87,4%) , se observó que no existían diferencias significativas en cuanto a la edad y al sexo. El 73% de los sujetos que presentaban LS aumentada eran obesos y el 52% presentaban diabetes mellitus, ambos con diferencias significativas respecto al grupo que presentaba LS normal. La dislipemia y el síndrome metabólico no dieron diferencias significativas entre tener o no rigidez hepática elevada.

El IMC (30 ± 5 vs 35 ± 6 , $p < 0,001$) y la circunferencia de la cintura (102 ± 11 vs 115 ± 13 , $p < 0,001$), por su relación con la obesidad, también presentaba LS aumentada de forma significativa. La glucosa, la ALT, la hemoglobina glucosilada y el HOMA fueron los parámetros analíticos con diferencias significativas entre el grupo con rigidez hepática elevada y el grupo con rigidez hepática no elevada. El grupo con LS aumentada presentó también valores de CAP significativamente más elevados (316 ± 71 vs 261 ± 59 , $p < 0,001$) y mayor valor de Índice de esteatosis (FLI) (85 ± 18 vs 63 ± 25 , $p < 0,001$) (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de las características de los sujetos con factores de riesgo de EHGNA categorizados de acuerdo con la rigidez hepática.

Variable	LS Normal N =188	LS aumentada N = 27	P valor
Edad	62 ± 12	65 ± 13	0,2
Género masculino	76 (83%)	15 (56%)	0,15
Diabetes Mellitus	46 (24%)	14 (52%)	0,005
Dislipemia	135 (72%)	15 (56%)	0,12
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	94 (50%)	19 (73%)	0,03
Síndrome metabólico	83 (44%)	15 (56%)	0,3
IMC (Kg/m ²)	30 ± 5	35 ± 6	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	102 ± 11	115 ± 13	<0,001
Glucosa (mg/dl)	107 ± 34	146 ± 58	0,002
Colesterol total (mg/dl)	206 ± 45	188 ± 36	0,05
HDL- colesterol (mg/dl)	50 ± 15	46 ± 13	0,2
LDL- colesterol(mg/dl)	130 ± 34	118 ± 28	0,1
Triglicéridos (mg/dl)	134 ± 80	165 ± 97	0,065
ALT (IU/L)	25 ± 13	36 ± 24	0,02
GGT (IU/L)	31 ± 28	57 ± 69	0,06
Albumina (g/l)	44 ± 2	43 ± 3	0,6
Ferritina(ng/ml)	115 ± 109	194 ± 253	0,1
Hemoglobina glicada (%)	6 ± 0,9	6,8 ± 1,3	0,007
HOMA	4,7 ± 6,2	12,6 ± 16,61	0,03
FLI	63 ± 25	85 ± 18	<0,001
CAP (dB/m)	261 ± 59	316 ± 71	<0,001

LS > 7 Kpa con sonda M o > 6.2 kPa con sonda XL. Los valores son número y porcentajes (entre paréntesis) o media ± DE. IMC, índice de masa corporal; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, gamma glutamiltranspeptidasa; HOMA Evaluación del modelo de homeostasis; LS, rigidez hepática; FLI, fatty liver index; CAP, parámetro de atenuación controlada.

En el análisis multivariado, las variables que presentaban una asociación independiente con un aumento de LS fueron diabetes mellitus, circunferencia de cintura y ALT (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis multivariante de regresión logística de variables asociadas con un aumento de la rigidez hepática en sujetos con factores de riesgo para EHGNA.

VARIABLE	OR	CI	P valor
Diabetes Mellitus	4,8	1,7–13,4	0,002
Circunferencia abdominal	1,1	1,04–1,1	<0,001
ALT	1,03	1,003–1,057	0,03

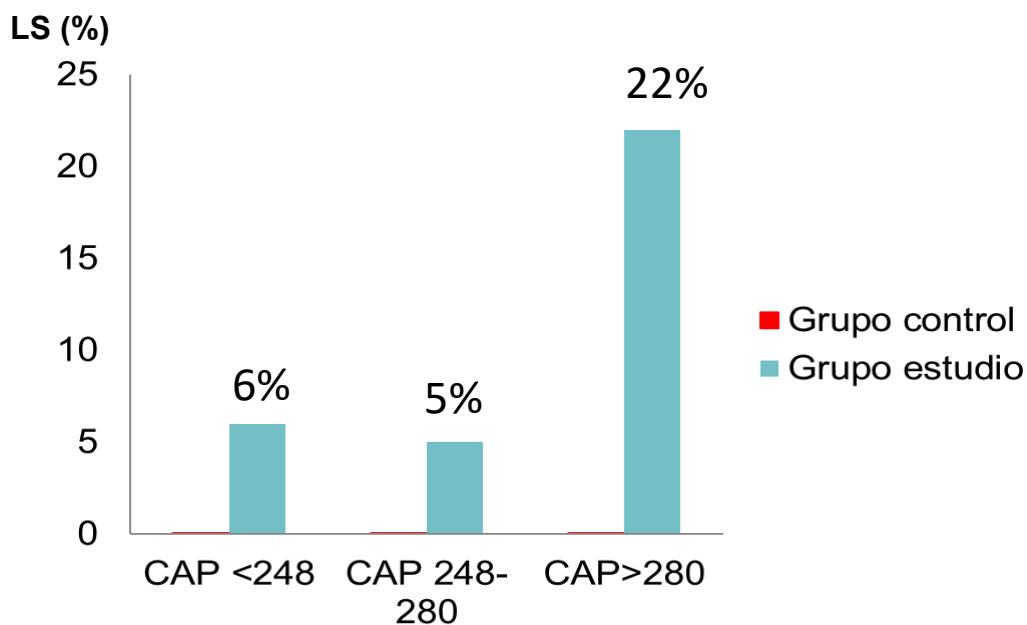
Variables incluidas en el modelo: IMC, circunferencia de la cintura, ALT, Hb glicada y HOMA, diabetes mellitus, CAP, FLI

5.5 RIGIDEZ HEPÁTICA Y RELACIÓN CON EL CAP I EL FLI

La prevalencia de rigidez hepática fue significativamente mayor en sujetos con esteatosis severa (S3:CAP>280) que en aquellos con esteatosis leve / moderada (S1-S2, CAP:248-280) o sin esteatosis (S0:CAP<248) (22% vs 5 y 6%, respectivamente) (Figura13).

Sorprendentemente, en el grupo control sin factores de riesgo metabólico, ninguno de los sujetos tenía un aumento de LS independientemente de la presencia o no de esteatosis o del grado de esteatosis que presentaran (Figura 13).

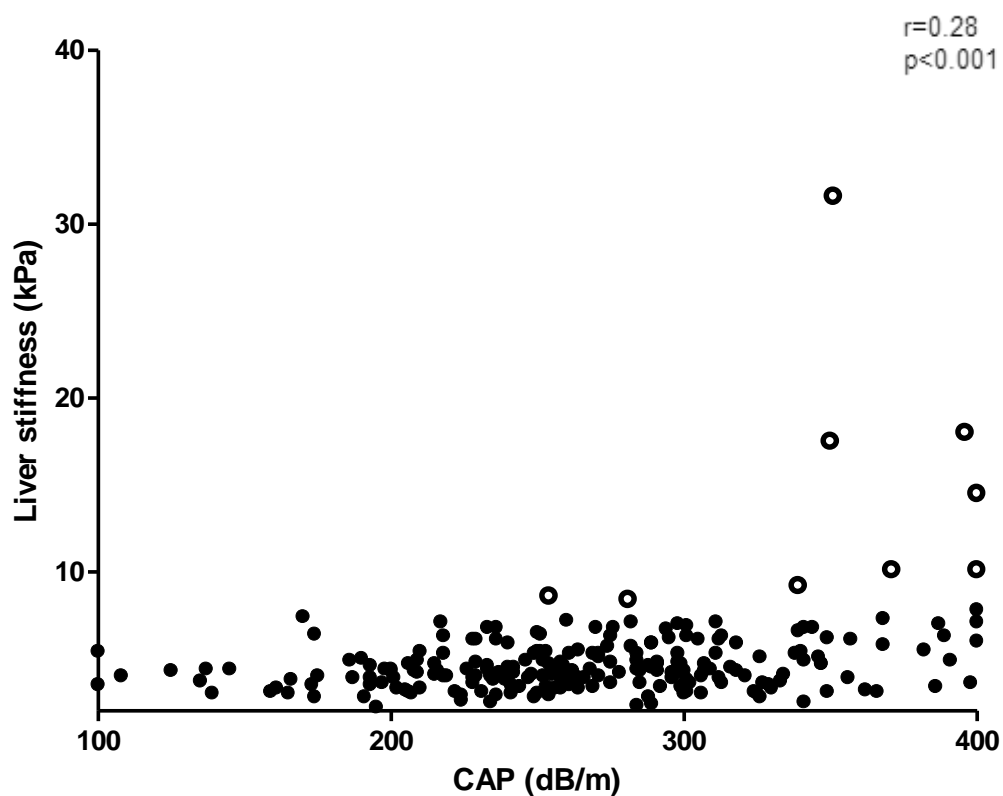
Figura 13. Prevalencia de rigidez hepática elevada (> 7kPa o > 6.2kPa con las sondas M y XL, respectivamente), en el grupo de sujetos con factores de riesgo para NAFLD (barras azules) y grupo de control (sin barras debido al 0% de prevalencia) categorizados en 3 subgrupos según los valores de CAP.



La prevalencia de rigidez hepática elevada en el grupo control fue de 0% en cada uno de los subgrupos estudiados.

En el grupo que presentaba factores de riesgo metabólico, la mayoría de los sujetos presentaba valores de CAP entre 200 y 300. Los valores de rigidez hepática elevada (LS>7) se observan en pacientes con valor de CAP elevados por encima de 280 dB/m. Encontramos valores de rigidez muy elevados cuando tenemos valores de CAP por encima de 300 dB/m (Figura 14). Por tanto, a mayor esteatosis hepática, mayor riesgo de presentar rigidez hepática y por tanto fibrosis.

Figura 14. Relación entre rigidez hepática y los valores de CAP en sujetos con factores de riesgo para EHGNA *.

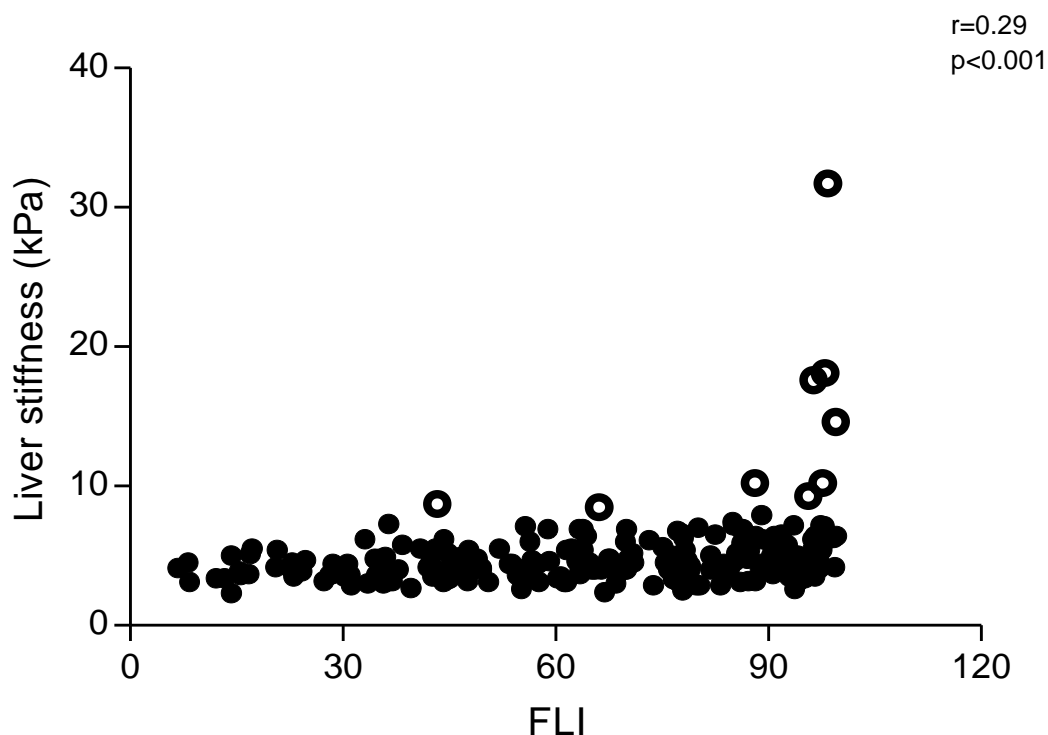


*los círculos vacíos representan a sujetos con resultado de Fibroscan > 8 KPa.

Cuando estudiamos la relación entre la presencia de rigidez hepática y los valores de FLI, encontramos que los valores de FLI entre 30-60 se relacionan con rigidez hepática normal (valor de Fibroscan <8) mientras que cuando el valor de FLI es mayor de 60 aparecen valores de rigidez hepática elevados.

Encontramos valores de rigidez hepática muy elevados (LS>10) cuando los valores de FLI son mayores de 90. (Figura15).

Figura 15. Relación entre rigidez hepática y los valores de FLI en sujetos con factores de riesgo para EHGNA*.



*los círculos vacíos representan a sujetos con resultado de Fibroscan > 8 KPa.

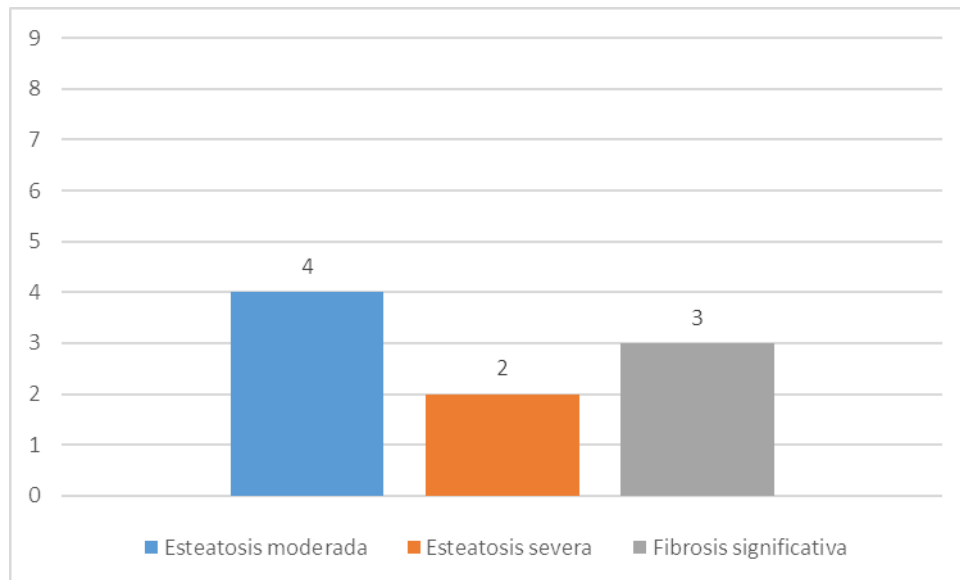
La figura 15 relaciona los valores de rigidez hepática y los valores de FLI, siendo el resultado muy parecido a la que estudia la relación entre rigidez hepática y los valores de CAP (Figura14).

A los 27 pacientes con aumento de LS se les propuso ser remitidos a la consulta de hepatología del Hospital Clínic, 22 aceptaron acudir a dicha consulta y 5 decidieron no proseguir el estudio. En los 22 pacientes, el diagnóstico de EHGNA se confirmó mediante ecografía. Los valores medios de LS y CAP en estos pacientes fueron $10,0 \pm 5,9$ kPa (rango 6,6 -31,6) y 323 ± 67 dBm (rango 170 - 400), respectivamente.

De los 22 pacientes, 9 de ellos (40 %) que presentaban valores de rigidez hepática de $13,3 \pm 8,2$ kPa (rango 7 - 31.6) se sometieron a una biopsia hepática.

El examen histológico mostró que 3 sujetos presentaban fibrosis hepática significativa (F2, F3 y F4 respectivamente) asociada con esteatosis moderada; y los 6 restantes presentaron esteatosis sin fibrosis (dos de ellos tenían esteatosis severa y los 4 restantes esteatosis moderada) (Figura 16).

Figura 16. Resultado histológico de biopsias realizadas.



6. *DISCUSIÓN*

“La incertidumbre es una posición incómoda, pero la certeza es un absurdo.”

Voltaire (filósofo 1694-1778)

Los resultados de la presente tesis muestran que una alta proporción de sujetos de población general con factores riesgo metabólico y sin enfermedad hepática conocida, tienen esteatosis intensa según los elevados valores de CAP encontrados. El grado de esteatosis que presentaban no se correlacionó con los niveles encontrados de transaminasas, pero en cambio, sí que mostró muy buena correlación con el valor de FLI.

El aumento de LS, que sugiere fibrosis hepática significativa, solo se encontró en sujetos que presentaban factores de riesgo metabólico y valores de CAP aumentados. Los estudios epidemiológicos conocidos indican que la EHGNA afecta a más del 25% de la población adulta en el mundo occidental y es particularmente común entre sujetos con factores de riesgo metabólico (100-102).

Los pacientes con EHGNA deben identificarse no solo porque corren el riesgo de desarrollar fibrosis hepática que posteriormente puede desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular, sino que también porque presentan un riesgo aumentado de la mortalidad debido a eventos cardiovasculares (100-102).

Clásicamente se ha considerado que presentar esteatosis hepática sin inflamación es una condición "benigna" y sin riesgo de progresión, pero estudios recientes indican que hasta una cuarta parte de los pacientes con esteatosis simple puede progresar a esteatohepatitis y desarrollar fibrosis en un período de tiempo relativamente corto (103,104). La mayoría de los sujetos con riesgo de desarrollar EHGNA son sujetos de población general que son visitados en sus centros de salud y habitualmente no realizan visitas hospitalarias, a menos que desarrollen alguna complicación aguda. Por lo tanto, la identificación de dichos pacientes idealmente se debería realizar en los centros de atención primaria.

Lamentablemente, en la actualidad, la EHGNA, con frecuencia no es reconocida en el entorno de la atención primaria ni se le da la importancia debida y a los sujetos con factores de riesgo metabólico no se les suele realizar ningún tipo de evaluación para identificar o prevenir esta enfermedad (25,105).

En este sentido, los resultados del estudio actual, en el que se utilizó CAP para la evaluación de esteatosis hepática, demuestran que el 43% de los sujetos adultos con factores de riesgo metabólico y sin enfermedad hepática previa conocida, identificados al azar desde la atención primaria tiene esteatosis

intensa. Estudios anteriores han demostrado que a otros métodos no invasivos para estimar la esteatosis hepática, incluyendo la ecografía abdominal o niveles de transaminasas, les falta sensibilidad para la detección de EHGNA en fase de esteatosis simple (88). Siendo esta fase la más adecuada para ser diagnosticada en la atención primaria ya que cuando aparece algún estadio de fibrosis significativa, el paciente ha de ser derivado a la atención especializada.

El CAP no es un método perfecto, pero los estudios en los que sus valores han sido comparados con la histología hepática, muestran que las curvas ROC para la esteatosis intensa (> 66% de hepatocitos) son mayores de 0,8 (86). Por lo tanto, es probable que la mayoría de los sujetos identificados en el estudio actual con valores altos de CAP tuvieron esteatosis intensa. Desafortunadamente, en este estudio al tratarse de una población sin enfermedad hepática conocida, la confirmación histológica no ha sido posible porque la biopsia hepática solo se realizó en un pequeño número de sujetos que tenían aumentada la rigidez hepática. Tal como se esperaba según los resultados de estudios previos, los valores de CAP se correlacionaron fuertemente con la presencia de factores de riesgo metabólicos, particularmente con la diabetes mellitus, la obesidad, el síndrome metabólico, IMC, la circunferencia de la cintura y los niveles de glucosa, colesterol LDL, triglicéridos, ALT, hemoglobina glicosilada y HOMA (85-87,90).

Otra observación interesante del presente estudio fue la existencia de una correlación directa entre los valores de CAP y de FLI. Es importante señalar que, en el análisis multivariante, el FLI fue un factor predictivo independiente de esteatosis y esteatosis intensa. Esta fuerte correlación directa encontrada está probablemente relacionada con el hecho de que los cuatro componentes del FLI (IMC, circunferencia de la cintura, triglicéridos, y GGT) están fuertemente relacionados con la presencia de síndrome metabólico (63). Nuestros hallazgos confirman observaciones previas encontradas en sujetos de población general (90). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el FLI puede usarse como un marcador sustituto no invasivo para estimar la esteatosis hepática en sujetos atendidos en atención primaria si la determinación del CAP no está disponible, ya que actualmente la realización de Fibroscan únicamente se puede realizar a nivel hospitalario.

Nuestro estudio también evaluó la relación entre CAP y LS. La correlación entre los valores de CAP y LS fue muy débil, tanto en el grupo de sujetos con factores de riesgo metabólico como en el grupo de control. En este contexto, es importante recordar que nuestro estudio se ha realizado en población general, en la que, contrariamente al entorno hospitalario, la prevalencia de LS elevada, sugestiva de fibrosis hepática avanzada es baja.

Sin embargo, si realizamos una mirada más concreta, vemos que los valores de CAP y LS mostraron que el aumento de LS se observó casi exclusivamente en pacientes con valores altos de CAP indicativos de esteatosis intensa. Resulta interesante remarcar que ninguno de los sujetos del grupo control presentaba aumento de la LS a pesar del hecho de que algunos de ellos tenían valores de CAP relativamente altos, aunque eran valores más bajos que los del grupo de estudio con factores de riesgo metabólico.

El número de sujetos a los que se realizó un estudio histológico fue relativamente bajo. En algunos sujetos, se confirmó fibrosis hepática significativa (de F2 a F4), mientras que en otros solo hubo esteatosis sin fibrosis hepática significativa. Esta falta de fibrosis en algunos sujetos puede estar relacionada con el hecho de que la esteatosis "per se" puede aumentar los valores de LS (81). Otro motivo de encontrar pocos sujetos con niveles de fibrosis significativa, podría ser la posibilidad de que se produjese un error de muestreo al realizar la biopsia hepática, pero éste es difícil de probar. Estudios recientes han demostrado que la presencia de esteatosis aumenta la LS y por lo tanto, el nivel de corte para la identificación de fibrosis hepática significativa en pacientes con EHGNA debería ser alrededor de 9kPa, un valor más elevado que en otras enfermedades hepáticas como las hepatitis víricas (34,106).

La relación entre valores de LS y del CAP ha sido investigado en gran detalle en un estudio reciente realizado por Karlas et en el que analizaron una población muy grande de pacientes con diferentes etiologías de enfermedad hepática crónica y de diferentes áreas geográficas(107). En general, el estudio mostró que el CAP tiene un pequeño impacto en la clasificación de pacientes con fibrosis significativa según la LS. En poblaciones con baja prevalencia, la consideración de CAP puede mejorar ligeramente el alto valor predictivo negativo de LS en descartar fibrosis significativa.

Por otra parte, dicho estudio confirmó que la precisión de la LS para detectar fibrosis hepática significativa es limitada, debido a la alta tasa de valores falsos positivos, particularmente en pacientes con valores de CAP altos (107). Como también ocurrió en nuestro estudio, en el que encontramos que 3 sujetos que se sometieron a una biopsia hepática por presentar la $LS > 14$ kPa y que tenían valores de CAP > 350 dB / m no presentaron fibrosis en el estudio histológico. Los resultados de estudios actuales también proporcionan información interesante con respecto a posibles estrategias de detección de fibrosis hepática relacionadas con la EHGNA en atención primaria (68,108). Nuestros resultados apoyan que la detección debe centrarse en sujetos con factores de riesgo metabólico y que los sujetos sin factores de riesgo metabólico no es necesario que sean evaluados debido a que tienen una baja probabilidad de presentar fibrosis hepática significativa. De hecho, ninguno de los sujetos sin factores de riesgo metabólico incluido en el estudio presentaba aumento de la LS. Sobre estos datos, un gran estudio publicado recientemente basado en población general mostró que la prevalencia de la $LS > 9.2$ kPa entre sujetos sin factores de riesgo fue de solo 0.4%, comparado con 5.4% en sujetos con factores de riesgo metabólico (34).

6.1 FORTALEZAS DEL ESTUDIO:

El presente estudio tiene varias fortalezas: 1 / está basado en la población; los pacientes fueron seleccionados al azar entre sujetos que asisten a un centro de atención primaria; 2 / para realizar el Fibroscan se utilizaron sondas M y XL; esto permitió adquirir mediciones fiables en la mayoría de sujetos incluidos en el estudio a pesar de una alta proporción de pacientes obesos; y 3 / se evaluó un grupo control de sujetos sin factores de riesgo metabólico para poder realizar un estudio comparativo.

6.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Sin embargo, el presente estudio también tiene algunas limitaciones que deben mencionarse: 1 / la biopsia hepática idealmente, debería haberse realizado en una mayor proporción de pacientes para poder correlacionar los hallazgos histológicos con los valores de CAP; sin embargo, aunque esto puede ser factible de realizar en una serie de pacientes atendidos en la atención hospitalaria, no es realista en el ámbito de la atención primaria, donde la aceptabilidad de los procedimientos invasivos es muy baja ya que se trata de poblaciones relativamente sanas; 2 / el estudio se realizó en un solo centro de atención primaria de una área urbana de nivel socio-económico bajo; por lo tanto, los resultados requerirían validación en otros centros de atención primaria de diferente nivel socio-económico así como también en zonas no urbanas; y 3 / el tamaño de la muestra es relativamente bajo y los resultados deberían idealmente ser validado con estudios poblacionales de mayor tamaño.

A pesar de los esfuerzos dedicados en los últimos años para entender y conocer el manejo de la EHGNA, es evidente que todavía quedan muchos aspectos por conocer, sobre todo en relación al diagnóstico no invasivo, la evolución, la actitud terapéutica y el posterior control de la enfermedad. Esto ha hecho que, en la última década, la actividad científica en este campo haya presentado un gran crecimiento.

La atención primaria debe tener un papel esencial en el diagnóstico y control de los pacientes con EHGNA. Por todo ello, es necesario un esfuerzo continuado para proporcionar recomendaciones actualizadas y dirigidas a los distintos profesionales sanitarios que atienden a los pacientes afectados de EHGNA para concienciarlos sobre la magnitud del problema (45,51,95).

Los centros de atención primaria deberían estar dotados de algún método de diagnóstico no invasivo como por ejemplo índices serológicos incluidos en el sistema informático y calculados de forma automática. En la guía de la British Society of Gastroenterology se recomienda que estén incorporados en todos los ordenadores de APS (109). Otro método no invasivo, que en el futuro se podría incorporar al arsenal diagnóstico de los centros de atención primaria, sería el Fibroscan que como ya se ha dicho cuantifica el grado de esteatosis hepática mediante el CAP a la vez que detecta el grado de fibrosis (83,88). De esta

manera, se podría conocer el estado de la enfermedad así como su grado evolutivo y poder derivarlos a niveles especializados cuando sea necesario (45,51).

El papel del médico de familia es fundamental tanto en el diagnóstico inicial y la derivación de la población con riesgo de fibrosis como en el control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento higiénico-dietético de los pacientes con EHGNA, la mayoría de los cuales, serán seguidos en la atención primaria.

7. CONCLUSIONES

“Defiende tu derecho a pensar, porque incluso pensar de manera errónea es mejor que no pensar”.

Hipatia de Alejandría (matemática y astrónoma 360 d.c. - 415 d.c.)

- ❖ Casi la mitad de los sujetos atendidos en un centro de atención primaria que presentaban factores de riesgo metabólico y sin enfermedad hepática conocida, presentaron valores de CAP aumentados, indicativos de presentar esteatosis moderada o severa.

- ❖ La prevalencia de esteatosis es claramente inferior en personas sin factores de riesgo metabólico.

- ❖ El FLI, es un índice serológico que podría usarse como método de diagnóstico no invasivo en sustitución del CAP en atención primaria debido a la buena correlación existente entre ambas variables.

- ❖ La fibrosis hepática significativa solo se encontró en sujetos con factores de riesgo metabólico asociados a valores de CAP elevados; sin embargo, la frecuencia de fibrosis hepática que se encontró fue menor en comparación con los resultados de estudios previos.

- ❖ La disponibilidad de sistemas de elastografía para la medición de la rigidez hepática en los centros de atención primaria facilitaría el diagnóstico de EHGNA en fases precoces, así como el seguimiento de los pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

“La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos”

Albert Einstein (físico 1879-1955)

1. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud A-A. DECLARACIÓN ALMA ATA [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.semfy.com/la-medicina-de-familia/alma-ata/declaracion/>
2. Martín- Zurro A. Alma Ata y medicina de familia: 40 años de travesía del desierto. *Atención Primaria*. 2018;50(4):203–4.
3. Salas SP. Cuarenta años después: Volver a Alma-Ata. *Rev Med Chile*. 2018;146(3):405-406.
4. Granda J. 40 años de ALMA ATA: Logros y retos de la Atención Primaria. *El medicointeractivo.com*. 2018. <https://elmedicointeractivo.com/40-anos-de-alma-ata-logros-y-retos-de-la-atencion-primaria/>
5. OMS. Atención primaria de salud [Internet]. Available from: https://www.who.int/topics/primary_health_care/es/ (consulta 30/08/2019)
6. OMS 2008. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca [Internet]. Informe sobre la salud en el mundo. 2008. (consulta 30/08/2019) <https://www.who.int/whr/2008/summary/es/>
7. Starfield B. Point: The Changing Nature of Disease. *Medical Care*. 2011;11(49):971-972.
8. Starfield B. Equidad en salud y atención primaria: una meta para todos. *Gerencia y Políticas Salud*. 2001;1(1):7–16.
9. Wagner EH. Counterpoint: Chronic Illness and Primary Care. *Medical Care*. 2011;11(49):973–975.
10. Cimas Hernando JE. Crónicos: ¿con o sin Atención Primaria? *AMF*. 2014;10(7):362–3.
11. Gervas J Perez-Fernandez M. Modelo de Atención a Crónicos (Chronic Care Model) y otras iniciativas de mejora de la calidad de la atención a los pacientes crónicos. *AMF*. 2009;5(6):356–64.
12. Gervas J. El Modelo de Atención a Crónicos (Chronic Care Model) ¿Qué puede aportar y qué inconvenientes tiene? *Salud 2000*. 2010;127:12-15.

13. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat (PPAC). [Internet]. Available from: <http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/menuitem.36e8d120a1aac1ee5686da5bb0c0e1a0/?vgnextoid=cf2a63c30a0cf210VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=cf2a63c30a0cf210VgnVCM2000009b0c1e0aR CRD> (consulta 30/08/2019)
14. Lozano M, Naghavi R, Foreman K et al. Global and regional mortality for 235 causes of death in 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
15. SEMFYC S. X edició del Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Convivimos con la cronicidad [Internet]. Sociedad Española de medicina familiar y comunitaria. 2018. Available from: <https://www.semfyc.es/prensa/congreso-nacional-de-atencion-al-paciente-cronico-zaragoza-marzo-2017/>
16. SEMFYC S. IX Edición del Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico [Internet]. 2017. Available from: <http://www.congresocronicos.org/wp-content/uploads/2017/04/Libro-de-Comunicaciones-4-de-abril.pdf>
17. SEMFYC S. XI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico [Internet]. 2019. Available from: <https://www.congresocronicos.org/wp-content/uploads/2019/03/Libro-de-Casos-Clinicos-PC-2019-HiRes.pdf>
18. Geneva: WHO. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020 [Internet]. WHO. 2018. http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
19. Ruiz R. La complejidad de la educación al paciente crónico en la Atención Primaria. *Finlay*. 2012;2 (3):14.

20. Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. [Internet]. <https://undocs.org/es/A/66/L.1>
21. Lillyman S, Farquharson N. Self-care management education models in primary care. *Br J Community Nurs*. 2013;18(11):556-560
22. Rubiera G, Riera JR. Programa para mejorar la atención de las enfermedades crónicas. Aplicación del Modelo de Cuidados para Enfermedades Crónicas. *Atención Primaria*. 2004;34(4):206–9.
23. Coduras A, del Llano J, Gol-Montserrat. La Obesidad En España Y Sus Consecuencias. Edición: Fundación Gaspar Casal. ISBN: 978-84-09-14631-4 Depósito Legal: M-30725-2019 2.2.2. Factores relacionados con el estilo de vida y factores ambientales. pag 25
24. WHO. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles [Internet]. WHO 2010. (consulta 02/09/2019) https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
25. Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):10–4.
26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
27. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-820.
28. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*. 2009;49(3):809–20.

29. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851.
30. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014 Mar;14(3):181-94. doi: 10.1038/nri3623. PMID: 24566915
31. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
32. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–31.
33. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–85.
34. Caballeria L, Pera G, Rodriguez L, Aluma A, Morillas RM et al. High prevalence of liver fibrosis among european adults with unknown liver disease. A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1138-1145.e5.
35. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):24–32.
36. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle age population utilizing ultrasound and liver biopsy; a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124–31.
37. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C et al. Diagnosis of hepatic steatosis using clinical, biochemical and imaging methods. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017;54 (1):37–46.

38. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
39. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study: *BMJ* 2018;362: k2817 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2817>
40. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, 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):547-555.
41. Younossi Z, Stepanova M, Ong J, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A et al. Non-alcoholic Steatohepatitis is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17(4):748–755.
42. Caballeria L, Torán P. The fatty liver epidemic: An analysis from the primary care. *Atención Primaria*. 2019; 51(9):525-526.
43. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110-117.
44. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(3):444–50.
45. Caballeria L, Agustin 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*. 2019;153(4):169–77.

46. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):325–34.
47. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–75.
48. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11053–76.
49. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2063-2072. doi: 10.1056/NEJMra1503519. PMID: 29166236.
50. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
51. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):372–83.
52. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
53. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:145754

54. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12956–80.
55. Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1433–8.
56. Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded and staged non-invasively? *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):567–85.
57. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745–50.
58. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65:1557–65. <https://doi.org/10.1002/hep.29085> PMID: [28130788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130788/)
59. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:643±54 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014> PMID: [24768810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768810/)
60. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97 .e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043. PMID: 25935633; PMCID: PMC4516664
61. Kwok R et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:254–69. Correpond al 57 del text???

62. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic V et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
63. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1209–22.
64. 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;6:33.
65. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1201–4.
66. 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;45:846–54.
67. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740–51.
68. Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballería LI, Krag A et al. Screening for liver fibrosis in the general population: A call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:256–60.
69. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281.e4.
70. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 1986(4);292:13–5.

71. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol.* 2000;35:319–24.
72. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485–9.
73. Dasarathy S, Sasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R MA. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2009;51:1061–7.
74. Amat-Alcaraz S, Casado-Martin M. Elastografía Transaccional: utilidad en la evaluación de la fibrosis hepática. *RAPD On Line* 2013;36(2):111-119. <https://www.sapd.es/revista/2013/36/2/04>
75. Puigvehí M, Broquetas T, Coll T, Garcia-Retortillo M, Cañete C, Fernández R et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1746–53.
76. Carrión JA, Puigvehí M, Coll S, García-Retortillo M, Cañete N, Fernández R et al. Applicability and accuracy improvement of transient elastography using the M and XL probes by experienced operators. *J Viral Hepat.* 2015;22:297–306.
77. Wong VWS, Vergniol J, Wong G, Fourcher J, Chan AWH, Path FRC et al. Liver Stiffness Measurement Using XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1862–1871
78. Kwok R, Tse Y-K, Wong GL-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39:254–69

79. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis test and liverstiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepa-tol.* 2016;65:570–8.
80. Wong VWS, Adams LA, de Lédighen V, Wong G & Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:461–78.
81. Petta S, Wong WSV, Cammà C, Hiriart JB, Lai-Hung Wong G, Marra F et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology.* 2017;65(4):1145-1155.
82. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wong V.W.S et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol.* 2019;71(6):1141-1151
83. Boursier J CP. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int.* 2012;32:875–7.
84. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen B, Douvin C, Marcellin P, Poupon R et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTEEM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:1825–35.
85. de Lédhingen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:848–55.
86. de Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart Jb, Cassinotto C et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol.* 2014;60:1026–31.

87. Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis. *J Hepatol.* 2014;60(5):910–2.
88. Castera L, Vilgrain VAP. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:666–75.
89. Karlas T, Petroff D, Sasso M, de Jian-Gao F, Mi YQ, de Lédighen V et al. Individual patient-data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66 (15):1022–30.
90. Carvalhana S, Leitao J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int.* 2014;34:e111–7.
91. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol.* 2012;56:255–66.
92. Caballería L, Majeed I, Martinez A, Arteaga I, Torán P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC.* 2017;24 (7):378–89.
93. Augustin S, Graupera I, Caballeria J en nombre del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la SC de D. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. *Med Clin.* 2017;149:542–8.
94. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829–46.
95. AASLD. Guidelines for Non-alcoholic steatohepatitis; *Hepatology* 2012 and A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Hepatology.* 2010;53(2):372-84
96. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735–52.

97. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujuta K, Endo H, Lida H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008;40:371–8.
89. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010;19:53–60.
99. Schawbl P, Bota S, Salzl P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2015;35:381–90.
100. Diehl AM DC. Cause, pathogenesis, and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med.* 2017;377(21):2063–72.
101. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L WM. . Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
102. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic . Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):221–35.
103. Wong VWS, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010;59(7):969–74.
104. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee Q. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-Steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155.
105. Armstrong MJ, Houlihan DD. NAFLD is underrecognized in the primary care setting: UK experience. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1500–1.

106. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012;61:409–15.
107. Karlas T, Petroff D, Sasso M et al. Impact of controlled attenuation parameter in detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:989–1000.
108. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4):288–97.
109. Newsome PH, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey E, Hall R, Harrower U, Hudson M, Langford A, Mackie A, Mitchell-Thain R, Sennett K, Sheron NC, Verne J, Almsley M and AY. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6–19.

9. PUBLICACIONES

“El verdadero significado de las cosas se encuentra al tratar de decir las mismas cosas con otras palabras.”

Charles Spencer Chaplin, (actor, director y escritor 1889-1977)

1- Los resultados de esta tesis han dado lugar a la siguiente publicación:

REVISTA PLOS ONE:

IF 2.77; 2^oQ; 24/69 Multidisciplinary Sciences



RESEARCH ARTICLE

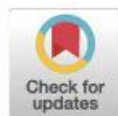
Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study

Núria Fabrellas^{1,2,3,6}, Rosario Hernández^{4,6}, Isabel Graupera^{2,3,5}, Elsa Solà^{2,3,5}, Pilar Ramos⁵, Natividad Martín⁴, Gemma Sáez⁴, Consuelo Simón⁴, Almudena Pérez⁴, Teresa Graell⁴, Andrea Larrañaga⁴, Manel Garcia⁴, Ana de la Arada⁴, Adrià Juanola^{2,3,5}, Alicia Coiduras⁴, Isabel Duaso⁴, Angel Casado⁴, Julian Martin⁴, Marta Ginès⁴, Nuria Moreno⁴, Ana Gema Perez⁴, Laia Martí⁴, Mireia Bernat⁴, Montse Sola⁴, Carmina Olivé¹, Cristina Solé^{2,3,5}, Pere Ginès^{2,3,5}*

1 School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain, 2 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain, 3 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Catalonia, Spain, 4 Centre d'Assistència Primària La Marina, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, Catalonia, Spain, 5 Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

* These authors contributed equally to this work.

* pgines@clinic.cat



OPEN ACCESS

Citation: Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, et al. (2018) Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study. PLoS ONE 13(9): e0200656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656>

Editor: Pavel Strnad, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, GERMANY

Received: March 21, 2018

Accepted: June 29, 2018

Published: September 18, 2018

Copyright: © 2018 Fabrellas et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The Ethics Committee of Hospital Clínic de Barcelona has imposed ethical restrictions on sharing our data publicly as patients did not give their permission for data sharing at the time of the informed consent. Data can be made available to researchers who meet the criteria for access to confidential data, upon request. Data access requests should be directed to the Principal Investigator of the study (pgines@clinic.cat) who would then obtain

Abstract

Background

Primary care is the ideal setting for early identification of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is a potentially progressive disease that may lead to cirrhosis and liver cancer but is frequently underrecognized because subjects at risk are often not evaluated. Controlled attenuation parameter (CAP) is a reliable method for non-invasive quantification of liver fat. It has the advantage of simultaneous measurement of liver stiffness (LS), an estimate of liver fibrosis. There is no information on CAP in subjects with risk factors from primary care.

Aim

To investigate the prevalence of hepatic steatosis, as estimated by CAP, in subjects from the community with metabolic risk factors and correlate findings with clinical and biochemical characteristics and LS.

Patients and methods

Population-based study of 215 subjects with metabolic risk factors without known liver disease identified randomly from a primary care center. A control group of 80 subjects matched by age and sex without metabolic risk factors was also studied. CAP and LS were assessed using Fibroscan.

the confirmation of the Ethics Committee. The president of the Ethics Committee has specifically stated the request to be made through the principal investigator of the study and not through the Ethics Committee itself.

Funding: The study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III through the Plan Estatal de Investigación Científica Y Técnica y de Innovación 2013-2016, project reference PI 12/00330 and PI 16/00043 to PG. This grant was co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) (FEDER). The study is also supported by the Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) 2014/SGR 708. PG is a recipient of an ICREA Academia Award. In addition, this study was funded by the European Institute of Innovation and Technology grant no. 18258 to PG. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: Pere Ginès declares he has received research funding from Grifols S.A, Ferring Pharmaceuticals, Sequana. He has consulted for Mallinckrodt, Intercept, Sequana, Ferring and Grifols. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. No other authors have any competing interests.

Results

Subjects with risk factors had CAP values higher than those of control group (268 ± 64 vs 243 ± 49 dB/m, $p < 0.001$). Prevalence of severe steatosis ($CAP > 280$ dB/m) in subjects with risk factors was 43%. In multivariate analysis, fatty liver index (FLI) and HOMA were independent predictive factors of severe steatosis. There was a direct correlation between CAP and FLI values ($r = 0.52$, $p < 0.001$). Interestingly, prevalence of increased LS was 12.6% in the risk group vs 0% in the control group ($p < 0.001$). Increased LS occurred predominantly in subjects with high CAP values.

Conclusions

A high proportion of subjects with metabolic risk factors seen in primary care have severe steatosis. FLI could be used as a surrogate of CAP. Increased LS was found in a significant proportion of subjects with risk factors but not in control subjects.

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major health problem worldwide because of its high prevalence and its important long-term morbidity and mortality [1–5]. NAFLD affects approximately 25% of the population worldwide and its incidence is growing rapidly because of associated metabolic comorbidities, such as obesity, type-2 diabetes, hyperlipidemia, and metabolic syndrome, the frequency of which is increasing at a very fast rate in most areas of the world [1–3]. The presence of fat in the liver is associated with an increased risk of liver-related morbidity and mortality through development of liver fibrosis and cirrhosis [6,7]. Moreover, patients with NAFLD have decreased survival compared to that of the general population due to cardiovascular complications, development of cirrhosis, and hepatic as well as non-hepatic tumors [5,8,9].

The diagnosis of NAFLD relies on the demonstration of presence of hepatic steatosis in the absence of secondary causes of fat accumulation such as significant alcohol consumption, use of certain drugs or hereditary disorders [10,11]. The ideal setting for the diagnosis of NAFLD is primary care because patients with risk factors for NAFLD are usually seen in the community by primary physicians or nurse practitioners caring for their metabolic comorbidities. The most commonly used method for diagnosis of hepatic steatosis in the community is liver ultrasonography because it is simple and widely available. However, liver ultrasonography has several drawbacks, particularly limited sensitivity, difficulty in the morbidly obese, it is operator dependent, only provides qualitative or semi-quantitative information about the amount of fat, and is not useful for the detection of concomitant liver fibrosis [12]. In NAFLD, liver fibrosis is important because its presence and severity predicts cirrhosis development and long-term survival [9,13,14]. Other methods to estimate the amount of fat in the liver such as proton magnetic spectroscopy or serum biomarkers, such as fatty liver index (FLI), Steatostest^R, and NAFLD fibrosis score, are generally not used in primary care [11,12].

Controlled attenuation parameter (CAP) is a system that measures the degree of ultrasound attenuation by hepatic fat using a process based on vibration control transient elastography [12]. A number of studies have demonstrated that CAP has high predictive accuracy of the amount of fat in the liver, particularly in patients with NAFLD [15–17]. Therefore, CAP is currently considered a precise noninvasive method for assessment of hepatic fat. Moreover, CAP

has the additional advantage of the simultaneous evaluation of liver fibrosis by measurement of liver stiffness (LS). [12]

Although there are numerous studies evaluating CAP in large series of patients with NAFLD in tertiary hospitals, there is little information on the application of CAP in primary care [18]. Particularly, there is no information on the use of CAP in assessment of hepatic steatosis in subjects with metabolic risk factors in the community. In the current study, we used CAP to assess the prevalence of hepatic steatosis in patients with metabolic risk factors identified randomly in a primary care center. The prevalence was compared to that of a control group of subjects without metabolic risk factors. CAP values were correlated with clinical and biochemical variables and also with LS.

Patients and methods

Aims

The current study was aimed at investigating the prevalence of steatosis as assessed by CAP in subjects from the community setting with metabolic risk factors but without known liver disease. Secondary objectives were: 1) to compare the prevalence of steatosis in subjects with metabolic risk factors with that of a control group of similar age and sex without metabolic risk factors; and 2/ to correlate CAP values with clinical and biochemical characteristics as well as LS.

Population and study protocol

This is a population-based, cross-sectional study that included 215 subjects with metabolic risk factors but without known liver disease from the community setting. Subjects were recruited from primary care center La Marina (Barcelona) and considered eligible for participation in the study if they had at least one of the following metabolic risk factors, as reported elsewhere [10]: 1/ obesity; 2/ type-2 diabetes mellitus; 3/ dyslipidemia; and 4/ metabolic syndrome, as defined by presence of 3 or more of the following features: a/ waist circumference greater than 102 cm in men or 88 cm in women; b/ serum triglycerides ≥ 150 mg/dL; c/ high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels less than 40 mg/dL in men or less than 50 mg/dL in women; d/ systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg; and e/ fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dL [19]. Subjects aged >18 yr were identified using computer-generated random numbers from the patient registry that contains clinical information of citizens assigned to the primary care center using metabolic risk factors shown above as keywords. Patients with known diagnosis of liver disease were excluded. Other exclusion criteria were active malignancy, severe chronic conditions, and admission in nursing homes. Eligible subjects were then contacted by telephone by nurses or general practitioners from the primary care center and invited to participate in the study. Subjects interested were invited to attend the primary care center where a member of the research team explained carefully the objectives of the investigation and the study protocol (Fig 1).

Patients who accepted signed a written informed consent. At the visit in the primary care center, demographic and clinical data were collected from all participants. Weight, height, waist circumference, and arterial pressure were measured. In addition, a blood sample was taken to determine standard liver tests, lipid profile, serum ferritin, serum creatinine, glycated hemoglobin, and fasting insulin levels. FLI was calculated using standard formula [20]. In all subjects, CAP and LS were measured (see later). Subjects with LS >7 kPa with the M probe or >6.2 kPa with the XL probe, were referred to the Liver Unit of the Hospital Clinic of Barcelona for hepatology consultation, which consisted of assessment of liver disease following a diagnostic protocol that included disease assessment and staging with liver tests, liver

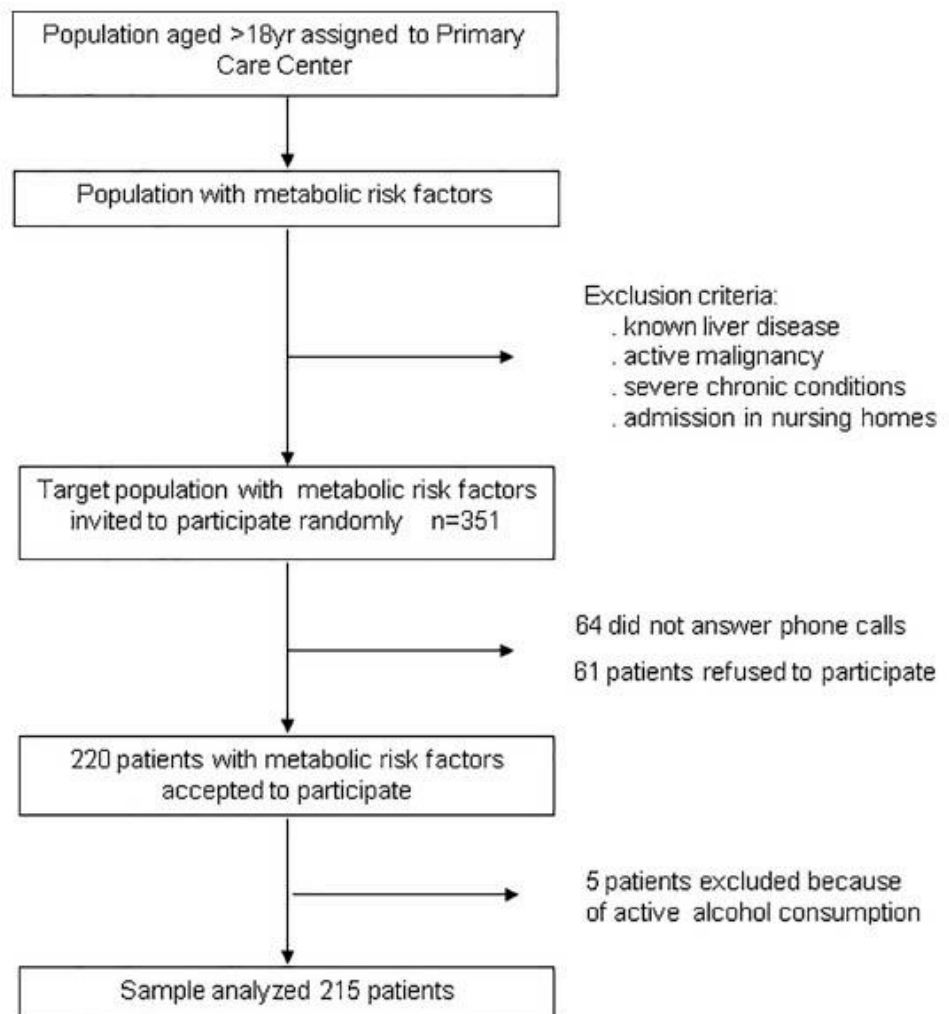


Fig 1. The flow chart of the study.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.g001>

ultrasonography, and liver biopsy in patients who accepted the procedure. Subjects with LS <7 or 6.2 with the M and XL probes, respectively, did not undergo further evaluation. These cut-offs were selected on the basis of those used in previous studies [21–23]. A control group of subjects matched (2:1) by sex and age (± 5 years) with those of the study group, but without metabolic risk factors was studied for comparison. Subjects for the control group were selected among subjects attending consultations of primary care physicians. Of the 110 subjects who accepted to participate, 30 subjects were subsequently excluded because metabolic risk factors were identified during study assessment ($n = 24$) or alcohol risk consumption ($n = 6$). Therefore, the control group consisted of 80 subjects. The protocol was approved by the Investigational Review Boards of the primary care center (Fundació Gol i Gorina) and Hospital Clínic i Provincial of Barcelona.

CAP and liver stiffness measurements

CAP and LS measurements were performed by a single experienced operator (PR) using Fibroscan system 502 touch^R (Echosens, Paris). Either M or XL probes were used. The decision to use the M or XL probes was made following the recommendation of the software of the system. The principles of CAP have been reported in detail elsewhere [12,24]. Measurements were always performed in the morning after overnight fast. CAP was computed only when LS measurement was valid and with the same signals used to measure LS. The final CAP value was the median of individual CAP values and was expressed in dB/m. In 3 of the 295 subjects included (1%), LS could not be determined (body mass index–BMI- and waist circumference in these patients were 43, 35, and 34 Kg/m² and 140, 111, and 114 cm, respectively). The levels of CAP used to define the presence and degree of steatosis were as follows: 1/ <248dB/m, no steatosis (S0); 2/ 248–268 dB/m, mild steatosis (S1); 3/ >268 and ≤280 dB/m, moderate steatosis (S2); and 4/ >280 dB/m, severe steatosis (S3), as reported elsewhere [25]. Reliability of LS measurements using specific criteria [26] showed that all measurements performed were either reliable or very reliable (65% and 35%, respectively). No measurements had poor reliability using these criteria.

Statistical analysis

Results for continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Counts and percentages were used for the description of the categorical variables. Comparisons between two independent groups were made with the t-test (previously checking the hypothesis of variance homogeneity) for continuous normal-distributed variables. The Mann-Whitney U test was carried out for continuous non-normal distributed variables in the case of 2 independent groups. Comparison between variables of more than 2 groups was performed with ANOVA or Kruskal-Wallis. Comparisons of categorical variables among groups were made with chi-squared test or Fisher test if appropriate. Transaminase levels have been considered classically as surrogate markers of steatosis. Therefore, the predictive accuracy of FLI in the diagnosis of severe steatosis was compared with that of AST/ALT levels using AUROC curves.

Multivariate logistic regression models were performed to assess independent predictive factors of steatosis, severe steatosis, and LS. The significance level for all statistical tests was set at 0.05 two-tailed. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 software.

Results

Characteristics of the study population

Comparison of the demographic, clinical, and biochemical characteristics of subjects from the risk group and control group is shown in Table 1.

As expected, due to the inclusion criteria, subjects with metabolic risk factors had marked alteration of laboratory variables, such as glucose, triglycerides, HDL-cholesterol, glycated hemoglobin, and HOMA, compared to control subjects without metabolic risk factors.

Prevalence of steatosis and factors associated with CAP values

The degree of steatosis and LS were related to the presence of metabolic risk factors. Subjects with metabolic risk factors had significantly higher CAP and LS values compared to those of control subjects (268±64 vs 243±49 dB/m and 4.9±2.7 vs 4.2±0.9 kPa, respectively; $p < 0.01$ for both) (Table 1). Moreover, the prevalence of steatosis was significantly higher in the risk factor group compared to the control group, regardless the cutoff values of CAP used for steatosis grading (Table 2).

Table 1. Comparison of demographic, clinical, and biochemical data, and liver stiffness and CAP of subjects from the risk group and control group.

Variable	Risk group n = 215	Control group n = 80	P value
Age (yr)	58 ± 12	62 ± 13	0.03
Male gender	35 (44%)	91 (84%)	0.9
Tobacco consumption	45 (20%)	17 (19%)	0.7
Diabetes Mellitus	60 (28%)	-	<0.001
Dyslipidemia	150 (70%)	-	<0.001
Obesity (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	113 (52%)	-	<0.001
Metabolic syndrome	98 (46%)	-	<0.001
Number of risk factors			
1	86 (40%)	-	<0.001
2	66 (31%)	-	
≥ 3	63 (29%)	-	
BMI (Kg/m ²)	31 ± 5	25 ± 2	<0.001
Waist circumference (cm)	104 ± 13	91 ± 10	<0.001
Glucose (mg/dL)	112 ± 40	89 ± 10	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	204 ± 44	198 ± 26	0.15
HDL- cholesterol (mg/dL)	49 ± 14	58 ± 16	<0.001
LDL-cholesterol(mg/dL)	129 ± 33	123 ± 24	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	138 ± 83	83 ± 24	<0.001
ALT (IU/L)	26 ± 16	24 ± 11	0.16
GGT (IU/L)	34 ± 35	27 ± 40	0.16
Serum creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.6
Albumin (g/L)	44 ± 2	43 ± 2	0.8
Ferritin (ng/mL)	125 ± 137	104 ± 91	0.21
Glycated hemoglobin (%)	6.2 ± 1	5.5 ± 0.3	<0.001
HOMA	5.7 ± 8.6	2.2 ± 1.4	<0.001
LS (kPa)	4.9 ± 2.7	4.2 ± 0.9	0.002
CAP (dB/m)	268 ± 64	243 ± 49	0.001

Values are number and percentages (in brackets) or mean ± SD. BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; HOMA, Homeostasis model assessment; LS, liver stiffness; CAP, controlled attenuation parameter

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t001>

Tables 3 to 5 show the comparison of baseline characteristics of subjects categorized into different subgroups according to the cutoff levels of CAP of 248, 268, and 280 dB/m, which allows a comparison of subjects with S0 vs S1-2-3 (Table 3), S0-1 vs S2-3 (Table 4), and S-0-1-2 vs S3 (Table 5).

Table 2. Prevalence of steatosis in patients with (risk group) and without risk factors for NAFLD (control groups).

	Risk group n = 215	Control group n = 80	P value
CAP > 248dB/m (S0 vs S1-2-3)	136 (63%)	37 (42%)	0.01
CAP > 268dB/m (S0-1 vs S2-3)	106 (49%)	27 (34%)	0.02
CAP > 280dB/m (S0-1-2 vs S-3)	93 (43%)	24 (30%)	0.045

Values are numbers of subjects and percentages (in brackets)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t002>

Table 3. Comparison of baseline characteristics of subjects with risk factors for NAFLD categorized according to the presence (S1-2-3) or absence (S0) of steatosis measured by CAP values.

Variable	CAP < 248dB/m S0 n = 79	CAP ≥ 248dB/m S1-2-3 n = 136	
Age (yr)	63 ± 13	62 ± 12	0.7
Male gender	30 (38%)	61 (45%)	0.4
Tobacco consumption	12 (15%)	31 (23%)	0.4
Diabetes Mellitus	16 (20%)	44 (32%)	0.06
Dyslipidemia	53 (67%)	97 (71%)	0.54
Obesity (BMI ≥ 30kg/m ²)	30 (38%)	83 (61%)	0.002
Metabolic syndrome	28 (35%)	70 (51%)	0.02
Number of risk factors			
1	14 (18%)	15 (11%)	0.03
2	29 (38%)	45 (34%)	
>3	28	70 (51%)	
BMI (Kg/m ²)	29 ± 5	32 ± 5	<0.001
Waist circumference (cm)	100 ± 12	106 ± 12	<0.001
Glucose (mg/dL)	102 ± 35	118 ± 42	0.006
Total cholesterol (mg/dL)	203 ± 46	204 ± 43	0.9
HDL-cholesterol (mg/dL)	53 ± 17	47 ± 12	0.008
LDL-cholesterol (mg/dL)	129 ± 36	128 ± 31	0.9
Triglycerides (mg/dL)	113 ± 69	152 ± 87	0.001
ALT (IU/L)	22 ± 11	28 ± 17	0.002
GGT (IU/L)	29 ± 30	38 ± 38	0.08
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.7
Albumin (g/L)	44 ± 2	44 ± 3	0.8
Ferritin (ng/mL)	111 ± 109	134 ± 151	0.2
Glycated hemoglobin (%)	5.9 ± 0.9	6.3 ± 1.1	0.01
HOMA	3.5 ± 2.8	7.0 ± 10.4	<0.001
FLI	52 ± 27	73 ± 21	<0.001
LS (kPa)	4.2 ± 1.1	5.3 ± 3.2	<0.001
CAP (dB/m)	204 ± 38	305 ± 43	<0.001

Values are number and percentages (in brackets) or mean ± SD. BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; HOMA, Homeostasis model assessment; LS, liver stiffness; CAP, controlled attenuation parameter.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t003>

The degree of steatosis was associated with diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, greater BMI and waist circumference, and higher glucose, triglycerides, ALT, GGT, ferritin, glycosylated hemoglobin, and HOMA levels, and lower HDL-cholesterol. Moreover, the degree of steatosis was also associated with higher FLI values. There was a statistically significant direct correlation between CAP and FLI values ($r = 0.52, p < 0.001$) (Fig 2).

In multivariate analysis, factors independently associated with steatosis or severe steatosis were FLI alone or in association with HOMA, respectively (Table 6).

If FLI was not included in the multivariate analysis, variables independently associated with CAP > 248 dB/m were triglycerides and BMI, and those associated with CAP > 280 dB/m were triglycerides, waist circumference, and glycated hemoglobin. The direct relationship between CAP and FLI was also observed in the whole population of subjects included in the study, with and without metabolic risk factors ($r = 0.48, p < 0.001$).

Table 4. Comparison of baseline characteristics of subjects with risk factors for NAFLD categorized according to the presence (S2-3) or absence (S0-1) of moderate-severe steatosis measured by CAP values.

Variable	CAP < 268dB/m S0-1 n = 109	CAP ≥ 268dB/m S2-3 n = 106	
Age (yr)	62 ± 13	63 ± 12	0.5
Male gender	42 (38%)	49 (46%)	0.27
Tobacco consumption	20 (18%)	23 (22%)	0.46
Diabetes Mellitus	20 (18%)	40 (38%)	0.002
Dyslipidemia	72 (66%)	78 (74%)	0.24
Obesity (BMI ≥ 30kg/m ²)	43 (40%)	70 (66%)	<0.001
Metabolic syndrome	38 (35%)	60 (57%)	0.002
Number of risk factors			
1	18 (17%)	11 (11%)	0.001
2	42 (40%)	32 (31%)	
>3	38 (35%)	60 (56%)	
BMI (Kg/m ²)	29 ± 5	33 ± 5	<0.001
Waist circumference (cm)	100 ± 12	107 ± 12	<0.001
Glucose (mg/dL)	101 ± 31	124 ± 45	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	205 ± 44	202 ± 45	0.54
HDL- cholesterol (mg/dL)	52 ± 16	46 ± 11	<0.001
LDL-cholesterol(mg/dL)	129 ± 34	128 ± 32	0.79
Triglycerides (mg/dL)	119 ± 70	157 ± 91	0.001
ALT (IU/L)	23 ± 11	30 ± 18	0.001
GGT (IU/L)	28 ± 27	41 ± 42	0.009
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.6
Albumin (g/L)	44 ± 25	44 ± 2.6	0.9
Ferritin (ng/mL)	108 ± 1.17	142 ± 154	0.08
Glycated hemoglobin (%)	5.9 ± 0.7	6.5 ± 1.2	<0.001
HOMA	3.4 ± 2.6	8.5 ± 11	<0.001
FLI	54 ± 26	77 ± 20	<0.001
LS (kPa)	4.3 ± 1.2	5.6 ± 3.6	0.001
CAP (dB/m)	218 ± 40	319 ± 38	<0.001

Values are number and percentages (in brackets) or mean±SD. BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; HOMA, Homeostasis model assessment; LS, liver stiffness; CAP, controlled attenuation parameter

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t004>

As shown in Fig 3, the predictive accuracy of FLI in the diagnosis of severe steatosis was significantly better than that of AST or ALT.

The best cutoff value of FLI for the diagnosis of severe steatosis was of 96. Similar findings were observed when the whole population of subjects, with and without risk factors, was considered or when analyzing moderate/severe steatosis instead of severe steatosis (data not shown). It is important to emphasize that 84 of the 106 (79%) subjects with risk factors and moderate or severe steatosis had normal AST and ALT values.

Liver stiffness measurement and relationship with CAP

Twenty-seven of the 215 subjects (12.6%) of the risk group had increased LS, as estimated by values greater than 7kPa or 6.2 kPa, with the M and XL probes, respectively. By contrast, none of the 80 subjects from the control group without metabolic risk factors had increased LS ($\chi^2 =$

Table 5. Comparison of baseline characteristics of subjects with risk factors for NAFLD categorized according to the presence (S3) or absence (S0-1-2) of severe steatosis measured by CAP values.

Variable	CAP < 280dB/m S0-1-2 n = 122	CAP ≥ 280dB/m S3 n = 93	
Age (yr)	62 ± 13	63 ± 12	0.5
Male gender	48 (39%)	43 (46%)	0.3
Tobacco consumption	24 (19%)	19 (21%)	0.63
Diabetes Mellitus	25 (21%)	35 (38%)	0.009
Dyslipidemia	83 (68%)	67 (72%)	0.55
Obesity (BMI ≥ 30kg/m ²)	49 (41%)	64 (69%)	<0.001
Metabolic syndrome	46 (38%)	52 (56%)	0.009
Number of risk factors			
1	21 (18%)	8 (9%)	0.003
2	44 (37%)	30 (33%)	
>3	46 (38%)	52 (56%)	
BMI (Kg/m ²)	29 ± 5	33 ± 5	<0.001
Waist circumference (cm)	100 ± 11	109 ± 11	<0.001
Glucose (mg/dL)	103 ± 36	124 ± 43	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	207 ± 45	199 ± 43	0.18
HDL- cholesterol (mg/dL)	52 ± 16	45 ± 11	<0.001
LDL-cholesterol(mg/dL)	130 ± 34	126 ± 32	0.37
Triglycerides (mg/dL)	122 ± 69	159 ± 94	0.001
ALT (IU/L)	23 ± 12	30 ± 19	0.006
GGT (IU/L)	29 ± 28	41 ± 43	0.02
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.6
Albumin (g/L)	44 ± 2	44 ± 2	0.9
Ferritin (ng/mL)	109 ± 114	146 ± 161	0.05
Glycated hemoglobin (%)	5.9 ± 0.9	6.4 ± 1.1	0.001
HOMA	3.7 ± 3.3	8.2 ± 12	0.001
FLI	56 ± 25	78 ± 20	<0.001
LS (kPa)	4.4 ± 1.2	5.6 ± 3.8	<0.001
CAP (dB/m)	224 ± 41	325 ± 36	<0.001

Values are number and percentages (in brackets) or mean ± SD. BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; HOMA, Homeostasis model assessment; LS, liver stiffness; CAP, controlled attenuation parameter

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t005>

11.1; p < 0.001). If a higher cutoff of LS was considered (>8Kpa) the prevalence of increased LS in the risk group was of 4% (9 of the 215 subjects). Factors associated with increased LS in univariate analysis were diabetes mellitus, obesity, BMI, waist circumference, glucose, ALT, glycated hemoglobin, HOMA, and CAP (Table 7)

In multivariate analysis, variables independently associated with increased LS were diabetes mellitus, waist circumference, and ALT (Table 8).

Prevalence of increased LS was significantly greater in subjects with severe steatosis (S3) than in those with mild/moderate (S1-2) or no steatosis (S0) (22% vs 5 and 6%, respectively (Fig 4). Remarkably, in the control group without metabolic risk factors, none of the subjects had increased LS regardless of CAP values (Fig 4).

Fig 5 shows the relationship between LS and CAP and LS and FLI in subjects with metabolic risk.

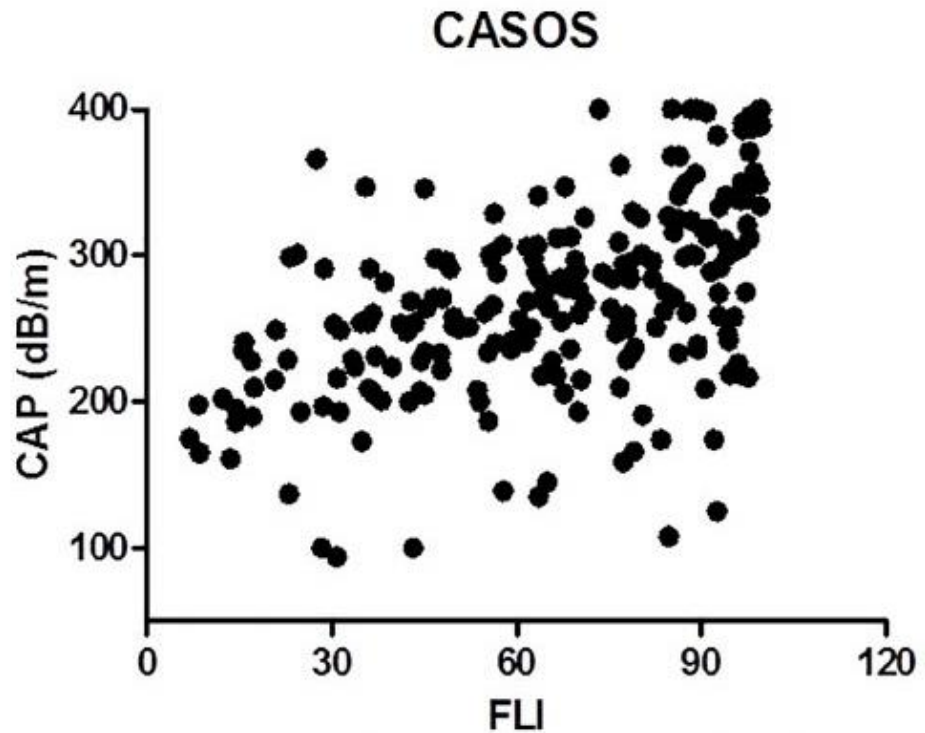


Fig 2. Correlation between CAP and FLI values in the 215 subjects with metabolic risk factors of NAFLD included in the study.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.g002>

The 27 patients with increased LS were referred to the hospital for hepatology consultation and 22 accepted. In all 22 patients the diagnosis of NAFLD was confirmed by ultrasonography. Mean LS and CAP values in these patients were 10.0 ± 5.9 kPa (range 6.6–31.6) and 323 ± 67 dBm (range 170–400), respectively. Nine of the 22 patients (40%) underwent a liver biopsy. LS values in patients in whom a liver biopsy was performed were 13.3 ± 8.2 kPa (range 7–31.6). Histological examination showed significant liver fibrosis in 3 (F2, F3 and F4) associated with moderate steatosis, and steatosis without fibrosis in 6 patients (severe and moderate in one patient each, and mild in the remaining 4 patients).

Table 6. Multivariate Logistic Regression analysis of variables associated with steatosis and severe steatosis.

Steatosis (CAP \geq 248dB/m)			
Independent Variable	OR	CI	P value
FLI	1.032	1.019–1.046	<0.01
Severe steatosis (CAP \geq 280dB/m)			
Independent Variables			
FLI	1.036	1.02–1.052	<0.001
HOMA	1.085	1.007–1.169	0.031

Variables included in the model for Steatosis: FLI, Triglycerides, BMI, Waist circumference, HDL-cholesterol, ALT, Glycated Hb and HOMA.

Variables included in the Severe Steatosis model: FLI, Diabetes, BMI, Waist circumference, HDL-cholesterol, ALT, Glycated Hb and HOMA.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t006>

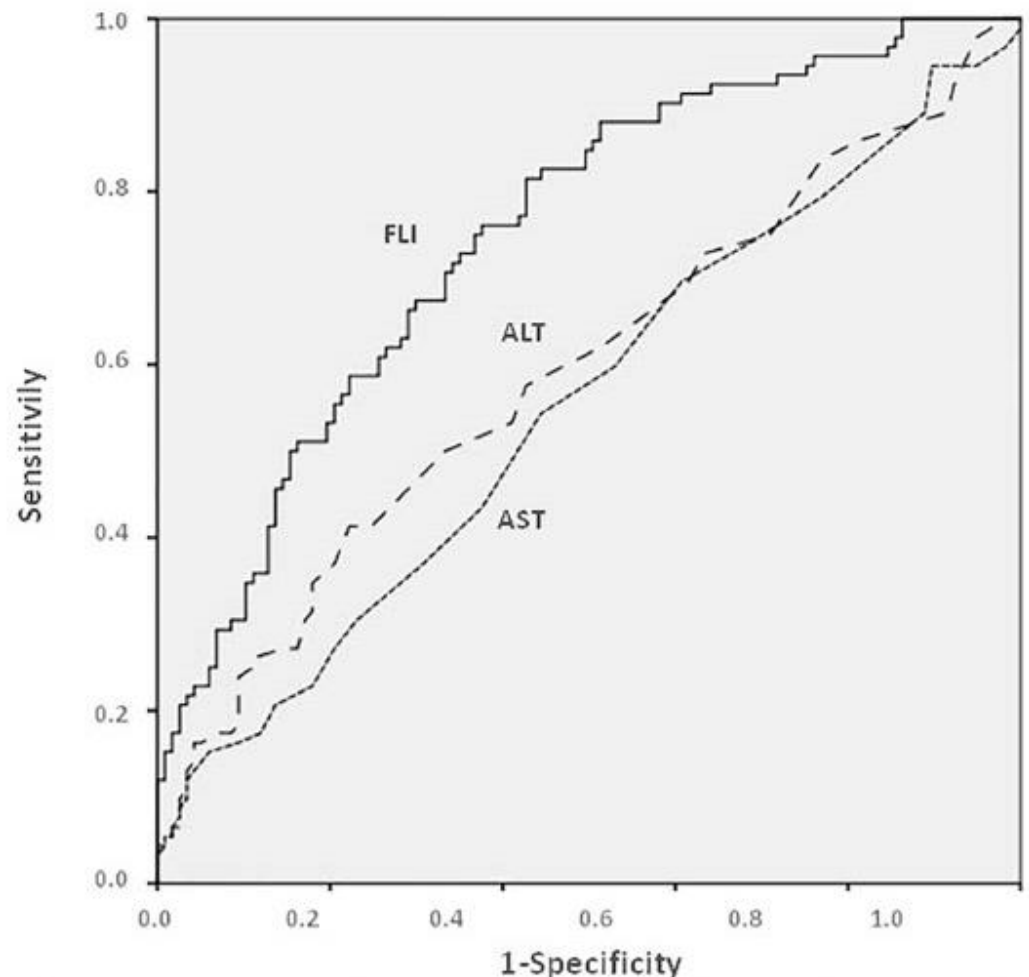


Fig 3. Predictive accuracy of FLI, AST and ALT, as assessed by AUROC curves, in the diagnosis of severe steatosis in the group of patients with metabolic risk factors of NAFLD.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.g003>

Discussion

The results of the current study show that a high proportion of subjects with metabolic risk factors from the community, without known liver disease, have severe steatosis as indicated by high values of CAP. The degree of steatosis did not correlate with transaminase levels but showed good correlation with FLI. Increased LS, suggestive of liver fibrosis, was only found in subject with metabolic risk factors and increased CAP values.

Epidemiological studies indicate that NAFLD affects more than 25% of the adult population worldwide and is particularly common among subjects with metabolic risk factors [1–3]. Patients with NAFLD should be identified not only because they are at risk of developing liver fibrosis subsequently leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also because they have increased mortality due to cardiovascular events [1–3]. Although hepatic steatosis without inflammation has been classically considered a “benign” condition, without risk of progression, recent studies indicate that as much as one fourth of patients with simple steatosis can progress to steatohepatitis and fibrosis within a short period of time [27,28]. Most subjects at risk for NAFLD are in the community setting and not in the hospital unless they develop

Table 7. Comparison of characteristics of subjects with risk factors for NAFLD categorized according to liver stiffness.

Variable	Normal LS N = 188	Increased LS* N = 27	P value
Age	62 ± 12	65 ± 13	0.2
Male gender	76 (83%)	15 (16%)	0.15
Diabetes Mellitus	46 (24%)	14 (52%)	0.005
Dyslipidemia	135 (72%)	15 (56%)	0.12
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	94 (50%)	19 (73%)	0.03
Metabolic syndrome	83 (44%)	15 (56%)	0.3
BMI (Kg/m ²)	30 ± 5	35 ± 6	<0.001
Waist circumference (cm)	102 ± 11	115 ± 13	<0.001
Glucose (mg/dL)	107 ± 34	146 ± 58	0.002
Total cholesterol (mg/dL)	206 ± 45	188 ± 36	0.05
HDL-cholesterol (mg/dL)	50 ± 15	46 ± 13	0.2
LDL-cholesterol (mg/dL)	130 ± 34	118 ± 28	0.1
Triglycerides (mg/dL)	134 ± 80	165 ± 97	0.065
ALT (IU/L)	25 ± 13	36 ± 24	0.02
GGT (IU/L)	31 ± 28	57 ± 69	0.06
Albumin (g/L)	44 ± 2	43 ± 3	0.6
Ferritin (ng/mL)	115 ± 109	194 ± 253	0.1
Glycated hemoglobin (%)	6 ± 0.9	6.8 ± 1.3	0.007
HOMA	4.7 ± 6.2	12.6 ± 16.61	0.03
FLI	63 ± 25	85 ± 18	<0.001
CAP (dB/m)	261 ± 59	316 ± 71	<0.001

* >7 Kpa with M probe or >6.2 kPa with XL probe.

Values are number and percentages (in brackets) or mean ± SD. BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; HOMA, Homeostasis model assessment; LS, liver stiffness; CAP, controlled attenuation parameter.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t007>

some acute complications. Therefore, identification should ideally be performed in primary care. Interestingly, it has been reported that NAFLD is frequently underrecognized in the primary care setting and subjects with metabolic risk factors are not frequently evaluated for this condition [29,30].

Along these lines, the results of the current study, in which CAP was used for evaluation of hepatic steatosis, demonstrate that 43% of adults subjects with metabolic risk factors and previously unrecognized liver disease identified randomly from primary care have severe steatosis. Previous studies have shown that other noninvasive methods to estimate hepatic steatosis, including hepatic ultrasound or transaminase levels, lack sensitivity in the detection of hepatic steatosis [12]. CAP is not a perfect method, but studies in which CAP values have been

Table 8. Multivariate logistic regression analysis of variables associated with increased liver stiffness in subjects with risk factors for NAFLD.

VARIABLE	OR	CI	P value
Diabetes Mellitus	4.8	1.7–13.4	0.002
Waist circumference	1.1	1.04–1.1	<0.001
ALT	1.03	1.003–1.057	0.03

Variables included in the model: BMI, waist circumference, ALT, Glycated Hb and HOMA, Diabetes mellitus, CAP, FLI

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.t008>

Increased liver stiffness

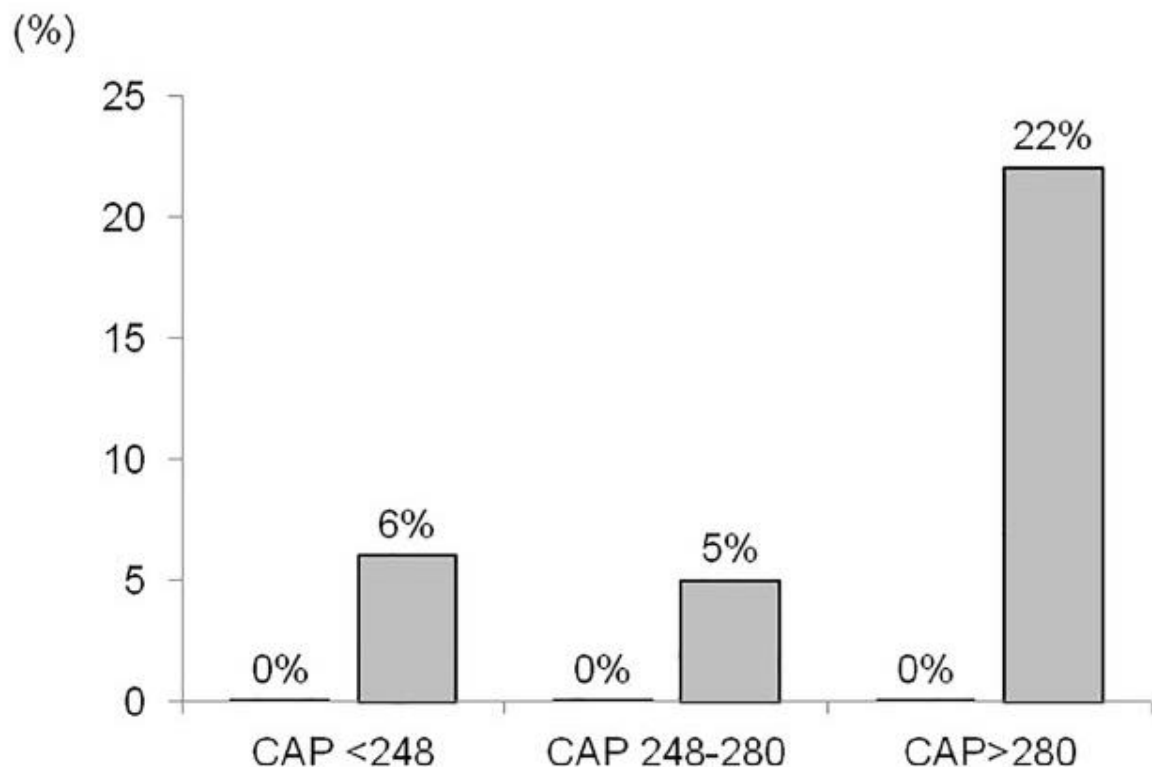


Fig 4. Prevalence of increased liver stiffness ($>7\text{kPa}$ or $>6.2\text{kPa}$ with the M and XL probes, respectively), in the group of subjects with risk factors for NAFLD (grey bars) and control group (no bars because of 0% prevalence) categorized in 3 subgroups according to CAP values.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.g004>

compared with liver histology, show that the AUROC curves for severe steatosis ($>66\%$ of hepatocytes) are greater than 0.8 [16]. Therefore, it is likely that the majority of subjects identified in the current study with high CAP values had severe steatosis. Unfortunately, histological confirmation is not available because liver biopsy was only performed in a small number of subjects who had increased LS. As expected from results of previous studies, CAP values correlated strongly with metabolic factors, particularly diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, BMI, waist circumference, glucose, LDL-cholesterol, triglycerides, ALT, glycated hemoglobin, and HOMA [15–18].

Another interesting observation of the current study was the existence of a direct correlation between CAP and FLI values. Remarkably, in multivariate analysis, FLI was an independent predictive factor of steatosis and severe steatosis. This strong direct correlation found is probably related to the fact that the four components of FLI (BMI, waist circumference, triglycerides, and GGT) are strongly related to metabolic syndrome [20]. Our findings confirm previous observations in subjects from the general population [18]. Altogether, these findings suggest that FLI can be used as a surrogate marker to estimate hepatic steatosis in subjects in the community setting if the determination of CAP is not available.

Our study also evaluated the relationship between CAP and LS. The correlation between CAP values and LS was very weak, both in the group of subjects with metabolic risk factors and in the overall population of subjects. In this context, it is important to remind that our

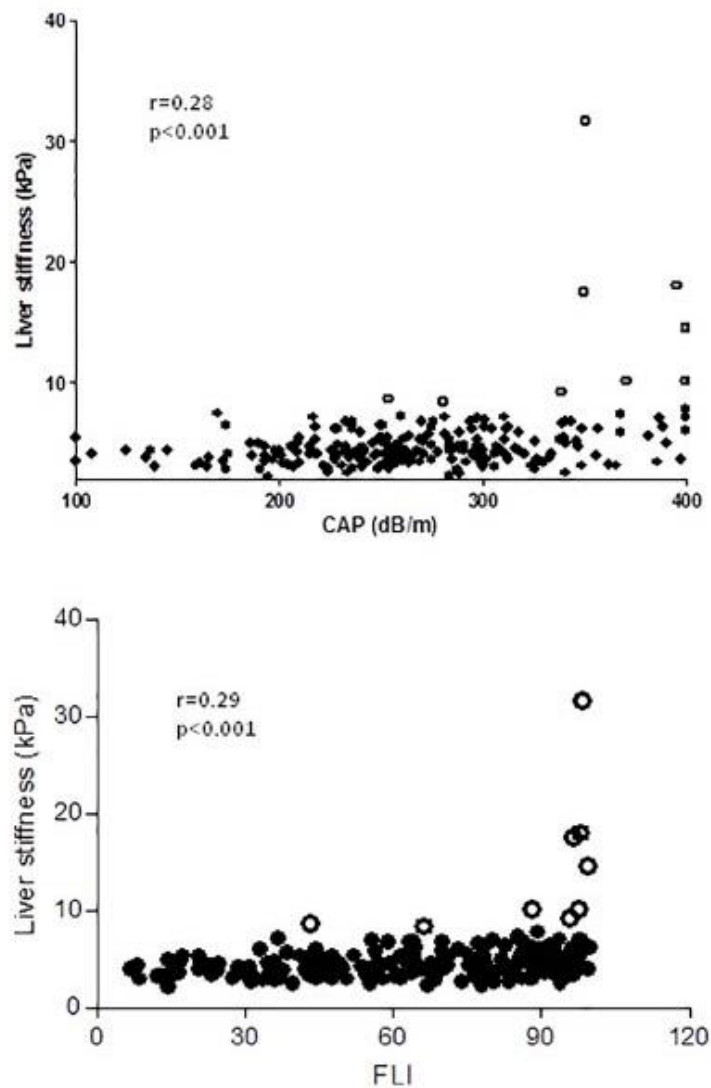


Fig 5. (upper panel) Relationship between liver stiffness and CAP values in patients with risk factors for NAFLD. (lower panel) Relationship between liver stiffness and FLI values in patients with risk factors of NAFLD. Empty circles represent patients with liver stiffness greater than 8 kPa.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656.g005>

population was composed of subjects from the community setting in which, contrarily to that of the hospital setting, the prevalence of increased LS is low. However, a closer look at individual values of CAP and LS showed that increased LS was almost exclusively observed in patients with high CAP values indicative of severe steatosis. Of interest, none of the subjects from the control group had increased LS despite the fact that some of them had relatively high CAP values, yet lower than those in the metabolic risk group. The number of subjects with histological examination was relatively low. In some subjects, significant liver fibrosis was confirmed (from F2 to F4), whereas in others there was only steatosis without significant liver fibrosis. This lack of fibrosis in some subjects may be related to the fact that steatosis “per se” may

increase LS values [31]. The possibility of a sampling error in liver biopsy also exists yet it is difficult to prove. Recent studies have demonstrated that the presence of steatosis increases LS and therefore the cut-off level for significant liver fibrosis in patients with NAFLD should be around 9kPa, higher than that in other disease states such as viral hepatitis [23,32]. The relationship between LS and CAP values has been investigated in great detail in a recent study by Karlas et al which analyzed a very large population of patients with different etiologies of chronic liver disease and from different geographical areas [33]. Overall, the study showed that CAP has a small impact on classification of patients with significant fibrosis according to LS. In populations with low prevalence, consideration of CAP can improve slightly the already high negative predictive value of LS in ruling out significant liver fibrosis. Moreover, the study confirmed that the accuracy of LS for detecting significant liver fibrosis is limited, due to high rate of false-positive values, particularly in patients with large CAP values [33]. As an example, in our study 3 subjects who underwent a liver biopsy for LS > 14 kPa and who had CAP values ≥ 350 dB/m did not have fibrosis in the liver biopsy.

The findings of the current study also provide interesting information with respect to potential screening strategies for liver fibrosis related to NAFLD in primary care [34,35]. Our results support that screening should be focused in subjects with metabolic risk factors and that subjects without metabolic risk factors should not be screened because of very low probability of significant liver fibrosis. In fact, none of the subjects without metabolic risk factors included in the study had increased LS. Interestingly, a recent large population-based study showed that the prevalence of LS > 9.2kPa among subjects without risk factors was of only 0.4%, compared to 5.4% in subjects with risk factors [23].

The present study has several strengths: 1/ it is population-based; patients were randomly selected from subjects attending a primary care center; 2/ both the M and XL probes of the Fibroscan system were used; this allowed acquiring reliable measurements in the majority of subjects included in the study despite a high proportion of obese patients; and 3/ a control group of subjects without metabolic risk factors was evaluated for comparison. However, the study has also some limitations that should be mentioned: 1/ liver histology should ideally have been obtained in a higher proportion of patients to correlate histological findings with CAP values; however, although this may be feasible in series of patients from hospital care, this is unrealistic in the setting of primary care, where the acceptability of invasive procedures is very low in relatively healthy populations; 2/ the study was performed in a single primary care center of an urban area; therefore, results would require validation in other primary care centers, also from non-urban areas; and 3/ the sample size is relatively low and results should ideally be validated in larger subject populations.

In conclusion, almost half of subjects with metabolic risk factors with unknown liver disease status seen in primary care have increased values of CAP, indicative of moderate-to-severe steatosis. FLI could be used as a surrogate marker of CAP in primary care because of good correlation between the two variables. Significant liver fibrosis was only found in subjects with metabolic risk factors and associated high CAP values, yet the frequency of liver fibrosis found was lower compared to that in previous studies.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the secretarial support of Nicki van Berckel and Roser Poblet. The authors would like to thank also all subjects who participated in the study.

The study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III through the Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013–2016, project reference PI 12/00330 and PI 16/00043. This grant is co funded by the European Regional Development

Fund (ERDF) (FEDER). The study is also supported by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) 2014/SGR 708. Pere Ginès is recipient of an ICREA Academia Award.

Author Contributions

Conceptualization: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Isabel Graupera, Elsa Solà, Consuelo Simón, Carmina Olivé, Pere Ginès.

Data curation: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Pilar Ramos, Natividad Martín, Alicia Coiduras, Isabel Duaso, Angel Casado, Julian Martin, Marta Ginès, Nuria Moreno, Ana Gema Perez, Laia Marti, Mireia Bernat, Montse Sola.

Formal analysis: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Adrià Juanola, Pere Ginès.

Funding acquisition: Isabel Graupera.

Investigation: Núria Fabrellas, Elsa Solà, Consuelo Simón, Teresa Graell, Ana de la Arada, Alicia Coiduras, Isabel Duaso, Angel Casado, Julian Martin, Marta Ginès, Nuria Moreno, Laia Marti, Montse Sola, Carmina Olivé, Pere Ginès.

Methodology: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Elsa Solà, Natividad Martín, Almudena Pérez, Andrea Larrañaga, Manel Garcia, Adrià Juanola, Carmina Olivé, Cristina Solé.

Resources: Pilar Ramos, Natividad Martín, Gemma Sáez, Almudena Pérez, Teresa Graell, Andrea Larrañaga, Manel Garcia, Ana de la Arada, Cristina Solé.

Software: Pilar Ramos, Gemma Sáez.

Supervision: Rosario Hernández, Isabel Graupera, Carmina Olivé, Cristina Solé.

Validation: Isabel Graupera, Elsa Solà, Pilar Ramos, Consuelo Simón, Almudena Pérez, Teresa Graell, Andrea Larrañaga, Manel Garcia, Ana de la Arada, Alicia Coiduras, Angel Casado, Julian Martin, Marta Ginès, Nuria Moreno, Ana Gema Perez, Laia Marti, Mireia Bernat, Montse Sola, Cristina Solé.

Visualization: Pilar Ramos, Teresa Graell, Andrea Larrañaga, Manel Garcia, Ana de la Arada, Adrià Juanola, Alicia Coiduras, Isabel Duaso, Angel Casado, Julian Martin, Marta Ginès, Nuria Moreno, Ana Gema Perez, Mireia Bernat, Cristina Solé.

Writing – original draft: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Isabel Graupera, Gemma Sáez, Marta Ginès, Pere Ginès.

Writing – review & editing: Núria Fabrellas, Rosario Hernández, Isabel Graupera, Elsa Solà, Adrià Juanola, Alicia Coiduras, Isabel Duaso, Angel Casado, Julian Martin, Nuria Moreno, Ana Gema Perez, Laia Marti, Mireia Bernat, Montse Sola, Carmina Olivé, Pere Ginès.

References

1. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2017; 377:2063–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519> PMID: 29166236
2. 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; 64:73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431> PMID: 26707365
3. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35:221–35. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562943> PMID: 26378640
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2) PMID: 25530442
5. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology* 2016; 150:1778–85. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.005> PMID: 26980624
 6. Anstee Q, Targher C, Day C. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:330–4. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41> PMID: 23507799
 7. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2017; 377:2063–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519> PMID: 29166236
 8. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113–21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014> PMID: 16012941
 9. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65:1557–65. <https://doi.org/10.1002/hep.29085> PMID: 28130788
 10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Chariton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328–57. <https://doi.org/10.1002/hep.29367> PMID: 28714183
 11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004> PMID: 27062661
 12. Castera L, Vilgrain V, Anguo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 666–75. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.175> PMID: 24061203
 13. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatchoenrwithaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389–97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043> PMID: 25935633
 14. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:643–54 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014> PMID: 24768810
 15. de Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:848–55. <https://doi.org/10.1111/jgh.13219> PMID: 26514665
 16. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60:1026–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018> PMID: 24378529
 17. Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis. *J Hepatol* 2014; 60:910–2. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.017> PMID: 24486330
 18. Carvalhana S, Leitao J, Alves AC, Bourbon M, Cotez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Intern* 2014; 34:e111–e117. <https://doi.org/10.1111/лив.12305> PMID: 24034415
 19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404> PMID: 16157765
 20. 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; 6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33> PMID: 17081293
 21. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujuta K, Endo H, Lida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40:371–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.019> PMID: 18083083
 22. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19:53–60. PMID: 20361076.
 23. Li Caballeria, Pera G, Arteaga, Rodriguez L, Aluma A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among european adults with unknown liver disease. A population-based study. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol 2018; Feb 13. Pii:S1542-3565(18)30006-5 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048> PMID: 29452268.
24. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen B, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE^{EM} guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36:1825–35. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005> PMID: 20870345
 25. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Mi YQ, de Ledinghen, Kumor V et al. Individual patient-data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66(15): 1022–1030
 26. Schawbl P, Bota S, Salzi P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Intern* 2015; 35:381–90. <https://doi.org/10.1111/liv.12623> PMID: 24953516.
 27. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59:969–74. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.205088> PMID: 20581244.
 28. McPherson S1, Hardy T2, Henderson E, Burt AD, Day CP, Arstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-Steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015 62:1148–55. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034> PMID: 25477264
 29. Armstrong MJ, Houlihan DD, Newsome PN. NAFLD is underrecognized in the primary care setting: UK experience. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1500–1. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.207> PMID: 25196882
 30. Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Karwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol* 2015; 110_10–4. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.134> PMID: 24890441
 31. Petta S, Wong VW, Cammà C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017; 65:1145–55. <https://doi.org/10.1002/hep.28843> PMID: 27639088
 32. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61:409–15. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342> PMID: 21846782
 33. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Impact of controlled attenuation parameter in detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:989–1000 <https://doi.org/10.1111/apt.14529> PMID: 29446106
 34. Ginès P, Graupera I, Lammert F, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:256–60. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30081-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30081-4) PMID: 28404098
 35. Harris R, Hamman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:288–97. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30205-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30205-9) PMID: 28404158

2- **Otros estudios relacionados:** Además del estudio que es la base de la presente tesis, durante la realización de la misma he participado como autora en los siguientes estudios relacionados:

MEDICINA CLÍNICA:

IF 1.635; 3r Q; 89/165 Medicine, general&Internal

Med Clin (Barc). 2019; 153(4):169-177



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Conferencia de consenso

Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria



Llorenç Caballeria^{a,b,s}, Salvador Augustin^{c,d,s}, Teresa Broquetas^{d,e,s}, Rosa Maria Morillas^{d,f,s}, Mercè Vergara^{d,g,s}, Silvia Virolés^{h,s}, **M^a Rosario Hernández**^{b,i,s}, Isabel Serra^{j,s}, Alberto Goday^{k,l,m}, Lluís Vila^{n,o}, Antonio Siso-Almirall^b, Rosa Solans^p, Jose Manuel Fernández-Real^{l,q,s}, Jose Antonio Carrión^{d,e,s}, Isabel Graupera^{d,r,s,*} y Pere Ginès^{d,r,s}

^a Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Mataró, Barcelona, España

^b Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC), Barcelona, España

^c Servei de Medicina Interna - Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España

^e Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^f Secció de Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, España

^g Unidad de Hepatología, Servicio Digestivo, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^h Unitat de Digestiu, Servei Medicina Interna, Hospital de Figueres, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona, España

ⁱ Centre Atenció Primària-La Marina, SAP Esquerra de Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^j Departament d'Hepatologia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España

^k Servicio de Endocrinología, Hospital del Mar, Barcelona, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^l Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades de la Obesidad y Nutrición (CiberOBN), Instituto de Salud Carlos III, España

^m Associació Catalana de Diabetes, Barcelona, España

ⁿ Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de Sant Joan Despi Molsès Broggi, Sant Joan Despi, Barcelona, España

^o Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició, Barcelona, España

^p Societat Catalana-Balear de Medicina Interna (SCBMI) de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (ACM CB), Barcelona, España

^q Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de Girona «Dr. Josep Trueta», Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGI), Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

^r Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^s Grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Societat Catalana de Digestologia, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de noviembre de 2018

Aceptado el 24 de enero de 2019

On-line el 6 de junio de 2019

Palabras clave:

Esteatosis

Esteatohepatitis

Cirrosis

Elastografía

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las enfermedades hepáticas crónicas más frecuentes, con una prevalencia del 20-30% en la población general y del 60-80% en poblaciones de riesgo. En un porcentaje no despreciable de pacientes la EHGNA progresa desde la esteatosis hacia a diferentes estadios de fibrosis y cirrosis. Por su alta prevalencia, la EHGNA se ha convertido en un problema de salud relevante que requiere de acciones específicas para su detección, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Además, dado que la EHGNA presenta un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular requiere un enfoque multidisciplinar para su tratamiento y seguimiento. Los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad, sin fibrosis, pueden ser evaluados y recibir tratamiento en el ámbito de Atención Primaria, mientras que aquellos con enfermedad hepática avanzada se benefician de un seguimiento especializado en el ámbito hospitalario para prevenir y tratar las complicaciones hepáticas. El presente documento de consenso, elaborado por las Sociedades Catalanas de Digestología, Atención Primaria, Endocrinología, Diabetes y Medicina Interna nace de la necesidad de diseñar estrategias que guen los flujos de los pacientes entre el ámbito de Atención Primaria y Hospitalaria para poder ofrecer a los pacientes con EHGNA la mejor atención según el estadio de su enfermedad. En el documento de consenso se describen los métodos diagnósticos no invasivos más utilizados para el diagnóstico de los pacientes y se han diseñado dos algoritmos para el tratamiento de los pacientes tanto en ámbito de atención primaria como de atención hospitalaria.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igraupe@clinic.cat (I. Graupera).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>

0025-7753/© 2019 Los Autores, Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:
Steatosis
Steatohepatitis
Cirrhosis
Elastography

Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases, with a prevalence of 20-30% in the general population and 60-80% in at-risk populations. In a not negligible percentage of patients, NAFLD progresses from steatosis to different stages of fibrosis and cirrhosis. Due to its high prevalence, NAFLD has become a significant health problem that requires specific action in detection, diagnosis, follow-up and treatment. Furthermore, given that NAFLD presents an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, a multidisciplinary approach is required for its treatment and follow-up. Patients with early stages of the disease, without fibrosis, can be diagnosed and receive treatment in the Primary Care setting, while those with more advanced liver disease benefit from specialised follow-up in the hospital setting to prevent and treat liver complications. This consensus document, prepared by the Catalan Societies of Digestology, Primary Care, Endocrinology, Diabetes and Internal Medicine, arises from the need to design strategies to guide patient flows between Primary and Hospital Care in order to offer patients with NAFLD the best care according to the stage of their disease. The consensus document describes the most commonly used non-invasive diagnostic methods for patient diagnosis and two algorithms have been designed for patient management in both Primary Care and Hospital Care.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo y, tanto por su frecuencia como por su potencial gravedad, empieza a ser considerada como un problema de salud de primera magnitud. La EHGNA se define por la presencia de esteatosis hepática de causa metabólica. Se estima que la prevalencia en la población adulta en nuestro medio es del 25-30%^{1,2} aumentando significativamente en poblaciones de riesgo (pacientes con obesidad y/o diabetes, 60-80%)³. Su incidencia crece en todo el mundo paralelamente a la obesidad y sobrepeso, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico³. Estudios poblacionales recientes de diagnóstico sistemático estiman que la EHGNA es la principal causa de cirrosis «oculta» (es decir, no conocida previamente) en la población general. Se estima que en EE. UU. será la primera causa de trasplante hepático antes de 2020^{4,5}. Datos recientes también sugieren que en el Reino Unido ya podría ser la primera causa de carcinoma hepatocelular (CHC)⁶. Finalmente, la presencia de EHGNA se asocia a un aumento de morbilidad no solo de causa hepática, sino también de origen cardiovascular, neoplásica y de complicaciones de la diabetes^{3,7}. La actividad científica en este campo ha crecido de manera exponencial en la última década. Por todo ello, es necesario un esfuerzo continuado para proporcionar recomendaciones de tratamiento actualizadas y dirigidas a los distintos profesionales sanitarios que atienden a pacientes afectados de EHGNA.

Objetivo y procedimiento

El objetivo del presente documento de consenso sobre la EHGNA es proporcionar unas recomendaciones actualizadas y prácticas a profesionales del ámbito hospitalario y de atención primaria sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con dicha enfermedad. El documento ha sido elaborado por el grupo de trabajo de EHGNA de la Societat Catalana de Digestologia (SCD). El grupo está formado por especialistas en Digestologia, Medicina Interna, Endocrinología y Medicina Familiar y Comunitaria. Dicho grupo comenzó a trabajar en la elaboración del documento en enero de 2017. Las distintas versiones del documento han sido revisadas por las sociedades catalanas de Digestologia, Endocrinología, Diabetes, Medicina Interna y Medicina Familiar y Comunitaria, así como por la Associació de Malalts i Trasplantats Hepàtics de Catalunya. Las

sugerencias y recomendaciones de las distintas asociaciones consultadas han sido recogidas, revisadas e incorporadas en la versión final del presente documento.

Para la redacción del documento se han tenido en cuenta las recomendaciones AGREE II para la elaboración de guías clínicas y documentos de consenso⁸. Se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía, orientada fundamentalmente al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de EHGNA. Se ha dado mayor importancia a los documentos de consenso y guías clínicas de las principales sociedades nacionales e internacionales, así como a aquellos artículos de impacto, posteriores a la publicación de dichas guías, que aportarán resultados significativos con capacidad de modificación de práctica clínica. A lo largo del documento se ha tenido especial cuidado en resaltar las limitaciones y riesgos asociados a recomendaciones específicas, y se ha justificado en todo momento la evidencia disponible (o la ausencia de la misma) al enunciar dichas recomendaciones. Finalmente, se han seguido el resto de recomendaciones en cuanto a aplicabilidad, presentación y publicación del documento recogidas en AGREE.

Factores de riesgo

Determinados factores se asocian a un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de tener o desarrollar EHGNA y pueden ser fundamentales para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad:

- Obesidad (IMC > 30 kg/m²), especialmente de distribución abdominal (perímetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).
- Diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas.
- Otros factores asociados al síndrome metabólico: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL.
- Sobrecarga férrica dismetabólica (ferritina 500-1500 mg/l, saturación de transferrina < 40-50%, hierro intrahepático > 150 mmol/g).
- Determinados polimorfismos genéticos (PNPLA3-I148M, TM6SF2-E167K).
- Otros (menor nivel de asociación): síndrome de ovario poliquístico (hiperandrogenismo funcional ovárico), diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo primario, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo, resección pancreática-duodenal.

Tabla 1
Causas más frecuentes de esteatosis hepática «secundaria» (no EHGNA)

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

Tabla 2
Marcadores serológicos para diagnosticar esteatosis y fibrosis en la EHGNA

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

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.

Definiciones

EHGNA: esteatosis hepática diagnosticada por biopsia o por métodos no invasivos de imagen (ecografía, controlled attenuation parameter [CAP], ver más adelante, o resonancia magnética) o serológicos (Fatty Liver Index [FLI]), en ausencia de otros factores que puedan dar lugar a una esteatosis llamada «secundaria» (tabla 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 según la combinación en diferentes grados de esteatosis, inflamación y fibrosis hepáticas (tabla 2):

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

b. *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.

c. *Cirrosis criptogénica:* 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.

Diagnóstico

Tanto la definición como el diagnóstico de confirmación de la EHGNA son, en última instancia, histológicos. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, se utilizan criterios diagnósticos clínicos no invasivos que permiten simplificar el diagnóstico y tratamiento del paciente con EHGNA.

Herramientas diagnósticas

Diagnóstico histológico

Para el diagnóstico histológico de EHGNA se requiere la presencia de grasa en > 5% de los hepatocitos, siempre habiendo descartado causas de esteatosis secundaria. Para hacer el

Tabla 3a
Clasificación de la actividad de la EHGNA por el sistema NASH-CRN (NASH Activity Score, NAS)

Esteatosis (%)	Inflamación lobulillar	Balonización
0: < 5	0: No	0: No
1: 5-32	1: < 2 foc	1: leve
2: 33-66	2: 2-4 foc	2: abundante
3: > 66	3: > 4 foc	

Tabla 3b
Estadio de la fibrosis hepática según la clasificación CRN Fibrosis Stagin

Estadio	Grado de fibrosis
0	Sin fibrosis
1a	Fibrosis perisinusoidal (zona 3) leve
1b	Fibrosis perisinusoidal (zona 3) moderada
1c	Fibrosis periportal/portal exclusivamente
2	Fibrosis zona 3 + periportal/portal
3	Puentes de fibrosis
4	Cirrosis

diagnóstico de esteatohepatitis (EHNA), además de la presencia de esteatosis, se requiere también la presencia de daño hepatocitario (balonización, cuerpos de apoptosis, necrosis lítica) y de inflamación lobulillar (típicamente en la zona 3 del acino). Una vez realizado el diagnóstico histológico de EHGNA, hay que cuantificar la actividad y la fibrosis mediante uno de los sistemas de clasificación histológica: NASH-CRN (norteamericano, el más utilizado en estudios terapéuticos, tabla 3a)⁹ o SAF (score europeo que evalúa la esteatosis, la actividad inflamatoria y la fibrosis)¹⁰.

La cuantificación del grado de fibrosis es la característica más importante en la evaluación de la EHGNA, ya que varios estudios han demostrado que se relaciona con la mortalidad de causa hepática así como con la mortalidad de cualquier causa en los pacientes con EHGNA, independientemente de la presencia y gravedad de otras características histológicas^{11,12}. El uso de estos sistemas de clasificación histológica se reserva para la cuantificación de la actividad pero no para el diagnóstico de EHNA (que debe basarse en la coexistencia de esteatosis, daño hepatocitario e inflamación lobulillar)¹³ (tabla 3b). En la evaluación histológica de una biopsia hepática de un paciente con EHGNA se obtienen dos tipos de información, la que se refiere a la actividad de la enfermedad (NASH activity score), que es un score numérico que va de 0 a 8 (tabla 3a) y la información referente al grado de fibrosis (tabla 3b).

Diagnóstico no invasivo

a. 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 condiciones³.

- Ausencia de otras causas de esteatosis u otras hepatopatías (el diagnóstico de EHGNA en la actualidad es de exclusión) (tabla 1).

b. Métodos serológicos:

En primer lugar, cabe destacar la utilización de los denominados métodos indirectos, que pueden incluir tanto características antropométricas como analíticas, para estimar el grado de esteatosis. Entre ellos el más evaluado es el FLI (<https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-flu-calculator-356/>), un índice que está constituido por el perímetro abdominal, el índice de masa corporal, niveles plasmáticos de triglicéridos y la gamma glutamiltransferasa (GGT)¹⁴. Los pacientes con un FLI ≥ 60 tienen con mucha probabilidad una EHGNA mientras que un FLI < 30 excluye este diagnóstico.

En segundo lugar, es importante destacar que, 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)^{15,16}. Sin embargo, su uso integrado en forma de índices de puntuación («scores») con otros datos clínicos y analíticos sí se ha demostrado útil en el diagnóstico de EHGNA. Estos índices no son estrictamente necesarios para el diagnóstico (tienen una capacidad subóptima para el diagnóstico de esteatosis y/o inflamación), pero sí que son útiles para estimar el grado de fibrosis. Existen multitud de índices serológicos para evaluar el grado de fibrosis en la EHGNA (comerciales y no comerciales). Los índices serológicos NAFLD Fibrosis Score (NFS) y FIB-4 (con puntos de corte adaptados según edad)¹⁷ son los más validados en EHGNA. Ambos índices son muy útiles para descartar la presencia de fibrosis avanzada (elevado valor predictivo negativo, especialmente en poblaciones de menor prevalencia, como la población general o los pacientes de atención primaria). Por tanto, pueden ser una buena solución para el cribado de la EHGNA en poblaciones con bajo riesgo de fibrosis avanzada tanto en atención primaria como en ámbito hospitalario (p.ej. pacientes remitidos de otras especialidades), como paso previo a la elastografía de transición para excluir a los pacientes con menor riesgo de presentar fibrosis avanzada (elevado valor predictivo negativo) y disminuir la cantidad de exploraciones necesarias.

c. Pruebas de imagen:

Como en cualquier paciente con sospecha de enfermedad hepática, se recomienda disponer de una técnica de imagen al menos basalmente (en general, ecografía abdominal) para descartar la presencia de lesiones hepáticas y evaluar signos indirectos de cirrosis e hipertensión portal.

En cuanto al tratamiento específico de EHGNA:

- Ecografía: es útil pero no imprescindible para el diagnóstico de EHGNA sin cirrosis. La esteatosis ecográfica confirma el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta (requiere la presencia de esteatosis en $> 20-30\%$ de los hepatocitos). Puede ayudar a identificar datos sugestivos de cirrosis (bordes nodulares, esplenomegalia, ascitis) en pacientes de riesgo.
- RMN, TC: pueden ayudar a la identificación de esteatosis y/o cirrosis en pacientes seleccionados o que se someten a las pruebas por otra indicación (de manera similar por lo que ocurre con otras hepatopatías), aunque son menos adecuados para el tratamiento rutinario de pacientes con EHGNA.

d. Métodos elastográficos:

Los métodos elastográficos evalúan mediante diferentes técnicas de imagen la rigidez hepática, que se ha correlacionado con la cantidad de fibrosis en el hígado. Existen varios métodos

elastográficos que utilizan la elastografía por onda de cizallamiento (FibroScan®, ARFI, SWE, MRE) con una capacidad diagnóstica similar para evaluar la dureza del hígado. El método más utilizado en nuestro medio es la elastografía de transición que se realiza con el FibroScan®. En pacientes con EHGNA, la elastografía es muy útil para descartar fibrosis significativa y para confirmar cirrosis, pero es menos fiable para definir estadios intermedios. Inicialmente, la sonda original M mostró una aplicabilidad aproximada del 80%, presentando exploraciones fallidas sobre todo en pacientes obesos. Sin embargo, la experiencia del explorador y la utilización de la sonda XL en pacientes obesos, ha permitido aumentar su aplicabilidad al 95-98%, limitando mucho el número de exploraciones no válidas¹⁸⁻²⁰. Para que los resultados obtenidos por la elastografía sean fiables se requiere de la realización de al menos 10 mediciones de las cuales $> 60\%$ sean válidas con una variabilidad baja, medida por un IQR $< 0,3$. En caso contrario la interpretación de los valores de FibroScan® hay que tomarlos con cautela. Los nuevos modelos de FibroScan® incorporan también la capacidad de medir y cuantificar la esteatosis (mediante el Controlled Attenuation Parameter [CAP]), aspecto que simplifica el diagnóstico de EHGNA en medio hospitalario. Un metaanálisis reciente propone un punto de corte de CAP de 250 dB/m² para identificar pacientes con esteatosis¹⁵. La capacidad diagnóstica de la elastografía para detectar fibrosis en pacientes con hígado graso ha sido ampliamente evaluada con la sonda M¹⁵. Puntos de corte $< 8-8,5$ kPa pueden servir para descartar la presencia de fibrosis avanzada ($\geq F3$). Sin embargo, para confirmar o asumir la presencia de fibrosis avanzada se han propuesto puntos de corte elevados, $> 18-20$ kPa²¹, con alta especificidad y valor predictivo positivo²². Datos recientes sugieren que, en pacientes con valores de CAP > 300 dB/m² los puntos de corte de la elastografía podrían ser más altos, pero se requieren más estudios al respecto²³.

Por tanto, cabe destacar que la utilización de la elastografía en la EHGNA no permite clasificar con suficiente fiabilidad a un elevado porcentaje de pacientes distribuidos en este amplio rango (8-18 Kpa) o «zona de riesgo de fibrosis» en la que será difícil hacer estimaciones precisas del estadio de fibrosis. El tratamiento del paciente con valores dentro de esta zona de riesgo se debe individualizar (idealmente con la práctica de una biopsia hepática), sin poder asumir ausencia de cirrosis en los valores bajos del rango.

Valoración del paciente con sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico

Se debe considerar el diagnóstico de EHGNA en cualquier paciente con esteatosis hepática y factores de riesgo de EHGNA (como los pacientes con diabetes u obesidad), tenga o no elevación de transaminasas o GGT, y en ausencia de otras hepatopatías y causas de esteatosis secundaria. El diagnóstico de EHGNA debe acompañarse siempre del estadiación del grado de fibrosis asociado a la enfermedad, ya que la fibrosis es el principal factor pronóstico en EHGNA^{11,12}, independientemente del grado de actividad histológica.

Objetivos

1. Evaluación de la presencia de factores de riesgo para EHGNA.
2. Exclusión de causas de esteatosis secundaria u otras hepatopatías.
3. Confirmación de esteatosis (puede estar ausente en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis).
4. Estimación del estadio de fibrosis y del riesgo de progresión acelerada.

Procedimientos

1. Historia clínica y exploración física:

- a. Factores de riesgo de EHGNA (ver epígrafe «Historia natural y factores de riesgo»)
- b. Causas de esteatosis secundaria (tabla 1).
- c. Otras hepatopatías (antecedentes personales y familiares).
- d. Exploración física: presión arterial, peso, talla, perímetro abdominal, cálculo del índice de masa corporal, signos físicos de hepatopatía avanzada.

2. Análisis de sangre:

- a. Descartar otras hepatopatías (perfil de estudio de elevación de transaminasas): tóxicas, víricas, autoinmunes o metabólicas. Los pacientes con EHGNA pueden tener hiperferritinemia leve-moderada (500-1500 mg/l), que es un factor de riesgo de progresión acelerada en EHGNA. En caso de dudas (índice de saturación de transferrina > 40-50%), descartar hemocromatosis.
- b. Valoración metabólica: glucemia plasmática en ayunas, HbA1c, perfil lipídico.
- c. Valoración serológica de fibrosis: especialmente en poblaciones con baja prevalencia de fibrosis avanzada. Los scores FIB-4 o NFS son los más evaluados (www.rccc.eu/calculadoras/Fib4.html, www.nafldscore.com).

3. Exploraciones complementarias:

- a. Ecografía: es útil para el estudio de cualquier hepatopatía, pero no es imprescindible para el diagnóstico de esteatosis (especialmente en pacientes con un FLI ≥ 60 o a los que vaya a realizarse un FibroScan® con CAP).
- b. Elastografía: idealmente, se tiene que realizar en todos los pacientes, o al menos en aquellos en los que los marcadores serológicos no permitan descartar fibrosis avanzada. Puede servir también para diagnosticar la esteatosis (CAP > 250 dB/m).
 - i. ET < 8 kPa: descarta fibrosis avanzada (F3-4).
 - ii. ET > 18 kPa: muy sugestivo de fibrosis avanzada.
 - iii. ET 8-18 kPa: zona de riesgo (valorar la realización de una biopsia).

Se puede considerar que un paciente tiene EHGNA en las siguientes circunstancias:

1. Esteatosis objetivada mediante FLI, ecografía o CAP, en ausencia de causas de esteatosis secundaria, independientemente de los niveles de transaminasas y GGT. La presencia de factores de riesgo de EHGNA no es imprescindible pero su ausencia obliga a un estudio más completo de posibles causas de esteatosis secundaria. El diagnóstico de EHGNA debe acompañarse siempre de una estimación del estadio de fibrosis (ya sea por métodos invasivos o, más frecuentemente, no invasivos).
2. Cirrosis criptogénica en presencia de factores de riesgo de HGNA y en ausencia de otras causas de cirrosis.

La biopsia hepática es útil en caso de dudas respecto al diagnóstico o el estadio (grado de fibrosis). Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico y la evaluación de EHGNA se basa en datos no invasivos.

Evaluación de manifestaciones extrahepáticas en EHGNA

Tal y como se ha descrito anteriormente, la EHGNA se asocia a un gran número de comorbilidades relacionadas con el síndrome metabólico así como a otras enfermedades metabólicas infrecuentes (lipodistrofias genéticas y adquiridas, enfermedades de almacenamiento de glucógeno)^{24,25}. La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de EHGNA debe considerar la presencia de estas comorbilidades y se recomienda, como mínimo, una evaluación metabólica que incluya un cribado de diabetes mellitus o de

estadios de prediabetes (glucemia basal alterada, en ayunas entre 100-125 mg/dl, o HbA1c entre 5.7-6.4%) y un perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL).

Actualmente, la primera causa de muerte en los pacientes con EHGNA es la enfermedad cardiovascular, seguida del cáncer, por delante incluso de la muerte por causa hepática, especialmente en las fases más iniciales de la enfermedad^{26,27}. La EHGNA se ha identificado como un factor de riesgo independiente de numerosas enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, miocardiopatías, arritmias, ictus)²⁸. Además, se puede objetivar enfermedad renal crónica en el 20-50% de los pacientes con EHGNA²⁴. 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 casos de tratamiento complejo.

Finalmente, la EHGNA se ha asociado también con una mayor incidencia de neoplasias extrahepáticas²⁹. 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). En 2018 no se pueden establecer aún recomendaciones específicas en cuanto a cribado de neoplasias en EHGNA.

La evaluación de las manifestaciones extrahepáticas, especialmente la valoración del riesgo metabólico y cardiovascular, debe hacerse en coordinación con el médico de atención primaria y en según qué casos con los especialistas correspondientes, idealmente dentro de unidades multidisciplinarias (ver apartado de recomendaciones del grupo de trabajo).

Tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad por hígado graso no alcohólico

El tratamiento del paciente con EHGNA se fundamenta en tres pilares: i) medidas orientadas a inducir una pérdida de peso significativa (cambios del estilo de vida tanto alimentarios como de ejercicio, fármacos para el tratamiento de la obesidad y, si es necesario, cirugía bariátrica o metabólica); ii) abordaje farmacológico; y iii) cribado y prevención de complicaciones hepáticas y extrahepáticas. En cuanto al tratamiento farmacológico, hay que destacar que, en 2018, no se dispone de fármacos aprobados para el tratamiento del EHGNA, pero sí hay fármacos disponibles para otras indicaciones que podrían tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad hepática. La actividad de investigación en terapias para EHGNA es actualmente muy intensa y hay numerosas moléculas en fases avanzadas de desarrollo. Finalmente, al igual que ocurre con otras etiologías, el trasplante hepático puede plantearse en caso de progresión de la cirrosis o aparición de carcinoma hepatocelular.

El tratamiento de la EHGNA, así como el seguimiento de los pacientes que presentan cirrosis hepática se describe en revisiones y guías clínicas que se han publicado recientemente^{13,30-32}.

Recomendaciones del grupo de trabajo

Abordaje integral del paciente con enfermedad por hígado graso no alcohólico en unidades multidisciplinarias

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 a las comorbilidades asociadas³³. 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 pronóstico³⁴. Es por ello que los pacientes con fibrosis avanzada son los que más se beneficiarán de un seguimiento estrecho en una unidad de hepatología donde se pueda ofrecer un tratamiento dirigido a frenar la enfermedad. Por otro lado, es importante recalcar que la EHGNA avanza de manera silente y progresiva durante años, por lo que con frecuencia los pacientes con EHGNA son añosos cuando se detecta la enfermedad lo que condiciona un aumento de las comorbilidades asociadas^{35,36}. Tal y como se ha expuesto anteriormente, la primera causa de mortalidad en los pacientes con EHGNA son la enfermedad cardiovascular y el cáncer extrahepático, por lo que en la evaluación de los pacientes con EHGNA hay que integrar acciones dirigidas al diagnóstico, prevención y tratamiento de dichas comorbilidades. Otro punto a tener en cuenta es que cuando los pacientes con EHGNA llegan a una fase de cirrosis compensada o descompensada, la evaluación y el tratamiento de estos pacientes pueden ser más complejos por la presencia de comorbilidades (nefropatía orgánica diabética o hipertensiva, cardiopatía, etc.)³⁷. Hoy por hoy no se dispone de tratamientos farmacológicos aprobados para la EHGNA y el tratamiento se dirige fundamentalmente a realizar cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio para perder peso y optimizar el tratamiento de los factores de riesgo de progresión como son los componentes del síndrome metabólico. La pérdida de peso es un objetivo difícil de conseguir y mantener. Los pocos estudios que existen al respecto apuntan a que el seguimiento de pacientes con EHGNA en una unidad multidisciplinaria mejora la alteración hepática y los factores de riesgo cardiovascular^{38,39}. Desde esta perspectiva multidimensional, parece razonable pensar que la evaluación integrada de estos pacientes en unidades multidisciplinarias de EHGNA es la estrategia idónea y puede ofrecer un mejor tratamiento y seguimiento, a la vez que una mayor tasa de éxito para conseguir los objetivos. Nuestro grupo de trabajo propone los siguientes objetivos y recomendaciones con respecto a las Unidades Multidisciplinares de EHGNA:

Objetivos de la Unidad Multidisciplinaria de enfermedad por hígado graso no alcohólico en Atención Primaria

1. Diagnosticar la EHGNA y detectar a los pacientes con fibrosis significativa en las poblaciones de riesgo.
2. Ofrecer tratamiento no farmacológico para evitar la progresión de la enfermedad hepática.
3. Diagnosticar la presencia de factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y HTA.
4. Tratamiento intensivo y optimizado de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y HTA.
5. Diagnosticar y ofrecer tratamiento de las comorbilidades asociadas a peor supervivencia en los enfermos con EHGNA:
6. Enfermedad cardiovascular (en todos los pacientes).
7. Cribado de cáncer extrahepático (individualizar).

Objetivos de la Unidad Multidisciplinaria de enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención hospitalaria

1. Diagnosticar la EHGNA y detectar a los pacientes con fibrosis significativa.
2. Ofrecer tratamiento no farmacológico y farmacológico para evitar la progresión de la enfermedad hepática.
3. Tratamiento intensivo y optimizado tanto de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad como de las comorbilidades asociadas que sean de difícil control o control subóptimo desde atención primaria: obesidad que requiera cirugía

bariátrica, diabetes mellitus tipo 2 con mal control glucémico, dislipemia y HTA.

Recomendaciones sobre los miembros de la Unidad

Multidisciplinaria de enfermedad por hígado graso no alcohólico

- **Hepatólogo/a:** para realizar diagnóstico y seguimiento de la enfermedad hepática y cribar y detectar comorbilidades asociadas. Ofrecer tratamientos específicos para la enfermedad hepática disponibles.
- **Médico de Atención Primaria:** para detectar la EHGNA en poblaciones de riesgo (obesidad, diabetes mellitus tipo 2), optimizar el tratamiento de las comorbilidades y hacer seguimiento para detectar precozmente la presencia de fibrosis significativa y ofrecer derivación. Otro objetivo del médico de atención primaria es el de detectar los factores de riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados de EHGNA y optimizar el tratamiento de las comorbilidades.
- **Médico de Medicina Interna:** para detectar la EHGNA en poblaciones de riesgo (obesidad, diabetes mellitus tipo 2), optimizar el tratamiento de las comorbilidades y hacer seguimiento para detectar precozmente la presencia de fibrosis significativa y ofrecer tratamiento específico o derivar a hepatología/digestología.
- **Endocrinólogo/a:** para optimizar el tratamiento de la diabetes, de la dislipemia y de la obesidad de difícil tratamiento.
- **Enfermera/o de Hepatología:** para realizar la elastografía hepática y realizar seguimiento de la enfermedad hepática avanzada con sus recomendaciones específicas.
- **Enfermera/o Atención Primaria:** tratamiento con cambios de estilo de vida (dieta específica y programa de ejercicio), educación de pacientes con diabetes y obesidad. Seguimiento de los enfermos con EHGNA sin fibrosis significativa.
- **Enfermera/o dietista o nutricionista:** para conseguir los cambios de estilo de vida mediante dieta específica y programa de ejercicios en el ámbito hospitalario para pacientes con fibrosis avanzada.
- **Enfermera/o de Endocrinología:** para ofrecer mejor control de las comorbilidades metabólicas (especialmente la diabetes de reciente diagnóstico o aquella de difícil tratamiento) sobre todo en el ámbito hospitalario para pacientes con fibrosis avanzada.
- **Consultora/o de cirugía general:** para ofrecer tratamiento de cirugía bariátrica o metabólica cuando esté indicado.
- **Consultora/o de cardiología:** para ofrecer tratamiento y seguimiento para la enfermedad cardiovascular cuando esté indicado.

Algoritmos de evaluación de pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico

En base a todo lo expuesto previamente, el grupo de trabajo propone los siguientes algoritmos para la evolución, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EHGNA tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria.

Propuesta de algoritmo de evaluación y seguimiento de enfermos con enfermedad por hígado graso no alcohólico en el ámbito de atención primaria

La propuesta del algoritmo de evaluación y seguimiento en pacientes con EHGNA en el ámbito de Atención Primaria se resume en la **figura 1**. 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 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.



Figura 1. Algoritmo para la detección y evaluación de EHGNA en atención primaria.

1: factores de riesgo, obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico; 2: pacientes que presentan hígado graso en ecografía hecha por cualquier motivo.

FIB-4: Fibrosis 4 score; FLI: Fatty Liver Index; NFS: NAFLD fibrosis score.

Una vez diagnosticada la esteatosis (EHGNA), la decisión sobre enviar al paciente a la atención especializada en el ámbito hospitalario debe basarse en la estimación no invasiva del grado de fibrosis, que en el momento actual se propone realizar mediante los índices FIB4 o NFS. Como se muestra en el algoritmo la sospecha de fibrosis por índices serológicos es indicación de realización de una elastografía de transición (ET), para lo cual en muchos centros hay que derivar al especialista en hepatología. Aquí es donde el algoritmo de atención primaria se une con el algoritmo de atención hospitalaria. Si el valor de elastografía es elevado (ET > 8kpa) el paciente debe realizar seguimiento en atención hospitalaria y seguirá el algoritmo que se describe más adelante. En cambio, un valor de elastografía de transición bajo (ET < 8Kpa) descarta fibrosis significativa y el paciente puede realizar seguimiento por el médico de atención primaria, siguiendo las recomendaciones que se describen a continuación:

1. Informar al paciente y a sus familiares de la naturaleza de la enfermedad y de su evolución en las distintas fases para implicarles en el cumplimiento de los objetivos preventivos y terapéuticos.
2. Aplicar intervenciones para conseguir la pérdida de peso mediante:
 - Intervención dietética y recomendaciones individualizadas sobre ejercicio físico.
 - Si existe una obesidad mórbida u obesidad con diabetes mal controlada: remitir a los especialistas correspondientes (Unidad de Obesidad - Endocrinología, Cirugía Bariátrica y Metabólica) y seguimiento idealmente compartido dentro de una unidad multidisciplinar (primaria y hospitalaria).
3. Realizar valoración del riesgo metabólico y cardiovascular:
 - Cribado de diabetes mellitus y glucemia basal alterada: glucemia plasmática en ayunas, HbA1c.
 - Cribado de otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia, tabaquismo, otros antecedentes personales y familiares).
 - Si se estima un riesgo moderado o alto de riesgo metabólico, proponer las medidas preventivas indicadas en cada caso y/o derivación a los especialistas correspondientes (idealmente dentro de una unidad multidisciplinar).

4. Valorar la progresión de la enfermedad hepática de forma periódica:

- Seguimiento cada 1-2 años (visita y analítica general) en el centro de atención primaria correspondiente.
- Repetir cada 3 años un test de estimación de fibrosis (preferentemente serológico -II.1.2) y proceder en función del resultado, remitiendo nuevamente al especialista en hepatología si fuera necesario para realizar nueva evaluación y elastografía de transición. En pacientes con algún factor de riesgo de progresión acelerada (diabetes mellitus, HTA, hiperferritinemia) repetir el test de estimación de fibrosis cada 1-2 años. En caso de cumplir criterios de fibrosis por scores, derivar para realizar una elastografía de transición.

Propuesta de evaluación y seguimiento de enfermos con enfermedad por hígado graso no alcohólico en el ámbito de la atención hospitalaria

La propuesta de evaluación y seguimiento en pacientes con EHGNA se resume en la figura 2 y se desarrolla a continuación.

Los pacientes llegan a la consulta del especialista por una sospecha EHGNA con fibrosis asociada. El objetivo será confirmar el diagnóstico y evaluar el estadio de la enfermedad para ofrecer tratamiento específico para la enfermedad hepática cuando esté indicado. Se utilizarán los marcadores serológicos con un primer paso y cuando estos den valores de riesgo intermedio o alto de fibrosis se realizará una elastografía hepática. Según el resultado de la elastografía el paciente realizará un seguimiento u otro como se detalla a continuación.

Paralelamente, en todos los pacientes con EHGNA, independientemente del grado de fibrosis, se deben implementar intervenciones encaminadas a conseguir la pérdida de peso y realizar una valoración el riesgo metabólico y cardiovascular tal como se ha expuesto en el apartado anterior del algoritmo en Atención Primaria (IV.1).

Seguimiento y tratamiento según la estimación de fibrosis y riesgo de progresión:

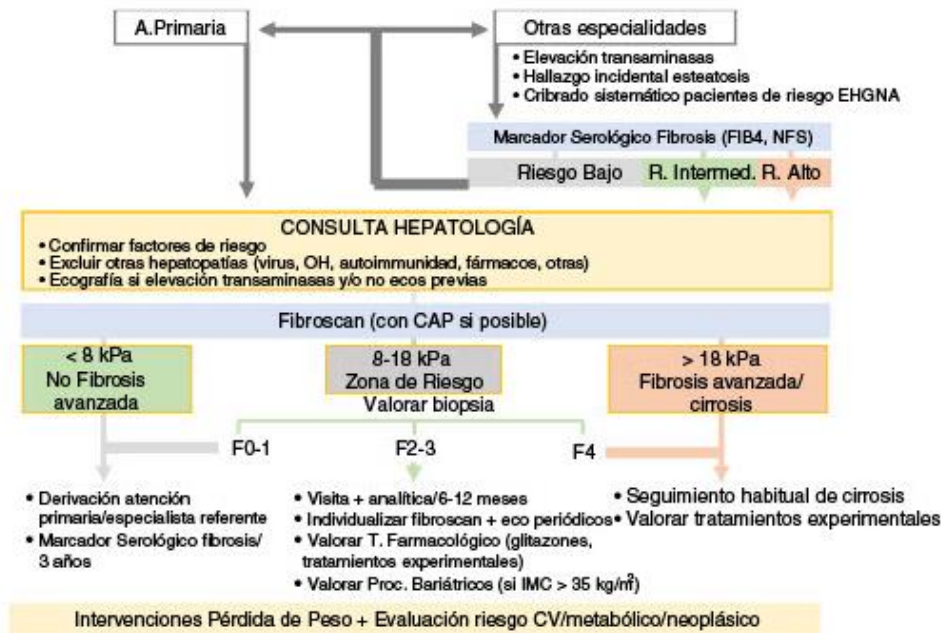


Figura 2. Algoritmo para la detección y evaluación de EHGNA en atención hospitalaria. CV: cardiovascular; FIB-4: Fibrosis 4 score; IMC: índice de masa corporal; NFS: NAFLD fibrosis score.

- Riesgo bajo de fibrosis (marcadores serológicos de bajo riesgo y/o elastografía < 8 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. El seguimiento y las recomendaciones a realizar en este grupo de pacientes está detallado en el algoritmo de Atención Primaria (sección IV.1).
- Elastografía hepática entre 8-18 kPa («zona de riesgo»): Se recomienda valorar la realización de una biopsia hepática en caso de duda diagnóstica y/o por estadificación de la fibrosis (no asumir ausencia de cirrosis en los rangos bajos del intervalo de valores de la elastografía).
 - 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.
 - Si no se hace biopsia o si se hace biopsia que confirma F3, se tiene que individualizar el tratamiento:
 - 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.
 - Fibrogastroscopia: no es necesaria en este estadio.
 - Valorar de forma individualizada una ecografía semestral para el cribado de carcinoma hepatocelular (CHC) (no hay recomendaciones establecidas en pacientes con F3).
 - Si F4 por biopsia, se procederá como en el punto 3.
- Elastografía hepática > 18 kPa y/u otros signos de cirrosis (clínicos, radiológicos, endoscópicos):

Cuando el valor de elastografía hepática es superior a 18 Kpa la probabilidad de cirrosis es muy elevada. Plantear biopsia en caso de duda diagnóstica. Proceder como en otras etiologías.

 - Realizar una elastografía hepática basal como referencia pronóstica y para poder monitorizar intervenciones terapéuticas futuras.
 - 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). 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 x10E9/mm³, el riesgo de varices es muy bajo. Si hay varices, se procede como en cualquier otra etiología.

- Ecografía semestral para el cribado de CHC.

Financiación

Financiado en parte a través del proyecto EIT Health 2018, número de proyecto EIT 18258.

Conflicto de intereses

El Dr. SA informa ser miembro de comités asesores de Gilead, Pfizer e IQVIA. Ha sido consultor no pagado de Genfit, Boehringer Ingelheim, OWL, Inventiva y Covance. Ha recibido honorarios por ponencias médicas y actividades educacionales de Gilead, MSD y Novartis y gastos de viaje de Gilead, MSD, Janssen, Genfit, Bayer y Ferring. Ha tenido acciones de Gilead, Genfit, Tobira, Intercept y Conatus. Ha recibido una beca competitiva internacional de investigación de Gilead y una beca competitiva nacional para el desarrollo de actividades educacionales de la misma compañía. La Dra. IG ha recibido honorarios por ponencias médicas y actividades educacionales de Gilead y Novartis. El Dr. PG ha recibido subvenciones y becas de Grifols, subvenciones y becas Gilead, beca de Mallinckrodt, subvenciones de Promethera, subvenciones de Martin Pharmaceuticals, beca de Ferring Pharmaceuticals, subvenciones y beca de Sequana.

Bibliografía

- Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez I, Alumà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among european adults with unknown

- liver disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048>.
2. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832fcd0f>.
 3. 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.* 2018; <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
 4. 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;148:547-55.
 5. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
 6. Dyson J, Jaques B, Chatopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol.* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.003>.
 7. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51:444-50.
 8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can. Med. Assoc. J.* 2010;182:E839-42.
 9. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.
 10. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012;56:1751-9.
 11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoen-witthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149:389-97.e10.
 12. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547-54.
 13. Day CP, Dufour J-F, Canbay A, Nobili V, Ratzliff V, Tilg H, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59:1121-40.
 14. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.031>.
 15. Kwok R, Tse Y-K, Wong GL-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39:254-69.
 16. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003; <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>.
 17. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112:740-51.
 18. Carrión JA, Puigvehí M, Coll S, García-Retortillo M, Cañete N, Fernández R, et al. Applicability and accuracy improvement of transient elastography using the M and XL probes by experienced operators. *J. Viral Hepat.* 2015;22:297-306.
 19. Puigvehí M, Broquetas T, Coll S, García-Retortillo M, Cañete N, Fernández R, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;32:1746-53.
 20. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan AW-H, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107:1862-71.
 21. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis test and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016;65:570-8.
 22. Wong VW-S, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL-H, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15:461-78.
 23. Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology.* 2017; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28843>.
 24. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1174-97.
 25. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Mechanisms in endocrinology: Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169:R27-37.
 26. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016;64:1388-1402.
 27. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:330-44.
 28. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015;62:S47-64.
 29. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:717.
 30. Augustin S, Graupera I, Caballería J, en nombre del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Societat Catalana de Digestologia, Hígado graso no alcohólico: una pandèmia poc conocida. *Med. Clin. (Barc).* 2017;149:542-8.
 31. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017;67:829-46.
 32. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J. Hepatol.* 2018;68:362-75.
 33. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67:123-33.
 34. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J. Hepatol.* 2017;67:1265-73.
 35. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113-21.
 36. Bhalá N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology.* 2011;54:1208-16.
 37. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012;55:885-904.
 38. Ceballos JF, Raveendran S, Peake CM, Anstee QM, Yee MS, Thursz MR. Piloting a multidisciplinary clinic for the management of non-alcoholic fatty liver disease: initial 5-year experience. *Frontline Gastroenterol.* 2013;4:263-9.
 39. DeVore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, Balistreri WF, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013;57:119-23.
 40. 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;6:33.
 41. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7:1104-12.
 42. 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;45:846-54.



Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia

Miquel Serra-Burriel^{1,†}, Isabel Graupera^{2,3,†}, Pere Torán⁴, Maja Thiele⁵, Dominique Roulot^{6,7},
Vincent Wai-Sun Wong⁸, Indra Neil Guha⁹, Núria Fabrellas¹⁰, Anita Arslanow^{11,12},
Carmen Expósito⁴, Rosario Hernández¹³, Grace Lai-Hung Wong⁸, David Harman⁹,
Sarwa Darwish Murad¹⁴, Aleksander Krag⁵, Guillem Pera⁴, Paolo Angeli¹⁵, Peter Galle¹¹,
Guruprasad P. Aithal⁹, Llorenç Caballeria⁴, Laurent Castera^{16,17}, Pere Ginès^{2,3}, Frank Lammert^{12,*},
on behalf of the investigators of the LiverScreen Consortium

¹Centre de Recerca en Economia i Salut – UPF, Universitat Pompeu Fabra, Spain; ²Liver Unit Hospital Clínic, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación En Red de Enfermedades Hepáticas Y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain; ³Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Spain; ⁴USR Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, ICS Institut Català de la Salut, Spain; ⁵Odense University Hospital, University of Southern Denmark and Odense, Patient data Exploratory Network (OPEN), Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense, Denmark; ⁶Department of Hepatology, AP-HP, Hôpital Avicenne, Bobigny, France; ⁷Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, France; ⁸The Chinese University of Hong Kong, Dept. of Medicine and Therapeutics, Hong Kong; ⁹NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust and the University of Nottingham, Nottingham, UK; ¹⁰Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, School of Nursing, Universitat de Barcelona, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación En Red de Enfermedades Hepáticas Y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain; ¹¹Department of Internal Medicine I, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany; ¹²Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Germany; ¹³CAP La Marina, Institut Català de la Salut de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands; ¹⁵Of Internal Medicine and Hepatology; of Medicine (Dimed), University and General Hospital of Padova, Italy; ¹⁶Hôpital Beaujon, Department of Hepatology, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, France; ¹⁷Université Paris VII, Inserm Umr 1149, Centre de Recherche Sur L'inflammation, Paris, France

Background & Aims: Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease pose an important challenge to current clinical healthcare pathways because of the large number of at-risk patients. Therefore, we aimed to explore the cost-effectiveness of transient elastography (TE) as a screening method to detect liver fibrosis in a primary care pathway.

Methods: Cost-effectiveness analysis was performed using real-life individual patient data from 6 independent prospective cohorts (5 from Europe and 1 from Asia). A diagnostic algorithm with conditional inference trees was developed to explore the relationships between liver stiffness, socio-demographics, comorbidities, and hepatic fibrosis, the latter assessed by fibrosis scores (FIB-4, NFS) and liver biopsies in a subset of 352 patients. We compared the incremental cost-effectiveness of a screening strategy against standard of care alongside the numbers needed to screen to diagnose a patient with fibrosis stage $\geq F2$.

Results: The data set encompassed 6,295 participants (mean age 55 ± 12 years, BMI 27 ± 5 kg/m², liver stiffness 5.6 ± 5.0 kPa). A 9.1 kPa TE cut-off provided the best accuracy for the diagnosis of significant fibrosis ($\geq F2$) in general population settings, whereas a threshold of 9.5 kPa was optimal for populations at-risk of alcohol-related liver disease. TE with the proposed cut-offs outperformed fibrosis scores in terms of accuracy. Screening with TE was cost-effective with mean incremental cost-effectiveness ratios ranging from 2,570 €/QALY (95% CI 2,456–2,683) for a population at-risk of alcohol-related liver disease (age ≥ 45 years) to 6,217 €/QALY (95% CI 5,832–6,601) in the general population. Overall, there was a 12% chance of TE screening being cost saving across countries and populations. **Conclusions:** Screening for liver fibrosis with TE in primary care is a cost-effective intervention for European and Asian populations and may even be cost saving.

Lay summary: The lack of optimized public health screening strategies for the detection of liver fibrosis in adults without known liver disease presents a major healthcare challenge. Analyses from 6 independent international cohorts, with transient elastography measurements, show that a community-based risk-stratification strategy for alcohol-related and non-alcoholic fatty liver diseases is cost-effective and potentially cost saving for our healthcare systems, as it leads to earlier identification of patients.

© 2019 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Alcohol-related liver disease; Liver fibrosis; Non-alcoholic fatty liver disease; Stratified screening; Transient elastography.

Received 26 October 2018; received in revised form 4 August 2019; accepted 17 August 2019; available online 27 August 2019

* Corresponding author. Address: Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Germany.

E-mail address: frank.lammert@uks.eu (F. Lammert).

[†] These authors contributed equally to this work.



Introduction

Alcohol-related liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are leading causes of chronic liver diseases, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver-related deaths worldwide.^{1,2} While the causes, consequences and treatment strategies for ALD and NAFLD are being studied and developed,³⁻⁵ the majority of patients are still diagnosed at an advanced stage of disease.⁶ Consequently, the course of action towards early disease detection from a public health perspective remains a grey area in hepatology.⁷

Severe fibrosis and cirrhosis is the major predictor of excess mortality, liver transplantation and liver-related events in patients with NAFLD and ALD.^{8,9} Consequently, early detection before progression to advanced fibrosis might be more beneficial and cost-effective, as it allows for timely lifestyle interventions, patient guidance, and disease monitoring.

The high prevalence of ALD and NAFLD, in combination with the slow, asymptomatic disease progression, quickly translate into pressure on our healthcare systems, specifically on general practitioners and primary healthcare specialists. The search for optimal patient management and care pathways is thus of utmost importance, including preventive screening programmes.¹⁰

The search for non-invasive diagnostic tools for the staging of liver fibrosis in NAFLD and ALD has widened. Transient elastography (TE) has been shown to be a reliable diagnostic tool for fibrosis assessment.^{11,12} Use of TE could lead to highly cost-effective care pathways as compared to magnetic resonance elastography due to significantly lower cost per test.^{13,14,15} Other alternatives, mostly based on serum biomarkers such as the Fibrosis-4 score (FIB-4) or the NAFLD Fibrosis Score (NFS), have also been developed and validated.¹⁶

Recently, there have been individual attempts in the literature to assess prevalence rates, diagnostic accuracy and potential algorithms to stratify patients at risk of severe fibrosis.¹⁷⁻²² However, mainly due to the limited sample size and the heterogeneity of populations and healthcare systems, a broader assessment of the technology implementation, encompassing both health and economic outcomes is lacking.

The aim of the present study is to assess the cost-effectiveness of a liver screening program and surveillance intervention based on individual risk factors, using a TE screening algorithm confirmed by percutaneous liver biopsy into a broad spectrum of populations without known liver disease, communities, and healthcare systems.

Patients and methods

Study populations

Patients from 7 previous independent prospective studies that have used TE (FibroScan) as a screening method for liver fibrosis detection were included in the study. The final cohort includes 6,295 patients from 6 different countries: France (FR), Spain (ES), Denmark (DK), the United Kingdom (UK), Germany (DE), and Hong Kong (HK).²³⁻²⁹ For the analysis we have considered the 2 studies from Spain as the same cohort, and have defined 6 cohorts, one from each country. The cohorts from ES, DE and HK include patients from the general population above 18 years, the cohort from France includes patients from the general population above 45 years, the cohort from UK includes patients above 18 years with risk factors for chronic liver disease (with hazardous alcohol use or diabetes), and the cohort from Den-

mark comprised only patients above 18 years at risk for hazardous alcohol consumption. Hazardous alcohol use was defined as an alcohol consumption >14 units per week for women and >21 units per week for men.⁵ Data on demographics, physical exam, clinical and laboratory parameters were included alongside comorbidities.

The cohorts from Denmark, Spain, France and the UK were designed to obtain liver biopsies to confirm liver fibrosis. All patients from Denmark were invited to undergo liver biopsy due to a history of, either prior or ongoing, excessive drinking. The Spanish patients (general population cohort) were invited to undergo liver biopsy if they had a liver stiffness measurement (LSM) >6.8 kPa (n = 299), but only a third of these patients accepted. French patients were referred for biopsy if they had an LSM >8.0 kPa, and UK patients were if they had an LSM >8.2 kPa and at least 1 risk factor, either for alcohol or metabolic syndrome.

Finally, data from 352 patients with successful liver biopsy were included (199 from Denmark, 101 from Spain, 27 from France, 25 from the UK). Liver fibrosis was classified using the Kleiner scoring system.³⁰ FIB-4 and NFS scores³¹ were also computed for each biopsied patient in order to assess the comparative diagnostic accuracy of these screening instruments.

Fig. 1 presents the flowchart of enrolment, eligibility, analysis and available liver biopsies of each cohort. Inference regarding fibrosis staging is constrained by the 5.5% of patients who underwent liver biopsy.

Statistical analysis

Databases were merged and analysed with conditional inference trees (CTREE)³² to explore the relationships between socio-demographics, comorbidities, LSM, and hepatic fibrosis, as assessed by liver biopsy. The CTREE was fitted to the liver biopsied group to obtain the optimal cut-off points for which the distribution of fibrosis stage classification has highest diagnostic accuracy. Model's discriminatory accuracy was assessed by means of the area under the receiver-operating-characteristics curve (ROC) for binary outcome [\geq F2], and 3-class [F0-F1, F2-F3, F4] accuracy was used to test the accuracy of the CTREE model.³³

In the development sample, values were missing in 6% of the data fields. They were imputed with a multiple imputation random forest, obtaining a normalized root mean squared error of 0.0626 for numeric variables and a proportion of falsely classified entries of 0.0136. In order to avoid overfitting of the diagnostic model, a 5-fold cross-validation procedure with 5 repeats was undertaken. Class balance across fibrosis stages was ensured using the synthetic minority oversampling technique.³⁴ Calibration between observed and predicted probabilities was performed by visual inspection of calibration plots. Fibrosis stages F2, F3 and F4 were grouped in order to assess binary discrimination performance.

Best-subset analysis³⁵ was performed for the covariates other than LSM in order to achieve a theoretical reduction in unnecessary testing. The predictive models included all available predictors as potential candidates to enter the diagnostic pathway: gender, age, active alcohol consumption, active smoking, viral hepatitis, weight, height, BMI, abdominal perimeter, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, diabetes mellitus, obesity, hypertension, glucose level, creatinine, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, aspartate aminotrans-

Introduction

Alcohol-related liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are leading causes of chronic liver diseases, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver-related deaths worldwide.^{1,2} While the causes, consequences and treatment strategies for ALD and NAFLD are being studied and developed,^{3–5} the majority of patients are still diagnosed at an advanced stage of disease.⁶ Consequently, the course of action towards early disease detection from a public health perspective remains a grey area in hepatology.⁷

Severe fibrosis and cirrhosis is the major predictor of excess mortality, liver transplantation and liver-related events in patients with NAFLD and ALD.^{8,9} Consequently, early detection before progression to advanced fibrosis might be more beneficial and cost-effective, as it allows for timely lifestyle interventions, patient guidance, and disease monitoring.

The high prevalence of ALD and NAFLD, in combination with the slow, asymptomatic disease progression, quickly translate into pressure on our healthcare systems, specifically on general practitioners and primary healthcare specialists. The search for optimal patient management and care pathways is thus of utmost importance, including preventive screening programmes.¹⁰

The search for non-invasive diagnostic tools for the staging of liver fibrosis in NAFLD and ALD has widened. Transient elastography (TE) has been shown to be a reliable diagnostic tool for fibrosis assessment.^{11,12} Use of TE could lead to highly cost-effective care pathways as compared to magnetic resonance elastography due to significantly lower cost per test.^{13,14,15} Other alternatives, mostly based on serum biomarkers such as the Fibrosis-4 score (FIB-4) or the NAFLD Fibrosis Score (NFS), have also been developed and validated.¹⁶

Recently, there have been individual attempts in the literature to assess prevalence rates, diagnostic accuracy and potential algorithms to stratify patients at risk of severe fibrosis.^{17–22} However, mainly due to the limited sample size and the heterogeneity of populations and healthcare systems, a broader assessment of the technology implementation, encompassing both health and economic outcomes is lacking.

The aim of the present study is to assess the cost-effectiveness of a liver screening program and surveillance intervention based on individual risk factors, using a TE screening algorithm confirmed by percutaneous liver biopsy into a broad spectrum of populations without known liver disease, communities, and healthcare systems.

Patients and methods

Study populations

Patients from 7 previous independent prospective studies that have used TE (FibroScan) as a screening method for liver fibrosis detection were included in the study. The final cohort includes 6,295 patients from 6 different countries: France (FR), Spain (ES), Denmark (DK), the United Kingdom (UK), Germany (DE), and Hong Kong (HK).^{23–29} For the analysis we have considered the 2 studies from Spain as the same cohort, and have defined 6 cohorts, one from each country. The cohorts from ES, DE and HK include patients from the general population above 18 years, the cohort from France includes patients from the general population above 45 years, the cohort from UK includes patients above 18 years with risk factors for chronic liver disease (with hazardous alcohol use or diabetes), and the cohort from Den-

mark comprised only patients above 18 years at risk for hazardous alcohol consumption. Hazardous alcohol use was defined as an alcohol consumption >14 units per week for women and >21 units per week for men.⁵ Data on demographics, physical exam, clinical and laboratory parameters were included alongside comorbidities.

The cohorts from Denmark, Spain, France and the UK were designed to obtain liver biopsies to confirm liver fibrosis. All patients from Denmark were invited to undergo liver biopsy due to a history of, either prior or ongoing, excessive drinking. The Spanish patients (general population cohort) were invited to undergo liver biopsy if they had a liver stiffness measurement (LSM) >6.8 kPa (n = 299), but only a third of these patients accepted. French patients were referred for biopsy if they had an LSM >8.0 kPa, and UK patients were if they had an LSM >8.2 kPa and at least 1 risk factor, either for alcohol or metabolic syndrome.

Finally, data from 352 patients with successful liver biopsy were included (199 from Denmark, 101 from Spain, 27 from France, 25 from the UK). Liver fibrosis was classified using the Kleiner scoring system.³⁰ FIB-4 and NFS scores³¹ were also computed for each biopsied patient in order to assess the comparative diagnostic accuracy of these screening instruments.

Fig. 1 presents the flowchart of enrolment, eligibility, analysis and available liver biopsies of each cohort. Inference regarding fibrosis staging is constrained by the 5.5% of patients who underwent liver biopsy.

Statistical analysis

Databases were merged and analysed with conditional inference trees (CTREE)³² to explore the relationships between socio-demographics, comorbidities, LSM, and hepatic fibrosis, as assessed by liver biopsy. The CTREE was fitted to the liver biopsied group to obtain the optimal cut-off points for which the distribution of fibrosis stage classification has highest diagnostic accuracy. Model's discriminatory accuracy was assessed by means of the area under the receiver-operating-characteristics curve (ROC) for binary outcome ($\geq F2$), and 3-class [F0-F1, F2-F3, F4] accuracy was used to test the accuracy of the CTREE model.³³

In the development sample, values were missing in 6% of the data fields. They were imputed with a multiple imputation random forest, obtaining a normalized root mean squared error of 0.0626 for numeric variables and a proportion of falsely classified entries of 0.0136. In order to avoid overfitting of the diagnostic model, a 5-fold cross-validation procedure with 5 repeats was undertaken. Class balance across fibrosis stages was ensured using the synthetic minority oversampling technique.³⁴ Calibration between observed and predicted probabilities was performed by visual inspection of calibration plots. Fibrosis stages F2, F3 and F4 were grouped in order to assess binary discrimination performance.

Best-subset analysis³⁵ was performed for the covariates other than LSM in order to achieve a theoretical reduction in unnecessary testing. The predictive models included all available predictors as potential candidates to enter the diagnostic pathway: gender, age, active alcohol consumption, active smoking, viral hepatitis, weight, height, BMI, abdominal perimeter, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, diabetes mellitus, obesity, hypertension, glucose level, creatinine, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, aspartate aminotrans-

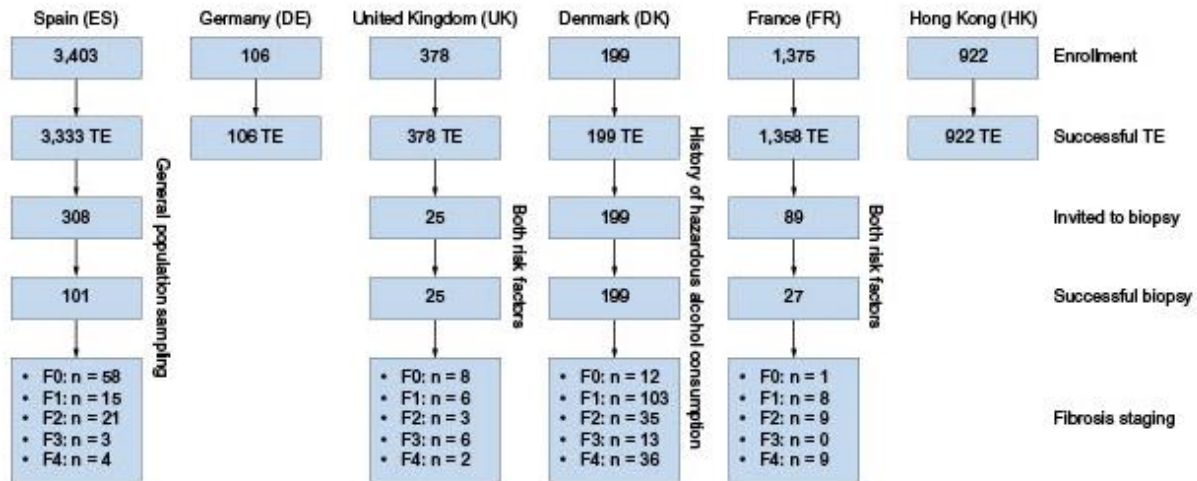


Fig. 1. Patient flowchart, combined database. Enrolment, TE and biopsy for studies in 6 countries in Europe and Asia. TE, transient elastography.

ferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin, ferritin, leukocytes, haemoglobin, platelets, TE probe (M or XL), TE LSM value and TE IQR. Because of the population unobserved heterogeneity, fixed effects were pre-specified in all models. The numbers needed to screen (NNS) in order to diagnose one case with significant fibrosis were computed for each country and risk factor, including general population, obesity, diabetes mellitus, and high-risk alcohol consumption. All statistical analysis were performed with R 3.4.1.³⁶

Economic modelling

The results of the 6 screening program cohorts were used in the parameter tuning of a previously published cost-effectiveness model³⁷ to assess the cost-effectiveness of screening in the general population as well as in populations with risk factors for chronic liver diseases such as diabetes mellitus, obesity, or alcohol consumption. This economic model compares 2 different pathways of detection and risk stratification for advanced chronic liver disease (significant fibrosis) in adults with suspicion of NAFLD or ALD in a primary care setting. One pathway uses TE and the other pathway uses aminotransferase activities (as standard of care) to detect patients with chronic liver disease. The model considers the prevalence of each fibrosis stage in a given population diagnosed by TE and aminotransferase activities. It also considers the misclassification of diagnosis, the natural disease progression rate in each stage, the quality of life measured as quality-adjusted life years (QALYs), the annual costs of each stage of the disease, and the diagnostic costs.

The perspective of the economic model was generated with provider-direct costs only, with a 30-year time horizon and a 3% discount rate both on health outcomes and costs. Health outcomes were measured as QALYs. No assumptions regarding willingness to pay thresholds were made due to the multiplicity of healthcare systems, however, following WHO recommendations³⁸ for international thresholds, we define “highly cost-effective interventions” as those below one gross domestic product (GDP) per capita of the country per QALY gained. Costs are in 2017 euros, purchasing power parity (PPP) was adjusted for

all 6 countries. The target population was a cohort of patients who were 45 years old on average and who had either a history of alcohol consumption, diabetes, metabolic syndrome, or a combination thereof. Both failure rates for TE and liver biopsy and adverse events associated with liver biopsy were considered.³⁹

Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs)⁴⁰ were defined as the principal outcome of the economic model. ICER expresses the economic value of an intervention with respect to a comparator, in this case screening with TE compared to standard of care. Using differences in QALYs as an incremental cost-effectiveness measure allowed us to compare value across interventions and pathologies.

To be able to apply the model to different healthcare systems, several assumptions had to be made, mostly regarding care and cost structure, rate of fibrosis progression, and treatment effectiveness in different fibrosis stages. Hence, probabilistic sensitivity analysis was performed for these parameters to account for the level of uncertainty associated with the estimates.

The only difference applied to the modelling setting was in the elastography testing cost structure, which is described in the Appendix; details of the assumptions, states and transition probabilities of the present study are also presented there. All modelling analyses was performed in Microsoft Excel 2016 and are available in the Appendix for further non-commercial use.

Results

Patient demographics

Out of the 6,295 patients, LSM was performed successfully with FibroScan devices in 6,199 (1.5% failure rate) patients who were included in the subsequent analysis. Table 1 shows the baseline characteristics of the 6 cohorts. Patients had a mean age of 54.7 years (± 12.2), BMI of 27.1 kg/m² (± 4.9) and abdominal perimeter of 91 cm (± 11.5); 52% were women, 18% smoked, 33% were obese, and 13% had type 2 diabetes. In total, 3,223 patients (52%) were from Southern Europe, 1,984 (32%) were from Northern Europe, and 992 (16%) were from Asia.

Table 1. Baseline characteristics of patients from 6 countries included in the study.

	ES n = 3,333	DE n = 106	UK n = 378	DK n = 199	FR n = 1357	HK n = 922
Women, n (%)	1,906 (57.2)	79 (74.5)	123 (32.5)	53 (26.6)	553 (40.7)	533 (57.8)
Age, years	55.0 (12.1)	35.7 (12.8)	61.8 (15.0)	54.9 (11.3)	57.9 (8.95)	48.1 (10.5)
Active smoking	0.23 (0.42)	n.a.	n.a.	0.59 (0.49)	n.a.	0.10 (0.30)
Viral hepatitis	0.01 (0.12)	0.02 (0.14)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	n.a.	0.00 (0.00)
BMI, kg/m ²	28.3 (4.91)	24.2 (4.19)	28.5 (5.25)	26.8 (5.27)	26.7 (4.23)	22.8 (3.50)
Abdominal perimeter, cm	94.7 (12.8)	80.3 (11.6)	n.a.	n.a.	90.0 (11.4)	81.7 (10.1)
DM, %	10	4	56	2	n.a.	4
Obesity, %	31	10	35	28	20	3
Arterial HT, %	26	7	46	28	n.a.	16
Glucose, mmol/L	6.05 (14.0)	5.12 (0.64)	n.a.	6.81 (1.91)	5.75 (1.67)	5.14 (0.92)
Creatinine, mg/dl	0.90 (0.24)	0.85 (0.16)	1.02 (0.28)	0.73 (0.17)	0.82 (0.18)	0.75 (0.16)
Cholesterol, mmol/L	5.53 (1.03)	4.88 (0.98)	4.61 (1.27)	5.05 (1.24)	5.41 (1.02)	5.16 (1.00)
Triglycerides, mmol/L	1.24 (0.81)	1.14 (0.63)	1.74 (1.03)	1.54 (1.02)	1.32 (0.89)	1.37 (1.19)
AST, IU/ml	23.7 (9.15)	25.1 (8.92)	28.0 (18.9)	n.a.	22.6 (14.6)	21.4 (12.2)
ALT, IU/ml	23.9 (14.3)	23.5 (11.8)	28.2 (19.3)	40.0 (31.5)	25.3 (15.5)	26.0 (16.0)
GGT, IU/ml	33.4 (38.7)	23.3 (17.4)	n.a.	22.6 (39.2)	37.4 (56.3)	n.a.
Bilirubin, µmol/L	11.3 (5.08)	8.93 (6.24)	12.0 (5.06)	14.0 (10.9)	n.a.	13.5 (5.96)
Albumin, g/L	44.0 (3.25)	n.a.	37.8 (2.92)	40.2 (5.27)	n.a.	45.2 (2.58)
Ferritin, µg/L	118 (119)	n.a.	n.a.	267 (384)	165 (179)	n.a.
Leukocytes, G/L	9.85 (1.76)	n.a.	7.02 (2.19)	n.a.	6.42 (1.83)	6.01 (1.51)
Platelets, G/L	243 (60.0)	n.a.	241 (62.3)	n.a.	251 (59.4)	244 (54.3)
Probe, n (%):						
M	3,233 (97.0)	104 (99.0)	338 (89.4)	186 (95.4)	1,357 (100)	922 (100)
XL	96 (2.88)	1 (0.95)	40 (10.6)	9 (4.62)	0	0
TE, kPa	4.94 (2.18)	4.62 (1.57)	7.98 (7.41)	17.2 (20.6)	5.72 (2.36)	4.84 (2.62)

Average values and standard deviations in brackets (), unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; GGT, gamma-glutamyl transferase; HT, hypertension. ES = Spanish cohorts 1&2; DE = German cohort; UK = British cohort; DK = Danish cohort; FR = French cohort; HK = Hong Kong cohort.

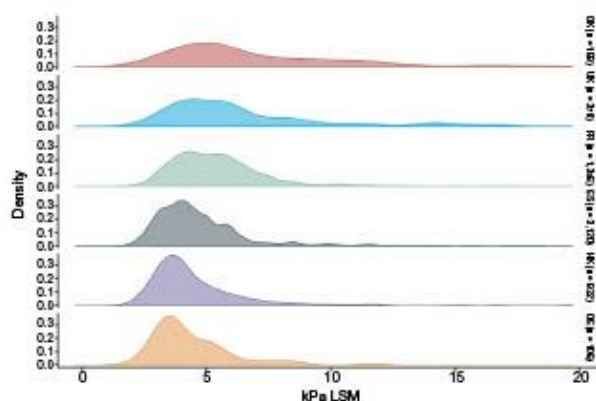


Fig. 2. TE LSM distributions across studies. The figure presents the non-parametric kernel distribution of liver stiffness measurements in kPa across studies. Studies ES and DE present a somewhat similar distribution, while studies DK and UK present more skewed LSM distributions in accordance with the risk factor, either NAFLD, ALD or both, sampling of the population. Study FR distribution lays in between the previous studies. Study from HK, the Asian population, presents a less right-shifted distribution of LSM. ALD, alcohol-related liver disease; LSM, liver stiffness measurement; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; TE, transient elastography. ES = Spanish cohorts 1&2; DE = German cohort; UK = British cohort; DK = Danish cohort; FR = French cohort; HK = Hong Kong cohort.

Liver stiffness measurements (LSM)

The majority of LSMs were performed with an M probe (92.3%), whereas the others were performed with an XL probe (7.7%). Mean LSM was 5.6 kPa (±5.0). Fig. 2 presents the non-parametric density distributions in kPa of LSM in each of the included cohorts. It can be observed that in the Asian population

(HK), the LSM distribution is significantly shifted to the left compared to European populations, and only the German cohort was comparable in terms of LSM distribution. Within the European populations, British (UK) and Danish (DK) patients present similarly skewed to the right LSM distributions, whereas the Spanish (ES), German (DE) and French (FR) cohorts were less skewed.

Fibrosis stages in liver biopsy and LSM cut-offs for significant fibrosis in general and at-risk populations

Out of the 299 patients from the Spanish studies who were invited to perform liver biopsy, 101 underwent successful liver biopsy. In this group, 88 had NAFLD and 7 were diagnosed with ALD; the remaining patients had no major histopathological abnormalities. The distribution of fibrosis stages (according to Kleiner scores) were 57% for F0, 15% for F1, 21% for F2, 3% for F3, and 4% for F4. With respect to the Danish cohort, we included 199 with successful liver biopsy. Fibrosis distribution was 6% F0, 52% F1, 18% F2, 7% F3, and 18% F4. Regarding the French cohort, 89 patients presented with an LSM >8.0 kPa and 27 underwent liver biopsy with a fibrosis distribution of 4% F0, 30% F1, 33% F2, 0% F3, and 33% F4. Finally, 25 biopsies were performed in the UK cohort out of 98 with an LSM >8.2 kPa, with a fibrosis distribution of 32% F0, 24% F1, 12% F2, 24% F3, and 8% F4.

Fig. 3 presents the LSM distribution in kPa of biopsied cohorts according to fibrosis stages. The distribution of fibrosis staging in the general population (ES and FR cohorts), risk population for both NAFLD/ALD (UK cohort) and risk population for ALD (DK cohort) differs significantly (p <0.001). Patients in the DK and UK cohorts showed more advanced liver fibrosis. Table 2 summarizes the clinical, demographic and analytical character-

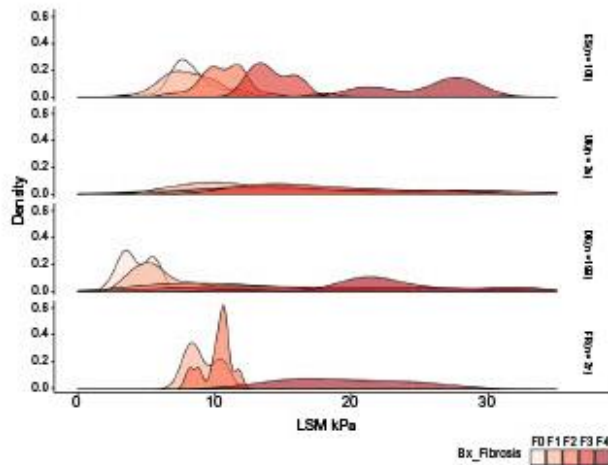


Fig. 3. TE LSM distribution across fibrosis stage groups. Kernel density estimates of TE LSM by fibrosis stage and sampling strategy. The ES studies (n = 101) are grouped and presented in the upper panel. UK biopsied subsample (n = 25) is represented in the middle panel, while studies DK (n = 199) and FR (n = 27) are presented in the lower panels. For the general population (ES) the distribution of LSM is more concentrated around defined thresholds. In ALD biopsied populations (UK & DK) F2-F4 LSMs are flattened with respect to the general population. ALD, alcohol-related liver disease; LSM, liver stiffness measurement; TE, transient elastography. ES = Spanish cohorts 1&2; UK = British cohort; DK = Danish cohort; FR = French cohort.

istics of the cohorts. In comparison to the DK cohort, patients from the ES and UK cohorts more frequently presented with characteristics of the metabolic syndrome and had a higher prevalence of obesity (72–76% vs. 28%), arterial hypertension (42–60% vs. 28%), and diabetes (28–84% vs. 2%). On the other hand, patients from the DK cohort displayed higher serum GGT activities, probably related to alcohol consumption, and significantly lower serum albumin concentrations, corresponding to the higher prevalence of significant fibrosis in this cohort. However, it is worth noting that the small UK biopsied cohort has a high prevalence of concomitant risk factors for both NAFLD and ALD (76% obesity, 84% diabetes, 76% hazardous alcohol use).

Next, we evaluated the best cut-off for significant fibrosis (stage \geq F2) in the set of patients with liver biopsies (n = 352). Through CTREE, an LSM cut-off greater than 19.1 kPa was shown to exhibit a conditional probability of 87.3% for fibrosis stage \geq F2 and 57.1% for stage F4 (cirrhosis) regardless of the sampled population. For LSM values below 19.1 kPa, distinct optimal cut-offs were identified, which depended upon the sampled population: For general population sampling (ES cohort), an LSM threshold of $>$ 9.1 kPa was found to provide the best diagnostic accuracy with an average negative predictive value of 88.1% for finding fibrosis stage \geq F2 in patients below this threshold and a probability of 57.6% for finding it in patients above this cut-off. Table 3 presents the complete diagnostic yield of the CTREE model.

Table 2. Baseline characteristics of patients from cohorts with liver biopsies available.

	ES n = 101	UK n = 25	DK n = 199	FR n = 27	p value
Women, n (%)	33 (32.7%)	5 (20.0%)	53 (26.6%)	2 (7.41%)	0.055
Age, years	58.1 (8.83)	61.1 (10.2)	54.9 (11.3)	59.2 (9.33)	0.003
Hazardous alcohol use	0.16 (0.37)	0.76 (0.44)	1.00 (0.00)	0.70 (0.47)	<0.001
Active smoking	0.24 (0.43)	n.a.	0.59 (0.49)	n.a.	<0.001
Viral hepatitis	0.01 (0.10)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	n.a.	0.331
BMI, kg/m ²	33.1 (5.30)	33.9 (6.05)	26.8 (5.27)	28.4 (5.89)	<0.001
DM	0.28 (0.45)	0.84 (0.37)	0.02 (0.14)	n.a.	<0.001
Obesity	0.72 (0.45)	0.76 (0.44)	0.28 (0.45)	0.33 (0.48)	<0.001
Arterial hypertension	0.42 (0.50)	0.60 (0.50)	0.28 (0.45)	n.a.	0.001
Glucose, mmol/L	6.30 (1.69)	n.a.	6.81 (1.91)	7.31 (3.52)	0.035
Creatinine, mg/dl	0.95 (0.22)	0.99 (0.22)	0.73 (0.17)	0.80 (0.22)	<0.001
Cholesterol, mmol/L	5.51 (0.94)	4.06 (1.20)	5.05 (1.24)	5.15 (1.04)	<0.001
Cholesterol LDL, mmol/L	3.40 (0.95)	1.99 (1.03)	3.09 (1.52)	3.19 (0.82)	<0.001
Cholesterol HDL, mmol/L	1.26 (0.27)	1.18 (0.34)	1.40 (0.50)	1.28 (0.39)	0.018
Triglycerides, mmol/L	1.84 (1.09)	2.06 (0.94)	1.54 (1.02)	1.49 (0.98)	0.022
ALT, IU/ml	39.1 (25.8)	43.2 (23.3)	40.0 (31.5)	61.3 (53.0)	0.011
GGT, IU/ml	63.4 (87.9)	n.a.	226 (392)	144 (250)	<0.001
Bilirubin, μ mol/L	11.8 (5.24)	10.5 (4.38)	14.0 (10.9)	n.a.	0.065
Albumin, g/L	44.2 (5.15)	37.2 (2.55)	40.2 (5.27)	n.a.	<0.001
Ferritin, μ g/L	206 (221)	n.a.	267 (384)	440 (678)	0.152
TE, kPa	10.4 (5.66)	18.0 (9.09)	17.2 (20.6)	14.0 (8.04)	0.005
IQR TE	2.20 (0.64)	3.93 (3.64)	2.22 (3.27)	2.29 (1.66)	0.025
Fibrosis stage, n (%)					<0.001
F0	58 (57.4)	8 (32.0)	12 (6.03)	1 (3.70)	
F1	15 (14.9)	6 (24.0)	103 (51.8)	8 (29.6)	
F2	21 (20.8)	3 (12.0)	35 (17.6)	9 (33.3)	
F3	3 (2.97)	6 (24.0)	13 (6.53)	0	
F4	4 (3.96)	2 (8.00)	36 (18.1)	9 (33.3)	

Average values and standard deviations in brackets (), unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; GGT, gamma-glutamyl transferase; TE, transient elastography. ES = Spanish cohorts 1&2; UK = British cohort; DK = Danish cohort.

Table 3. Diagnostic yield CTREE model, 5-fold by 5-repeat cross-validation.

	Fibrosis stage		
	F0-F1	F2-F3	F4
Prevalence	62.15%	24.92%	12.92%
Sensitivity	79.01%	54.54%	79.55%
Specificity	80.17%	83.56%	91.86%
PPV	85.63%	53.16%	62.50%
NPV	71.85%	84.30%	96.34%
Balanced accuracy	79.59%	69.05%	85.70%
Overall Accuracy	Average 70.79%	95% CI L 68.86%	95% CI U 72.72%
<i>p</i> (Accuracy > NIR)	3.621*10 ⁻⁷		

CTREE, conditional inference trees; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value. Balanced accuracy: sensitivity + specificity/2. *p* (Accuracy > NIR): *p* value for testing accuracy larger than no information rate.

In cohorts with patients who had a history of hazardous alcohol use and/or metabolic syndrome (FR, DK and UK cohorts), a slightly higher optimal threshold for fibrosis staging was obtained: With LSM lower than 9.5 kPa, the probability of fibrosis stage ≥F2 was only 9.7%; with LSM higher than 9.5 kPa, the probability increased to 52.4% for this at-risk population.

According to the developed predictive model, a total of 3.9% (n = 238) of patients from general population samples were predicted to have ≥F2 fibrosis, whereas 28.8% (n = 157) of at-risk

patients were predicted to have developed at least fibrosis stage F2.

Fig. 4 presents the detailed cut-off values alongside the tree structure and the distributions of fibrosis stages. The fibrosis CTREE had an average 5-fold 5-repeat cross-validated 3-class diagnostic balanced accuracy of 70.8% (95% CI 68.9–72.7%), i.e. compared to a random model, CTREE presented an increase of 30.7% (*p* <0.001, accuracy > no information rate).

The other 2 serum surrogate fibrosis markers had the following 3-class accuracies: FIB-4 59.4% (95% CI 57.1–61.5%) and NFS 55.5% (95% CI 53.3–57.6%). Thus, compared to CTREE, FIB-4 and NFS had 11.4% and 15.3% lower accuracy, respectively (both *p* <0.001). The statistical [supplementary information](#) presents the distributions of these markers (Fig. S17-S18) alongside the comparative diagnostic performance (Fig. S19, S21–23), and the calibration plot across the models (Fig. S22).

Table 4 presents the NNS for each cohort and population sampling method. The average NNS to detect a patient with fibrosis stage ≥F2 by general population sampling was 34.5 individuals, compared to 8.5 for obese patients, 7.0 for patients with diabetes, and 12.5 for at-risk patients with alcohol consumption. However, caution must be taken in interpreting these numbers, given the population sampling heterogeneity across studies.

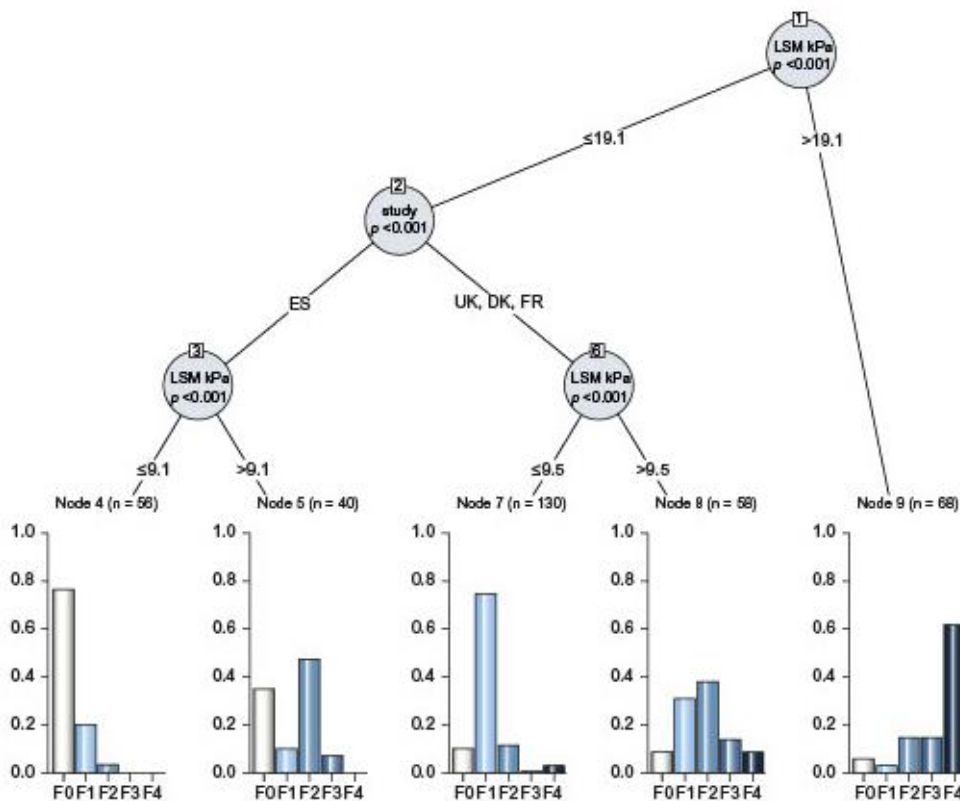


Fig. 4. CTREE fibrosis staging for LSM thresholds with empirical distributions. The first split of the algorithm, LSM >19.1 kPa (node 9, *p* <0.001) denotes a probability of the patient having a fibrosis stage 2–3–4 of 88% independently of the sampled population. For values below 19.1 kPa the next split is the study population (*p* <0.001). The algorithm automatically differentiates conditional on the unobserved characteristics of studies ES and FR&UK&DK. NAFLD and ALD populations are split. For NAFLD population an optimal LSM kPa threshold is identified at >9.1 kPa with a probability of being F2-F3 of 57.6%. For the ALD population the optimal threshold for detecting ≥F2 is identified at 9.5 kPa with a probability of 52.4%. ALD, alcohol-related liver disease; CTREE, conditional inference trees; LSM, liver stiffness measurement; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; TE, transient elastography. ES= Spanish cohorts 1&2; UK= British cohort; DK= Danish cohort; FR= French cohort.

Table 4. Number needed to screen by risk factor and country.

	General		Obese		Diabetic		Alcohol	
	NNS	95% CI	NNS	95% CI	NNS	95% CI	NNS	95% CI
ES	30.6	25.8–37.5	12.2	10.2–14.1	7.7	6.1–10.5	7.6	6.1–10.1
DE	52.0	21.9–139.6						
UK			2.7	2.2–3.6	3.9	3.1–5.0	5.5	4.5–7.3
DK							2.5	2.1–3.0
FR	29.1	22.6–40.8	10.7	7.6–17.7			21.9	16.4–32.9
HK	26.6	20.0–39.6	8.3	4.0–13.5	9.5	4.9–15.2	25.1	15.0–38.3
Average	34.5	22.6–64.4	8.5	6.0–12.2	7.0	4.7–10.2	12.5	8.8–18.3

ES = Spanish cohorts 1&2, DE = German cohort, UK = British cohort, DK = Danish cohort, FR = French cohort, HK = Hong Kong cohort.

Cost-effectiveness results

The optimal cut-offs defined in our set of biopsied patients were used to infer the predicted fibrosis prevalence rates in each of the heterogeneous cohorts. This real data was introduced into the economic model and given the assumptions of the cost-effectiveness model, we found that the mean ICER of the risk-stratification strategy with TE ranged from 2,570 €/QALY (95% CI 2,456–2,683) in Spain for a population at risk of ALD (age ≥45 years) to 6,217 €/QALY (95% CI 5,832–6,601) in the Hong Kong general population setting. While there were significant differences in the results across countries and targeted populations, all results were highly cost-effective below the one gross domestic product per capita/QALY threshold.

Fig. 5 presents the survival curves derived from the state-transition probabilities. The model estimates the difference in quality-adjusted survival between patients diagnosed and undiagnosed for each fibrosis stage. The area between diagnosed and undiagnosed curves is the average effectiveness in terms of QALYs of the screening program. Fig. 5 illustrates that, in terms of QALYs, patients benefit from being diagnosed at all stages, but this benefit is higher in stages ≥F2 compared to F0-1 or F4.

Fig. 6 presents the results of the sensitivity analyses in terms of cost-effectiveness acceptability curves depending upon patient selection either based on risk factors (obese, diabetes, alcohol) or in the general population setting by country. All targeted populations present an average probability of being cost saving of 12%, highlighting the potential savings associated with the intervention.

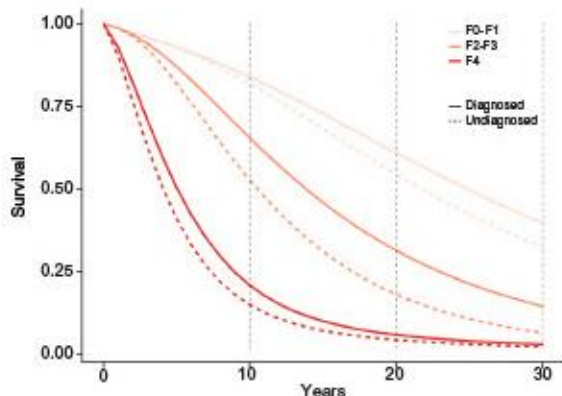


Fig. 5. Cost-effectiveness model survival estimates by fibrosis group and diagnostic arm. Survival estimates of fibrosis stage patients F0-F1, F2-F3 and F4 either diagnosed or undiagnosed. The area between diagnosed and undiagnosed curves is the average effectiveness in terms of survival of the screening program.

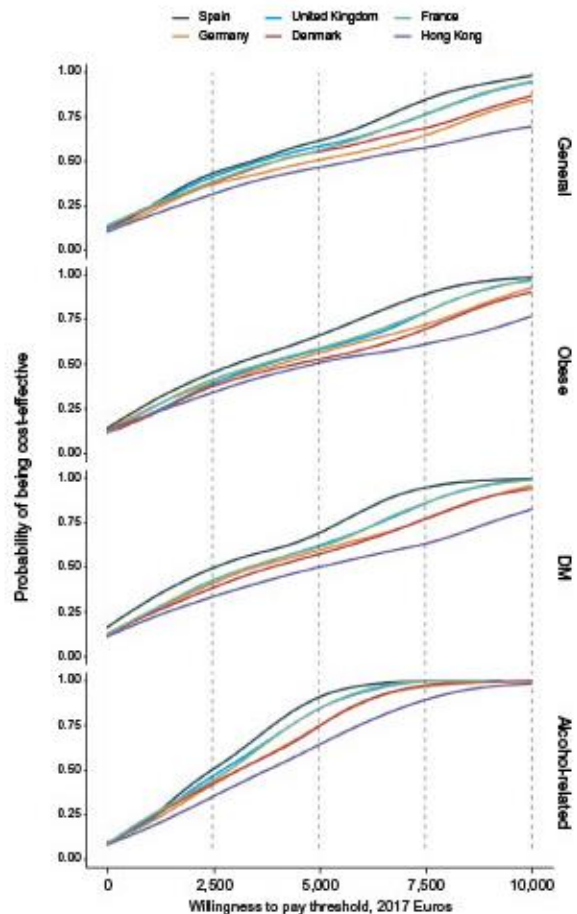


Fig. 6. Cost-effectiveness acceptability curves by country and targeted population, n = 1,000. The figure presents the probability of the screening intervention being cost-effective for a given willingness to pay level. The curves are estimated from the probabilistic sensitivity analysis. It is worth noting that all models have a baseline 12% probability of being cost saving. The upper panel shows the analysis for general population screening settings, the second for an obese population, the third for diabetes type 2, and the lowest panel shows the results for an alcoholic population.

With respect to ICER estimates across sampling strategies, obese or diabetic populations require 93.2% (95% CI 91.2–95.3%) and 85.6% (95% CI 83.7–87.4%) of resources, respectively, compared to the general population, to obtain the same value in terms of QALYs. Of note, in a population at risk of ALD, only 65.3% (95% CI 64.1–66.5%) of resources are needed in compar-

ison to general population screening, highlighting the efficiency and feasibility of targeted interventions, which are highly dependent on the prevalence in the targeted population.

Discussion

The results of the present study demonstrate that non-invasive screening for liver fibrosis with TE among the general population, and among patients with risk factors for chronic liver disease, is cost effective. We have availed of individual data from 7 previous prospective studies that performed screening of liver fibrosis with TE in the general population and in patients with risk factors for chronic liver disease. In our study, data from the subset of patients who had undergone liver biopsy was used to define the diagnostic cut-offs for significant liver fibrosis. Having defined the best cut-offs, we applied them to our 6 different cohorts to assess the prevalence rates of significant fibrosis. This real-life data was then used to tune an economic model that compares 2 distinct pathways to detect significant fibrosis, i.e. the TE detection pathway compared to the standard of care pathway (based on increased serum liver enzyme activities). The rationale for using non-invasive fibrosis detection by TE as a public health intervention was to achieve earlier and more reliable patient identification, timely referral to specialist care, adequate treatment, and enrolment into surveillance programmes.

Our study shows that, irrespective of the targeted population, screening for liver fibrosis with optimized algorithms is a highly cost-effective public health intervention, with a 12% average probability of being cost saving. As might be expected, when we focus on patients with risk factors for chronic liver disease, including patients with diabetes, obesity or hazardous alcohol consumption, the screening program is even more cost effective. Differences across risk factor targeting represent cost reductions of around 8.3–48.9% to achieve the same value.

Liver fibrosis is, among all the histopathological changes that occur in chronic liver diseases, the major factor that predicts the long-term outcome of patients with chronic liver diseases. Fibrosis stage determines disease progression to cirrhosis and the development of liver-related complications and mortality, irrespective of the aetiology of the disease.^{9,41} Liver fibrosis can regress if effective treatment to control or cure the underlying disease is implemented, which is more feasible at early stages.^{42,43} Therefore, under the prism of public health strategies, the goal of a screening program should be the timely detection of patients with significant fibrosis or cirrhosis, at high risk of liver-related decompensation or death, in order to promote liver fibrosis regression and improve survival. In fact, our results confirm that a screening program based on the detection of liver fibrosis by TE is cost-effective, especially in early fibrosis stages $\geq F2$ and unsurprisingly somewhat less in patients with advanced liver disease ($\geq F4$).

In our study, we used TE as a non-invasive screening method to diagnose liver fibrosis. The efficacy of TE to detect liver fibrosis has been demonstrated during the past decade,⁴⁴ however, most studies have been performed in patients with already known chronic liver diseases, such as HBV or HCV infections and, lately, NAFLD.⁴⁵ Data to establish the best cut-offs for the diagnosis of fibrosis in the primary care setting are scarce.⁴⁶ In our study, the best cut-off for the diagnosis of significant fibrosis among patients from the general population was 9.1 kPa. Interestingly, the subset of patients with liver biopsy from the general population had a high prevalence of components of the metabolic syn-

drome, the majority were obese, and almost one-third presented with diabetes, known risk factors for NAFLD. Moreover, the predominant aetiology, according to liver biopsy, in this subset of patients was NAFLD. Therefore, we can presume that the best cut-off for the diagnosis of significant fibrosis in the context of patients with metabolic risk factors for NAFLD among the general population is 9.1 kPa. On the other hand, the cut-off for significant fibrosis among patients with high-risk alcohol consumption was slightly higher (9.5 kPa). However, for clinical practice we can assume that any value above 9–9.5 kPa may indicate the presence of significant liver fibrosis in patients with risk factors for NAFLD or ALD in the general population setting. Notwithstanding that the TE-based tree model appears to be the best calibrated model in comparison to serum biomarkers (FIB-4, NFS) in the biopsied patients, it is by no means perfect. The calibration plot across the 3 algorithms indicates the potential risk of underestimation at higher probabilities of events, when looking at significant fibrosis stages. Here, the impact on cost-effectiveness results comes in the form of a lower bound. This is analogous to faecal tests for colorectal cancer screening, which generally underestimate the probability of precancerous lesions, while at the same time reducing the number of necessary invasive tests. Future research in preventive hepatology should focus on the definition of such decision thresholds and their consequences in real-world settings.

One of the main strengths of our project is that it refines parameter tuning of the economic model for target populations and diagnostic accuracy in a wide set of populations and health-care systems. The cost-effectiveness analysis showed that the screening program targeting patients at risk of ALD and obese or diabetic populations is highly cost-effective. When implementing liver screening, we would need to invest between 2,500 (at-risk population) to 6,500 (general population) purchasing power parity-adjusted euros to gain an extra year of life, adjusted for quality of life. From a public health point of view, anything below one GDP per capita is deemed highly cost-effective.³⁸ One of the sensitive issues around the cost-effectiveness estimates is the cost structure of the testing. A constant marginal cost per test is assumed, whereas in real-world settings, amortization through usage and labour imputation might result in decreasing marginal cost, hence biasing upwards our cost estimates. Our data highlights the specific diagnostic and economic consequences of targeted populations for such a public health intervention in hepatology.

Although the implementation in itself is not the objective of this study, in public settings, budgetary impact and difficulties in provision of public services have to be considered, as observed in preventive screening interventions in other fields of medicine.^{46–52} Interestingly, compared to screening in later stages of chronic liver disease for HCC,³³ screening for significant liver fibrosis ($\geq F2$) results in a 10-fold improvement in terms of efficiency, highlighting the relevance of early identification, referral, and surveillance of these patients. In the present scenario of a growing epidemic of NAFLD, the implementation of screening programs to detect the patients with significant fibrosis is essential. The implementation of TE in the primary care setting enables the involvement of community-based resources, including nurses and primary care physicians, to maximize the value of interventions.²⁴

The current study has some limitations that should be acknowledged. First, only 5.5% of patients included in the analysis underwent liver biopsy. However, we performed analysis to

evaluate the potential sample selection bias and uncertainty around parameter estimates of the economic model, and both analyses were robust to exclude bias and uncertainty. Secondly, our economic model had several assumptions, mostly regarding care and cost structure, fibrosis progression rate, and treatment effectiveness. To account for the level of uncertainty associated with the estimates, probabilistic sensitivity analysis was performed for these parameters. Finally, it has been proposed that serum biomarkers should be used as a first step for liver fibrosis detection in the general population, leaving TE as a second step.^{10,16,44} Our results show that TE performed better than serum biomarkers for fibrosis detection in terms of both discriminatory accuracy and calibration of observed by predicted diagnosis. Whether a 2-step approach using serum biomarkers followed by TE is more cost effective and cost saving in population screening should be tested in future studies.

In summary, a screening program for the detection of liver fibrosis, by transient elastography, at primary care centres is a highly cost-effective intervention and potentially cost saving. This screening approach could represent a valuable public health strategy in the era of NAFLD epidemics.

Financial support

EIT Health project 2018, project number EIT 18258; BMBF Liver Systems Medicine, project number LiSyM 031 L005; the Danish study was funded by Innovation Fund Denmark, the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant agreement number 668031). This study was funded by a grant awarded to PG (PI16/00043), integrated in the Plan Nacional I + D + I and co-funded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and European Regional Development Fund FEDER.

Conflicts of interest

MS, IG, LC, MT, DR, WS, NG, NF, RH, GW, SM, AK, PA, AA, PT, LC and FL have no conflicts of interests. IG has received lecture fees from Gilead and Novartis. P. Ginès reports grants and personal fees from Grifols, grants and personal fees from Gilead, grants from Mallinckrodt, personal fees from Promethera, personal fees from Martin Pharmaceuticals, grants from Ferring Pharmaceuticals, grants and personal fees from Sequana. V. Wong has served as a consultant or advisory board member for AbbVie, Allergan, Echosens, Gilead Sciences, Janssen, Perspectum Diagnostics, Pfizer and Terns; he has also received lecture fees from Bristol-Myers Squibb, Echosens, Gilead Sciences and Merck.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

MS: Study concept and design, analysis and interpretation of data, statistical analysis, and writing of manuscript; IG: Study concept and design, analysis and interpretation of data, statistical analysis, and writing of manuscript; PT: analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content; MT: writing of manuscript and critical revision of the manuscript for intellectual content; DR: critical revision of the manuscript for intellectual content; VW: critical revision of the manuscript for intellectual content; WS: critical revision of the manuscript for intellectual content; DH: critical revision of the manuscript for intellectual content; SDM: critical

revision of the manuscript for intellectual content; AK: critical revision of the manuscript for intellectual content; GP: critical revision of the manuscript for intellectual content; PA: critical revision of the manuscript for intellectual content; PG: critical revision of the manuscript for intellectual content; AG: critical revision of the manuscript for intellectual content; LC: critical revision of the manuscript for intellectual content; LC: critical revision of the manuscript for intellectual content; PGines: Study concept and design and critical revision of the manuscript for intellectual content; FL: Study concept and design, interpretation of data, writing of manuscript, and critical revision of the manuscript for intellectual content.

Acknowledgments

The LiverScreen Consortium is a group of institutions from Europe that have the objective of investigating population-based screening for chronic liver diseases. P. Ginès is a recipient of an ICREA Academia award.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.019>.

References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] **Loomba R, Sanyal AJ.** The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686–690. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171>.
- [2] Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhalra N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet* (London, England) 2018;391:1097–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32866-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32866-0).
- [3] Cohen SM. Alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:xiii–xiv. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.05.001>.
- [4] **Louvet A, Mathurin P.** Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:231–242. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.35>.
- [5] European Association for the Study of the Liver, Electronic address: easloffice@easloffice.eu M, European Association for the Study of the Liver A, Laclmer C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- [6] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>.
- [7] Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballería L, Krag A, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:256–260. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30081-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30081-4).
- [8] **Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al.** Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
- [9] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease 389–97.e10. *Gastroenterology* 2015;149. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>.
- [10] Tsochatzidis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:509–517. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30077-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30077-3).
- [11] **Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al.** Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462. <https://doi.org/10.1002/hep.23312>.

- [12] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008>
- [13] Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease 598–607.e2. *Gastroenterology* 2017;152. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
- [14] 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 626–637.e7. *Gastroenterology* 2016;150. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>
- [15] Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.076>
- [16] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease 1264–1281.e4. *Gastroenterology* 2019;156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
- [17] Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:288–297. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30205-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30205-9)
- [18] Boursier J, de Lédinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:1158–1165. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.003>
- [19] Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease—diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol* 2015;21:11077–11087. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11077>
- [20] Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570–578. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.023>
- [21] Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817–1827. <https://doi.org/10.1002/hep.28394>
- [22] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>
- [23] Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011;60:977–984. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.221382>
- [24] Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048>
- [25] Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, et al. Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study. *PLoS One* 2018;13:e0200656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200656>
- [26] Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fiolla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:123–133. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.040>
- [27] Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open* 2015;5.
- [28] Arslanow A, Baum C, Lammert F, Stokes CS. Nichtinvasive Früherkennung von Lebererkrankungen im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung. *Zentralblatt Für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz Und Ergonomie* 2017;67:201–210. <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0187-z>
- [29] Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409–415. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342>
- [30] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
- [31] Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.175>
- [32] Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat* 2006;15:651–674. <https://doi.org/10.1198/106186006X133933>
- [33] Holmes G, Pfahringer B, Kirby R. Multiclass Alternating Decision Trees. *Proc 13th Eur Conf Mach Learn (ECML '02)* 2002;2430:161–72. doi:10.1007/3-540-36755-1_14.
- [34] Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. *J Artif Intell Res* 2002. <https://doi.org/10.1613/jair.953>
- [35] Wang Y, Luangkesorn L, Shuman IJ. Best-subset selection procedure. *Proc Winter Simul Conf* 2011:4310–4318. <https://doi.org/10.1109/WSC.2011.6148118>
- [36] R Core Team R Foundation for Statistical Computing, Vienna A. R: A language and environment for statistical computing, 2016. n.d.
- [37] Tanajewski L, Harris R, Harman DJ, Aithal GP, Card TR, Gkoutouras G, et al. Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility study. *BMJ Open* 2017;7.
- [38] Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015;93:118–124. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
- [39] West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* 2010;139:1230–1237. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.015>
- [40] Wright D. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). *York Heal Econ Consort* 2017. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x/full>
- [41] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet* 1997;349:825–832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8)
- [42] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet (London, England)* 2013;381:468–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
- [43] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–1313. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>
- [44] Wong VW-S, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL-H, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH – current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0014-9>
- [45] Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:402.
- [46] Kim JJ, Leung GM, Woo PPS, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Bangkok)* 2004;26:130–137. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdh138>
- [47] Black WC, Green IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the national lung screening trial. *N Engl J Med* 2014;371:1793–1802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
- [48] Gorin SS, Gauthier J, Hay J, Miles A, Wardle J. Cancer screening and aging: research barriers and opportunities. *Cancer* 2008;113:3493–3504. <https://doi.org/10.1002/cncr.23938>
- [49] Brouwers MC, De Vito C, Bahrath L, Carol A, Carroll JC, Cotterchio M, et al. What implementation interventions increase cancer screening rates? A systematic review. *Implement Sci* 2011;6:111. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-111>
- [50] Carter-Harris L, Gould MK. Multilevel barriers to the successful implementation of lung cancer screening: why does it have to be so hard?. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1261–1265. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-204PS>
- [51] Minnlear TD, Gilmore B, Arnold SR, Flynn PM, Knapp KM, Gaur AH. Implementation of and barriers to routine HIV screening for adolescents. *Pediatrics* 2009;124:1076–1084. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0237>

- [52] Miller AB. Implementation of colon cancer screening: techniques, costs, and barriers. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:83–95. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.12.015>.
- [53] Kuo MJ, Chen HH, Chen CL, Fann JCY, Chen SLS, Chiu SYH, et al. Cost-effectiveness analysis of population-based screening of hepatocellular

carcinoma: Comparing ultrasonography with two-stage screening. *World J Gastroenterol* 2016;22:3460–3470. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12.3460>.

3- **COMUNICACIONES:** Esta tesis ha generado:

POSTERS: 2 Posters en Congresos Internacionales, 3 Posters en Congresos Nacionales.

COMUNICACIONES: 2 comunicaciones orales en Congresos Nacionales.

10. ANEXOS

“Sólo hay un bien: el conocimiento. Sólo hay un mal: la ignorancia”.

Sócrates (filósofo griego, 469 a. C.- 399 a. C)

Anexo 1.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: INVESTIGACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rosario Hernández⁴, Dra. Núria Fabrellas¹⁻³,

CENTROS: IDIBELL¹, Universitat de Barcelona², Hospital Clínic de Barcelona³, CAP La Marina⁴

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del IDIBELL y por el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona y el CEIC de IDIAP Jordi Gol i Gorina. El Investigador responsable del estudio es la DUI i Dra Núria Fabrellas que responderá a cualquier duda o problema que tenga sobre el estudio.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Las enfermedades hepáticas crónicas son muy frecuentes y potencialmente graves. En su mayor parte se diagnostican en fase avanzada lo que impide la instauración de tratamientos curativos. En el momento actual no existe ninguna estrategia eficaz para el diagnóstico precoz de enfermedades hepáticas crónicas. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de una consulta de enfermería en el centro de atención primaria para poder diagnosticar de forma precoz las enfermedades hepáticas crónicas y así poder establecer estrategias de prevención.

Para la realización del estudio se van a incluir pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática que acudan a una consulta de enfermería de atención primaria y que presenten factores de riesgo de enfermedad hepática crónica, en base a historia de consumo excesivo de alcohol, factores de riesgo para la infección por los virus de la hepatitis B o C o síndrome metabólico.

En el momento de inclusión en el estudio a todos los pacientes se les obtendrán datos demográficos y clínicos (edad, constantes vitales, antecedentes personales, etcétera) y una muestra de sangre periférica para realizar una analítica general así como datos de función hepática. Los únicos riesgos de la obtención de la muestra son los mismos que los de cualquier analítica general: molestias/dolor y/o hematoma en el punto de punción.

Posteriormente los pacientes serán citados en el Hospital Clínic de Barcelona donde una enfermera les realizará una elastografía hepática. Esta es una prueba no invasiva que permite estimar la existencia de enfermedad hepática crónica en base a la existencia de tejido fibroso en el hígado. Los datos se obtienen mediante la aplicación de un transductor a nivel abdominal (similar a la realización de una ecografía abdominal). La realización de esta prueba no supone ningún riesgo por parte del paciente. Asimismo en este momento se obtendrá otra muestra de sangre (15mL) que se almacenará en el Biobanc del Hospital Clínic para análisis de biomarcadores en el final del estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Como se ha comentado anteriormente las enfermedades crónicas del hígado son muy prevalentes y en la mayoría de casos se diagnostican en fase avanzada cuando la enfermedad ya es irreversible. Con este estudio se pretende evaluar una estrategia de detección precoz de las enfermedades hepáticas crónicas con métodos no invasivos para poder diseñar estrategias de prevención de dichas enfermedades, con los beneficios que esto supone tanto a nivel individual como a nivel de la sociedad. Pero, cabe puntualizar, que es posible que no se obtenga ningún beneficio directo para su salud por el hecho de participar en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Los datos se recogerán en un fichero de investigación propiedad del centro. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al responsable del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el responsable del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al responsable del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

La participación en este estudio conlleva la obtención de una muestra de unos 15mL de sangre que se va a almacenar en el Biobanco para futuras determinaciones. De conformidad con lo que establece la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regula la utilización de muestras biológicas en investigación, al firmar este documento usted acepta que se utilicen las muestras que se obtendrán para las finalidades del presente estudio cómo se ha explicado anteriormente.

Las muestras se mantendrán, hasta su utilización para los objetivos de este estudio, en la colección Biobanc Hepatorenal registrada en el Biobanc del HCB-IDIBAPS, el responsable de la cual es el Dr. Pere Ginès. Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas a no ser que usted firme un consentimiento específico para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones (se le proporcionará dicho consentimiento aparte).

Se utilizará un código para identificar su muestra y no se utilizará ningún dato suyo que pueda desvelar su identidad. Únicamente el responsable del estudio y sus colaboradores podrán relacionar la muestra con usted.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras se tratarán del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio.

La cesión de muestras biológicas para este estudio es gratuita y voluntaria. Esto supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que pudieran derivarse del resultado de la investigación biomédica.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de sus familiares, se le notificará. En caso que fuera necesario contactar con usted, se utilizarían los datos que constan en su historia clínica. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen éstos, para lo que puede marcar la casilla que se encuentra en el formulario de consentimiento.

Asimismo, en caso que se realicen análisis genéticos no se le comunicarán ni a usted ni a su médico los resultados que se obtuvieran, aunque usted tiene derecho a solicitarlos dirigiéndose al médico del estudio. Tenga en cuenta que al tratarse de estudios de investigación exploratorios, no proporcionarán información útil ni se podrán utilizar para guiar su tratamiento ni para diagnóstico

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Anexo 2.

Hoja de Consentimiento de Participante

TÍTULO DEL ESTUDIO: INVESTIGACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

Yo, (*nombre y apellidos del participante*)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (*nombre del investigador*)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Barcelona, a de de 2015

Participante:

Investigador responsable:

Sr./Sra.

Dra/DUI.

DNI:.....

DNI:

Firma:

Firma:

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mi salud:

SI NO

Participante:

Investigador responsable:

Sr./Sra.

Dra/DUI.

DNI:.....

DNI:

Firma:

Firma:

Anexo 3.

INVESTIGACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

1. CIP.....(_____)
2. Nº HCAP.....(_____)
3. TELEFON.....(_____)
4. SEXE (1=home; 2=Dona)..(____)
5. Edat: (dd/mm/aa)(_____)
6. Alcohol (1=Si, 2=no) ¹..(____)
7. Nº UBE/dia¹.....(_____)
8. Anys: ².....(_____)
9. Tabac (1=Si, 2=no) ¹.....(____)
10. Nº cigarrets/dia¹.....(_____)
11. Anys de fumador¹.....(____)
12. Ex fumador (1=Si, 2=no)¹.....(____)
13. Des de l'any.....(_____)
14. Drogues e/v (1=Si, 2=no)²(____)
15. Des de l'any².....(_____)
16. Ex drogues e/v(1=Si, 2=no) ².....(____)
17. Des de l'any².....(_____)
18. Transfusió de sang abans de l'any 1992(1=Si, 2=no)(____)
19. Virus Hepatitis(1=Si, 2=no) ².....(____)
20. ECO hepàtica(1=Si, 2=no)²(____)
21. Any de l'ECO².....(_____)
22. Hepatitis B i/o C en un familiar(1=Si, 2=no)(____)
23. Any diagnòstic de l' hepatitis.....(_____)
24. Pes (en kg)¹(_____)
25. Talla (en cm)¹(_____)
26. IMC¹.....(_____)
27. Circumferència de cintura (en cm)¹(_____)
28. PA sistòlica (en mmHg)¹.....(_____)
29. PA diastòlica (en mmHg) ¹.....(_____)
30. F. Cardíaca¹.....(____)
31. HTA (1=Si, 2=no) ².....(____)
32. Any de diagnòstic de HTA².....(_____)
33. ICC(1=Si, 2=no) ².....(____)
34. Any de diagnòstic de ICC².....(_____)
35. MPOC(1=Si, 2=no)²(____)
36. Any de diagnòstic de MPOC².....(_____)

1 valor vàlid si consta en Historia Clínica d'Atenció Primària (HCAP) en els últims 3 mesos.

2 si consta en HCAP

Adjuntar full de tractament identificat amb el número d'història

Anexo 4.



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 25/02/2015, ha avaluat el projecte **INVESTIGACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO**

amb el codi **P15/025** presentat per l' investigador/a **M^a Rosario Hernandez Ibañez**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.



Barcelona, a 16/04/2015



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA