



Universidad de la República

Facultad de Medicina

Servicio de Enfermedades Hepáticas - Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Ciclo de Metodología Científica II – 2017

Evaluación del rendimiento diagnóstico para fibrosis hepática de los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD vs Elastografía de Transición

Grupo: 80

Integrantes:

Br. Ximena Cuba¹

Br. Agustina da Silveira¹

Br. Sofía Mansilla¹

Br. Dahiana Santos¹

Br. Helen Silva¹

Br. Eliana Suárez¹

Orientadores:

Dr. Marcelo Valverde²

Dr. Josemaría Menéndez³

¹Estudiantes de 6º año de la carrera Doctor en Medicina, Facultad de Medicina - UdelaR.

² Tte 1º (M) del Servicio de Enfermedades Hepáticas del H.C.FF.AA.

³ Tte 2º (M) del Servicio de Enfermedades Hepáticas del H.C.FF.AA.

Montevideo, octubre 2017

Índice

Introducción	3
Definiciones	3
Importancia del tema	3
Epidemiología	4
Patogenia	5
Diagnóstico	5
Punción Biopsica Hepática.....	5
Métodos no invasivos.....	6
Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Metodología	12
Tipo de estudio	12
Población y selección de la muestra.....	12
Materiales y métodos	13
Resultados	14
APRI.....	14
FIB-4	14
NAFLD	14
BARD.....	14
Discusión.....	15
Conclusiones	16
Bibliografía	16
Agradecimientos	21
Anexos.....	22

Resumen

Introducción: La frecuencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) viene aumentando en paralelo al incremento de la obesidad y el Síndrome Metabólico, con los que guarda una estrecha relación. Se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática en el mundo occidental. Comprende un amplio espectro clínico que va desde la esteatosis simple (ES) con un curso indolente, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), con elevado riesgo de progresión a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. El grado de fibrosis es el principal factor pronóstico de la enfermedad hepática crónica, contando para su diagnóstico con métodos invasivos y no invasivos. Dentro de los primeros se encuentra la Punción Biopsica Hepática (PBH) considerada el *gold standard*. Dados sus riesgos, cobran relevancia los métodos no invasivos, tanto físicos como humorales.

Objetivos: Valorar el rendimiento diagnóstico para fibrosis hepática de los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD, usando como referencia al estudio por FibroScan® en pacientes asistidos en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.) entre marzo de 2015 y mayo de 2017.

Materiales y métodos: Los datos clínicos y paraclínicos se procesaron utilizando planillas Excel, se calcularon los scores y sus respectivas sensibilidades, especificidades, Valores Predictivos Negativos (VPN), Valores Predictivos Positivos (VPP) y precisiones.

Resultados: Las sensibilidades para los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD fueron 8%, 33%, 25% y 85%; con especificidades de 97%, 89%, 91% y 41%; los VPP 33%, 33%, 20% y 19%; los VPN 87%, 89%, 93% y 94%; y las precisiones 85%, 81%, 86% y 47%.

Conclusiones: Los resultados concuerdan con estudios publicados anteriormente. Por su elevado VPN, los scores son una herramienta útil para identificar pacientes con baja probabilidad de presentar fibrosis hepática significativa, teniendo menor capacidad para identificar fibrosis avanzada.

PALABRAS CLAVE: Hígado Graso No Alcohólico, Esteatohepatitis No Alcohólica, FibroScan, APRI, FIB-4, NAFLD, BARD.

Introducción

Definiciones

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) a nivel hepático, histológicamente mayor al 5% de los hepatocitos, en ausencia de un consumo elevado de alcohol (≥ 20 g/día en mujeres y ≥ 30 g/día en hombres) y de otras causas secundarias de enfermedad hepática crónica (1–3).

Es considerada el polo hepático del Síndrome Metabólico (SM), el cual se define como un conjunto de alteraciones del metabolismo que incluye obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión arterial y EHGNA, entre otras (2,4).

La EHGNA incluye dos condiciones diferentes: esteatosis simple (ES) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (5–7). Un 80-90% se presenta como ES y un 10-20% como EHNA (8). Mientras que la ES tiene un pronóstico benigno que no tiende a la progresión, la EHNA puede evolucionar hacia diferentes grados de fibrosis hepática (FH), cirrosis y hepatocarcinoma (2,5,9–14).

El grado de FH es el mejor predictor del pronóstico de la enfermedad, permitiendo su estadificación (2). Es por esto que su diagnóstico cobra capital importancia, ya que posibilita la intervención temprana con el objetivo de estabilizar la enfermedad y, en algunos casos, incluso revertirla. Para diagnosticar el grado de FH se cuenta con métodos invasivos y no invasivos (1). Dentro de los primeros, se destaca la Punción Biopsia Hepática (PBH), que es el *gold standard* (12,15–20). Dentro de los segundos, se encuentran tests físicos, como es la Elastografía de Transición (FibroScan®), y pruebas humorales (como los marcadores de daño hepático) y sus respectivos scores bioquímicos (1,3,15,21–23).

Importancia del tema

La EHGNA constituye un importante problema de salud pública (24). Su frecuencia viene en progresivo aumento, creciendo exponencialmente junto a la epidemia mundial de obesidad y Síndrome Metabólico (19). La frecuencia de EHGNA se ha duplicado en las últimas dos décadas, considerándose actualmente la causa más habitual de enfermedad hepática en el mundo occidental (2,17,19,20,25). Mientras que la ES tiene un curso indolente, los pacientes que presentan EHNA tienen un riesgo elevado de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular (8). La cirrosis por EHNA es un motivo cada vez más frecuente de trasplante hepático, que se

estima llegará a ser el primero en el mundo occidental en las próximas décadas (2,26). Pero, además de cobrar relevancia por sus consecuencias hepáticas, la EHGNA se destaca por el elevado riesgo cardiovascular que conlleva (27). De hecho, la primera causa de muerte en individuos con EHGNA es por enfermedades cardiovasculares (2).

El diagnóstico del grado de fibrosis y la estadificación de la enfermedad es de capital importancia pronóstica y terapéutica (2). El *gold standard* para su diagnóstico es la PBH, pero no está exenta de complicaciones, lo que hace limitar su uso para aquellos casos que no pueden ser valorados por métodos no invasivos (12,19). El conocimiento del rendimiento diagnóstico de los scores metabólicos permite al clínico valorar en qué casos es indispensable la PBH y qué casos pueden ser resueltos en el consultorio, con las ventajas que esto implica tanto para el paciente como para el sistema de salud. En este estudio se plantea valorar el rendimiento de los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD con respecto al FibroScan®. Resulta de especial interés el conocimiento de los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) ya que estos varían con la prevalencia de la enfermedad, y no se cuenta hasta el momento con estudios de esta índole en el Uruguay.

Los scores humorales se compararán con el FibroScan® y no con el *gold standard* (la PBH) dado que, debido a la alta prevalencia de EHGNA y al bajo número de pacientes que al momento del diagnóstico cursan con fibrosis avanzada, no es planteable la realización de PBH en todos los casos, siendo el FibroScan® un excelente marcador subrogante de fibrosis avanzada.

Epidemiología

La EHGNA es más frecuente en el sexo masculino, y su prevalencia general varía según el estudio, pero se ubica alrededor del 20% (28–30). Aumenta con la edad, con el Índice de Masa Corporal (IMC) y con ciertas condiciones de estilo de vida, llegando a 50% en personas con dislipemia, a 70% en personas con Diabetes Mellitus (DM) y a 90% en personas con obesidad mórbida (1,8,20,29,31–35).

De los pacientes que tienen ES, un 10 a 25% desarrolla EHNA. De quienes desarrollan EHNA, un 5% a 8% desarrolla cirrosis en los siguientes 5 años, y de los pacientes que desarrollan cirrosis, un 12,8% presenta Hepatocarcinoma en los siguientes 3 años (36,37).

Patogenia

La resistencia a la insulina cumple un rol clave en la patogenia de la EHGNA. Al perderse la sensibilidad a esta hormona, se pierde su acción inhibitoria de la lipólisis en el tejido adiposo, y aumenta la cantidad de ácidos grasos libres en plasma, que ingresan a los hepatocitos (20). Este exceso de lípidos resulta en la formación de gotas citoplasmáticas que constituyen la esteatosis hepática. Esta esteatosis sería la primera etapa de la teoría de “golpes múltiples”, que intenta explicar la patogenia de la EHGNA (2). Factores genéticos y alimenticios también tendrían su influencia (20).

Esta primera etapa (que corresponde a ES) es reversible y benigna, pero aumenta la susceptibilidad de progresar a la segunda etapa, que ya implica daño celular (EHNA). Los responsables del “segundo golpe” serían citoquinas pro-inflamatorias y estrés oxidativo (ocasionado por la excesiva oxidación de ácidos grasos), que causan la inflamación y necrosis características de la EHNA, favorecidas por la presencia del Síndrome Metabólico y la obesidad, con el estado pro-inflamatorio que estos determinan (6,20).

Diagnóstico

El diagnóstico de EHGNA es de presunción clínica y/o humoral, y de confirmación anatómo-patológica mediante PBH (19). En el caso de la ES, se evidencia esteatosis macrovesicular que desplaza al núcleo en 5% o más de los hepatocitos. Para el diagnóstico de EHNA, se requiere evidencia de esteatosis, inflamación lobular y daño hepatocítico, que se presenta generalmente como balonamiento (hepatocitos de tamaño aumentado) (12,38,39) (Ver Anexos, Figura 1 y 2).

El perfil de sospecha clínica del paciente con EHGNA está dado por la presencia de factores de riesgo de Síndrome Metabólico, y por la exclusión de diagnósticos diferenciales, siendo mandatorio descartar otras etiologías de enfermedad hepática crónica como son el alcohol, los tóxicos, los virus hepatotropos y la hepatitis autoinmunes (19).

Punción Biopsica Hepática

La PBH ha superado la “prueba del tiempo”, siendo aún considerada el método diagnóstico *gold standard* para EHGNA, así como para diferenciar entre ES y EHNA, y determinar el grado de FH (12,15–19).

La indicación de PBH en un paciente con sospecha de EHGNA se realiza en vistas a confirmar el diagnóstico y excluir diferenciales, así como por sus implicancias en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad (12,17,40,41).

Es un método no exento de riesgos vinculados a su posible morbilidad, de alto costo y con posibles errores de muestreo (12,19).

En cuanto a su morbilidad, han sido documentadas complicaciones leves como dolor o hipotensión transitoria, así como una proporción baja de complicaciones severas como hemorragia o peritonitis. Actualmente, la mayoría de las PBH son realizadas mediante guía ecográfica, lo que ha resultado en una significativa reducción de sus complicaciones (12,15,42).

En cuanto a los errores de muestreo, estos se explican por la distribución heterogénea de la FH y debido a que la muestra representa aproximadamente 1/50.000 partes del hígado, lo que puede determinar una infra o sobrestimación del grado de FH. Así mismo, se incluyen en este ítem las diferencias inter e intra-observador a la hora de interpretar el estudio (12,17,23).

De esto se desprende que la necesidad de practicar PBH a todos los pacientes con sospecha de EHGNA es motivo de controversia, especialmente porque la mayoría se encuentran asintomáticos, no existe un tratamiento establecido y el pronóstico es bueno. Así mismo, por lo comentado anteriormente, la PBH proporciona una visión estática de la enfermedad, no cumpliendo con los requisitos para ser utilizada como técnica de seguimiento de los pacientes con EHGNA ya diagnosticada (18,19,23,40,41).

Es por todo esto que se ha impulsado el desarrollo de métodos no invasivos alternativos para el diagnóstico de EHGNA, la actividad inflamatoria y del grado de FH (17).

Métodos no invasivos

Los métodos no invasivos se clasifican en dos categorías: a) métodos físicos, y b) métodos bioquímicos (23).

Métodos Físicos

Comprenden la utilización de técnicas de imagen, como son la Ultrasonografía, la Tomografía Computada, la Resonancia Magnética y la Elastografía de Transición.

Ecografía Abdominal

La Ecografía Abdominal (EA) se destaca por ser una herramienta muy accesible, inocua y de muy bajo costo. Posee una sensibilidad de 87,9% y una especificidad de 100%, siempre y cuando la esteatosis sea mayor al 30%, siendo poco útil para estadios inferiores. Sus

limitaciones residen en que es técnico-dependiente, y en que su sensibilidad disminuye en pacientes con grueso pániculo adiposo (42,43).

Tomografía Computada

La Tomografía Computada (TC) constituye una herramienta más objetiva que la EA, a expensas de un mayor costo económico. No es inocua para el paciente, ya que utiliza radiaciones ionizantes. Posee una sensibilidad de 93%, siempre y cuando la esteatosis hepática sea mayor a 33%, mientras que desciende en estadios inferiores. Además, existe el inconveniente de que enfermedades difusas hepáticas subyacentes pueden alterar la imagen del parénquima (17,21,44,45).

Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética (RM) constituye una herramienta inocua, pero poco accesible y de alto costo. Permite la cuantificación y determinación de grados más bajos de esteatosis en comparación a la ultrasonografía y a la TC. Presenta una sensibilidad y especificidad de 85% y 100% respectivamente para detectar la presencia de menos del 5% de esteatosis (17). Sin embargo, su rendimiento decae en pacientes con fibrosis avanzada y/o cirrosis (21,44,45).

Ni la ecografía, ni la TC ni la RM son herramientas capaces de distinguir entre ES y EHNA, y tampoco pueden ser utilizadas para determinar el grado de FH (17).

Es por ello que cobra relevancia el uso de nuevas tecnologías como son: la Elastografía de Transición mediante ultrasonografía y la Elastografía por Resonancia Magnética (ERM), que encuentran su principal indicación en determinar el grado de FH (17).

Elastografía de Transición

Se basa en la medición de la rigidez o elasticidad del tejido, utilizando un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonido. Su nombre comercial aplicado a determinar la rigidez hepática se conoce como FibroScan® (1,18,23,40,42,46).

El FibroScan® (FS) consta de una sonda emisor-receptor que produce un pulso mecánico de vibración que se transmite a través del parénquima hepático a modo de onda elástica, a la vez que registra la velocidad de progresión de la misma y la transforma en un valor de rigidez hepática (23,42).

Los resultados del FS se expresan en Kilopascales (kPa), y otorgan un valor cuantitativo proporcional al grado de FH. Estos valores se comparan con un score anátomo-patológico de FH (Metavir), el cual reconoce 5 estadios: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (FH mínima), F2 (FH leve), F3 (FH avanzada) y F4 (cirrosis) (43) (Ver Anexos, Figura 3).

El rendimiento diagnóstico para FH del FS, en comparación con la PBH, fue evaluado en múltiples estudios. Dentro de ellos se destacan los realizados por Yoneda et al y Wong et al (47,48). En el primero evaluaron el rendimiento diagnóstico en 67 pacientes con diagnóstico de EHGNA mediante PBH. La sensibilidad y especificidad del FS fueron variables de acuerdo al grado de FH. Para pacientes con grado de FH correspondiente a F1, la sensibilidad fue de 82,7% y la especificidad de 81,3%, mientras que para pacientes con grado de FH F4 la sensibilidad y especificidad fueron de 100% y 98,4% respectivamente (47). En el segundo se evaluó su rendimiento en 246 pacientes con diagnóstico de EHGA mediante PBH. Los resultados demostraron una buena precisión para la detección de fibrosis avanzada ($\geq$ F3) y cirrosis. Con un nivel de corte de 7,9 kPa, la sensibilidad fue de 91%, la especificidad de 75%, el VPP de 52% y el VPN de 97% (48).

De ambos estudios se desprende que el FS constituye un excelente método para excluir la FH avanzada (45,48).

El FS presenta como ventaja sobre la PBH que es ampliamente aceptado por los pacientes ya que es una prueba ambulatoria, rápida, que no requiere preparación previa y, por sobre todo, que es inocua (23). Así mismo, el volumen de tejido evaluado es 100 veces superior al volumen evaluado con la PBH (42,43).

Además, la posibilidad de su repetición periódica permite la evaluación de la progresión de la enfermedad e identificar precozmente aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones en vistas a su pronóstico y tratamiento (43).

Pero, a pesar de sus múltiples ventajas, el FS no está exento de limitaciones. Dichas limitaciones pueden deberse a la disminución de la penetración del pulso mecánico ultrasónico y a aquellas asociadas a la atenuación de la onda de transmisión. Dentro de las primeras se destacan: la obesidad, los espacios intercostales estrechos y/o la presencia de ascitis. La obesidad constituye el principal factor limitante en los pacientes con EHGNA (49). Dentro de las segundas se destacan la esteatosis elevada y/o la cirrosis macronodular (23,45).

No podemos dejar de mencionar la elastografía por resonancia magnética (ERM), que, al igual que el FS, utiliza la elastografía, con la diferencia de que la onda es detectada por resonancia magnética. Constituye una herramienta de mayor rendimiento que el FS, no viéndose afectada por el espesor de la grasa abdominal subcutánea. Actualmente, su elevado costo y escasa disponibilidad limitan su utilización (21,50).

Métodos Bioquímicos

Los scores humorales constituyen modelos predictivos de FH que utilizan parámetros clínicos y paraclínicos del proceso fibrogénico (1). Su mayor ventaja es que constituyen métodos sencillos de aplicar, con el uso de variables ampliamente disponibles en cualquier centro asistencial (51).

Existen scores patentados y no patentados. Dentro de los primeros, se destacan el Fibrometer® y el Fibrotest®. Dentro de los segundos, los más validados son los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD.

Score APRI

El score APRI (Aspartate aminotransferase [AST] to platelet ratio index) fue introducido por Wai et al en el año 2003 como un índice predictor de FH originalmente en pacientes con hepatitis C crónica (52,53).

Se calcula a partir de dos variables: el nivel sérico de Aspartato-amino-transferasa (AST) y el recuento plaquetario. Ambas constituyen los valores predictores más significativos para el grado de FH (52).

Se calcula con la siguiente fórmula (52):

$$APRI = \frac{AST \left(\frac{U}{L} \right) : \text{Limite superior normal } AST \left(\frac{U}{L} \right)}{\text{Plaquetas} \left(\frac{x10^9}{l} \right)} \times 100$$

El score APRI se correlaciona significativamente con el grado de fibrosis, con un coeficiente mayor que las variables utilizadas por separado. Para la determinación del grado de FH en pacientes con EHGNA, Kruger et al registraron una curva AUROC de 0,85 con un valor de corte óptimo de 0,98, reportando valores de sensibilidad y especificidad de 75% y 86% respectivamente, un VPP de 54%, y un VPN de 93% para el diagnóstico de FH avanzada (54).

Las ventajas de la utilización de APRI son su simplicidad y bajo costo, mediante el uso de únicamente dos variables disponibles en el hemograma y funcional hepático (53).

Las desventajas de su utilización residen en que APRI no es capaz de identificar individualmente las etapas de la FH, y muchos pacientes pueden permanecer sin clasificar con el uso de los valores de corte recomendados. Así mismo, el límite superior para AST continúa siendo motivo de controversia, puesto que cada laboratorio utiliza un valor diferente (53).

Score FIB-4

El score FIB-4 fue introducido por Sterling et al en el año 2006, como una herramienta para predecir FH originalmente en pacientes con hepatitis crónica por VHC coinfectados con VIH (55,56).

Se calcula a partir de las variables: edad, recuento plaquetario y niveles séricos de AST y ALT, con la siguiente fórmula:

$$FIB4 = \frac{Edad (años) \times AST \left(\frac{U}{L}\right)}{Plaquetas \left(\frac{x10^9}{l}\right) \times ALT \left(\frac{U}{L}\right)^{1/2}}$$

El rango de resultados varía entre 0.2 y 10 (55,56).

Para la determinación del grado de FH en pacientes con EHGNA, Shah et al registraron una curva AUROC de 0,80 con un valor de corte óptimo de 2,67, reportando valores de sensibilidad y especificidad de 33% y 98% respectivamente, un VPP de 80%, y un VPN de 83% para el diagnóstico de FH avanzada (57).

Score NAFLD

El score NAFLD fue introducido por Angulo et al en el año 2007, como una herramienta para diferenciar a aquellos pacientes con EHGNA que presentaban FH avanzada de los que no (58).

Se calcula utilizando 6 variables, tanto clínicas como paraclínicas: edad (años), IMC (kg/m²), recuento plaquetario (x10⁹/l), albúmina (g/dL), índice AST/ALT y presencia de DM o de intolerancia oral a la Glucosa (IOG). Todas ellas fueron asociadas significativamente con fibrosis severa y/o cirrosis en pacientes con EHGNA confirmada por PBH (1).

El score NAFLD se calcula con la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} NAFLD = & -1,675 + 0,037 \times Edad (años) + 0,094 \times IMC \\ & + 1,13 \times (IOG \text{ o } DM [si = 1 \text{ no} = 0]) + 0,99 \times \frac{AST}{ALT} \\ & - 0,013 \times Plaquetas \left(\frac{x10^9}{l}\right) - 0,66 \times Albúmina \left(\frac{g}{dl}\right) \end{aligned} \quad (58,59)$$

Angulo et al registraron una curva AUROC de 0,88, con dos valores de corte para identificar la presencia de FH avanzada (> 0,676) y la ausencia de FH avanzada (< -1,455). Valores de

score > 0,676 presentaron una sensibilidad y especificidad de 51% y 98% respectivamente, un VPP de 90% y un VPN 85% para el diagnóstico de FH avanzada (58).

Score BARD

El score BARD (BMI, AST/ALT Ratio y Diabetes) fue introducido por Harrison et al en el año 2008, como un índice predictor del riesgo de FH avanzada en pacientes con EHGNA (60).

Se calcula utilizando las tres variables: IMC, índice AST/ALT y presencia o no de DM. A cada variable se le asigna un puntaje de acuerdo a determinado valor de corte. Es así que a un $IMC \geq 28$ se le asigna 1 punto y a un $IMC < 28$ se la asigna 0 punto; a un $AST/ALT \geq 0,8$ se le asignan 2 puntos y a un $AST/ALT < 0,8$ se le asignan 0 puntos; y a la presencia de DM tipo 2 se le asigna 1 punto, mientras que a su ausencia se le asignan 0 puntos (60).

Se suman las variables, y el rango de resultados varía entre 0 y 4 puntos. Un puntaje de 0 o 1 punto se interpreta como la ausencia de FH significativa, mientras que un puntaje igual o mayor a 2 se interpreta como la presencia de FH significativa (59–62).

Raszeja et al registraron una curva AUROC de 0,82, con un valor de corte de 2 para identificar la presencia de FH avanzada. Valores del score iguales o mayores a 2 presentan una sensibilidad y especificidad de 86,7% y 72,7 % respectivamente, un VPP de 35,1% y un VPN 97% para el diagnóstico de FH avanzada (62).

Respecto a estos scores mencionados, destacamos el estudio realizado por McPhearson et al, donde se evaluó el rendimiento diagnóstico de APRI, FIB-4, NAFLD y BARD en 145 pacientes con diagnóstico de EHGNA mediante PBH. Todos los scores presentaron un alto VPN (92%) para FH avanzada, mientras que el VPP de cada uno de ellos osciló entre 27% y 79% (51).

La utilidad de los scores reside en que permiten excluir de forma confiable la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA (51,52,55,56,58,60). Pero debemos recordar que carecen de utilidad para la diferenciación de pacientes con ES de aquellos con EHNA (51).

Es por todo esto que su utilización en la práctica clínica puede justificarse, por su capacidad de discriminar y reducir el número de pacientes candidatos a la realización de PBH para el diagnóstico de FH leve (51,52,55,56,58,60).

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el rendimiento de los scores humorales APRI, FIB-4, NAFLD y BARD como predictores de fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica en Uruguay, en comparación con los resultados obtenidos por FibroScan®.

Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad de los scores para el diagnóstico de fibrosis hepática significativa, utilizando como referencia los resultados del FibroScan®.
- Determinar su especificidad.
- Calcular su precisión.
- Conocer su Valor Predictivo Positivo.
- Conocer su Valor Predictivo Negativo.

Metodología

Tipo de estudio

Realizamos un estudio de tipo observacional, retrospectivo (de marzo de 2015 hasta mayo de 2017) y analítico.

Población y selección de la muestra

La población que nos propusimos estudiar fue la de pacientes con EHGNA en Uruguay. Para hacer el estudio, seleccionamos una muestra que estuvo dada por los siguientes criterios de inclusión: pacientes que dieron su consentimiento informado para participar del estudio, que hubiesen sido estudiados con FibroScan® en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del H.C.FF.AA. entre marzo de 2015 y mayo de 2017, que contaran con ecografía abdominal sugestiva de esteatosis hepática y asociaran un perfil clínico compatible con EHGNA (tuvieran o no PBH confirmatoria), a quienes fuera posible aplicar los scores humorales APRI, FIB-4, NAFLD y BARD. El criterio de exclusión utilizado fue el diagnóstico concomitante de otra

hepatopatía crónica no EHGNA (como VHC, VHB, Enfermedad de Wilson, Hemocromatosis o Hepatitis Autoinmune Idiopática).

Los pacientes estudiados con FibroScan® en el período establecido fueron 1088, de los cuales 210 estaban catalogados como EHGNA. De estos, 92 cumplieron con los criterios de inclusión mencionados.

Materiales y métodos

De cada paciente de la muestra (n=92) se registraron las variables clínicas y paraclínicas necesarias para el cálculo de los scores APRI, FIB-4, NAFLD y BARD (edad, IMC, plaquetas, AST, ALT, GGT, FA, albúmina y presencia o no de diagnóstico de DM o IOG). Por otro lado, se registró el resultado de cada paciente del estudio por FibroScan®.

Del total de pacientes, el 56,5% (n=52) eran mujeres y el 43,5% (n=40) eran hombres. La media de edad correspondió a 60 años, mientras que la media de IMC fue de 30,84 kg/m². El 25% (n=23) de los pacientes tenía diagnóstico de DM o IOG. Las medidas de resumen de las variables cuantitativas y cualitativas son ilustradas en la tabla 1a y 1b respectivamente (Ver Anexos, Tablas 1a y 1b).

Todos los datos fueron recabados y posteriormente anonimizados de acuerdo al Protocolo aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética de la Investigación de la D.N.S.FF.AA.

Se utilizó para su procesamiento el programa Microsoft Office Excel® 2016 de Microsoft Corporation®.

El análisis de datos comenzó con el cálculo de los scores para cada paciente. Luego se calcularon, a través de tablas de doble entrada, la sensibilidad, la especificidad, el Valor Predictivo Positivo (VPP), el Valor Predictivo Negativo (VPN) y la precisión de cada uno de los scores, utilizando como referencia el resultado del FibroScan® (Ver Anexos, Tablas 2 y 3). Los casos en los que los scores arrojaron resultados indeterminados para fibrosis fueron excluidos del análisis.

Los resultados F0 a F2 del FibroScan® se interpretaron en conjunto como ausencia de fibrosis hasta presencia de fibrosis hepática leve. Los resultados F3 y F4 se consideraron como presencia de fibrosis hepática avanzada, tomando como referencia para F3 valores mayores o iguales a 9.6 kPa (63).

Resultados

Se presentan los resultados obtenidos sobre el rendimiento de cada test para predecir fibrosis hepática.

APRI

Se definieron dos resultados posibles del test APRI: ausencia de fibrosis avanzada (scores<0,98) y presencia de fibrosis avanzada (score>0,98) (Ver Anexos, Tabla 4).

La sensibilidad obtenida fue 8%, la especificidad 97%, el VPP 33%, el VPN 87% y la precisión 85% (Ver Anexos, Tabla 5).

FIB-4

Se definieron tres resultados posibles del test FIB-4: ausencia de fibrosis avanzada (score<1,30), indeterminado (score entre 1,30 y 2,67) y presencia de fibrosis avanzada (score>2,67). Para el análisis de datos se excluyeron los pacientes con puntaje indeterminado en FIB-4 (Ver Anexos, Tabla 6).

La sensibilidad obtenida fue 33%, la especificidad 89%, el VPP 33%, el VPN 89% y la precisión 81% (Ver Anexos, Tabla 7).

NAFLD

Se definieron tres resultados posibles del test NAFLD: ausencia de fibrosis avanzada (score<-1,455), indeterminado (score entre -1,455 y 0,676), y presencia de fibrosis avanzada (score>0,676). Para el análisis de datos se excluyeron los pacientes con resultado indeterminado en NAFLD (Ver Anexos, Tabla 8).

La sensibilidad obtenida fue 25%, la especificidad 91%, el VPP 20%, el VPN 93% y la precisión 86% (Ver Anexos, Tabla 9).

BARD

Se definieron dos resultados posibles del test BARD: ausencia de fibrosis avanzada (score<2) y presencia de fibrosis avanzada (score>=2) (Ver Anexos, Tabla 10).

La sensibilidad obtenida fue 85%, la especificidad 41%, el VPP 19%, el VPN 94% y la precisión 47% (Ver Anexos, Tabla 11).

Discusión

En cuanto a los resultados del score APRI, la especificidad (E) y el VPN calculados (97% y 87% respectivamente) fueron similares a los presentados por Kruger et al (E=86% y VPN=93%). No sucedió lo mismo con los valores de sensibilidad (S) y VPP, encontrando amplias diferencias (S=8% vs 75% y VPP=33% vs 53% respectivamente) (54).

En cuanto a los resultados del score FIB-4, encontramos valores similares de sensibilidad, especificidad y VPN (33%, 89% y 89% respectivamente) respecto a los estudios realizados por Shah et al (S=33%, E=98% y VPN=83% respectivamente). En cambio, encontramos diferencias respecto al VPP del score (33% vs 80%) (57).

En cuanto a los resultados del score NAFLD, tanto la especificidad como el VPN calculados (92% y 93% respectivamente) fueron similares a los presentados en las series de Angulo et al (E=98% y VPN=85%). No sucedió lo mismo con los resultados de sensibilidad y VPP en los cuales encontramos discordancias (S=25% vs 51%, y VPP=20% vs 90%) (58).

Respecto a estos primeros tres scores, es notorio que en nuestra serie encontramos valores bajos de sensibilidad (entre 8% y 33%) y VPP (20% a 33%) en comparación con los presentados por los diferentes autores. Esto puede obedecer a la baja prevalencia de la enfermedad (presencia de FH avanzada) dentro de la muestra (Ver Anexos, Tabla 12), teniendo en cuenta que la precisión de los tests osciló entre 81% y 86%.

En cuanto a los resultados del score BARD, tanto la sensibilidad como el VPN calculados en nuestra serie (85% y 94% respectivamente) fueron muy similares a los estudios realizados por Raszeja et al (S=86,7% y VPN=97%), mientras que los valores calculados para especificidad y VPP fueron discordantes (E=41% vs 72,7% y VPP=19% vs 35,1%) (62).

El mayor hallazgo fue que tanto APRI, BARD, FIB-4 y NAFLD presentaron un alto VPN (entre 87% y 94%) para FH avanzada, mientras que el VPP osciló entre 20% y 72,7%, al igual que en los trabajos realizados por McPhearson et al (51). De esto se desprende que, si bien estos scores pueden ser utilizados para excluir de forma confiable la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA, no tienen un buen rendimiento para confirmar su presencia.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, destacamos el tamaño de la muestra utilizada (n=92) y la utilización del FibroScan® como método diagnóstico de referencia, no siendo este el *gold standard* para el diagnóstico de FH.

Conclusiones

De los resultados se concluye que los scores humorales no son de utilidad para determinar la presencia de FH avanzada, dada su baja sensibilidad y especificidad, pero sí para identificar pacientes con bajo riesgo de fibrosis hepática avanzada, debido a su elevado VPN (Ver Anexos, Tabla 13).

Por dicha razón, desde el punto de vista clínico, podríamos decir que en aquellos pacientes con scores humorales negativos para la presencia de FH avanzada debería evitarse la realización de PBH.

A futuro, consideramos que sería de utilidad continuar el presente estudio con el objetivo de incluir un número más elevado de pacientes, en vistas de una mejor evaluación del rendimiento de los scores analizados. Así mismo, es planteable incluir otra línea de investigación en la que se correlacionen los resultados de los scores con el *gold standard* para el diagnóstico de fibrosis: la PBH.

Bibliografía

1. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017;54(1):37–46.
2. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Guías le Organ Mund Gastroenterol. 2012;1–31.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2017;1–88.
4. Anstee QM, Targher G, Christopher P. cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Publ Gr. 2013;
5. Association E, Association E, Easd D, Association E, Easo O. Clinical Practice Guidelines EASL – EASD – EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease q Clinical Practice Guidelines. J Hepatol [Internet]. 2016;xxx. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
6. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity : Biochemical , metabolic and clinical presentations. 2014;20(28):9330–7.
7. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-pinto H, Day C, Marchesini G, News SE. Position Paper A position statement on NAFLD / NASH based on the EASL 2009 special conference q. J Hepatol [Internet]. 2010;53(2):372–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>
8. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD / NASH. 2013;28:64–70.
9. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in

- nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):640–3.
10. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb;41(4):368–78.
 11. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic Fatty Liver Disease , Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease : Newer Data. 2013;2013.
 12. Nalbantoglu ILK, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(27):9026–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4112884%7B&%7Dtool=pmcentrez%7B&%7Drendertype=abstract>
 13. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus : The liver disease of our age ? 2014;20(27):9072–89.
 14. Anstee QM, Mcpherson S. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease ? 2011;1–5.
 15. Bravo A, Sunil S, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500.
 16. Beloso C, Pintos M, Perendones M, Mimbacas A. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: abordaje clínico y genético. Primer estudio nacional. *Rev Urug Med Interna*. 2016;1(2):11–9.
 17. Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded and staged non-invasively? *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):567–85.
 18. Pais R, Poanta L, Silaghi A, Badea IR. Liver biopsy versus noninvasive methods: fibroscan and fibrotest in the diagnosis of non- alcoholic fatty liver. *Rom J Intern Med*. 2009;47(4):331–40.
 19. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. XVII. Rozman C, editor. Barcelona: Elsevier; 2012. 330-333 p.
 20. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. 2015;7(11):1450–9.
 21. Sarmiento F, Botero V, D’Agostino D, Delgado L, Dewaele MR, Guzmán C. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46(3)(3):246–64.
 22. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249–53.
 23. Villar I, Carrillo R, Regí M. Métodos no invasivos en la evaluación de la fibrosis hepática: elastografía de transición. *FMC*. 2013;20(4):213–6.
 24. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Vol. 10, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. England; 2013. p. 686–90.
 25. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : A Novel Cardiometabolic Risk Factor for Type 2 Diabetes and Its Complications. 2013;98(February):483–95.
 26. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313(22).

27. Rashmee P, Gagan K S. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2).
28. Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuellar A, Carrillo-Toledo MG, Martinez-Sibaja C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas QCS, et al. [Frequency of NAFLD in a group of patients with metabolic syndrome in Veracruz, Mexico]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71(4):446–52.
29. Wang Z, Xu M, Peng J, Jiang L, Hu Z, Wang H, et al. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. *Exp Gerontol.* 2013 Aug;48(8):705–9.
30. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul;178(1):38–45.
31. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140908.
32. Kimura T, Deshpande GA, Urayama KY, Masuda K, Fukui T, Matsuyama Y. Association of weight gain since age 20 with non-alcoholic fatty liver disease in normal weight individuals. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;30(5):909–17.
33. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):586–95.
34. 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-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011 Jan;140(1):124–31.
35. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007 May;30(5):1212–8.
36. Milić S, Štimac D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Steatohepatitis : Epidemiology , Pathogenesis , Clinical Presentation and Treatment. 2012;158–62.
37. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;10(12):1342–1359.e2.
38. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004 Feb;24(1):3–20.
39. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Llamoza-Torres CJ, Mezquita-Raya P. Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Med Clin (Barc).* 2016;148(1):33–8.
40. Asensio del Barrio C, Polo de Santos M del M, Luengo S, Sánchez LM, Alcázar R. Elastografía de transición (Fibroscan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: Revisión sistemática y meta-análisis. *Inf Publico Evaluación Tecnol Sanit.* 2009;9(59):1–113.
41. García-Monzón C. Esteatohepatitis no alcohólica. *GH Contin.* 2004;3(1):7–18.
42. Carrión JA, Colmenero J, Bataller R, Forns X. Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(1):106–12.
43. Villarejo M, Prieto C, Fuertes M. Evaluación de la fibrosis en la esteatosis hepática no alcohólica con fibroscán. *Med Gen y Fam.* 2015;4(1):25–9.

44. Papagianni M, Sofogianni A, Tziomalos K. Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7(4):638–48.
45. Vargas Blasco V. Nuevos métodos diagnósticos de NASH. *GH Contin.* 2010;9(5):217–22.
46. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(6 SUPPL. 1):58–67.
47. Yoneda M, Fujita M, Inamori M, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* [Internet]. 2007;56(9):1329–31. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.123141>
48. Wong VWS, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y. Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454–62.
49. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(4):411–2.
50. Stoopen-Rometti M, Encinas-Escobar ER, Ramirez-Carmona CR, Wolpert-Barraza E, Kimura-Hayama E, Sosa-Lozano LA, et al. Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging. *Rev Gastroenterol M{é}xico (English Ed [Internet].* 2017;82(1):32–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255534X17300051>
51. Mcpherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;56:1265–9.
52. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518–26.
53. Gomes R, Fakhouri R, Virgínia T, Santos IM, Mendonça L, Barbosa M. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for Fibrosis and Cirrhosis Prediction in Chronic Hepatitis C Patients. *BJID.* 2008;12:15–9.
54. Kruger FC, Daniels CR, Swart G, Brundyn K, Van Rensburg C, Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J.* 2011;101(7):477–80.
55. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–25.
56. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Pol S. FIB-4: an Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and FibroTest. *Hepatology.* 2007;46(1):32–6.
57. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Use of FIB-4 Index for non-invasive evaluation of of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104 – 1112.
58. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846–54.

59. Cichoż-lach H, Celiński K, Prozorow-król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012;18(12):735–40.
60. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008;57:1441–7.
61. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Domínguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;54(1):160–3.
62. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol.* 2010;10(1):67.
63. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 2006 Mar;55(3):403–8.

Agradecimientos

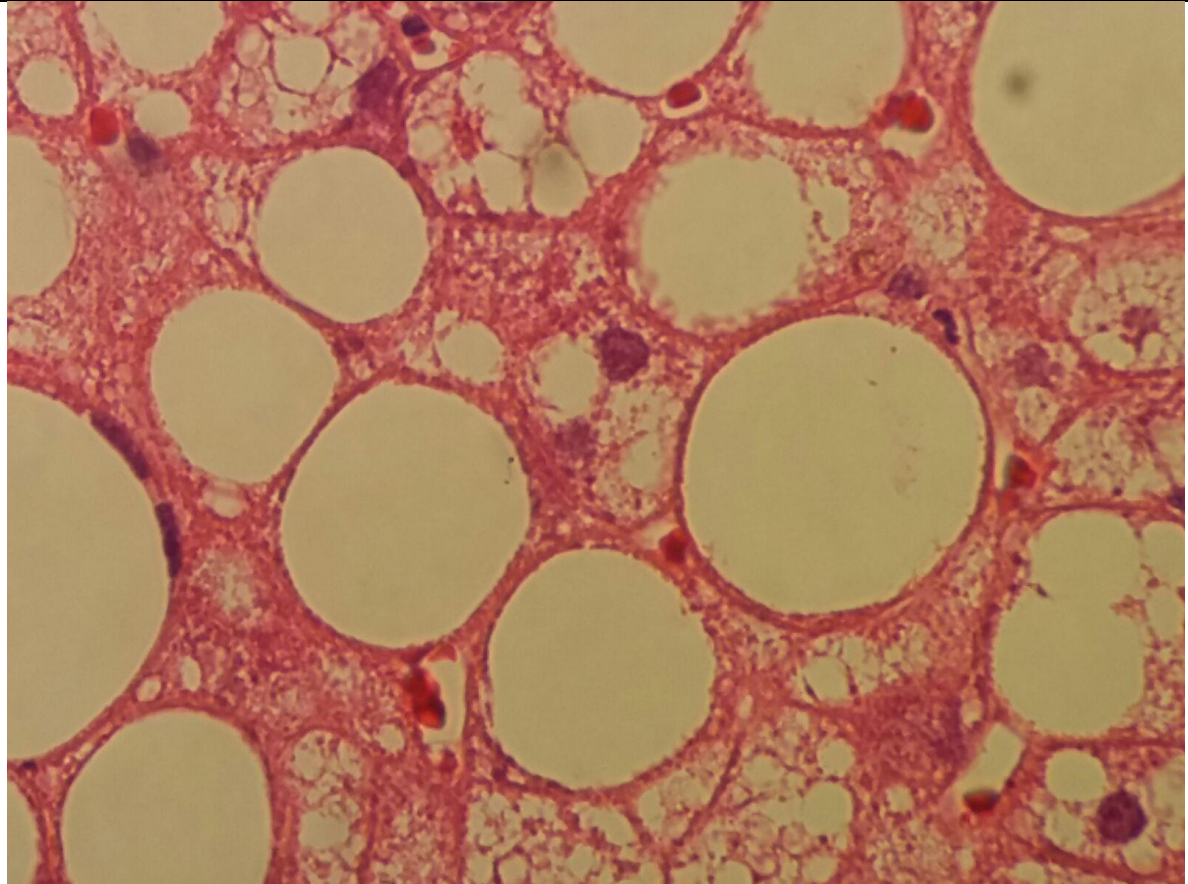
Queremos agradecer al H.C.FF.AA., al Servicio de Enfermedades Hepáticas y a su jefa Dra. Solange Gerona, por abrirnos las puertas y permitirnos realizar este estudio. Agradecemos especialmente a los Dres. Josemaría Menéndez y Marcelo Valverde por ser nuestros orientadores e integrarnos a su proyecto, y al secretario del Servicio, Federico Echevarría, por su ayuda y disposición.

También queremos dar las gracias a los Departamentos de Bioética y Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, especialmente a Lic. Valentina Colistro y Dra. Verónica Gómez, y a la Dra. Silvina Bartesaghi por el apoyo durante la elaboración de la investigación.

Por último, un agradecimiento muy especial al Ec. Daniel Rezk por asistirnos en la parte informática y numérica.

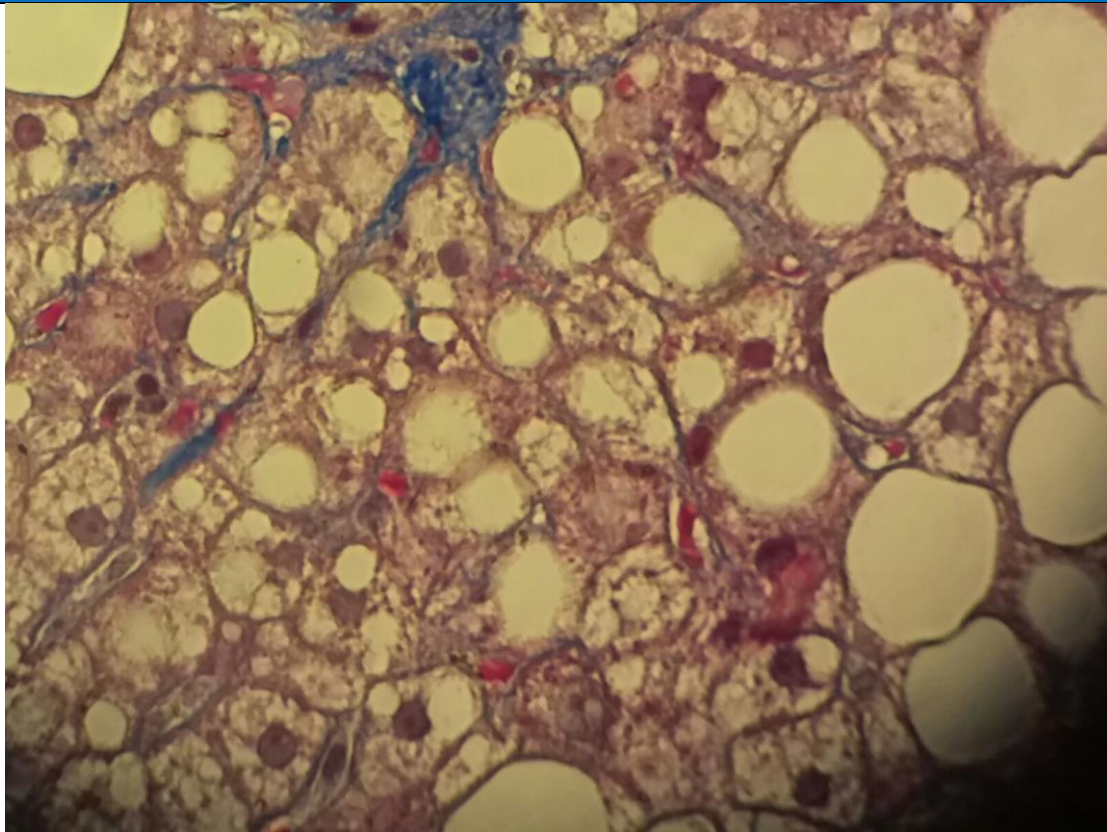
Anexos

Figura 1: Se observa preparado anatomopatológico correspondiente a ES que evidencia esteatosis macrovesicular que desplaza al núcleo.



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Figura 2: Se observa preparado anatomopatológico correspondiente a EHNA que evidencia esteatosis, inflamación lobular, balonamiento y fibrosis.



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Figura 3: Score anátomo-patológico Metavir

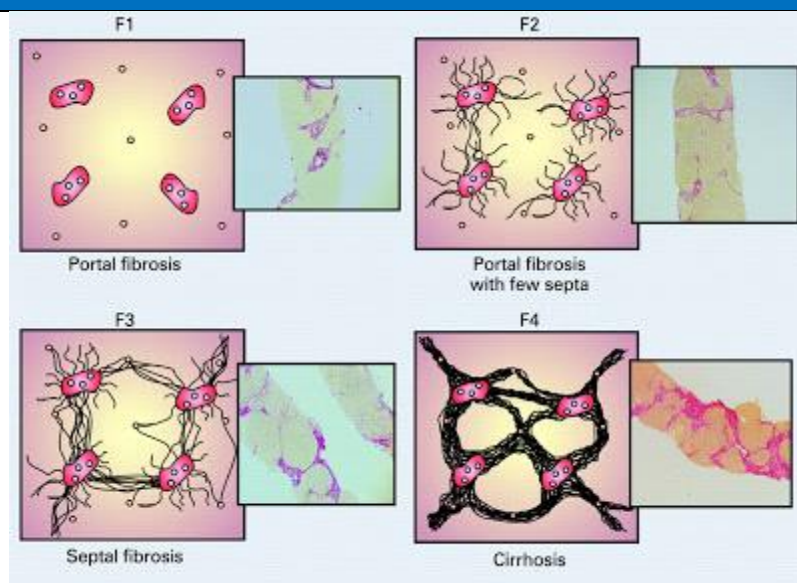


Tabla 1a: Características generales de la muestra respecto a las variables cuantitativas (N=92)		
Variable	Media ($\bar{x}$)	Rango
Edad (años)	60	22 – 77
IMC (kg/m ²)	30,84	17,25 – 43,43
BT (mg/dL)	3,30	0,22 – 15,9
BD (mg/dL)	2,02	0,08 – 5,44
AST (U/L)	29,68	8,1 – 122
ALT (U/L)	37,51	9 – 177
GGT (U/L)	98,90	11 – 1416
FAL (U/L)	176,71	23 – 1426
Plaquetas (10 ³ /μL)	230,83	89 – 469
Albumina (g/dL)	4,45	3,6 – 5,1

Tabla 1b: Características generales de la muestra respecto a las variables cualitativas (N=92)		
Variable	n	%
Sexo	52 Mujeres	56,5%
	40 Hombres	43,5%
DM o IOG	23	25%

Tabla 2: Cuadro para el cálculo de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN y precisión.				
		Diagnóstico de FIBROSCAN ®		
		Enfermos	No Enfermos	
Resultado del Test	Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)	Total de resultados positivos (Pos)
	Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos Negativos	Total de resultados negativos (Neg)
		Total Enfermos (E)	Total No Enfermos (NE)	

Tabla 3: Variables calculadas y fórmulas utilizadas.	
Indicador	Fórmula
N (tamaño muestra)	E+NE
Prevalencia enfermedad	E/n
Sensibilidad	VP/E
Especificidad	VN/NE
VPP (Valor Predictivo Positivo)	VP/Pos
VPN (Valor Predictivo Negativo)	VN/Neg
Precisión	(VP+VN)/n

Tabla 4: Cálculos para el test APRI.

		Diagnóstico de FIBROSCAN ®		
		Enfermos	No Enfermos	
Resultado APRI	Positivo	1	2	3
	Negativo	12	77	89
		13	79	

Tabla 5: Resultados para el test APRI.

Indicador	Valor	I.C 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
Sensibilidad	8%	3,43%	15,66%
Especificidad	97%	91,11%	99,48%
VPP	33%	24,06%	44,02%
VPN	87%	77,43%	92,46%
Precisión	85%	75,44%	91,13%

Tabla 6: Cálculos para el test FIB – 4.

		Diagnóstico de FIBROSCAN ®		
		Enfermos	No Enfermos	
Resultado FIB-4	Positivo	3	6	9
	Negativo	6	48	54
	Indeterminado	4	25	29
		13	79	

Tabla 7: Resultados para el test FIB-4.

Indicador	Valor	I.C 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
Sensibilidad	33%	24,06%	44,02%
Especificidad	89%	80,20%	94,21%
VPP	33%	24,06%	44,02%
VPN	89%	80,20%	94,21%
Precisión	81%	71,15%	88,11%

Tabla 8: Cálculos para el test NAFLD.

Diagnóstico de FIBROSCAN ®				
		Enfermos	No Enfermos	
Resultado NAFLD	Positivo	1	4	5
	Negativo	3	42	45
	Indeterminado	9	33	42
		13	79	

Tabla 9: Resultados para el test NAFLD.

Indicador	Valor	I.C 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
Sensibilidad	25%	16,81%	35,31%
Especificidad	91%	83,10%	95,90%
VPP	20%	12,66%	29,90%
VPN	93%	85,62%	97,23%
Precisión	86%	76,84%	92,07%

Tabla 10: Cálculos para el test BARD.

Diagnóstico de FIBROSCAN ®				
		Enfermos	No Enfermos	
Resultado BARD	Positivo	11	47	58
	Negativo	2	32	34
		13	79	

Tabla 11: Resultados para el test BARD.

Indicador	Valor	I.C 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
Sensibilidad	85%	75,25%	91,01%
Especificidad	41%	30,55%	51,26%
VPP	19%	11,82%	28,76%
VPN	94%	86,62%	97,71%
Precisión	47%	36,37%	57,39%

Tabla 12: Prevalencia de fibrosis hepática avanzada en la muestra.			
Datos de la muestra		95% I.C.	
n	92	Límite inferior	Límite superior
Prevalencia	14%	8,03%	23,31%

Tabla 13: Cuadro comparativo entre los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión de cada score.				
Indicador	APRI	FIB - 4	NAFLD	BARD
N	92	92	92	92
Sensibilidad	8%	33%	25%	85%
Especificidad	97%	89%	91%	41%
VPP	33%	33%	20%	19%
VPN	87%	89%	93%	94%
Precisión	85%	81%	86%	47%