

Clasificaciones en Gastroenterología

NA²¹. Se han utilizado diversos métodos de imagen que se basan en la medición de la rigidez hepática para estimar el grado de fibrosis, como la medición elastográfica por ultrasonido (FibroScan®), el Impulso de Fuerza de Radiación Acústica (*en inglés ARFI*) y la Elastografía por Resonancia Magnética (*en inglés MRE*) con resultados promisorios. Adicionalmente se han buscado marcadores serológicos de fibrosis hepática, en los que se destacan el ácido hialurónico, colágeno tipo IV, glicoproteína YKL-40, fragmentos de citoqueratina 18 (CK18), *fibrotest* con resultados variables²¹.

Por último, se han creado escalas de puntaje que incorporan variables clínicas y parámetros de laboratorio rutinarios. Entre éstas se encuentran: el puntaje BARD (que incluye índice de masa corporal -IMC, AST, ALT, diabetes), el puntaje FIB-4 (edad, AST, ALT, plaquetas), FibroMeter EHGNA, Hepascore (Glucosa, AST, ALT, ferritina, plaquetas, IMC, edad), razón AST/ALT, APRI²² (AST/plaquetas) y el puntaje de fibrosis de EHGNA, que se describen en detalle en Tabla 4. Algunas de estas escalas de puntaje se comparan en la Tabla 1.

Puntaje de fibrosis EHGNA

Esta escala de puntaje (*en inglés: NAFLD Fibrosis Score*), creada por Angulo y cols.²³, se originó a partir de un estudio multicéntrico internacional realizado en EE.UU., Gran Bretaña, Australia e Italia, que incluyó

datos de 733 pacientes, con diagnóstico de EHGNA previamente no tratados. El diagnóstico se basó en elevación de aminotransferasas, descarte de otras etiologías de daño hepático crónico y confirmación por biopsia. Cuatrocientos ochenta pacientes fueron asignados al grupo de estimación y creación de la escala, y 253 al grupo de validación.

El objetivo principal del estudio fue crear un instrumento capaz de predecir la presencia de fibrosis avanzada en la histología (etapas 3-4 de Kleiner y cols.²⁴). Los pacientes fueron evaluados según edad, antecedentes demográficos, clínicos y de laboratorio.

La edad de los pacientes fluctuó entre los 11 a los 81 años, 53% eran hombres, 90% de raza caucásica. Más de la mitad eran obesos según IMC, tenían obesidad central, hipertrigliceridemia o bajos niveles de HDL. Treinta por ciento tenía diagnóstico de diabetes.

En cuanto a los hallazgos histológicos, 29% presentó fases avanzadas (3-4) de fibrosis.

En el grupo de estimación (n = 480) se realizó un análisis multivariado por regresión logística, encontrando una asociación significativa entre fibrosis avanzada y los siguientes 5 parámetros: edad, IMC, razón AST/ALT, recuento de plaquetas e hiperglicemia. A estas variables se agregó albúmina, porque se vio que sumada a las anteriores lograba incrementar la proporción de pacientes correctamente identificados, y se construyó la escala de predicción de riesgo de fibrosis avanzada según la fórmula en la Figura 1.

Tabla 1. Tabla comparativa de escalas de puntaje en predicción de fibrosis avanzada (F3-F4). Adaptada de Castera et al²¹

Puntaje predictivo	AUROC (IC 95%)	Puntos de corte	VPP	VPN
Puntaje Fibrosis EHGNA	0,88 (0,85-0,92)	≤ -1,455 ≥ 0,676	56% 90%	93% 85%
Puntaje BARD	ND	< 2 puntos	ND	96%
Puntaje FIB-4	0,80 (0,76-0,85)	≤ 1,30 ≥ 2,67	43% 80%	90% 83%
FibroMeter NAFLD	0,94	≤ 0,611 ≥ 0,715	ND 90	90 ND
Hepascore	0,814 (0,73-0,90)	0,37	57,1%	92,4%
APRI	0,85	0,98	54%	93%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: *likelihood ratio*; AUROC: área bajo la curva ROC; ND: no disponible; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico (*en inglés: non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD*).

Figura 1. Fórmula puntaje de fibrosis EHGNA. EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; IMC: índice de masa corporal; GAA: glicemia de ayuno alterada; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

$$\text{Puntaje de fibrosis EHGNA} = -1,675 + 0,037 \times \text{EDAD} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{DIABETES/GAA (1 = sí; 0 = no)} + 0,99 \times \text{razón AST/ALT} - 0,013 \times \text{RECuento PLAQUETAS (x109/l)} - 0,66 \times \text{ALBUMINA (g/dl)}$$

Con esta escala de puntaje se obtuvo un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0,88 (IC 95%= 0,85, 0,92). Se seleccionaron 2 puntajes de corte para identificar la presencia (> 0,676) y ausencia (< -1,455) de fibrosis.

En el grupo de validación se obtuvo un AUROC de 0,82 (IC 95% = 0,76, 0,88). De la cohorte total de pacientes, 184 de los 733 pacientes (25%) fueron considerados "indeterminados". Estos resultados, según los autores, sugieren que así se evitarían 75% de biopsias hepáticas con el uso del puntaje de fibrosis EHGNA.

Las Tablas 2 y 3 indican las propiedades del puntaje de fibrosis en los grupos de estimación y validación reportadas en el estudio.

Aplicabilidad práctica

El puntaje de fibrosis EHGNA es un método no invasivo que reúne parámetros simples y rutinarios clínicos y de laboratorio, lo que lo hace ampliamente disponible y versátil. Su uso ha sido recomendado por diversas sociedades científicas^{25,26}. Si bien para su creación se incluyeron pacientes preferentemente de raza caucásica, ha sido validado en población latina, en un estudio que incluyó 228 pacientes de México y Chile comparando distintas escalas de puntaje²⁷. Estos datos muestran que el puntaje de fibrosis EHGNA presenta una alta precisión, y sería especialmente útil en descartar fibrosis avanzada.

Últimamente se ha visto además, su utilidad para

Tabla 2. Propiedades puntaje de fibrosis EHGNA en grupo de estimación. Adaptada de Angulo y cols.²³

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR (+)	LR (-)
Puntaje de corte bajo (< -1,455)	82%	77%	56%	93%	3,567	0,229
Puntaje de corte alto (> 0,676)	51%	98%	90%	85%	25,966	0,498

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR : *likelihood ratio*.

Tabla 3. Propiedades puntaje de fibrosis EHGNA en grupo de validación. Adaptada de Angulo y cols.²³

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR (+)	LR (-)
Puntaje de corte bajo (< -1,455)	77%	71%	52%	88%	2,652	0,324
Puntaje de corte alto (> 0,676)	43%	96%	82%	80%	11,058	0,591

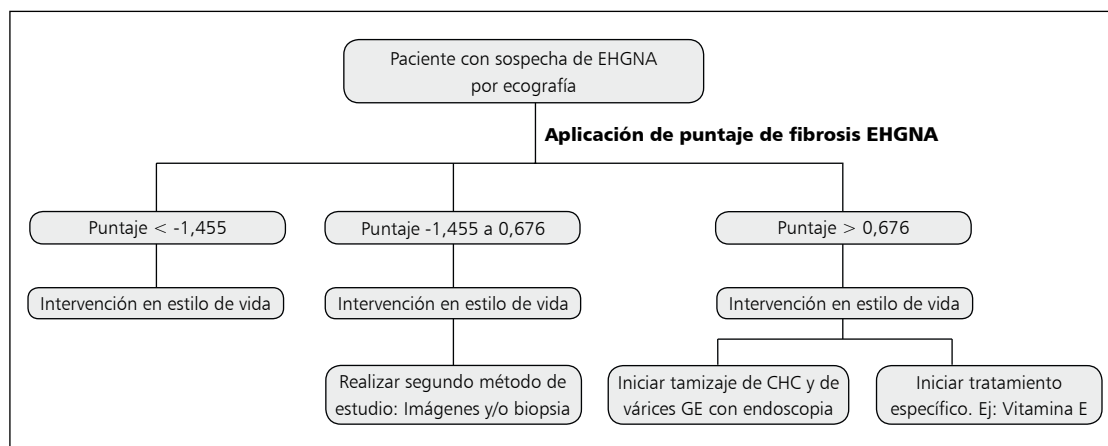
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR : *likelihood ratio*.

Tabla 4. Fórmulas de puntaje

Escala de Puntaje	Fórmula	Puntos de corte
Puntaje de Fibrosis EHGNA	$-1,675 + 0,037x \text{ edad} + 0,094 x \text{ IMC (kg/m}^2) + 1,13 x \text{ diabetes/GAA (1 = sí; 0 = no)} + 0,99 x \text{ razón AST/ALT} - 0,013 x \text{ plaquetas (x10}^9/\text{l)} - 0,66 x \text{ albúmina (g/dl)}$	$\leq -1,455$ $\geq 0,676$
Puntaje BARD	IMC $\geq 28 = 1$ Razón AST: ALT $\geq 0,8 = 2$ Diabetes = 1	< 2 puntos
Puntaje FIB-4	$(\text{Edad} \times \text{AST [U/l]}) / (\text{plaquetas} [\times 109/\text{l}] \times \sqrt{\text{ALT [U/l]}})$	$\leq 1,30$ $\geq 2,67$
Fibrometer	$0,4184 \text{ glucosa [mmol/l]} + 0,0701 \text{ AST [U/l]} + 0,00008 \text{ ferritina [}\mu\text{g/l]} - 0,0102 \text{ plaquetas [g/l]} - 0,0260 \text{ ALT [U/l]} + 0,0459 \text{ peso corporal [kg]} + 0,0842 \text{ edad} + 11,6226$	$\leq 0,611$ $\geq 0,715$
Hepascore	$\text{Exp } -4,185818 - (0,0249 \text{ edad}) + (0,7464 \text{ género [masculino = 1; femenino = 0]}) + (1,0039 \alpha\text{-macroglobulina [g/l]}) + (0,0302 \text{ ácido hialurónico [}\mu\text{g/l]}) + (0,0691 \text{ bilirrubina [}\mu\text{mol/l]} - (0,0012 \text{ GGT [U/l]})$	0,37
APRI	$(\text{AST [U/l]} / \text{valor normal superior de AST [U/l]}) / \text{plaquetas} [\times 10^9/\text{l}] \times 100$	≥ 1

Clasificaciones en Gastroenterología

Figura 2. Propuesta de algoritmo de manejo de EHGNA con aplicación de puntaje de fibrosis EHGNA para áreas con acceso restringido a biopsia hepática u otros métodos de valoración no invasiva de fibrosis hepática. EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; CHC: carcinoma hepatocelular; GE: gastroesofágicas.



predecir complicaciones hepatológicas, muerte y necesidad de trasplante hepático. Angulo y cols.²⁸, realizaron un estudio internacional retrospectivo que incluyó 320 pacientes, la mayoría de raza caucásica, con un seguimiento promedio de 8,7 años. En el estudio reportaron un AUROC de 0,86 (IC 95% = 0,80-0,92) del puntaje de fibrosis EHGNA para predecir complicaciones hepatológicas (ascitis, vórices gastroesofágicas/sangrado, encefalopatía portosistémica, síndrome hepatopulmonar, CHC, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepato-renal) y de 0,70 (IC 95% 0,62-0,78) para muerte o necesidad de trasplante. Además, mediante el cálculo de *hazard ratios* se mostró que la probabilidad de sufrir una complicación hepatológica o muerte/necesidad de trasplante durante el seguimiento eran mayores en los grupos de riesgo intermedio (puntaje entre -1,455 y 0,676) y alto (> 0,676). Los *hazard ratio* para complicaciones hepatológicas de los grupos intermedio y de alto riesgo, comparados con el grupo de bajo riesgo durante el seguimiento, fueron de 7,7 (IC 95% 1,4-42,7) y 34,2 (IC 95% 6,5-180,1). Los *hazard ratio* para muerte/necesidad de trasplante de los grupos intermedio y de alto riesgo, comparados con el grupo de bajo riesgo, fueron de 4,2 (IC 95% 1,3-13,8) y 9,8 (IC 95% 2,7-35,3).

De esta forma, esta puntuación definiría a un grupo de sujetos con bajo riesgo de complicación hepática en el cuál el mayor énfasis debería estar en cambio del estilo de vida para prevenir enfermedades cardiovasculares y oncológicas²⁹. Por otra parte, se estratificaría a otro grupo de sujetos con EHGNA con alto riesgo de desarrollo de complicaciones hepáticas, incluyendo mortalidad y trasplante, en el cual además de estimular cambios en estilo de vida, se beneficiaría potencialmente de una intervención farmacológica

y pesquisa precoz de complicaciones. Finalmente, existiría un tercer grupo de sujetos a los cuales debería aplicarse medios adicionales para estratificar su riesgo y determinar la conducta terapéutica óptima a seguir. Esta puntuación resulta de particular utilidad en escenarios con acceso restringido a estudio de biopsia hepática u otros métodos de valoración de fibrosis hepática como elastografía como se propone en la Figura 2.

Limitaciones

A pesar de que el puntaje se construye a partir de variables fácilmente accesibles, su cálculo es engorroso. Sin embargo, se puede acceder a él fácilmente en calculadoras *online* o dispositivos móviles.

Cerca del 25% de pacientes evaluados con este método se consideran con un nivel “indeterminado” de fibrosis²⁷, pudiendo necesitar un segundo enfoque de estudio, ya sea con otro método no invasivo o con una biopsia.

Su utilidad como predictor de *outcomes* clínicos debe ser probada en una población similar a la chilena, es decir, en raza hispánica y amerindia.

Conclusión

El puntaje de fibrosis EHGNA es un método no invasivo que logra predecir fibrosis avanzada de manera precisa, e incluso es de utilidad para predecir desarrollo de *outcomes* clínicos como complicaciones hepatológicas, muerte o necesidad de trasplante. Su amplia disponibilidad permitiría incorporarlo dentro del manejo habitual de los pacientes con EHGNA.

Referencias

- 1.- Poniachik J. Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico. En: Weitz J, Berger Z, Sabah S, Silva H. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología 2013; pp. 321-5.
- 2.- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-30.
- 3.- Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503-22.
- 4.- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387.
- 5.- Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 372-9.
- 6.- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-8.
- 7.- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8: S4-8.
- 8.- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162-8.
- 9.- Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; 51: 373-5.
- 10.- 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; 10: 1342-59.
- 11.- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiessen UL, Thorelius L, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73.
- 12.- Norero B, Benítez C, Diaz LA, Elgueta S, Rojas JL, Sanhueza E, et al. Resultados iniciales del sistema Meld para la priorización del trasplante hepático en Chile. Abstract XL Congreso Chileno de Gastroenterología. *Gastroenterol latinoam* 2013; Sup 1: S49.
- 13.- Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011; 53: 1792-4.
- 14.- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-44.
- 15.- Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
- 16.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
- 17.- Arab J, Ramírez C, Gran I, Riquelme A, Arrese M. Tratamiento del hígado graso no alcohólico: ¿Qué sabemos? *Gastroenterol. latinoam* 2010; 3: 344-9.
- 18.- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
- 19.- 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.
- 20.- Mahady SE, Wong G, Craig JC, George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis. *Hepatology* 2012; 56: 2172-9.
- 21.- Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 666-75.
- 22.- Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, G, Brundyn K, van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J* 2011; 101: 477-80.
- 23.- 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.
- 24.- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- 25.- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, C, Marchesini, G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-84.
- 26.- 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. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609.
- 27.- Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benítez C, Brizuela-Alcántara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013; 12: 416-24.
- 28.- Angulo P, Bugianesi E, Björnsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 782-9.
- 29.- Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 91-112.