



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso AEEH «Consenso sobre métodos de detección y derivación de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas»



AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases»

Manuel Romero-Gómez^{a,*}, Rocío Aller^b, Javier Ampuero^a,
 Conrado Fernández Rodríguez^c, Salvador Agustín^d, Raquel Latorre^e,
 Jesús Rivera-Esteban^d, Belén Martínez Urroz^f, María Luisa Gutiérrez García^c,
 Sonia Alonso López^g, Agustín Albillos^h, Marta Hernándezⁱ, Isabel Graupera^j,
 Salvador Benlloch^{k,l}, Antonio Oliveira^m, Javier Crespoⁿ y José Luis Callejaⁱ

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina (HUVR/CSIC/US), Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^d Servei de Hepatologia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^f Centro de Salud Miguel Servet, Área VIII, Madrid, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHISA, Universidad Autónoma de Madrid, Majadahonda, Madrid, España

^j Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^k Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^l CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^m Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España

ⁿ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla. IDIVAL, Santander, Cantabria, España

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2022

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mromerogomez@us.es (M. Romero-Gómez).

Introducción

Las enfermedades hepáticas constituyen una carga de enfermedad muy importante para nuestro sistema sanitario, tanto por su alta prevalencia como por su morbilidad asociada. La hepatitis C se ha considerado la principal causa de enfermedad hepática en los últimos 30 años, pero gracias al efectivo tratamiento antiviral directo y a las estrategias de cribado, actualmente su peso ha disminuido notablemente. La infección por virus de la hepatitis B sigue afectando a casi el 0,7% de la población española, mientras que la enfermedad hepática alcohólica (EHALc) y la enfermedad hepática metabólica grasa (EHmet) se han constituido como los principales problemas de salud hepática en nuestro medio. Las hepatitis virales cuentan con biomarcadores considerados pruebas diagnósticas de referencia. En el caso de la hepatitis C, la detección de anticuerpos y el ARN-VHC; y en el caso de la hepatitis B, la detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) y el ADN del VHB. En cambio, para la EHALc y EHmet no disponemos de biomarcadores diagnósticos. En ambas entidades, se ha constatado que el principal factor pronóstico es el estadio de fibrosis hepática. Por ello, en el momento actual, la detección de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas se basa en la identificación precoz de poblaciones en riesgo de desarrollar fibrosis avanzada. Para la sospecha de EHALc se puede utilizar la triple A (AAA): Anamnesis, Alcohol Use Disorders Identification Test - Consumption (AUDIT-C) y Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index (ANI), mientras que para la sospecha de EHmet se tendrá en cuenta la presencia de alguna comorbilidad metabólica, especialmente la obesidad, síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). En pacientes en los

que se sospecha EHmet o EHALc, incluso con transaminasas persistentemente normales, se utilizarán métodos de valoración de la fibrosis no invasivos bioquímicos, tanto basados en parámetros de rutina clínico-analíticos como en scores registrados, así como métodos de imagen, destacando la elastografía de transición (ET) y de onda de cizallamiento (fig. 1).

El presente consenso pretende definir una Guía de Práctica Clínica para fomentar la detección de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas, más allá de la consulta de hepatología, en consultas de atención primaria, endocrinología, nutrición y diabetes, cardiología, neurología y medicina interna, así como en consultas de enfermedad inflamatoria intestinal, reumatología y dermatología. En dichos servicios la prevalencia de enfermedad hepática constituye una carga asistencial adicional que no puede menospreciarse, representando un problema de salud de primera magnitud. Como punto de partida, aportamos la visión de la hepatología española, como propuesta para mejorar la detección y derivación de la enfermedad con la vocación de extenderlo tras futuros consensos a toda la sociedad. Además, es necesaria la instauración de circuitos basados en la formación de los profesionales, disponibilidad de herramientas diagnósticas y comunicación fluida con la consulta de hepatología que garanticen una actividad asistencial de calidad que finalmente redunde en la mejoría de la salud de los ciudadanos (tabla 1).

Metodología

El consenso se ha elaborado, bajo el auspicio de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), con la colaboración de un panel de expertos nacionales. Para la

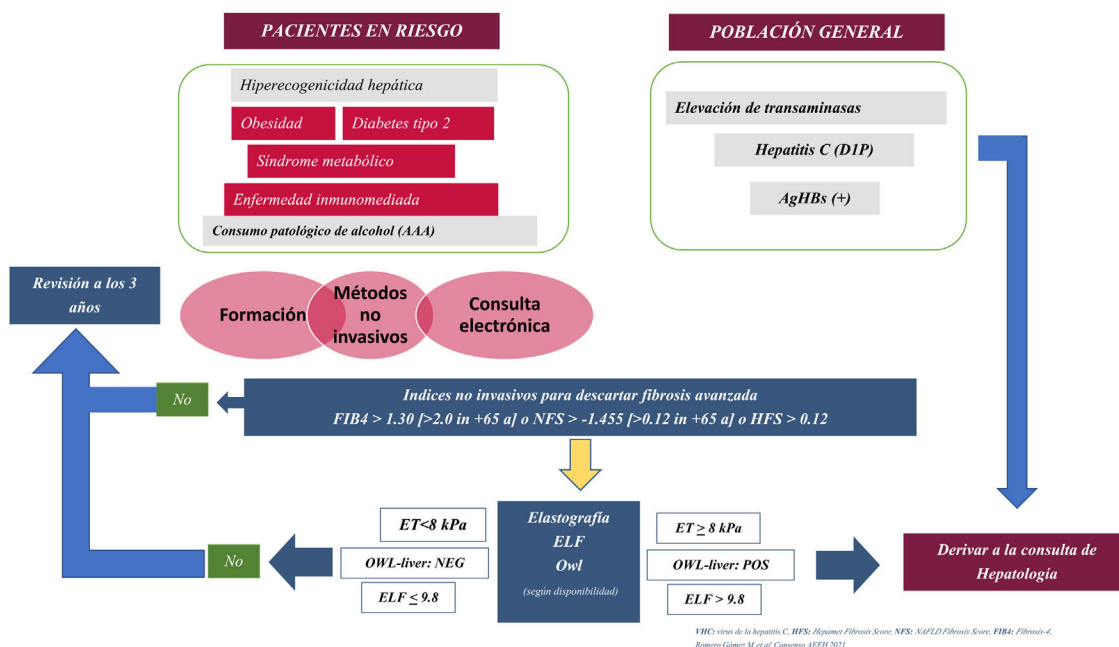


Figura 1 Algoritmo de detección y derivación de enfermedades hepáticas prevalentes (hepatitis B, hepatitis C, enfermedad alcohólica y esteatosis hepática metabólica).

AAA: anamnesis; AUDIT, ANI; DIP: diagnóstico en un solo paso; ELF: European Liver Panel; ET: elastografía transitoria; HFS: Hepamet Fibrosis Score; NFS: NAFLD Fibrosis score.

Tabla 1 Resultado de la valoración de las recomendaciones del consenso por parte de los socios de la AEEH (n = 89)

Pregunta	De acuerdo %	En desacuerdo %	Ni de acuerdo ni en desacuerdo %
1	92,1	3,4	4,5
2	78,7	3,4	16,9
3	96,6	1,1	2,2
4	93,3	1,1	5,6
5	100	0	0
6	100	0	0
7	84,3	2,2	12,4
8	78,7	5,6	15,7
9	85,4	0	12,4
10	77,5	3,4	19,1
11	92,1	2,2	5,6
12	93,3	0	6,7
13	67,4	9	22,5
14	78,7	15,7	5,6
15	95,5	1,1	2,2
16	57,3	13,5	21,3
17	58,4	14,6	24,7
18	65,2	7,9	22,5
19	83,1	3,4	13,5

elaboración de este documento se establecieron grupos de trabajo, elaborando diferentes preguntas PICO que fueron primeramente discutidas y consensuadas para finalmente proponer el grado de recomendación y nivel de evidencia que fueron votados mediante el método Delphi.

El presente documento tiene como objetivo proponer recomendaciones sobre la detección de las enfermedades prevalentes ocultas, como la EHmet, la EHAlc o las hepatitis virales, y tratar de responder preguntas claves para la práctica clínica diaria. Además, intenta dar respuesta a cómo abordar la detección, seguimiento y derivación a hepatología de estas enfermedades hepáticas prevalentes, así como impulsar la detección y el diagnóstico de la hepatitis C en poblaciones de riesgo para cumplir el objetivo de la Organización mundial de la Salud (OMS) de eliminar la hepatitis C en el año 2030.

Las recomendaciones de esta guía se han establecido de acuerdo con los niveles de evidencia: A (alto), B (moderado), C (bajo) y grado de recomendación: Fuerte (1), Débil (2). Además, se ha añadido el porcentaje de participantes que avalan cada una de las tres respuestas a cada pregunta sobre un plantel de hepatólogos con especial dedicación a la práctica clínica en las enfermedades hepáticas prevalentes.

Pregunta 1. ¿Está justificada la búsqueda y detección de hepatopatías ocultas en la población general adulta de nuestro país?

Respuesta 1: Sí. Puede existir más de un millón de personas con fibrosis hepática significativa ($F \geq 2$) en nuestro país, de ellos, uno de cada 6 con cirrosis hepática. Se deben cribar pacientes en riesgo de fibrosis avanzada como obesidad, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión arterial, síndrome

metabólico (SMet) o consumo perjudicial de alcohol. Se debe solicitar serología viral B y C en todas las personas mayores de 40 años.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

Se estima que existen entre 165.000-188.000 pacientes con cirrosis en nuestro país^{1,2}. Esta población, comparada con la población general ajustada por género y edad, tiene más comorbilidad y utiliza más frecuentemente recursos de salud, incluyendo visitas a consultas y hospitales³. Se calcula que la prevalencia de fibrosis significativa, valorada mediante $ET \geq 9$ kPa, en la población española es del 3,6%, lo que supone alrededor de 1.180.000 pacientes. Los estudios de base poblacional demuestran que el sexo masculino, la obesidad central, la presencia de DM-2, los niveles elevados de triglicéridos, el HDL-colesterol bajo, y el cociente alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (AST/ALT) elevado se asocian de forma independiente a mayor rigidez hepática, tanto en pacientes con consumo perjudicial de alcohol, hepatitis crónica viral por virus de la hepatitis (VHB) o C (VHC) como en pacientes con EHmet. Por tanto, dada la importante carga de enfermedad se debe promover la detección de enfermedades hepáticas prevalentes.

Pregunta 2. ¿Es coste-eficaz la búsqueda y la detección de las hepatopatías prevalentes ocultas en la población general?

Respuesta 2: Sí. La detección de hepatopatías silentes es beneficioso en términos coste-efectividad en un escenario de baja prevalencia de cirrosis como en nuestro país, donde la EHmet es la etiología más prevalente.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

Es conceptualmente atractivo promover la detección precoz de una enfermedad potencialmente grave con serias complicaciones como es la cirrosis. Cómo en toda propuesta de cribado poblacional, el método a implantar debe ser coste-efectivo y la detección de los casos debe traducirse en una intervención que modifique el curso natural de la enfermedad. Los métodos no invasivos (incluyendo la ET) han demostrado ser coste-efectivos para el cribado de fibrosis hepática y especialmente útil en atención primaria⁴. No existe, por el momento, un tratamiento específico para revertir la fibrosis avanzada y la cirrosis, más allá del tratamiento etiológico. Los beneficios de la intervención terapéutica no son cuestionables en hepatopatías crónicas virales B y C. No obstante, se podría pensar que, en las hepatopatías más prevalentes, como la EHmet y la EHAlc, dichos beneficios no están definidos. En un estudio reciente se analiza mediante modelización tres escenarios, de prevalencia de cirrosis baja, intermedia y alta, 0,27, 2 y 4%, respectivamente. Encuentra que, en un escenario de baja prevalencia, el índice de fibrosis 4 (Fib-4) seguido de ET, resonancia magnética (RM) o biopsia hepática son estrategias coste-efectivas y con alta exactitud diagnóstica, sin embargo, el Fib-4+ET es el más barato y la relación de coste-eficacia incremental (ICER) de Fib-4+RM es más bajo que el de Fib-4+biopsia hepática⁵.

Hay que resaltar que la detección de EHAlc permite la puesta en marcha de una intervención para eliminar el consumo de alcohol⁶. De hecho, en pacientes con hepatopatía alcohólica, la abstinencia es el factor pronóstico más determinante de supervivencia⁷. Además, en pacientes con EHmet y fibrosis está indicado iniciar dieta y ejercicio físico con el objetivo de perder peso, el cual se acompaña de una mejoría de la enfermedad hepática pudiendo conseguir la resolución de las lesiones de esteatohepatitis y la regresión de la fibrosis⁸. Por otro lado, se ha demostrado una relación bidireccional entre la progresión de la fibrosis en la EHmet y los factores de riesgo cardiovascular como el desarrollo de DM-2 y la hipertensión arterial. Además, la fibrosis avanzada se ha asociado independientemente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares⁹ al tiempo que los trastornos metabólicos promueven la progresión de la fibrosis. Sin olvidar que el control de las comorbilidades asociadas a la EHmet impacta en la historia natural de la enfermedad, tanto al disminuir los eventos cardiovasculares, como a una potencial disminución del riesgo de cáncer de hígado ligado al efecto preventivo de fármacos como la metformina y estatinas observado en estudios poblacionales, lo que avala la necesidad de la detección precoz y su potencial coste-efectividad^{10–12}.

Pregunta 3. ¿Se debe recomendar a las administraciones públicas una mayor cooperación en la prevención de factores de riesgo de las enfermedades hepáticas prevalentes?

Respuesta 3: Sí, la administración puede legislar de forma que genere un impacto relevante en las enfermedades hepáticas prevalentes. Puede definir el precio mínimo por unidad

de alcohol, modular los impuestos para favorecer dietas saludables, promover hábitos de vida saludables y diseñar un programa de eliminación de las hepatitis virales.

Nivel de evidencia: C

Grado de recomendación: 2

La causa más frecuente de trasplante hepático en la Unión Europea es la hepatopatía alcohólica¹³. Algunas intervenciones como la implantación del precio mínimo por unidad, los impuestos directos al alcohol o una combinación de ambos, se han traducido en una disminución de la mortalidad relacionada con el alcohol¹⁴. Esta intervención no precisa de un cribado poblacional para ser efectiva globalmente, pero por sí sola no sería suficiente. La implantación de políticas que favorezcan una dieta equilibrada y una forma de vida saludable mediante la promoción del ejercicio físico, como carriles bici, áreas peatonales, recreativas y deportivas, la incentivación del transporte público, el impuesto a las bebidas azucaradas, grasas saturadas y disminución del IVA a los componentes de la dieta mediterránea pueden favorecer la salud global y específicamente disminuir la incidencia de EHmet¹⁵.

Por otra parte, la implicación y el esfuerzo de las administraciones públicas en la eliminación de la hepatitis C ha supuesto que España sea uno de los países que más ha avanzado en conseguir los objetivos marcados por la estrategia global establecida por la OMS para acabar con las hepatitis virales como problema de salud pública en el año 2030. Este objetivo implica poner en práctica un amplio número de recomendaciones, que podemos agrupar en cinco grandes categorías: 1) cribado etario de hepatitis C; 2) simplificación del diagnóstico (diagnóstico en un solo paso y diagnóstico en el punto de atención del paciente); 3) simplificación del tratamiento y mejora de los circuitos asistenciales; 4) medidas de política sanitaria; y, finalmente 5) establecimiento de indicadores de eliminación de la hepatitis como se recoge en la Guía de la AEEH sobre eliminación de la hepatitis C¹⁶.

Pregunta 4. ¿Se debe promover que la búsqueda activa y la detección de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas se lleve a cabo fundamentalmente en atención primaria?

Respuesta 4: Sí. La atención primaria es el escenario ideal para promover la búsqueda activa y detección de pacientes con hepatopatías, al ser el punto de entrada al sistema sanitario y el ámbito clínico de manejo de los pacientes en riesgo.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

La atención primaria es el espacio asistencial ideal para la búsqueda activa de pacientes en riesgo de presentar fibrosis hepática, sobre todo en pacientes, con consumo perjudicial de alcohol, con SMet, obesidad y diabetes, y pacientes en riesgo de sufrir hepatopatías virales. En estas poblaciones de riesgo³ se debe promover el cribado de fibrosis hepática mediante la utilización de índices no invasivos bioquímicos, elastografía o el estudio de la serología de hepatitis B y C, así como el diagnóstico en un solo paso¹⁷.

Existen múltiples algoritmos que han intentado utilizar marcadores serológicos de manera secuencial para poder

identificar pacientes con EHmet y fibrosis en atención primaria¹⁸. En pacientes con sospecha de EHmet, se recomienda solicitar un estudio no invasivo mediante los índices de fibrosis hepática como Fib-4, hepamet fibrosis score (HFS) o Non Alcoholic Fatty Liver Disease fibrosis score (NFS) para detectar fibrosis¹⁹. En el caso de la hepatitis C, se recomienda el diagnóstico en un solo paso, es decir, detección de anticuerpos anti-VHC y evaluación de la carga viral en aquellos que sean positivos con una única muestra de sangre. Para la hepatitis B se debe solicitar el AgHBs. Finalmente, se debe descartar consumo abusivo de alcohol mediante la anamnesis, AUDIT-C e índice ANI.

Pregunta 5. ¿Es clínicamente suficiente detectar fibrosis hepática avanzada mediante métodos no invasivos bioquímicos en las enfermedades hepáticas prevalentes ocultas como EHmet y EHAlc?

Respuesta 5: Sí, para el cribado, la detección de datos de sospecha de fibrosis avanzada en las enfermedades hepáticas prevalentes puede ser el criterio más adecuado para la toma de decisiones en EHmet y EHAlc. En las hepatitis virales se investigará además la serología y carga viral.

Nivel de evidencia: A

Grado de recomendación: 1

Las enfermedades hepáticas prevalentes se han de dividir en dos grupos: virales y no virales. En las enfermedades virales más prevalentes, como la hepatitis B o la C, la detección de fibrosis mediante métodos bioquímicos es útil pero son los marcadores serológicos de infección viral, como la serología y la cuantificación de la carga viral, los métodos de elección para la búsqueda y detección de las hepatitis virales^{20,21}. En el caso de las enfermedades no virales (EHmet y EHAlc), la evaluación de la fibrosis mediante métodos bioquímicos se considera la opción más adecuada de cribado debido a que la fibrosis es el principal factor pronóstico y la diana terapéutica²². Además, en pacientes con sospecha de fibrosis avanzada se debe indicar la derivación al hepatólogo para confirmar el diagnóstico, plantear el seguimiento y la propuesta terapéutica²³. Por otro lado, además de la evaluación de la fibrosis, es necesario profundizar en la evaluación de las posibles enfermedades metabólicas implicadas en la aparición de EHmet para poder controlar mejor la enfermedad hepática²⁴.

Pregunta 6. ¿Está aumentada la prevalencia y la morbilidad de la EHmet en pacientes con diabetes?

Respuesta 6: Sí. La prevalencia y gravedad de la EHmet es superior en los pacientes con diabetes.

Nivel de evidencia: A

Grado de recomendación: 1

La prevalencia de EHmet aumenta en paralelo a la prevalencia de SMet, obesidad y DM2²⁵. Entre los pacientes con DM2, la prevalencia de EHmet se estima en un 40-70%, y la prevalencia de esteatohepatitis del 22%²⁶. La prevalencia de DM2 en la población española es del 13,8%, por tanto, se estima que el porcentaje de personas con esteatohepatitis ligada a DM2 sería superior al 2,5% de la población española.

Por otra parte, la resistencia a la insulina de estos pacientes con DM2 se relaciona con la fibrosis hepática (*odds ratio* [OR]: 1,53; IC 95%: 1,1-2,2; $p=0,026$)²⁷. La detección y diagnóstico precoces de EHmet y fibrosis en pacientes con DM2 podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes. En la mayoría de los estudios previos, los pacientes con EHmet y DM2 tienden a presentar fibrosis avanzada²⁸. En un metaanálisis reciente, se demuestra que la DM2 se relaciona con una mayor incidencia de eventos hepáticos graves (cirrosis, complicaciones y mortalidad) (HR: 2,25; IC 95%: 1,83-2,76; $p<0,001$). Este estudio, que evaluó los datos de 12 trabajos, con 22,8 millones de pacientes seguidos durante 10 años (IQR: 6,4-16,9), demostró también que la obesidad influye aunque con menor HR. La aplicación de índices no invasivos a los pacientes con DM2, usando secuencialmente el índice de esteatosis fatty liver index (FLI) y de índices de fibrosis como el índice Fib-4, llevaría a la remisión a consulta de hepatología del 13,4% de los pacientes. Además, se ha demostrado que el 10% de los pacientes con DM-2 tiene una ET > 10 kPa y que el 5% tiene fibrosis avanzada en la biopsia hepática, por lo que es obligada la evaluación de la fibrosis hepática en esta población de riesgo²⁹.

Pregunta 7. ¿Se debe investigar la presencia de una enfermedad hepática en pacientes con enfermedades dermatológicas inmunomediadas?

Respuesta 7: Sí. En los pacientes con enfermedades dermatológicas inmunomediadas se debe hacer una valoración y seguimiento de una posible enfermedad hepática crónica.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

La prevalencia de enfermedad hepática crónica y, en concreto, de EHmet es mayor en pacientes con enfermedades inmunomediadas, y en concreto, en enfermedades dermatológicas como la psoriasis y la hidradenitis supurativa. La psoriasis es una enfermedad crónica que frecuentemente se ha relacionado con factores de SMet. La prevalencia y gravedad de EHmet es significativamente mayor en los pacientes con psoriasis³⁰. Así mismo, los pacientes con psoriasis y EHmet tienen mayor probabilidad de presentar SMet y psoriasis más grave (incluso con afectación articular)³¹. Los factores que se asocian con EHmet son: el perímetro abdominal, el índice de actividad y gravedad de psoriasis (PASI), la alteración de las transaminasas, la presencia de hipertensión arterial y el hábito tabáquico³². Por lo que, en todos los pacientes con psoriasis sería recomendable realizar cribado de EHmet. La ausencia de daño hepático en una primera ocasión no excluye su aparición a lo largo de los años. Por ello, en estos pacientes está indicada la valoración periódica de la función hepática mediante métodos no invasivos de detección de fibrosis³³. Un documento de posicionamiento reciente recomienda que la elastografía transitoria debe considerarse como una investigación de rutina en la monitorización del tratamiento con metotrexato, repitiéndose cada 3 años si kPa < 7,5 y anualmente si kPa > 7,5. Así mismo, debe considerarse la biopsia hepática en aquellos pacientes con un kPa > 9,5³⁴. Por último, los pacientes con hidradenitis supurativa también presentan mayor prevalencia de EHmet, independientemente de los factores de riesgo metabólicos

³⁵, por lo que se debe realizar cribado de EHmet en este subgrupo de pacientes.

Pregunta 8. ¿Se debe investigar una enfermedad hepática crónica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Respuesta 8: Sí, la enfermedad hepática crónica y en concreto la EHmet es más prevalente en pacientes con EII y podría impactar negativamente en su pronóstico.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

La EHmet es la causa más frecuente de aumento de transaminasas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En un metaanálisis diseñado para determinar la prevalencia de EHmet entre los pacientes con EII e identificar los posibles factores de riesgo asociados en este subgrupo de pacientes se observó una prevalencia global del 32%, aunque con gran heterogeneidad³⁶. De hecho, la mayoría de los estudios han empleado la ecografía abdominal para diagnosticar EHmet, que, como es sabido, tiene una precisión limitada. En algunos estudios se ha evidenciado que el incremento del índice de masa corporal es el factor predictor más importante de fibrosis significativa. Por otra parte, la EHmet se asocia con importante morbilidad en la EII, y, en pacientes hospitalizados, conduce a tasas de mortalidad dos veces superior que en aquellos pacientes que presentan únicamente EII³⁷. Es sabido que la EHmet favorece la toxicidad hepática secundaria a fármacos y viceversa. Los factores asociados con EHmet entre los pacientes con EII son: mayor edad e índice de masa corporal, presencia de DM-2, duración de la EII e historia previa de resección intestinal. Dada la elevada prevalencia de EHmet entre los pacientes con EII, se debería realizar cribado de la enfermedad hepática en los pacientes que presenten estas comorbilidades (además de otros componentes de SMet)³⁸ o los que se encuentren en tratamiento con fármacos que favorecen la aparición de esteatosis hepática. Para ello, se ha propuesto estudiar la presencia de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal y marcadores no invasivos como FLI. En algunos estudios se ha planteado utilizar la ET junto con la medida del parámetro de atenuación controlada (CAP). En los pacientes con evidencia de esteatosis hepática, se debe descartar la presencia de fibrosis avanzada. Si ésta se descarta, se debe reevaluar al paciente de forma periódica (cada 2-3 años) y si se diagnostica fibrosis avanzada se debe derivar al paciente con EII al hepatólogo³⁹.

Pregunta 9. ¿Está aumentada la frecuencia de enfermedad hepática crónica en las enfermedades de patogenia inflamatoria o inmunológica?

Respuesta 9: Sí, la prevalencia de hepatopatía crónica está aumentada en estas enfermedades tanto por mecanismos inmunológicos como inflamatorios o por hepatotoxicidad.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

La alteración de la función hepática ocurre hasta en un 60% de las enfermedades de origen inflamatorio o inmunológico y es causada tanto por mecanismos inmunológicos

e inflamatorios como por toxicidad por fármacos. En la mayoría de las ocasiones, esta alteración es aguda y se manifiesta por un aumento de las transaminasas, siendo secundaria a hepatotoxicidad o a la actividad inflamatoria de la propia enfermedad. La enfermedad hepática crónica puede estar presente hasta en un 30% de las enfermedades reumatológicas de origen inmunológico⁴⁰, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide⁴¹ y el síndrome de Sjögren⁴². En este contexto, la enfermedad hepática puede tener una patogenia autoinmune (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria), viral (VHC) o metabólica (EHmet) en proporción variable según cada tipo de enfermedad. En relación con las vasculitis sistémicas, la infección por el VHB se asocia a la panarteritis nodosa, y por los VHC y VHB a la vasculitis crioglobulinémica. La incidencia de EHmet es particularmente alta en la artritis reumatoide en la que se duplica el riesgo y en enfermedades reumatológicas no inmunológicas como la gota y la fibromialgia⁴³.

Pregunta 10. ¿Se debe investigar la presencia de una enfermedad hepática prevalente en pacientes con un trastorno mental grave?

Respuesta 10: Sí. En los pacientes con un trastorno mental grave se debe hacer una valoración y seguimiento de una posible enfermedad hepática crónica tanto alcohólica como metabólica o por hepatitis C.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

El trastorno mental grave (TMG) se define como “un grupo de personas heterogéneas, que sufren trastornos psiquiátricos graves que cursan con alteraciones mentales de duración prolongada, que conllevan un grado variable de discapacidad y de disfunción social, y que han de ser atendidas mediante diversos recursos sociosanitarios de la red de atención psiquiátrica y social”. En pacientes con trastornos psicoafectivos se ha demostrado una prevalencia incrementada de hepatitis C⁴⁴; así como un marcado incremento de la probabilidad de desarrollar una EHmet⁴⁵. No obstante, en estos pacientes las comorbilidades y el uso de fármacos con potencial hepatotóxico son frecuentes. Por tanto, se recomienda el cribado de hepatitis C, EHmet y EHAlc en pacientes con trastorno mental grave.

Pregunta 11. ¿Son útiles los métodos bioquímicos basados en índices no invasivos clínicos-analíticos en la detección de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas relacionadas con la esteatosis hepática?

Respuesta 11: Sí. Existen métodos bioquímicos sencillos y validados que permiten diferenciar qué pacientes tienen esteatosis hepática y si ésta puede estar asociada a alteración metabólica o consumo étílico.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 1

La detección de enfermedad hepática crónica se puede llevar a cabo mediante métodos bioquímicos (índices no invasivos basados en variables clínico-analíticas) fiables y

validados⁴⁶. Existen, al menos, 5 índices que permiten el diagnóstico de esteatosis hepática: FLI, índice triglicéridos-glucosa (TyG), hepatic steatosis index (HSI), NFS y el índice de adiposidad visceral (VAI) (los 4 primeros se pueden calcular en <https://www.mdapp.co/hepatology/>). Estos métodos utilizan parámetros clínicos (sexo, índice de masa corporal, perímetro de cintura, SMet, DM-2) y/o analíticos (triglicéridos, gamma-glutamyl transferasa (GGT), insulina, transaminasas, glucemia). La seguridad diagnóstica es satisfactoria con áreas bajo la curva de 0,80-0,92, con elevado valor predictivo positivo (99%) y aceptable sensibilidad (61-80%)⁴⁷. Su principal limitación reside en su incapacidad de distinguir diversos grados de esteatosis. En pacientes con esteatosis hepática se ha de investigar si la causa es metabólica o alcohólica. Ante una esteatosis, el índice ANI presenta alta fiabilidad en distinguir si su origen es por alcohol o metabólico⁴⁸. Igualmente, sus variables son sencillas (peso, talla, sexo, transaminasas y volumen corpuscular medio) y resulta fácilmente calculable (anexo I). Los resultados son válidos incluso tras 6 meses de abstinencia. Una puntuación negativa hace improbable el origen alcohólico, pero un resultado positivo, no descarta la existencia de síndrome metabólico asociado. Los marcadores de esteatosis empleados junto con los test bioquímicos de fibrosis son útiles para determinar el origen metabólico de la afectación hepática en las estrategias de cribado, mientras que el AUDIT y ANI definen la relevancia del alcohol en la enfermedad hepática.

Pregunta 12. ¿Es diferente el rendimiento diagnóstico de los índices no invasivos clínico-analíticos en la detección de fibrosis hepática en las enfermedades hepáticas prevalentes ocultas de diferentes etiologías?

Respuesta 12: Sí, los métodos consiguen mejores resultados en las enfermedades en los que han sido desarrollados. HFS es superior al Fib-4 en la detección de EHmet. El Fib-4 es un método excelente en hepatitis virales. En EHAlc estos métodos no están suficientemente validados.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

Los índices FibroTest, Fib-4 y APRI se han estudiado en población general, mostrando una prevalencia de fibrosis $\geq$ F2 de 2,8% y de cirrosis del 0,3-1,4%⁴⁹. La mayoría de los índices no invasivos para la detección de fibrosis (Fib-4, Aspartate aminotransferase to platelet ratio index [APRI], FibroTest, Enhanced Liver Fibrosis [ELF], Fibrometer) aunque se han desarrollado para la hepatitis C, se han validado en otras enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis B, EHAlc o EHmet. En general, todos ellos destacan por su fiabilidad en la detección de fibrosis avanzada/cirrosis (áreas bajo la curva 0,80-0,94) y elevado valor predictivo negativo ($> 90\%$)⁵⁰. Respecto a la hepatitis B, los índices APRI, ELF y Fib-4 tienen capacidad diagnóstica limitada para detectar fibrosis significativa y no reflejan bien los cambios en la fibrosis⁵¹. Así, con Fib-4 $< 1,45$ o con APRI $< 0,5$ se puede descartar fibrosis significativa con AUROC 0,78 y 0,74 respectivamente, lo que es una capacidad predictiva subóptima (AUROC a partir de 0,85). En hepatitis virales, los índices de pago como ELF, FibroTest, Fibrometer y Fibroscore que están

patentados, suponen un gasto y están menos accesibles, y no compensan los ligeramente mejores resultados que ofrecen respecto a los índices gratuitos⁵².

Los índices NFS o HFS están desarrollados específicamente para EHmet. En población de pacientes con EHmet en riesgo de fibrosis avanzada, los mejores resultados se obtienen con HFS⁶ (<https://www.hepamet-fibrosis-score.eu/>, anexo I), con un área bajo la curva en la detección de fibrosis avanzada/cirrosis de 0,85, superior a Fib-4 y NFS (0,80), y menor número de pacientes con resultados indeterminados (20 frente al 30%)⁵³. El uso combinado de HFS, NFS y Fib-4 permite una correcta exclusión de pacientes sin fibrosis avanzada, por lo que son los métodos de elección en atención primaria o en consultas no hepatológicas. Los pacientes en la zona gris (índice combinado > 0 pero < 3 , es decir con uno o dos métodos alterados) podrían beneficiarse de un segundo método no invasivo como ELF u Owl-liver que permitirían definir que pacientes están en riesgo de fibrosis avanzada. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) es un método basado en la determinación de los niveles de ácido hialurónico (AH), péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINP) y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1). Su utilización como segundo test tras Fib-4 redujo a menos del 20% la tasa de derivación y multiplicó por 5 los casos derivados con fibrosis avanzada⁵⁴. Por otro lado, OWL-Liver ha demostrado una sensibilidad del 63,3% y una especificidad del 75,4% en el estudio de validación en la cohorte NIMBLE⁵⁵.

En la detección de fibrosis avanzada de la EHAlc, los índices de pago sí resultan superiores a los gratuitos, con áreas bajo la curva para FibroTest, Fibrometer y Hepascore de 0,83 para fibrosis $\geq$ F2 y de 0,92-94 para cirrosis, y de tan solo 0,70 y 0,80, respectivamente, con Fib-4.

Pregunta 13. ¿Los métodos no invasivos permiten detectar esteatohepatitis en la EHmet?

Respuesta 13: Sí, Owl-liver ha demostrado capacidad diagnóstica de esteatohepatitis en pacientes con EHmet. Los métodos no invasivos bioquímicos de rutina permiten detectar la presencia de esteatosis y/o fibrosis, pero son sub-óptimos para la detección de esteatohepatitis. NASH-MRI de DeMILI es el biomarcador de imagen capaz de detectar la presencia de esteatohepatitis.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 1

La detección no invasiva de la esteatohepatitis metabólica es una necesidad no cubierta, ya que hasta la fecha no se han conseguido resultados suficientemente robustos para desplazar la biopsia hepática. Métodos que incluyen variables epidemiológicas, antropométricas y bioquímicas como Fib-4, HFS y NFS tienen AUROCs inferiores a 0,7 para el diagnóstico de esteatohepatitis. Biomarcadores de muerte celular, como la CK18⁵⁶ han aportado resultados, pero no se utilizan en la práctica clínica habitual. Los métodos basados en lipidómica⁵⁷ como Owl-Liver⁵⁸ han demostrado excelentes AUROC para el diagnóstico de esteatohepatitis comprado con la biopsia, especialmente en población con diabetes y obesidad. Así también, biomarcadores de imagen basados en la resonancia magnética como DeMILI (NASH-MRI) ha comunicado también resultados prometedores⁵⁹. No obstante, el

estándar de oro en el diagnóstico de la esteatohepatitis sigue siendo la biopsia hepática.

Pregunta 14. ¿Tiene la ecografía abdominal convencional la precisión diagnóstica suficiente (comparada con otros métodos diagnósticos no invasivos) para la detección precoz de enfermedad hepática crónica oculta en población general adulta?

Respuesta 14: No. La sensibilidad de la ecografía para detección de fibrosis significativa es subóptima.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 1

La ecografía abdominal forma parte de la evaluación de todo paciente con elevación de transaminasas, o sospecha de enfermedad hepática, pero tiene una precisión diagnóstica limitada para la detección de fibrosis hepática. Su especificidad es excelente (> 90%) en presencia de signos de hipertensión portal (circulación colateral intraabdominal, esplenomegalia) y/o de nodularidad de la superficie hepática, incluso en pacientes compensados⁶⁰. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas de imagen como la elastografía transitoria, su sensibilidad para la detección de cirrosis o fibrosis significativa es subóptima (< 50%), lo que limita su utilidad en programas de detección precoz de fibrosis asociada a enfermedades hepáticas prevalentes⁶¹.

Pregunta 15. Desde un punto de vista práctico, ¿se puede asumir la ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis en individuos adultos de población general con elastografía transitoria < 8 kPa?

Respuesta 15: Sí. El dintel de 8 kPa ha demostrado un alto valor predictivo negativo para excluir cirrosis en estudios diagnósticos y un bajo riesgo de eventos hepáticos en estudios longitudinales

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 1

La ET (medida con FibroScan®) ha demostrado una gran utilidad diagnóstica para la predicción de fibrosis avanzada/cirrosis hepática. Cuando se utiliza la biopsia hepática como estándar de referencia, la ET proporciona alta sensibilidad y valores predictivos negativos para la detección de cirrosis superiores al 95%, para un amplio rango de prevalencias y etiologías de enfermedad hepática subyacente, por lo que resulta más útil para descartar cirrosis que para confirmarla⁶². Los puntos de corte de ET recomendados para descartar fibrosis avanzada y cirrosis hepática varían entre 8 y 13 kPa, en función de la etiología subyacente⁶³. En este sentido, cabe destacar que el riesgo a medio plazo de eventos hepáticos en pacientes con ET por debajo de estos dinteles es muy bajo (para el ejemplo de EHmet, el riesgo de evento hepático a 5 años con FibroScan® < 12 kPa es 0,3%)⁶⁴. En función de lo anterior, parece prudente adoptar, de forma generalizada, el valor de ET < 8 kPa para descartar fibrosis avanzada y ET < 10 kPa para descartar cirrosis hepática compensada, dada su transferibilidad entre etiologías, la baja tasa de falsos negativos y la prácticamente nula incidencia de eventos hepáticos a medio plazo.

Pregunta 16. ¿Son válidos los métodos elastográficos incorporados a equipos de ecografía general (Shear Wave Elastography [SWE] y Acoustic Radiation Force Imaging [ARFI]) comparados con ET por FibroScan® para la detección de enfermedad hepática prevalente oculta?

Respuesta 16: No. Son necesarios aún más estudios epidemiológicos y de seguimiento utilizando estas técnicas, así como definir sus puntos de corte.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 1

Las principales ventajas teóricas de estas técnicas (que se incorporan a dispositivos de ecografía convencional) respecto a la ET por FibroScan® son la mayor tasa de éxito en pacientes obesos y el poder evaluar la morfología hepática en la misma exploración. En líneas generales, y tal y como pasa con la ET, estas técnicas tienen alta sensibilidad y valor predictivo negativo para descartar la presencia de cirrosis, pero una especificidad y valor predictivo positivo subóptimos para confirmarla⁶⁵. En las últimas guías europeas, el punto de corte sugerido para el diagnóstico de cirrosis fue 1,8-1,9 m/s para ARFI y 10,1 kPa para SWE⁶⁶. En estudios comparativos entre FibroScan®, ARFI y SWE se ha observado, en general, similar rendimiento diagnóstico. La principal desventaja en el uso de estas técnicas (SWE, ARFI) es el limitado número de estudios de validación epidemiológica de los puntos de corte y de estudios de seguimiento clínico a largo plazo, lo que limita la confianza en la seguridad de dichos valores para su uso en programas de detección precoz a gran escala.

Pregunta 17. ¿Se debe garantizar el acceso a la ET hepática antes de remitir el paciente a hepatología

Respuesta 17: Sí, siempre que se realice por personal acreditado, en condiciones óptimas y de forma conjunta con los test no invasivos bioquímicos. La combinación secuencial de HFS y FibroScan® o Fib-4 y FibroScan® han demostrado alta capacidad diagnóstica.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

Los médicos de atención primaria y otras especialidades habitualmente solicitan perfil hepático con transaminasas para valorar una enfermedad hepática. Sin embargo, los niveles de ALT y AST no se relacionan, de forma aislada, con el estadio de fibrosis. Una revisión sistemática reciente demostró que el 90% de los pacientes con cirrosis no se hubieran diagnosticado utilizando las pruebas habituales de perfil hepático⁶⁷. Existen algunas guías de práctica clínica que recomiendan la realización de ET mediante FibroScan® a hombres y mujeres con consumo de alcohol superior a 50 y 35 unidades a la semana, respectivamente⁶⁸. La especificidad en esta población para el diagnóstico de cirrosis es del 95% con un punto de corte de 14,6 kPa⁶⁹. Además, la ET ha demostrado ser coste-eficaz en atención primaria⁴.

Datos recientes sugieren que la combinación HFS y ET en Europa y de Fib-4 y ET en EE. UU. es la estrategia más coste-efectiva en la identificación de pacientes con cirrosis en la población con EHmet, mostrando una elevada

precisión diagnóstica (89,3, 88,5 y 87,5%, respectivamente para una prevalencia estimada del 0,27, 2 y 4%). Así mismo, la combinación de índice NFS con ET se han demostrado coste-efectivo en la evaluación de pacientes con EHmet tanto en Europa⁷⁰ como en EE. UU.⁷¹.

Pregunta 18. ¿Se debe garantizar acceso a métodos no invasivos patentados para confirmar sospecha de fibrosis avanzada en caso de no poder acceder a la elastografía transitoria?

Respuesta 18: Sí, métodos como ELF han demostrado ser coste-eficaz como método de segunda línea en la selección de pacientes a derivar cuando no hay acceso a FibroScan®.

Nivel de evidencia: B

Grado de recomendación: 2

A pesar de que los datos de coste-efectividad del cribado en esta enfermedad son limitados, la EASL recomienda confirmar la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis en pacientes con EHmet mediante test no invasivos, especialmente en pacientes con factores de riesgo como diabetes, > 50 años, obesidad y SMet. La guía europea sobre el manejo de la EHmet recomienda que debe usarse alguno en la evaluación inicial de la fibrosis de todo paciente con EHmet, y coloca a los métodos de pago como ELF y FibroTest en un mismo nivel diagnóstico que NFS y Fib-4 (GPC EASL). Aunque los métodos diagnósticos bioquímicos no patentados como el Fib-4 y el NFS tienen menor precisión diagnóstica, su bajo coste y su fácil accesibilidad ha hecho que sean los más utilizados en la práctica clínica diaria. La inclusión de ELF de forma secuencial tras los métodos rutinarios (Fib-4) en los algoritmos de derivación de pacientes con EHmet desde primaria a especializada en Reino Unido ha demostrado su coste-efectividad⁷². Además, se ha comunicado la utilidad de ELF en la estratificación de pacientes con mayor riesgo de progresión y desarrollo de eventos hepáticos en el futuro⁷³.

Pregunta 19. ¿Está indicada la detección y derivación de pacientes con enfermedades hepáticas prevalentes ocultas en situación de pandemia por SARS-CoV-2?

Respuesta 19: Sí, la búsqueda de enfermedades que pueden poner en peligro la calidad y la vida de los pacientes no se puede interrumpir por la emergencia de otras enfermedades.

Nivel de evidencia: C

Grado de recomendación: 2

La pandemia por SARS-CoV-2 lejos de ser una barrera puede ser una oportunidad para la detección de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas. La hepatitis B y C pueden detectarse en el contexto de la vacunación, como podría ser en el momento de comprobar la respuesta de anticuerpos. La EHmet debería evaluarse en todos los pacientes ingresados por COVID-19 ya que se ha asociado a peor evolución de la enfermedad⁷⁴, además, los niveles basales de Fib-4 elevados impactan en el pronóstico, evolución y supervivencia de pacientes con COVID-19 grave que requiere ingreso hospitalario^{75,76}. Las alteraciones de las pruebas de función hepática como AST, ALT o bilirrubina, así como la cirrosis

hepática son también factores predictivos independientes de mortalidad^{77,78}. Por último, se debe investigar EHmet en todo paciente con componente metabólico o inflamatorio subyacente, ya sea inmunomediado crónico o agudo como ocurre en la infección por SARS-CoV-2⁷⁹.

Conclusiones

- La búsqueda activa y detección de hepatitis víricas ocultas en la población general está justificada, es coste-eficaz, avalada por las instituciones y debe llevarse a cabo en atención primaria.
- En el caso de la esteatosis hepática metabólica, el objetivo es detectar fibrosis en pacientes con diabetes tipo 2, obesidad, alteraciones metabólicas, enfermedades inmunomediadas, así como personas con trastorno mental grave.
- Los métodos no invasivos bioquímicos como Fib-4, NFS y HFS en la EHmet junto a la anamnesis, AUDIT y score ANI en alcohol y las determinaciones serológicas (AgHBs y anti-VHC/ARNVHC en D1P) en las hepatitis virales conforman el primer frente de detección de las enfermedades hepáticas prevalentes.
- La detección en dos pasos combinando los métodos no invasivos bioquímicos con la elastografía transitoria constituyen el algoritmo de elección. En caso de no disponibilidad se puede utilizar ELF u OWL-Liver en el mismo laboratorio o sustituir la elastografía transitoria por onda de cizallamiento en un punto o 2D.
- La pandemia ha aumentado las necesidades de detección de enfermedades hepáticas prevalentes dado el impacto de la hepatopatía en el pronóstico de la COVID-19.

Conflicto de intereses

Manuel Romero Gómez declara consultorías remuneradas con: Abbvie, Alpha-sigma, Allergan, Astra-Zeneca, Axcella, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Intercept, Inventia, Kaleido, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Prosciento, Rubió, Siemens, Shionogi, Sobi, Zydus. Becas de investigación: Gilead, Intercept, Siemens. Inventor: Hepamet Fibrosis Score y DeMILI®.

José Luis Calleja declara consultorías remuneradas con: Intercept, Gilead Sciences, MSD y Echosens.

Sonia Alonso López declara consultorías remuneradas para Abbvie y Gilead y conferencias para Abbvie y Gilead.

Conrado Fernandez Rodriguez declara consultorías remuneradas para Abbvie, Gilead e Intercept Pharma y becas de investigación de Gilead e Intercept Pharma.

Javier Ampuero: Registro de la propiedad intelectual de Hepamet Fibrosis Score.

Rocío Aller, Javier Crespo, Javier Rivera, Marta Hernández: Nada que declarar.

Agradecimientos

Trabajo realizado con el apoyo de la AEEH. No se ha recibido financiación específica para su desarrollo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2022.04.001](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.04.001).

Bibliografía

- 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;16:1138–45.
- Miquel M, Clèries M, Vergara M, Vela E. *BMJ Open*. 2018; 8:e018012, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018012>
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D, Roudot-Thoraval D. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
- Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al. investigators of the LiverS-screen Consortium Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe Asia. *Hepatol J*. 2019;71:1141–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.019>.
- Vilar-Gomez E, Lou Z, Kong N, Vuppalanchi R, Imperiale TF, Chalasani N. Cost Effectiveness of Different Strategies for Detecting Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on United States Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2305–14.
- Peeraphatdit TB, Kamath PS, VKarpyak VM, Davis B, Desai V, Liangpunsakul S, et al. Alcohol Rehabilitation Within 30 Days of Hospital Discharge Is Associated With Reduced Readmission, Relapse, and Death in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:477–485.e5.
- Sofair AN, Barry V, Manos MM, Thomas A, Zaman A, Terrault NA, et al. The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: Results from population-based surveillance. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:301–7.
- Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.
- Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bidirectional relationship between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017;66:390–7.
- Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2012;48:78–87.
- Donadon V, Balbi M, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*. 2010;30:750–8.
- Chen HH, Lin M-Ch, Muo Ch-H. Combination Therapy of Metformin and Statin May Decrease Hepatocellular Carcinoma Among Diabetic Patients in Asia. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1013, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001013>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69:154–81.
- Burton R, Henn C, Lavoie D, O'Connor R, Perkins C, Sweeney K, et al. A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: an English perspective. *Lancet*. 2017;358:1558–80.
- Vreman RA, Goodell AJ, Rodríguez LA, Porco TC, Lustig RH, Kahn JG. Kahn Health and economic benefits of reducing sugar intake in the USA, including effects via non-alcoholic fatty liver disease: A microsimulation model. *BMJ Open*. 2017;7:e013543, 10.113 n-2016-013543.
- Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:579–92.
- 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;2:288–97, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30205-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30205-9).
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 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). *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
- Caballería L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc)*. 2019;153: 169–77.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020;73:1170–218.
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–98.
- 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.
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69:154–81.
- Gallego-Durán R, Ampuero J, Funuyet J, Romero-Gómez M. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:587–96.
- 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;140:124–31.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600–6.
- Aller R, Sigüenza R, Pina M, Laserna C, Antolín B, Burgueño B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine*. 2020;68:557–63.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:793–801.
- Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Anstee StowID, Hanratty QM. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational. *PLOS*. 2020;17, e1003100.
- Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:722–7.

31. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:758–64.
32. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martin A. en nombre del Grupo de Trabajo en Inflamacion Sistémica en P. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:506–14.
33. Rademaker M, Gupta M, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australasian setting. *Australas J Dermatol.* 2017;58:166–70.
34. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: Utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:21–9, <http://dx.doi.org/10.2147/PTT.S141629>.
35. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzubieta P, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:2131–6.
36. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27:947–55.
37. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis.* 2018;9:87.
38. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:124–33.
39. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9:65–90.
40. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: Case review of 40 patients. *J Rheumatol.* 2008;35:2159–64.
41. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:86.
42. Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, Forn X, Brito-Zerón P, Nardi N, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33:1593–9.
43. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: A tangled web. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:60.
44. Cuadrado A, Cabezas J, Llerena S, Nieves Salceda JF, Fortea JI, Crespo-Facorro B, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with non-affective psychotic disorders. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112:550–4, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.7278/2020>.
45. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233:3947–52.
46. Wong VWS, Wong GLH. Editorial: When and how to use steatosis biomarkers? *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1359–60.
47. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzin V, LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1209–22.
48. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2006;131:1057–63.
49. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and validation of Hepamet fibrosis scoring system—A simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:216–25.
50. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol.* 2010;10:40.
51. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2016;64:773–80.
52. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158:200–14.
53. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2009;49:97–105.
54. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71:371–8.
55. Sanyal AJ, Shankar SS, Yates K, Daly E, Bolognese JA, Neuschwander-Tetri BA, et al. Primary results of the NIMBLE STAGE 1-NASH CRN study of circulating biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis and its activity and fibrosis stage. *Hepatology.* 2021; 74(Supl. 1):4A.
56. Ismaiel A, Leucuta DC, Popa SL, Fagoonee S, Pellicano R, Abenavoli L, et al. Non-invasive biomarkers in predicting non-alcoholic steatohepatitis and assessing liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04171-3>.
57. Perakakis N, Stefanakis K, Mantzoros CS. The role of omics in the pathophysiology, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;1115:154320, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154320>.
58. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun.* 2018;2:807–20, <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1188>.
59. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016;6:31421.
60. Berzigotti A, Abalde JG, Tandon P, Erice E, Gilibert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;52:846–53.
61. Lignon G, Boursier J, Delumeau S, Michalak-Provost S, Lebigot J, Oberti F, et al. Screening for significant chronic liver disease by using three simple ultrasound parameters. *Eur J Radiol.* 2015;84:1466–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.05.017>.
62. European Association for Study of Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237–64.
63. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical. Review on the

- Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152:1544–77.
64. Shili-Masmoudi S, Wong GL, Hiriart JB, Liu K, Chermak F, Shu SS, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40:581–9.
 65. Lin Y, Li H, Jin C, Wang H, Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2020;15:e0227358.
 66. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67:260–72.
 67. 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;358:288–97.
 68. NICE. Clinical guideline 50. Cirrhosis in over 16s: assessment and management. 2016 [consultado 23 May 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng50>
 69. Sheron N, Moore M, O'Brien W, Harris S, Roderick P. Feasibility of detection and intervention for alcohol-related liver disease in the community: The Alcohol and Liver Disease Detection study (ALDDeS). *Br J Gen Pract*. 2013;63, <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp13X673711>, e698- e705.
 70. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;358:1511–7.
 71. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, Afdhal NH, Lai M. Cost-Effective Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With NAFLD Fibrosis Score and Vibration Controlled Transient Elastography. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1298–304. Erratum: *Am J Gastroenterol*. 2016;111:446.
 72. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71:371–8.
 73. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2010;59:1245–51.
 74. Forlano R, Mullish BH, Mukherjee SK, Nathwani R, Harlow C, Crook P, et al. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. *PLoS One*. 2020;15:e0240400.
 75. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, Coxen K, Corry H, Wong C, et al. Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. *Hepatol Commun*. 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1650>.
 76. Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, Caravaca C, Carrillo CF, Romero M, et al. Elevation of Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222:726–33.
 77. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1525–36.
 78. Ampuero J, Sánchez-Torrijos Y, García Lozano MDR, Maya D, Romero-Gómez M. Impact of liver injury on the severity of COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.7397/2020>.
 79. Hadinia A, Doustimotlagh AH, Goodarzi HR, Arya A, Jafarinia M. Circulating Levels of Pro-inflammatory Cytokines in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Iran J Immunol*. 2019;16:327–33, <http://dx.doi.org/10.22034/IJI.2019.80284>.