



## ORIGINAL

# Detección de enfermedad hepática avanzada incorporando el uso de la elastografía de transición en atención primaria



Mar Noguerol Álvarez<sup>a,\*</sup>, M<sup>a</sup> Paz Valer López Fando<sup>b</sup>, Carolina Torrijos Bravo<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Gómez Ortiz<sup>a</sup>, Belén Piqueras Alcohol<sup>b</sup>, Antonio Guardiola Arévalo<sup>b</sup>, Gema De la Poza Gómez<sup>b</sup>, Zahara Pascual García<sup>a</sup>, Sandra Rey Rodríguez<sup>a</sup>, Raquel Iglesias Sigüenza<sup>a</sup>, Esther Ledesma Estévez<sup>a</sup>, Susana Parra Román<sup>a</sup>, María Gómez Suárez<sup>a</sup>, Angela Pérez San Juan<sup>a</sup>, Miriam Ruiz Romero<sup>a</sup>, Laura Martínez Vega<sup>a</sup>, Beatriz López Uriarte<sup>c</sup>, Francisco Góngora Maldonado<sup>c</sup>, Blanca Martín Porras<sup>c</sup>, Pilar Serrano Gismero<sup>c</sup>, Elvira Rubio Benito<sup>d</sup>, Gloria Viñas Fernández<sup>d</sup>, M<sup>a</sup> José Rojas Giraldo<sup>e</sup>, Ana M<sup>a</sup> Hernández Sánchez<sup>e</sup>, María Alonso Ovies<sup>f</sup>, Gema María Saiz Ladera<sup>f</sup>, Nuria Martín Peña<sup>g</sup>, Jesús Fernández Horcajuelo<sup>g</sup>, Victoria Llinares Gómez<sup>h</sup>, José Francisco Sánchez Mateos<sup>h</sup>, Elena Polentinos Castro<sup>i</sup>, Ricardo Rodríguez Barrientos<sup>i</sup>, Manuel Carbajo Ariza<sup>i</sup>, Greta Amat Baeza<sup>i</sup> y Fernando Bermejo San José<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Universitario Cuzco, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Humanes, Madrid, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Francia, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>e</sup> Centro de Salud Parque Loranca, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>f</sup> Centro de Salud Panaderas, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Alicante, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>h</sup> Centro de Salud El Naranjo, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>i</sup> Unidad de apoyo a la investigación de Atención Primaria, Madrid, España

Recibido el 14 de marzo de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 6 de septiembre de 2024

## PALABRAS CLAVE

Fibrosis hepática;  
Indicadores séricos  
de fibrosis;

## Resumen

**Objetivos:** Describir la proporción de pacientes con fibrosis hepática en poblaciones de riesgo en atención primaria (AP). Conocer la correlación entre el FIB-4 y la elastografía de transición (ET), correlación interobservador entre AP y atención hospitalaria (AH) en la ET, y factores de riesgo (FR) asociados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marnoguerol@gmail.com](mailto:marnoguerol@gmail.com) (M. Noguerol Álvarez).

Elastografía de  
transición;  
Atención primaria

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal en  $\geq 16$  años con FR para hepatopatía crónica. Se recogieron sexo y edad, FR (alteración pruebas hepáticas (PH), síndrome metabólico, diabetes, obesidad, consumo alcohol, esteatosis hepática), y los valores del FIB-4, parámetro de atenuación controlada (CAP), ET en AP y en AH. Según algoritmo consensuado, se realizó ET de vibración controlada (VCTE) en AP a los pacientes con FIB-4  $\geq 1,3$ , derivándose a AH aquellos con medición  $\geq 8$  kilopascales (kPa).

**Resultados:** Se estudiaron 326 pacientes. El 71% no se derivaron a AH, por rigidez hepática  $< 8$  kPa; 83 de los 95 derivados hicieron ET en AH; 45 (54,2%) tenían ET  $\geq 8$ , siendo en 25 (30%)  $\geq 12$ . La proporción de pacientes con rigidez  $\geq 8$  kPa fue del 13,8% (45/326) y  $\geq 12$  kPa, del 7,6% (25/326). Los valores predictivos del FIB-4 fueron bajos. El coeficiente de correlación interobservador entre la ET en AP y AH fue del 0,433. Variables asociadas con ET  $\geq 8$  en AP: alteración PH, diabetes y esteatosis. Con ET  $\geq 12$ : alteración PH, diabetes y obesidad. Variables predictoras en análisis multivariante: alteración PH y obesidad.

**Conclusiones:** El estudio apoya la realización secuencial de índices séricos y ET como cribado de fibrosis en población de riesgo en AP, que permite disminuir el porcentaje de pacientes que se derivan a AH, y una mejor estratificación de los pacientes de riesgo.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## KEYWORDS

Liver fibrosis;  
Non-invasive fibrosis  
biomarkers;  
Transient  
elastography;  
Primary care

## Screening for advanced liver disease incorporating the use of transitional elastography in primary care

### Abstract

**Objectives:** To describe the proportion of patients with liver fibrosis in at-risk populations in primary care (PC). To know the agreement between FIB-4 and transitional elastography (TE), interobserver agreement between PC and hospital care (HC) in TE, and associated risk factors (RF).

**Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study in  $\geq 16$  years of age with RF for chronic liver disease. Sex and age, RF (alteration of liver tests [LT], metabolic syndrome, diabetes, obesity, alcohol consumption, hepatic steatosis), and FIB-4, controlled attenuation parameter and TE in PC and in HC, were collected. According to a consensus algorithm, vibration-controlled TE was performed in PC in patients with FIB-4  $\geq 1,3$ , and those with measurement  $\geq 8$  kPa were referred to HC.

**Results:** 326 patients were studied. 71% were not referred to HC, due to liver stiffness  $< 8$  kPa. 83 of the 95 derivations did TE in HC. 45 (54%) had TE  $\geq 8$ , and 25 (30%)  $\geq 12$ . The proportion of patients with stiffness  $\geq 8$  kPa was 13,8% (45/326) and  $\geq 12$  kPa, 7,6% (25/326). The predictive values of the FIB-4 were low. The interobserver correlation coefficient between TE in PC and HC was 0,433. Variables associated with TE  $\geq 8$  in PC: LT alteration, diabetes and steatosis. With TE  $\geq 12$ : LT alteration, diabetes and obesity. Predictor variables: LT alteration and obesity.

**Conclusions:** The study supports the sequential performance of serum indices and TE as a screening for fibrosis in the at-risk population in PC, which allows a reduction in the percentage of patients referred to AH, and a better stratification of risk patients.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

La cirrosis es una de las principales causas de muerte, de años de vida perdidos y de años de vida ajustados por discapacidad en todo el mundo. La cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) causan el 3,5% de todas las muertes en el mundo. Las principales causas de cirrosis en los países desarrollados son el alcohol y la esteatosis hepática metabólica (EHmet)<sup>1,2</sup>.

En el caso de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), actualmente renombrada como enfermedad

esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) por el reciente consenso internacional<sup>3</sup>, y como EHmet en nuestro país<sup>4</sup>, varios estudios europeos, anglosajones y españoles han analizado su alta carga de comorbilidad y utilización de recursos sanitarios, que aumenta a medida que avanza la enfermedad<sup>5-8</sup>.

La enfermedad hepática crónica suele cursar de forma asintomática y raramente se diagnostica en estadios precoces. Además, la bioquímica hepática no permite detectar la fibrosis hepática, que es la que determina la morbimortalidad de estos pacientes.

En la EHmet es la fibrosis, no otros hallazgos histológicos, la que mejor predice como factor independiente la mortalidad general a largo plazo, el trasplante hepático y los eventos relacionados con hepatopatía<sup>9</sup>.

Los métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática son la elastografía de transición (ET) que mide la rigidez hepática, y los métodos séricos, que incluyen determinaciones analíticas patentadas e indicadores bioquímicos de fibrosis estimados por calculadoras en base a parámetros habituales; siendo los más utilizados estos últimos y concretamente el NAFLD fibrosis score (NFS) y el FIB-4 (fibrosis-4), que permiten excluir la fibrosis avanzada en una alta proporción de pacientes (valores predictivos negativos > 90%), permitiendo un uso más selectivo de la ET. Las guías actuales recomiendan el uso de los índices séricos de fibrosis en la práctica clínica en atención primaria (AP)<sup>10,11</sup>. Se ha demostrado que el uso secuencial de diferentes pruebas no invasivas, en concreto índices séricos más ET, mejoran la precisión diagnóstica<sup>12</sup>.

Una revisión sistemática sobre los estudios poblacionales en AP estima la prevalencia de fibrosis significativa con distintos puntos de corte de la ET, siendo para una medición de la rigidez hepática de 8 kilopascas (kPa) del 5,8-7,5% y para una de 9-9,6 kPa, del 2-3,6%<sup>13</sup>.

En un estudio realizado en los centros de salud de varias áreas de Barcelona a más de 3.000 pacientes, estableciendo puntos de corte en 6,8, 8 y 9 kPa, se estimaron prevalencias de fibrosis significativa del 9,5, 8 y 3,6%, respectivamente<sup>14</sup>.

En los últimos años, todas las guías y publicaciones sobre la detección de fibrosis y cirrosis, y específicamente en la EHmet, han recomendado el uso secuencial de los métodos no invasivos bioquímicos de fibrosis y la ET<sup>10,11,15-18</sup>. Si los valores del indicador sérico hacen sospechar fibrosis, se recomienda realizar ET o un indicador sérico de fibrosis patentado. El cribado de la fibrosis hepática con ET en AP es una intervención rentable para las poblaciones europeas y asiáticas e incluso puede suponer un ahorro de costes<sup>19</sup>.

Por todo esto iniciamos un proyecto en población seleccionada en AP, en colaboración con el servicio de digestivo, en los dos municipios de la zona sur de la Comunidad de Madrid de los que es referencia, incorporando el uso de FIB-4 y ET realizada en AP, y derivando a los pacientes con sospecha de fibrosis tras dicho estudio, con base en un protocolo consensuado entre AP y hospitalaria.

El objetivo general fue conocer la proporción de pacientes con fibrosis hepática en la población con factores de riesgo (FR) de enfermedad hepática avanzada, identificada entre los pacientes atendidos en los centros de salud del área sanitaria por cualquier motivo de salud.

Los objetivos secundarios fueron evaluar la correlación entre el indicador sérico de fibrosis FIB-4 y la ET, y la correlación interobservador entre la ET realizada en AP y en atención hospitalaria (AH), e identificar los FR asociados con la presencia de fibrosis en la población estudiada.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal, realizado durante nueve meses (desde noviembre de 2021 hasta julio de 2022). Se incluyeron pacientes mayores de 16 años procedentes de los centros de salud de

Fuenlabrada y Humanes con FR de enfermedad hepática crónica. Se excluyeron los pacientes con enfermedad hepática diagnosticada previamente, en seguimiento y tratamiento en el servicio de digestivo.

Para poder estimar una prevalencia esperada de fibrosis en sujetos de riesgo de un 6%, con una precisión de  $\pm 0,03$ , en una población finita de unos 1.000 sujetos con un error tipo I inferior a 0,05, se debían incluir 194 pacientes.

Se estudiaron variables sociodemográficas (sexo y edad) y la presencia de FR: alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas, síndrome metabólico o alguno de sus componentes, diabetes tipo 2, obesidad, consumo de alcohol de riesgo, y esteatosis hepática diagnosticada por ecografía o *fatty liver index* (FLI). Se midieron los siguientes parámetros clínicos: valor del FIB-4, valor del parámetro de atenuación controlada (CAP) en decibelios por metro, valor de la medición de la rigidez hepática por ET de vibración controlada (VCTE) en kilopascas, en AP, y en AH en aquellos pacientes derivados según el protocolo consensuado.

A los pacientes con la bioquímica hepática alterada se les hicieron los estudios correspondientes según la práctica clínica habitual.

El valor del FIB-4 fue calculado de forma automática por el laboratorio bajo petición específica en el formulario de AP. A aquellos pacientes con valores iguales o superiores a 1,3 se les realizó ET en AP con determinación asociada del CAP para cuantificar la esteatosis hepática<sup>20,21</sup>.

Se utilizó un dispositivo de VCTE, con sondas M y XL, que incorpora CAP, modelo FibroScan® 430 Mini en AP; y un modelo FibroScan® 402 en el hospital, ambos fabricados por Echosens.

El elastógrafo de AP se localizó en un centro de salud donde se centralizaron todas las exploraciones de los pacientes incluidos en el estudio, realizadas por un grupo de profesionales de medicina y enfermería previamente instruidos en su uso. En AP efectuaron la elastografía todos los miembros del grupo investigador del centro de salud donde se ubicó el FibroScan®: siete médicos de familia y cinco enfermeras, de acuerdo con las especificaciones técnicas del fabricante, y habiendo realizado previamente más de 25 exploraciones. En AH la realizaron los seis gastroenterólogos del servicio que las hacen habitualmente, todos expertos con más de 300 procedimientos realizados.

Se siguió un algoritmo consensuado entre los centros de salud y el hospital para la derivación de los pacientes con riesgo de fibrosis según los resultados del FIB-4 y de la medición de la rigidez hepática por VCTE (fig. 1).

Se hizo un análisis de las variables estudiadas describiendo las continuas por sus medidas de tendencia central y de dispersión, y las cualitativas por sus frecuencias.

Se estimó el porcentaje de pacientes con fibrosis significativa, considerando como valor de referencia el resultado de la ET en AH. Se estudió la correlación entre los valores del FIB-4 y de la ET en AP y en AH, y entre los resultados de la ET en AP y AH mediante el coeficiente de correlación intraclase.

La presencia de fibrosis hepática y su grado se ha estratificado según FIB-4 y según resultados de la ET, clasificando como fibrosis descartada valores de FIB-4 < 1,3, sospecha de fibrosis significativa con valores  $\geq 1,3$ , y de fibrosis avanzada valores  $\geq 2,67$ . Para los resultados de la medición de la rigidez hepática por ET se ha estratificado con los puntos

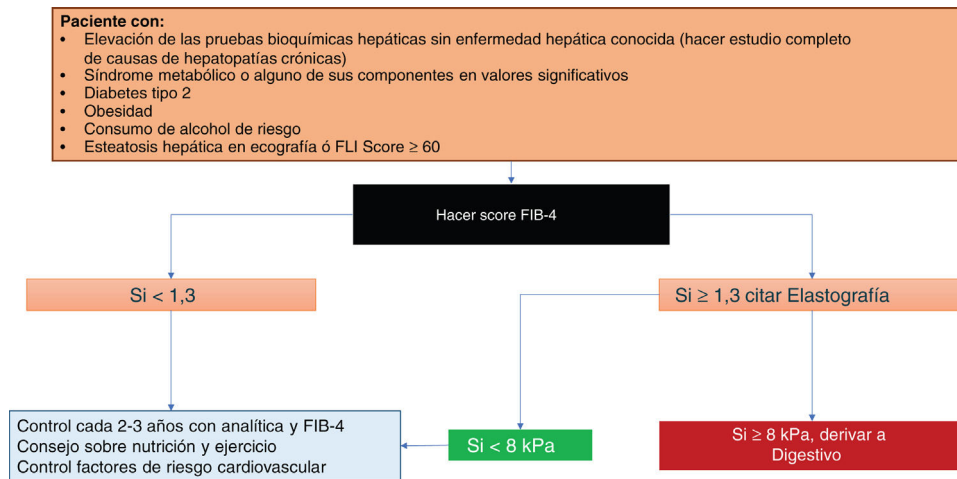


Figura 1 Algoritmo de manejo de los pacientes en el estudio.

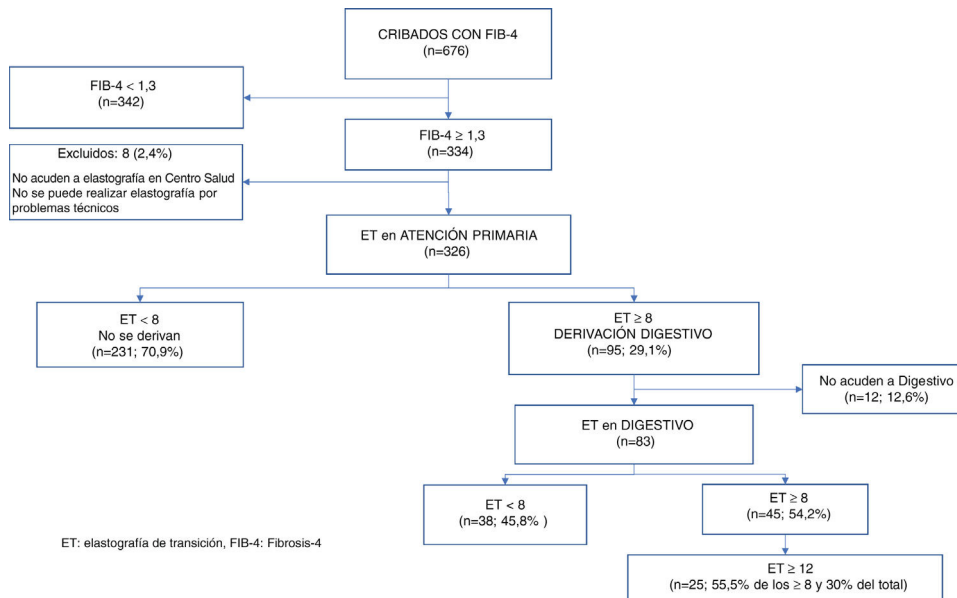


Figura 2 Flujo de pacientes del estudio.

de corte de  $\geq 8$  y  $\geq 12$  kPa (según las recomendaciones de las guías más recientes)<sup>10,16,22-25</sup>.

Se estudió la asociación entre los FR y la presencia de fibrosis, y se construyó un modelo explicativo mediante una regresión logística predictiva.

## Resultados

El diagrama de flujo de los pacientes estudiados se describe en la figura 2.

Se cribaron 676 pacientes con FR de enfermedad hepática, de ellos 334 presentaron FIB  $\geq 1,3$ . Ocho pacientes fueron excluidos del estudio por no haberse podido hacer la ET en AP, por dificultades en la técnica en siete de ellos y uno por no acudir a hacerla.

De los 326 pacientes restantes, 95 pacientes tenían valores de rigidez hepática  $\geq 8$  kPa en AP, siendo derivados a

AH. Doce pacientes no acudieron a la cita de AH, perdiéndose en el seguimiento. La exploración fue factible en todos los casos.

El 70,9% de los pacientes con sospecha de fibrosis significativa por los valores del FIB-4, no se derivaron al hospital por tener una medida de la rigidez hepática en AP  $< 8$  kPa.

De los 83 pacientes derivados que se hicieron ET en el servicio de digestivo, 45 (54,2%) tenían valores  $\geq 8$  kPa; y en 25 de estos (30% del total) la medida de la rigidez hepática era  $\geq 12$  kPa.

En la tabla 1 se describen las características de la población total estudiada (n=326) y por sexo (el 57% fueron hombres) respecto a la presencia de los FR.

La frecuencia de esteatosis hepática medida por el CAP y definida por valores  $> 275$  decibelios por metro (dB/m)<sup>10</sup>, en nuestra población fue del 54% (IC 95%:48,4-59,5): 176 de los pacientes estudiados.

**Tabla 1** Descripción de la población estudiada y presencia de factores de riesgo

Factor	Total	Hombre	Mujer	Valor p
<i>n</i>	326	185	141	
<b>SEXO</b>				
Hombre	185 (56,75%)			
Mujer	141 (43,25%)			
<b>Edad, media (DE)</b>	67,19 (8,26)	66,67 (8,00)	67,86 (8,57)	0,20
<b>Edad mayores 65</b>	213 (63,34%)	123 (66,4%)	90 (63,8%)	0,61
<b>ALTERACIÓN PH</b>				0,042
No	88 (26,99%)	58 (31,35%)	30 (21,28%)	
Sí	238 (73,01%)	127 (68,65%)	111 (78,72%)	
<b>SÍNDROME METABÓLICO</b>				0,71
No	135 (41,41%)	75 (40,54%)	60 (42,55%)	
Sí	191 (58,59%)	110 (59,46%)	81 (57,45%)	
<b>DM TIPO 2</b>				0,39
No	230 (70,55%)	127 (68,65%)	103 (73,05%)	
Sí	96 (29,45%)	58 (31,35%)	38 (26,95%)	
<b>OBESIDAD</b>				0,16
No	145 (44,48%)	76 (41,08%)	69 (48,94%)	
Sí	181 (55,52%)	109 (58,92%)	72 (51,06%)	
<b>ALCOHOL</b>				< 0,001
No	226 (69,33%)	99 (53,51%)	127 (90,07%)	
Sí	100 (30,67%)	86 (46,49%)	14 (9,93%)	
<b>ESTEATOSIS</b>				0,48
No	150 (46,01%)	82 (44,32%)	68 (48,23%)	
Sí	176 (53,99%)	103 (55,68%)	73 (51,77%)	

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; PH: pruebas hepáticas.

**Tabla 2** Presencia de fibrosis hepática y su grado, con los test utilizados en atención primaria y hospitalaria

	Pacientes y proporción	IC 95%
FIB-4 $\geq 1,3$	326 (100%)	-
FIB-4 $\geq 2$ en $\geq 65$ años	63 (19,32%)	15,18%-24,23%
FIB-4 $\geq 2,67$	22 (6,74%)	4,27%-10,04%
<b>ELASTOGRAFÍA en AP (n = 326)</b>		
< 8	231 (70,85%)	65,59%-75,73%
8-11	55 (16,87%)	12,97%-21,38%
$\geq 12$	40 (12,27%)	8,91%-16,33%
<b>ELASTOGRAFÍA en AH (n = 83)</b>		
< 8	38 (45,78%)	34,79%-57,08%
8-11	20 (24,09%)	15,38%-34,73%
$\geq 12$	25 (30,12%)	20,53%-41,17%

AP: atención primaria; AH: atención hospitalaria; FIB-4: fibrosis-4; IC: intervalo de confianza.

En la [tabla 2](#) se describen los pacientes en relación con el valor del FIB-4 y de la ET.

La proporción de los pacientes con una medida de la rigidez hepática por ET  $\geq 8$  kPa en AH, el valor de referencia para determinar la presencia de fibrosis significativa fue del 13,8% (45/326), y con una rigidez  $\geq 12$  kPa o sospecha de fibrosis avanzada, del 7,6% (25/326).

Se estudió la utilidad diagnóstica del FIB-4 calculando sus valores predictivos, cocientes de probabilidad, sensibilidad y especificidad con relación a los valores de la ET en AP y en AH, considerando esta como el valor de referencia ([tabla 3](#)).

Elevar el punto de corte del FIB-4 a  $\geq 2$  en  $\geq 65$  años hubiera reducido de 213 a 63 el número de pacientes de esta edad que precisaron la realización de ET en AP y se hubieran derivado menos pacientes.

Al comparar un valor del FIB-4  $\geq 2,67$ , con sospecha de fibrosis avanzada, con un valor de ET concordante en AP y AH de  $\geq 12$  kPa, que correspondería también a fibrosis avanzada, los valores predictivos positivos serían del 58% y 57%, respectivamente.

En cuanto a la correlación interobservador entre los resultados de la ET en AP y en AH, el coeficiente de correlación intraclase para n = 83, fue de 0,433, con un IC 95% entre



**Tabla 3** Valores diagnósticos de los test no invasivos utilizados en la población del estudio

	VPP	IC 95%	VPN	IC 95%	CP+	CP-	Sensibilidad	Especificidad	Prevalencia
FIB-4 $\geq 1,3$ con ET $\geq 8$ en AP	29%	24-34%							
FIB-4 $\geq 1,3$ con ET $\geq 12$ en AP	12%	9-16%							
FIB-4 $\geq 1,3$ con ET $\geq 8$ en AH	54%	43-65%							
FIB-4 $\geq 1,3$ con ET $\geq 12$ en AH	30%	20-40%							
FIB-4 $\geq 2$ en $\geq 65$ años con ET $\geq 8$ en AH	58%	39-77%	47%	34-60%	1,15	0,94	33%	71%	54%
FIB-4 $\geq 2,67$ con ET $\geq 8$ en AH	75%	51-100%	49%	38-61%	2,53	0,87	20%	92%	54%
FIB-4 $\geq 2,67$ con ET $\geq 12$ en AH	58%	30-86%	75%	65-85%	3,25	0,79	28%	91%	30%
ET en AP $\geq 8$ vs ET en AH $\geq 8$	54%	43-65%							54%
ET en AP $\geq 12$ vs ET en AH $\geq 12$	57%	41-74%	90%	81-98%	3,09	0,27	80%	74%	30%

AH: atención hospitalaria; AP: atención primaria; CP: cociente de probabilidad; ET: elastografía de transición; IC: intervalo de confianza; FIB-4: fibrosis-4; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

0,137 y 0,630, con  $p=0,003$ , que corresponde con un grado de acuerdo moderado en la escala de Landis y Koch.

Al estudiar la rentabilidad de la ET en AP comparando con el valor final en AH, para valores de rigidez hepática  $\geq 8$  kPa (fibrosis significativa), el 54% de los que la presentan en la ET de AP, la tendrán también en AH.

De los pacientes que en AP tengan valores de rigidez hepática  $\geq 12$  kPa (fibrosis avanzada), el 57% de ellos los tendrán también en la ET en AH, siendo además tres veces más probable que estos pacientes tengan fibrosis avanzada, a que no la tengan.

En cuanto a la asociación entre la presencia de fibrosis y los FR (tabla 4), en el análisis bivalente se encuentra asociación para valores de ET  $\geq 8$  kPa con la alteración de las pruebas hepáticas (PH) (OR 2,77 y  $p=0,001$ ), con la diabetes tipo 2 (DT2) (OR 3,3 y  $p<0,001$ ), y con la presencia de esteatosis hepática ecográfica o valorada mediante FLI (OR 2,39 y  $p<0,001$ ).

Para valores de ET  $\geq 12$  kPa, se encuentra asociación con la alteración de PH (OR 5,38 y  $p=0,006$ ), DT2 (OR 2,9 y  $p=0,002$ ), y obesidad (OR 2,79 y  $p=0,007$ ).

No existe asociación con el síndrome metabólico ni con el consumo de alcohol.

En el análisis multivariante con una regresión logística, para un valor de rigidez hepática  $\geq 8$  kPa en AP, se encontraron como variables asociadas la alteración de las PH, la DT2 y la presencia de esteatosis, y para valores de ET  $\geq 12$  kPa la elevación de las PH, la DT2 y la obesidad. Sin embargo, al aplicar este modelo para los valores de la ET en AH, para  $\geq 8$  kPa no se asocia la DT2, y para  $\geq 12$  kPa solo la obesidad.

Un 30% de los pacientes derivados fueron incluidos en programa de cribado de CHC, detectando en uno de los pacientes un hepatocarcinoma en la ecografía de cribado.

## Discusión

El creciente interés por la MASLD/EHmet en la comunidad científica se explica por el aumento continuado de su prevalencia, y de sus complicaciones, fundamentalmente el hepatocarcinoma<sup>22-24</sup>.

El aumento de la prevalencia de la enfermedad hepática avanzada y sus consecuencias en morbilidad y mortalidad, así como en el uso y coste de los servicios sanitarios, merece una especial atención por parte del sistema sanitario, y potenciar el papel de la AP y el médico de familia, que debe tener acceso a las principales herramientas diagnósticas.

La búsqueda de enfermedad hepática avanzada en AP se puede hacer al disponer de pruebas no invasivas que, aplicadas en las poblaciones de riesgo, pueden mejorar la detección precoz de fibrosis y la estratificación del riesgo, así como la vinculación del paciente con la atención sanitaria más apropiada.

En nuestro estudio se aplica un algoritmo ya propuesto y validado en estudios previos, sumándose recientemente nuevas guías clínicas que lo avalan<sup>25-28</sup>.

El uso de la ET en AP es algo que ya se realiza en otros países como el Reino Unido, donde desde 2020 hay un informe al respecto del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>29</sup>. Existe un amplio consenso entre sociedades científicas proponiendo el cribado de enfermedad hepática en AP y otras especialidades médicas que atienden a pacientes de grupos de riesgo.

En nuestro país no hemos encontrado publicaciones sobre experiencias similares a la que se ha llevado a cabo en este estudio, aplicando a la práctica clínica diaria un protocolo que incorpore la determinación automática en el

**Tabla 4** Asociación entre la presencia de fibrosis y los factores de riesgo

Análisis bivariante para fibrosis significativa (8 kPa)					
	OR	IC 95%	p		
Elevación pruebas hepáticas	2,770	1,47-5,22	0,001		
Síndrome metabólico	1,620	0,98-2,66	0,057		
Diabetes tipo 2	3,310	1,99-5,50	< 0,001		
Obesidad	1,540	0,97-2,60	0,061		
Alcohol	1,360	0,82-2,26	0,231		
Esteatosis hepática	2,390	1,45-3,96	0,001		
Análisis bivariante para fibrosis avanzada (12 kPa)					
	OR	IC 95%	p		
Elevación pruebas hepáticas	5,3	1,6-17,9	0,006		
Síndrome metabólico	1,830	0,89-3,74	0,095		
Diabetes tipo 2	2,940	1,51-5,72	0,002		
Obesidad	2,790	1,31-5,90	0,007		
Alcohol	0,800	0,38-1,68	0,568		
Esteatosis hepática	1,760	0,88-3,46	0,106		
ANÁLISIS MULTIVARIANTE: Variables predictoras					
	OR	IC 95%	p	(-2LL)	R <sup>2</sup>
<i>Para ET en AP 8</i>					
Alteración PH	3,06	1,56-5,99	0,001	-176,01	0,10
Diabetes tipo 2	3,58	2,08-6,14	< 0,001		
Esteatosis	1,70	1,15-3,34	0,012		
<i>Para ET en AP 12</i>					
Alteración PH	5,98	1,77-20,22	0,004	-109,08	0,11
Diabetes tipo 2	2,84	1,41-5,75	0,003		
Obesidad	2,36	1,08-5,15	0,030		
<i>Para ET en AH 8</i>					
Alteración PH	4,48	1,07-18,63	0,039	-52,01	0,08
Obesidad	2,81	1,09-7,24	0,032		
<i>Para ET en AH 12</i>					
Alteración PH	2,38	0,46-12,37	0,300	-46,01	0,08
Obesidad	4,56	1,38-15,06	0,013		

AH: atención hospitalaria; AP: atención primaria; ET: elastografía de transición; IC: intervalo de confianza; OR: *odd ratio*; PH: prueba hepáticas.

informe de laboratorio del FIB-4 a petición del médico de AP, y disponiendo de ET en AP para una mejor selección de los pacientes que precisan ser derivados a AH.

La proporción final entre la población de riesgo testada con FIB-4 en nuestro estudio, con sospecha de fibrosis significativa ( $\geq 8$  kPa) y de fibrosis avanzada ( $\geq 12$  kPa) fue del 13,8% y 7,6%, respectivamente.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se puede calcular una prevalencia poblacional, al no haberse realizado correctamente el registro de todos los pacientes a los que se hizo FIB-4 y se obtuvo un valor  $\leq 1,3$ .

Las pruebas no invasivas en AP y AH fueron bien aceptadas por los pacientes incluidos en el estudio. Un paciente en AP y 12 en AH (12,6% de los derivados) se perdieron en el seguimiento al no acudir a la realización de ET.

Tanto el valor predictivo positivo como el negativo del FIB-4 en nuestro estudio resultó inferior a lo publicado en

estudios previos, esto puede ser debido a que se ha hecho el cribado en AP en vez de en AH.

El bajo rendimiento general de la determinación del FIB-4 hace que se estén buscando alternativas con otros indicadores séricos de fibrosis<sup>30</sup>, y que se haga necesario ajustar en  $\geq 65$  años a  $\geq 2$  el punto de corte del FIB-4 para hacer ET, como se recoge en varios consensos o guías<sup>11,18,23</sup>.

Consideramos relevantes como resultados del estudio que, con el cribado de pacientes con FR para enfermedad hepática, incorporando en los centros de salud el FIB-4 y la ET, solo se haya derivado un 29,1% de los pacientes testados; y haber identificado en un periodo de nueve meses 25 pacientes con medida de la rigidez hepática  $\geq 12$  kPa, que fueron incluidos en programa de cribado de CHC. La concordancia interobservador moderada entre la ET en AP y AH se puede mejorar con la realización de más exploraciones.

En cuanto a la falta de asociación de la presencia de fibrosis con el síndrome metabólico tomado de manera laxa, parece conveniente limitar las indicaciones para hacer FIB-4 a pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de síndrome metabólico estrictamente. Se encontró una clara asociación, también en el análisis multivariante con la alteración de las PH, la DT2 y la presencia de esteatosis hepática.

Como conclusiones se puede resaltar que nuestro estudio reafirma la viabilidad de las recomendaciones de las guías para el cribado y detección precoz de fibrosis hepática en las poblaciones de riesgo. La aplicación en la práctica clínica de un algoritmo diagnóstico y de derivación ha sido bien aceptado por los pacientes y por los profesionales de AP y AH, obteniendo buenos resultados en el diagnóstico precoz de fibrosis.

La realización de FIB-4 y ET en AP permite disminuir el porcentaje de pacientes que se derivan a AH, así como una mejor estratificación de los pacientes de riesgo, siendo un aspecto importante para mejorar la rentabilidad del FIB-4, su corrección por edad del paciente.

Dadas las limitaciones del estudio, parece adecuado realizar estudios futuros de mayor calidad.

## Limitaciones

Una recogida deficiente de los datos de cribado con FIB-4 en los pacientes con FIB-4 < 1,3, no permiten extraer conclusiones poblacionales sino solo de los pacientes con resultado de FIB-4  $\geq$  1,3 en AP.

El tiempo transcurrido entre las dos exploraciones con VCTE ha podido influir en la correlación de los valores de la rigidez hepática entre AP y AH, en parte por la modificación de los hábitos en los pacientes incluidos en el estudio. El estudio de la correlación interobservador en la ET entre AP y AH también puede estar sesgado al comparar solo los 83 valores derivados desde AP a AH.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Echosens por facilitar el dispositivo de FibroScan® que ha sido necesario para la realización de este estudio en AP, de forma gratuita.

## Bibliografía

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69:718–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79:1542–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
- Romero-Gómez M, Ampuero J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113:161–3, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2021.7862/2021>.
- Petta S, Ting J, Saragoni S, Degli Esposti L, Shreay S, Petroni ML, et al. Healthcare resource utilization and costs of nonalcoholic steatohepatitis patients with advanced liver disease in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1014–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.016>.
- Canbay A, Kachru N, Haas JS, Meise D, Ozbay AB, Sowa JP. Healthcare resource utilization and costs among nonalcoholic fatty liver disease patients in Germany. *Ann Transl Med*. 2021;9:615, <http://dx.doi.org/10.21037/ATM-20-7179>.
- Morgan A, Hartmanis S, Tsochatzis E, Newsome PN, Ryder SD, Elliott R, et al. Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United Kingdom (UK) in 2018. *Eur J Health Econ*. 2021;22:505–18, <http://dx.doi.org/10.1007/S10198-020-01256-Y>.
- Romero-Gomez M, Kachru N, Zamorano MA, Darba J, Shreay S. Disease severity predicts higher healthcare costs among hospitalized nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) patients in Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23506, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023506>.
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75:659–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6–19, <http://dx.doi.org/10.1136/GutJNL-2017-314924>.
- Shima T, Sakai K, Oya H, Katayama T, Mitsumoto Y, Mizuno M, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2020;55:100–12, <http://dx.doi.org/10.1007/S00535-019-01626-1>.
- 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).
- Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Aluma A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1138–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048>.
- 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.
- Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2026–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042>.
- Thiagarajan P, Chalmers J, Guha IN, James MW. Detecting chronic liver disease: are liver function tests the solution? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81:1–8, <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2019.0308>.



18. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:169–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>.
19. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol*. 2019;71:1141–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.019>.
20. Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, et al. Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study. *PLoS One*. 2018;13:e0200656, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0200656>.
21. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:185–98, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30357-5).
22. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29:S32–42, <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>.
23. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, Hernández-Conde M, Abad J, Pericàs JM, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver Int*. 2022;42:1783–92, <http://dx.doi.org/10.1111/LIV.15323>.
24. Pons M, Rivera-Esteban J, Manzano R, Bañares J, Bermúdez M, Vargas V, et al. Non-Invasive Tests of Liver Fibrosis Help in Predicting the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with NAFLD. *J Clin Med*. 2022;11:2466, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11092466>.
25. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothner K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021;161:1657–69, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049>.
26. Romero-Gómez M, Aller R, Ampuero J, Fernández Rodríguez C, Augustín S, Latorre R, et al. AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases». *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46:236–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.04.001>.
27. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28:528–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
28. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797–835, <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.000000000000323>.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). FibroScan for assessing liver fibrosis and cirrhosis outside secondary and specialist care. 2024 [consultado 1 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg48/resources/fibroscan-for-assessing-liver-fibrosis-and-cirrhosis-outside-secondary-and-specialist-care-pdf-1053817906885>
30. Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, Thiele M, Graupera I, Pose E, et al. LiverScreen Consortium Investigators. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study. *Lancet*. 2023;402:988–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01174-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01174-1).