



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico: adherencia a los algoritmos propuestos y barreras para cumplir con ellos



S. Marciano^{a,b,*}, M. Dirchwolf^c, M.C. Torres^a, J. Allevato^d, C. García Dans^e, B. García^f, F. Pollarsky^g, L. Gaité^h, E. Sirotinskyⁱ, B. Ríos^j, M.N. Anselmo^k, M. Peche^l, E. Hurtado^m, L. Haddad^a, A. Narvaez^a, E. Mauro^a, A. Martínezⁿ, C. Bellizziⁿ, N. Ratusnu^o, C. Dámico^p, S. Arora^q y A. Gadano^{a,b}

^a Sección Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Sección Hepatología, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Argentina

^d Unidad de Diagnóstico y Tratamiento para Enfermedades Hepáticas de Neuquén, Neuquén, Argentina

^e Sección Hepatología, Hospital Zonal Bariloche Dr. Ramón Carrillo, Bariloche, Argentina

^f Sección Hepatología, Centro de Estudios Digestivos de Mendoza, Mendoza, Argentina

^g Sección Hepatología, Hospital Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina

^h Sección Hepatología, Clínica de Nefrología, Santa Fe, Argentina

ⁱ Centro de Estudios Digestivos, Comodoro Rivadavia, Argentina

^j Hepatología, Centro de Investigación, Neuquén, Argentina

^k Sección Gastroenterología y Hepatología, Hospital Zonal Esquel, Esquel, Argentina

^l Hospital López Lima Gral Roca, Río Negro, Argentina

^m Hospital Municipal Coronel Suárez, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Sección Gastroenterología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

^o Hospital Regional de Ushuaia, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina

^p Hepatología, CEMA - Centro de Especialidades Médicas Ambulatoria, Mar del Plata, Argentina

^q Project ECHO, School of Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, Estados Unidos de América

Recibido el 6 de junio de 2020; aceptado el 24 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

No invasivo;
Esteatosis;
EHNA;
Fibrosis;

Resumen

Introducción y objetivos: La estadificación de la fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se realiza aplicando distintos algoritmos. Sin embargo, hay pocos reportes de cómo se utilizan en la vida real. Nuestro objetivo fue estimar la proporción de pacientes con EHGNA que teniendo riesgo indeterminado o alto de fibrosis según scores no-invasivos se someten a estudios adicionales de estadificación.

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.rgmx.2021.04.004](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.04.004), Montañó-Loza AJ. Evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Rev Gastroenterol Mex.2022;87:1–3.

* Autor para correspondencia. Sección de Hepatología y Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Domicilio: Juan Domingo Perón 4190 - PC: 1181ACH, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: +54-11-49590200-5370; fax: +54-11-49590346. Correo electrónico: sebastian.marciano@hospitalitaliano.org.ar (S. Marciano).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.006>

0375-0906/© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ECHO;
EHGNA

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal multicéntrico de pacientes con EHGNA evaluados por hepatólogos del 1 de junio del 2018 al 31 de julio del 2018. Se calcularon FIB-4 y NAFLD fibrosis score en todos los pacientes y se consideró que, si al menos uno de los scores sugería riesgo indeterminado o alto de fibrosis, el paciente debería haberse sometido a estudios adicionales de estadificación.

Resultados: Se incluyeron 238 pacientes. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de EHGNA y la inclusión en el estudio fue de 12.2 (IQR 3.0-36.5) meses. En total, 128 (54%) pacientes tuvieron al menos una evaluación con score no-invasivo que sugería riesgo indeterminado o alto de fibrosis. Sin embargo, solamente 72 (56%) se realizaron estudios para confirmar el grado de fibrosis (elastografía, biopsia, etc.). Las principales barreras encontradas por los médicos para aplicar los algoritmos de estadificación fueron relacionadas a cobertura de salud y a costos.

Conclusiones: Un alto porcentaje de pacientes con EHGNA tiene riesgo indeterminado o alto de fibrosis, de acuerdo con los resultados obtenidos con scores no invasivos. Sin embargo, solamente la mitad se realizó estudios adicionales, evidenciando una baja adherencia a las recomendaciones actuales.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Noninvasive;
Steatosis;
NASH;
Fibrosis;
ECHO;
NAFLD

Fibrosis assessment in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Adherence to proposed algorithms and barriers to complying with them

Abstract

Introduction and aims: Fibrosis staging in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is carried out through the application of stepwise algorithms but there is little real-world data on their use. Our aim was to calculate the number of patients with NAFLD and indeterminate or high risk for fibrosis, assessed through noninvasive scores, that consequently underwent further staging evaluation.

Materials and methods: A cross-sectional multicenter cohort study was conducted on patients with NAFLD evaluated by hepatologists within the time frame of June 1 and July 31, 2018. The FIB-4 and NAFLD fibrosis scores were calculated in all the patients, and if at least one of the scores suggested indeterminate or high risk for fibrosis, we believed the patient should have undergone additional fibrosis staging assessment.

Results: The study included 238 patients. The median time interval from NAFLD diagnosis and inclusion in the analysis was 12.2 months (IQR 3.0-36.5). A total of 128 (54%) patients had at least one noninvasive score that suggested indeterminate or high risk for fibrosis but studies to confirm the fibrosis grade (elastography, biopsy, etc.) were performed on only 72 (56%). The main barriers encountered by the physicians for applying the staging algorithms were related to health insurance coverage and imaging study costs.

Conclusions: A high percentage of patients with NAFLD were at indeterminate or high risk for fibrosis, according to noninvasive scores, but additional studies were carried out on only half of them, showing low adherence to current recommendations.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es considerada la causa de enfermedad hepática de mayor prevalencia a nivel mundial¹, con una afectación de 25% de la población mundial². Existen abundantes datos respecto a la epidemiología del EHGNA en países desarrollados, con una prevalencia media del 24% en Europa y en Estados Unidos^{3,4}. La prevalencia de EHGNA en América del Sur parece ser incluso mayor, con afectación de más del 30% de la población³.

El espectro de EHGNA incluye desde esteatosis simple, la cual es una etapa con un pronóstico hepático más favorable, a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual está asociada con fibrosis progresiva y un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular⁵. Dado que la EHNA y sus consecuencias solo suceden en una minoría de los pacientes^{3,5}, la identificación de esta población es de gran importancia, para poder ofrecerles la atención y el seguimiento adecuados.

El Gold standard para el diagnóstico de EHNA es la biopsia hepática, pero debido a la dimensión epidémica de la

enfermedad, la aplicación de un procedimiento invasivo que conlleva riesgo de complicaciones y de errores de muestreo es poco práctica. En consecuencia, se ha propuesto el uso de herramientas no invasivas para la evaluación de fibrosis, y se ha sugerido el seguimiento de un algoritmo por pasos para simplificar el manejo clínico de pacientes con EHGNA⁶. Los pasos iniciales del algoritmo incluyen el cálculo de scores no invasivos utilizando características clínicas y en biomarcadores séricos para clasificar el riesgo de fibrosis, y solo los pacientes con riesgo de fibrosis indeterminado o alto son referidos a una segunda evaluación a realizar por medio de otras técnicas de imagen no invasivas, como la elastografía. La biopsia hepática solo se ofrece para pacientes en quienes es imposible excluir la fibrosis avanzada por medio de la evaluación no invasiva⁶.

La utilización de herramientas no invasivas es recomendada, y ampliamente usada⁷, pero existe una brecha bien conocida entre las sugerencias de las guías y su implementación en la práctica cotidiana⁸. Además, otros factores, como las barreras relacionadas con la cobertura de seguridad social o la disponibilidad local de tecnología, pueden impactar el uso de ciertas herramientas, como la elastografía, en países en vías de desarrollo.

La adherencia a algoritmos recomendados para la evaluación de fibrosis en pacientes con EHGNA en Latinoamérica es desconocida. Por este motivo, el objetivo principal del presente estudio fue estimar, en la práctica cotidiana, la proporción de pacientes con EHGNA con riesgo indeterminado o alto de fibrosis, de acuerdo con resultados obtenidos por medio de scores no invasivos, en los que a continuación se realizaron estudios de imagen para evaluar fibrosis. Además, buscamos identificar las barreras que impiden el seguimiento de los algoritmos propuestos para la estadificación de fibrosis.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y variables

Realizamos un estudio multicéntrico transversal con pacientes con EHGNA utilizando la clínica virtual *Extension for Community Healthcare Outcomes* (ECHO)-EHGNA. Este modelo utiliza tecnología de videoconferencia como plataforma para proporcionar atención médica de especialidad por medio de capacitación y apoyo para profesionales de la salud, de forma que puedan ofrecer la mejor atención médica en sus comunidades locales⁹.

La clínica ECHO-EHGNA fue lanzada en febrero del 2018 y consiste en teleconferencias mensuales de 90 min dirigidas por un equipo multidisciplinario experto ubicado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Durante la teleconferencia, participantes de diferentes regiones de Argentina presentan casos de pacientes con EHGNA al panel multidisciplinario de expertos y demás participantes, quienes a continuación discuten el caso y ofrecen recomendaciones para la atención del paciente.

Todos los médicos participantes en la clínica ECHO-EHGNA fueron invitados a colaborar en el presente estudio.

Entre el 1 de junio y el 31 de julio del 2018, todos los pacientes consecutivos con EHGNA, mayores de 17 años, que recibieron atención médica de los médicos participantes en

la clínica ECHO-EHGNA fueron invitados a participar en el estudio. Los pacientes con diagnóstico evidente de cirrosis, en base a la combinación de signos clínicos, de laboratorio, endoscopia e imágenes, fueron excluidos del estudio. También se excluyó a pacientes con enfermedades hepáticas concomitantes, con VIH, o si cualquiera de los dos scores de fibrosis —el NAFLD¹⁰ o el FIB-4^{10,11}— no pudieron ser calculados con los datos disponibles. El EHGNA fue definido como evidencia de esteatosis hepática obtenida por medio de modalidades de imagenología o análisis histológicos, y la falta de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, tales como el consumo significativo de alcohol¹², el uso prolongado de medicamentos esteatogénicos o trastornos hereditarios monogénicos¹³. Los criterios de selección fueron verificados utilizando un formulario prediseñado en presencia de los pacientes.

El estudio consistió en una sola visita para cada paciente, en la cual se recolectaron los siguientes datos de historias médicas, estudios complementarios y entrevista:

- **Determinantes demográficos y sociales:** edad, sexo, tipo de seguro social (sistema público, privado, o sistema de asistencia social), nivel educativo (primario, secundario o post-secundario), estatus laboral (empleado vs desempleado) y lugar de residencia en área urbana o no urbana.
- **Comorbilidades:** dislipidemia (pacientes con cualquier tratamiento reductor de lípidos o que presentaran cualquiera de las siguientes situaciones: colesterol LDL > 160 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl o triglicéridos > 200 mg/dl), hipertensión arterial (pacientes con medicación antihipertensiva y/o que presentaban una presión sistólica o diastólica en examen > 140 o 90 mmHg, respectivamente), diabetes (pacientes con medicación oral antidiabética y/o insulina, o que presentaban hemoglobina glicada > 6.5 g/dl o al menos dos niveles de glucosa en ayuno > 126 mg/dl), e historia de enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular graves. El índice de masa corporal (IMC) fue categorizado de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: normal: 15.5-24.9; sobrepeso: 25-29.9; obesidad: 30-34.9; obesidad clase II: 35-39.9; obesidad clase III: 40¹⁴.
- **Scores no invasivos:** los scores para fibrosis FIB-4¹¹ y NAFLD¹⁰ fueron calculados en todos los pacientes. En cada score se aplicaron puntos de corte predeterminados para clasificar a los pacientes en diferentes categorías, de acuerdo con el riesgo de fibrosis. Para el score FIB-4 se determinó el riesgo indeterminado o alto de la siguiente manera: ≥ 1.3 para pacientes entre 36 y 64 años y ≥ 2 para pacientes mayores de 64 años¹⁵. Para el score NAFLD de fibrosis el riesgo indeterminado o alto fue determinado como ≥ 1.455 ¹⁵. El score FIB-4 no se calculó en pacientes menores de 36 años¹⁵. Esta decisión se basó en datos que desalientan su uso para descartar la fibrosis avanzada en esta población, ya que no logra identificar cuáles de estos pacientes deben someterse a más estudios de estadificación¹⁵⁻¹⁷.
- **Variable de desenlace:** para los propósitos del presente estudio, y de acuerdo con las recomendaciones, aceptamos el siguiente algoritmo de estadificación: los pacientes con al menos un score no invasivo que sugiriera riesgo

de fibrosis indeterminado o alto deberían haberse realizado estudios de imagenología, como elastografía, entre otros⁶, para estadificar la fibrosis. En consecuencia, la variable del desenlace fue construida utilizando el número de pacientes que tuvo resultado de riesgo de fibrosis indeterminado o alto en al menos un score no invasivo, como denominador, y el número de pacientes que se realizaron al menos un estudio de imagen (técnicas de imagenología \pm biopsia guiada por ultrasonido) para estadificar la fibrosis, como el numerador.

La edad y el sexo de los médicos participantes también fue recopilada, y ellos respondieron una encuesta para evaluar su percepción sobre las potenciales barreras para el acceso a estudios de imagen para estadificar la fibrosis en pacientes con EHGNA. La encuesta consistió en preguntas respecto a cuatro barreras potenciales, las cuales debían ser clasificadas de «más importante» a «menos importante» de acuerdo con su opinión: a) obstáculos relacionados con costo y seguro; b) falta de conocimiento sobre las consecuencias potenciales del EHGNA en pacientes y población en general; c) información insuficiente en la comunidad médica sobre la aplicación de algoritmos para estadificar pacientes con EHGNA, y d) la distancia del lugar de residencia del paciente al centro médico para realizar los estudios de estadificación de fibrosis más cercano.

El presente artículo fue estructurado de acuerdo con las guías de reporte de Refuerzo de Reporte de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE, por sus siglas en inglés).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas son presentadas como números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas como medianas y rango inter cuartil (IQR: percentil 25 y 75). Para comparar variables, se realizó la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para variables numéricas. Al evaluar una variable ordinal se aplicó la prueba de chi cuadrado con una función para tendencia. Las pruebas de dos colas y la significancia fueron aceptadas en $p < 0.05$. Utilizamos software STATA para los cálculos (StataCorp LLC, TX; versión 14.2).

Resultados

Un total de 24 médicos de 12 ciudades en Argentina participaron activamente en la clínica ECHO-EHGNA durante el periodo del estudio, de los cuales 14 aceptaron participar (fig. 1). En total, 238 pacientes con EHGNA fueron evaluados durante el periodo del estudio e incluidos en el análisis (fig. 2).

Las características y comorbilidades de los pacientes se detallan en la tabla 1. La mediana del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de EHGNA y la inclusión en el estudio fue de 12.2 (3.0-36.5) meses. Ciento veintiséis pacientes fueron hombres (53%) y la edad mediana de los pacientes fue de 56 años (47-63). Todos los pacientes tuvieron al menos un factor de riesgo para EHGNA. Se registró dislipidemia, obesidad y diabetes en 175 (73%), 134 (59%) y 73 (31%) pacientes,



Figura 1 Distribución de sitios argentinos que participaron en el estudio.

Los sitios de investigación fueron: 1: Esquina, 2: Santa Fe, 3: Mendoza, 4 y 5: Ciudad de Buenos Aires, 6: Coronel Suárez, 7: Mar del Plata, 8 y 9: Neuquén, 10: General Roca, 11: Bariloche, 12: Esquel, 13: Comodoro Rivadavia, 14: Ushuaia.

respectivamente. Respecto a las determinantes sociales, la mayoría de los pacientes vivían en áreas urbanas, estaban empleados, habían terminado al menos educación primaria y tenían seguro de asistencia médica.

Estadificación de fibrosis

La distribución de las categorías de los scores de fibrosis NAFLD y FIB-4 se presentan en la tabla 2. De los 238 pacientes incluidos en el estudio, 128 (54%) tuvieron al menos un resultado de score no invasivo que sugirió el riesgo indeterminado o alto de fibrosis, pero solo 72 (56%) tuvieron estudios de imagen para estadificación de fibrosis. Los estudios realizados más frecuentemente fueron elastografía de transición, radiación acústica de la fuerza del impulso (ARFI por sus siglas en inglés) o elastografía de *shear wave*, realizados en 30 (42%) pacientes, y elastografía por resonancia magnética, realizada en 14 (19%) pacientes. La biopsia hepática y la combinación de métodos (una o más técnicas de

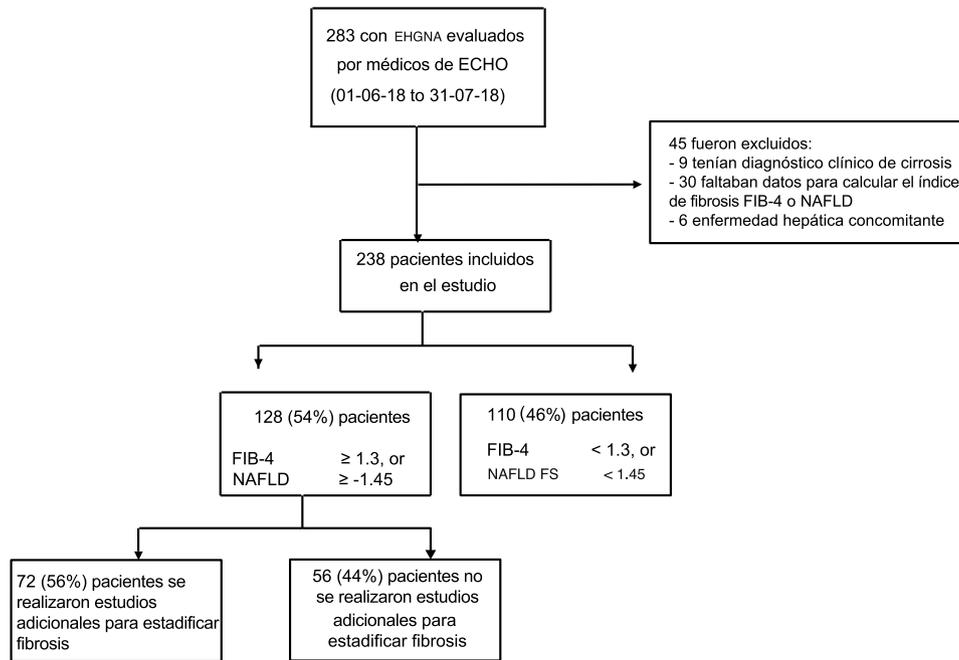


Figura 2 Descripción de la población de estudio en el periodo del 1 de junio al 31 de julio de 2018.

ECHO: *Extension for Community Healthcare Outcomes*; EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólico; NAFLD: siglas en inglés para EHGNA; NAFLD FS: score NAFLD de fibrosis (siglas en inglés).

imagen además de biopsia hepática) fueron realizadas para estadificar la fibrosis en 19 (26%) y 9 (13%) pacientes, respectivamente. Considerando los 44 pacientes en los que se realizaron estudios de imagen no invasivos para evaluar la fibrosis (elastografía de transición, ARFI acústica, elastografía de onda de corte, o imagen por resonancia magnética), el 32% presentaron un resultado que sugirió fibrosis F0 a F1, mientras que el 68% presentaron un resultado que sugirió fibrosis F2 a F4. De los 26 pacientes que se realizaron biopsia hepática (como abordaje único o en combinación con estudios de imagen no invasivos), el 78% presentaron un resultado METAVIR de F0 o F1, mientras que el 22% tuvieron resultados de F2 a F4.

Al evaluar los 128 pacientes con resultados en el score no invasivo que sugirieron riesgo de fibrosis indeterminado o alto, la única variable que presentó diferencias significativas entre los pacientes que se realizaron estudios de imagen para estadificar la fibrosis y aquellos que no lo realizaron fue el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de EHGNA (tabla 3). Este intervalo fue de 24.3 meses (12.2-48.7) en pacientes que tuvieron un estudio complementario para estadificar la fibrosis vs 3.0 meses (3.0-12.2) en pacientes que no lo tuvieron ($p < 0.001$).

Características de los médicos

Todos los médicos participantes eran hepatólogos, con una edad mediana de 45 años (37-59), y 9 (64%) eran mujeres. Respecto al acceso a las guías y recomendaciones actualizadas para la evaluación de EHGNA, 7 (50%) de los participantes declararon que habían asistido a congresos internacionales de hepatología o cursos de posgrado en el periodo entre 2016 y 2018.

Al evaluar su percepción de las barreras potenciales para el acceso a imágenes de estudio para estadificar la fibrosis, 7 (50%) dijeron que la barrera principal estaba relacionada con la cobertura del seguro médico y el costo del estudio, 4 (29%) mencionaron la falta de conocimiento sobre las consecuencias potenciales del EHGNA en pacientes y la población en general, y 3 (21%) declararon que era la distancia del lugar de residencia del paciente al centro más cercano donde se realizaran estudios para estadificar la fibrosis. Ninguno de los médicos participantes mencionó que la barrera principal fuera la falta de información sobre la aplicación de algoritmos para estadificar la fibrosis en pacientes con EHGNA dentro de la comunidad médica.

Discusión

Nuestro estudio presentó varios hallazgos interesantes. Primero, los resultados mostraron que más del 50% de los pacientes con EHGNA atendidos por hepatólogos tenían riesgo de fibrosis hepática alto o indeterminado, de acuerdo con la evaluación por medio de scores no invasivos. Segundo, los estudios de imagen solo fueron realizados en el 50% de los pacientes en quienes los algoritmos indicaron que requerían estudios adicionales para estadificar la fibrosis. Tercero, la principal barrera para estadificar la fibrosis, de acuerdo con la percepción de los hepatólogos, estaba relacionada con los costos del estudio y la cobertura del seguro médico.

Como se mencionó anteriormente, la EHGNA tiene proporciones epidémicas a nivel mundial, y esta tendencia parece crecer rápidamente, de forma concomitante con el incremento en la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad^{3,18,19}. Debido a que la morbilidad en pacientes con EHGNA está asociada con el desarrollo de fibrosis,

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos de la clínica ECHO-EHGNA del 1 de junio al 31 de julio de 2018 (n = 238)

Variable	Resultado (n = 238)
Sexo masculino, n (%)	126 (52.9)
Edad en años, mediana \pm RIQ	56.1 (47.2-63.1)
Índice de masa corporal ^a , mediana \pm RIQ	31.3 (28.3-35.1)
Categoría de índice de masa corporal ^a , n (%)	
Normal	19 (8.3)
Sobrepeso	75 (32.9)
Obesidad clase I	75 (32.9)
Obesidad clase II	41 (18.0)
Obesidad clase III	18 (7.9)
Diabetes, n (%)	73 (30.7)
Dislipidemia, n (%)	175 (73.5)
Hipertensión, n (%)	108 (45.4)
Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)	11 (4.6)
Residencia en zona urbana, n (%) ^b	226 (95.8)
Nivel educativo, n (%) ^c	
Primario	56 (24.8)
Secundario	87 (38.5)
Post-secundario o mayor	83 (36.7)
Empleado, n (%) ^d	139 (68.1)
Seguro médico, n (%) ^e	
Sistema público	18 (7.7)
Sistema de asistencia social	111 (47.4)
Seguro privado	105 (44.9)
Transaminasas elevadas ^f , n (%)	121 (50.8)

^a Disponible en 228 pacientes.

^b Disponible en 236 pacientes.

^c Disponible en 226 pacientes.

^d Disponible en 204 pacientes.

^e Disponible en 234 pacientes.

^f Definido como niveles superiores a los normales de ALT o AST.

Los datos categóricos están expresados como números absolutos y porcentajes. Los datos numéricos están expresados como mediana y rango intercuartil.

la detección de pacientes con alto riesgo para ese desenlace es crucial^{13,20}. Las recomendaciones recientes para la utilización de scores no invasivos como primera herramienta para la evaluación de la fibrosis en pacientes con EHGNA^{6,17} parece ser un abordaje razonablemente práctico: estos scores son económicos, ampliamente disponibles, y tienen un valor de predictivo negativo alto para descartar la fibrosis avanzada²¹. En un metaanálisis reciente se encontró que los scores para fibrosis NAFLD y FIB-4 eran los scores no invasivos con mayor precisión diagnóstica para la fibrosis avanzada, con un area under the curve de aproximadamente 0.84²².

Encontramos en nuestro estudio una alta proporción (54%) de pacientes con riesgo indeterminado o alto de fibrosis, de acuerdo con los scores no invasivos. Este hallazgo fue más alto de lo normalmente esperado debido a que nuestra cohorte estuvo compuesta predominantemente de pacientes latinos con sobrepeso mayores de 50 años, con una alta prevalencia de comorbilidades metabólicas y

transaminasas alteradas, lo cual muy probablemente refleja la necesidad real de evaluar más profundamente para fibrosis en esos pacientes. Además, todos los pacientes incluidos en el presente análisis fueron referidos con hepatólogos, lo cual refuerza el hecho de que dicha población podría presentar un mayor riesgo de fibrosis que pacientes que reciben atención primaria.

Es difícil comparar nuestros resultados con los de estudios publicados previamente, ya que la prevalencia de EHNA en una población dada varía considerablemente, al igual que los scores y puntos de corte utilizados en cada estudio. Por ejemplo, en un estudio poblacional realizado en el Reino Unido, los resultados del score FIB-4 estuvieron disponibles en el 40% de 176,114 pacientes con EHGNA, de los cuales hasta el 36% tenían riesgo de fibrosis indeterminado o alto^{22,23}. En otro estudio poblacional realizado en una comunidad hispánica en Texas, donde la prevalencia de EHGNA alcanzó el 52%, se observaron hallazgos consistentes en el 17-63% de toda la cohorte, con riesgo de fibrosis indeterminado o alto, utilizando diferentes scores no invasivos²⁴. De manera similar, cuando se evaluó a pacientes obesos para cirugía bariátrica o a pacientes con diabetes tipo 2 con esas herramientas, se observaron resultados de riesgo indeterminado o alto en el 60 y el 61% de la población de estudio, respectivamente^{25,26}.

Cuando se obtiene un riesgo de fibrosis indeterminado o alto con los scores no invasivos es necesario realizar una interpretación cuidadosa de los hallazgos, ya que la principal limitación de dichos estudios es su menor precisión para confirmar fibrosis avanzada²². Otras limitaciones son que las condiciones hepáticas y extrahepáticas concomitantes pueden influenciar los resultados, que su precisión es menor en pacientes jóvenes que en pacientes mayores, y que una alta proporción de pacientes son clasificados en una zona indeterminada. Por ende, la evaluación de fibrosis con estudios de imagen es obligatoria en pacientes con riesgo de fibrosis indeterminado o alto^{6,15,17}.

Durante los últimos años, diferentes expertos han propuesto varios algoritmos y guías de práctica para estadificar a pacientes con EHGNA: existe consenso en el reconocimiento de que la combinación de scores no invasivos y técnicas de imagen, tales como la elastografía (en sus diferentes modalidades), es útil para identificar a pacientes con mayor riesgo de fibrosis que podrían beneficiarse de una biopsia hepática^{6,13,17,27}. En un estudio de cohorte prospectivo grande reciente que utilizó un algoritmo de dos pasos (el score FIB-4 combinado con la prueba ELF, en caso de considerarla necesaria), se detectaron 5 veces más casos de fibrosis avanzada, lo cual resultó en un menor número de referencias a atención secundaria, en comparación con la atención estándar, lo cual ofrece nueva evidencia sustancial de los beneficios que un abordaje por pasos proporciona a pacientes y médicos²⁸.

Sin embargo, la forma en la que dichos algoritmos son incorporados en la práctica del mundo real no se conoce bien. La escasa información disponible solo se refiere a la utilización de abordajes de estadificación de fibrosis en el contexto del cuidado primario, pero se ha reportado poco si los hepatólogos siguen dichas estrategias^{28,29}. En nuestro estudio, solo el 56% de los pacientes que estaban en seguimiento por un hepatólogo y tenían indicación de avanzar con estudios de evaluación de la fibrosis, se realizaron estudios

Tabla 2 Distribución de los resultados de los scores no invasivos (riesgo de fibrosis), recopilados por medio de la clínica ECHO-EHGNA, del 1 de junio al 31 de julio de 2018

Riesgo de fibrosis	Score NAFLD de fibrosis (n = 145)	Score FIB-4 (n = 220)
Riesgo bajo	51 (35.2)	140 (63.6)
Riesgo indeterminado	61 (42.1)	55 (25.0)
Riesgo alto	33 (22.7)	25 (11.4)

Los datos se presentan como números absolutos y porcentajes. El score NAFLD de fibrosis pudo ser calculado en 145 pacientes y el score FIB-4 en 220 pacientes.

Tabla 3 Comparación de características de pacientes con riesgo indeterminado o alto de acuerdo con los scores, clasificados por la realización o la ausencia de ella de estudios adicionales para estadificar fibrosis, recopiladas por medio de la clínica ECHO-EHGNA, del 1 de junio al 31 de julio de 2018 (n = 128)

Variable	Se realizaron estudios para estadificar fibrosis		p
	No (n = 56)	Sí (n = 72)	
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	28 (50)	36 (50)	0.999
<i>Edad en años, mediana (IQR)</i>	57.5 (53.0-67.5)	57.0 (52.5-67.5)	0.986
<i>Índice de masa corporal^a, mediana (RIQ)</i>	34.1 (29.7-37.9)	32.8 (28.6-35.9)	0.405
<i>Diabetes, n (%)</i>	24 (42.9)	35 (48.6)	0.517
<i>Dislipidemia, n (%)</i>	39 (69.6)	54 (75.0)	0.500
<i>Hipertensión, n (%)</i>	31(55.4)	39 (54.2)	0.893
<i>Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)</i>	2 (3.6)	3 (4.2)	0.863
<i>Residencia en zona urbana, n (%)^b</i>	55 (98.2)	68 (94.4)	0.275
<i>Nivel educativo, n (%)^c</i>			
Primario	14 (25.4)	26 (38.8)	
Secundario	26 (47.3)	23 (34.3)	
Post-secundario o mayor	15 (27.3)	18 (29.9)	0.312
<i>Empleado, n (%)^d</i>	30 (62.5)	38 (60.3)	0.815
<i>Transaminasas elevadas, n (%)^e</i>	33 (58.9)	38 (52.8)	0.487
<i>Meses entre diagnóstico EHGNA e inclusión^f, mediana (RIQ)</i>	3.0 (3.0-12.2)	24.3 (12.2-48.7)	< 0.001

^a Disponible en 123 pacientes.

^b Disponible en 128 pacientes.

^c Disponible en 122 pacientes.

^d Disponible en 111 pacientes.

^e Definido como niveles superiores a los normales de ALT o AST.

^f Disponible en 125 pacientes.

Los datos categóricos están expresados como números absolutos y porcentajes. Los datos numéricos están expresados como mediana y rango intercuartil.

adicionales. Una explicación posible para la baja adherencia a los algoritmos recomendados es la falta de conocimiento de ellos, pero el acceso a la información por parte de los hepatólogos argentinos parece ser adecuada, dado que el 50% de los médicos reportaron que habían asistido a congresos internacionales de hepatología o cursado estudios de posgrado en los últimos dos años, en los cuales la evaluación para EHGNA fue un «tema en boga». También es un tema que se discute ampliamente en las guías actuales de práctica^{13,27,30,31}. Además, todos los médicos participantes declararon que estaban familiarizados con los algoritmos de estadificación de fibrosis propuestos y estaban motivados para tratar a pacientes con EHGNA, por estar involucrados en ECHO-EHGNA.

Las barreras percibidas para estadificar la fibrosis estuvieron relacionadas con el costo de los estudios de imagen, la falta de cobertura de seguridad médica y/o la distancia del lugar de residencia de los pacientes del sitio

más cercano para realizar la elastografía. Dichos obstáculos podrían explicar el alto porcentaje (26%) de pacientes que se realizaron biopsia hepática sin evaluación previa por medio de imagen no invasiva, dado que la biopsia es un procedimiento ampliamente disponible y que puede ser realizado en cualquier centro de hepatología en todo el país.

En nuestro estudio intentamos identificar características de pacientes que pudieran estar asociadas con el acceso a estudios de imagen para estadificar la fibrosis. A pesar de explorar diferentes variables clínicas y determinantes sociales, la única variable que fue diferente, entre pacientes que se realizaron estudios de imagen para estadificar la fibrosis y los pacientes que no se los realizaron, fue el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de EHGNA y la inclusión en el estudio. Los pacientes que tuvieron más visitas de seguimiento después del diagnóstico de EHGNA tuvieron mayor probabilidad de realizarse los estudios de imagen que los pacientes que tuvieron menor cantidad de

visitas de seguimiento. Parece ser que es necesaria una mayor interacción entre los pacientes y los médicos para tener acceso a pruebas adicionales, como la elastografía de transición, la cual es considerada una técnica de acceso inmediato en otras regiones⁶. Este hallazgo podría representar en Argentina un desafío necesario para el uso de los algoritmos de estadificación propuestos, ya que al menos dos meses de seguimiento con un especialista son necesarios para completar la valoración inicial de fibrosis.

Nuestro estudio tuvo varias fortalezas. Primero, a pesar de ser un estudio de corte transversal, los investigadores tenían capacitación en la obtención de datos y toda la información fue obtenida en una sola visita con la participación del paciente, lo cual generó datos consistentes y minimizó la falta de información. Segundo, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que trata el tema de la adherencia a algoritmos de diagnóstico en pacientes con EHGNA que están bajo el cuidado de un hepatólogo.

La limitación principal de nuestro estudio fue el hecho de que cuando fue diseñado no existía un algoritmo de dos pasos con amplia aceptación, lo cual resultó en diferentes grados de adherencia, dependiendo de la estrategia elegida. Sin embargo, creemos que dicha situación solo resalta la actual necesidad de estandarizar los algoritmos de diagnóstico para pacientes con EHGNA.

En conclusión, encontramos que un alto porcentaje de pacientes con EHGNA bajo el seguimiento de hepatólogos tenía un riesgo indeterminado o alto de fibrosis, evaluado por medio de scores no invasivos. Sin embargo, solo la mitad de dichos pacientes se realizaron pruebas de diagnóstico adicionales para estadificar la fibrosis. La principal barrera para la adherencia a los algoritmos actuales que identificamos pareció estar relacionada con la falta de acceso a otras herramientas no invasivas, como la elastografía, ya fuera por falta de cobertura de seguro médico o por la lejanía de un centro donde realizar dichos estudios. Es importante que las sociedades científicas y las entidades gubernamentales realicen esfuerzos para resolver esas barreras y poder evaluar adecuadamente a los pacientes con riesgo de fibrosis, utilizando estos algoritmos costo-efectivos. Al igual que con otras enfermedades hepáticas prevalentes, es probable que la mejor forma de superar el actual problema sea por medio de la educación y la implementación de guías multidisciplinarias que sustenten la necesidad y las ventajas de una estadificación adecuada de la fibrosis en pacientes con EHGNA.

Consideraciones éticas

El Comité Institucional de Investigación aprobó el estudio (protocolo número 3559). Todos los procedimientos realizados se realizaron de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de experimentación humana (institucional y nacional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisión de 2008. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado oral y todos los pacientes incluidos en el análisis eran mayores de 17 años. Los pacientes del estudio no pueden ser identificados por medio de los datos en el artículo.

Financiación

No se recibió financiación específica del sector público, el sector privado u organizaciones sin fines de lucro con relación a este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Fundación Icalma por su apoyo metodológico para la presente investigación, al igual que al Proyecto ECHO y al Departamento de Informática de la Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires por posibilitar la actividad de ECHO-EHGNA.

Bibliografía

- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review. *JAMA*. 2015;313:2263–73, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.5370>.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69:2672–82, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30251>.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease — an evolving view. *Clin Liver Dis*. 2018;22:11–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.003>.
- Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264–81.e4, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>.
- Zhou J-H, Cai J-J, She Z-G, et al. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25:1307–26, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>.
- Chew SY, Koh MS, Loo CM, et al. Making clinical practice guidelines pragmatic: How big data and real world evidence can close the gap. *Ann Acad Med Singapore*. 2018;47:523–7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636269>.
- Marciano S, Haddad L, Plazzotta F, et al. Implementation of the ECHO telementoring model for the treatment of patients with hepatitis C. *J Med Virol*. 2017;89:660–4, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24668>.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317–25, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21178>.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL

- 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328–57, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.
 14. Ulijaszek SJ. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Pp. 252. (World Health Organization, Geneva, 2000.) SFr 56.00, ISBN 92-4-120894-5, paperback. *J Biosoc Sci.* 2003;35:624–5, <http://dx.doi.org/10.1017/s0021932003245508>.
 15. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:740–51, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.453>.
 16. Jackson JA, Konomi JV, Mendoza MV, et al. Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:172–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13689>.
 17. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatology.* 2018;68:305–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>.
 18. Sljivic S, Gusenoff JA. The obesity epidemic and bariatric trends. *Clin Plast Surg.* 2019;46:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2018.08.001>.
 19. Ruilope LM, Nunes AC, Nadruz W, et al. Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35:70–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2017.12.004>.
 20. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65:1557–65, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29085>.
 21. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology.* 2018;68:349–60, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29721>.
 22. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66:1486–501, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29302>.
 23. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2018;16:130, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1103-x>.
 24. Pan J-J, Fisher-Hoch SP, Chen Ch, et al. Burden of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in a Texas Hispanic community cohort. *World J Hepatology.* 2015;7:1586–94, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i11.1586>.
 25. Simo KA, McKillop IH, McMillan MT, et al. Does a calculated «NAFLD Fibrosis Score» reliably negate the need for liver biopsy in patients undergoing bariatric surgery? *Obes Surg.* 2014;24:15–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-013-1044-6>.
 26. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM.* 2014;107:33–41, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct198>.
 27. 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. *Obes Facts.* 2016;9:65–90, <http://dx.doi.org/10.1159/000443344>.
 28. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2019;71:371–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.033>.
 29. Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: Real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:4–12, <http://dx.doi.org/10.1177/1756283x15611581>.
 30. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:328–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>.
 31. Shah S, Dhama-Shah H, Kamble S, et al. FIB-4 cut-off of 1.3 may be inappropriate in a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2020;73:216–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.025>.