

Factores analíticos, antropométricos y dietéticos asociados al desarrollo de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico

Sara Gómez de la Cuesta¹, Rocío Aller de la Fuente¹, Carla Tafur Sánchez¹, Olatz Izaola², Concepción García Sánchez¹, Natalia Mora¹, José Manuel González Hernández¹ y Daniel de Luis Román²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ²Centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina de Valladolid. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Recibido: 16/06/2017 · **Aceptado:** 22/10/2017

Correspondencia: Sara Gómez de la Cuesta. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Av. Ramón y Cajal, 3. 47003 Valladolid, Spain. **e-mail:** saragomezdelacuesta@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) mantenida en el tiempo puede conducir a estadios avanzados de enfermedad hepática y al desarrollo de hepatocarcinoma.

Objetivos: evaluar los factores analíticos, antropométricos y dietéticos asociados a la presencia de fibrosis hepática, evento que más influye en supervivencia y evolución.

Métodos: fueron estudiados setenta y seis pacientes diagnosticados de enfermedad por hígado graso no alcohólica mediante biopsia. Las biopsias fueron clasificadas según el NAS-score (Kleiner). Se obtuvieron parámetros analíticos, antropométricos y dietéticos y se calculó el índice no invasivo NAFLD Fibrosis Score (NFLD-FS). Se determinaron los niveles séricos de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa.

Resultados: cincuenta y seis pacientes eran hombres (73,7%), con una edad media de 44,5 ± 11,3 años (19-68). Pacientes con fibrosis en biopsia: 39 (51,3%) (F1-F2: 84,6%; F3-4: 15,4%). Univariante: 17 mujeres (85%) presentaban fibrosis, frente a 22 hombres (39%) (p = 0,000). Los pacientes con fibrosis avanzada tenían mayor edad, menor recuento de plaquetas, menor albúmina sérica, mayor resistencia a la insulina (*homeostatic model assessment insulin resistance*, HOMA-IR), menor ingesta de lípidos, mayor nivel de leptina sérica y valores más altos de NAFLD-FS. Este índice presenta para detectar fibrosis avanzada un valor predictivo negativo del 98% y un valor predictivo positivo del 60%. Variables asociadas de forma independiente a la presencia de fibrosis (regresión logística): sexo masculino (factor protector) (0,09, IC 95%, 0,01-0,7; p < 0,05) y HOMA-IR (1,7, IC 95% 1,03-2,79; p < 0,05).

Conclusiones: el sexo y el HOMA-IR son los únicos factores independientes que se asociaron a la presencia de fibrosis hepática en biopsia. El NAFLD-FS es un buen marcador no invasivo para descartar la presencia de fibrosis avanzada.

Palabras clave: EHGNA. EHNA. Fibrosis. Resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) representa un complejo espectro de enfermedades que suelen clasificarse en hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis simple, y en la llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La primera se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de inflamación significativa ni de fibrosis, mientras que, en la segunda, la esteatosis se asocia con inflamación y en ocasiones también con fibrosis (1,2).

La EHNA, mantenida en el tiempo, puede conducir a cirrosis en aproximadamente un 20% de los casos, y puede contribuir al desarrollo de carcinoma hepatocelular con una incidencia de en torno a un 2,6% en algunas series recientes (3).

La EHGNA es el trastorno hepático más común en los países industrializados de la zona oeste del mundo (4). La prevalencia de la EHGNA en la población general se encuentra en torno al 20% (6.3%-33%) (5).

Los principales factores de riesgo de la EHGNA son el síndrome metabólico (SM) y la obesidad.

Se ha propuesto que la EHGNA es la expresión hepática del SM, siendo la RI el mecanismo fisiopatológico común a los dos. Además, se ha observado que la gravedad de la resistencia a la insulina (RI) se correlaciona con la histología hepática en sujetos con EHGNA (6-8). En cuanto a la patogénesis, la teoría más ampliamente aceptada es la que implica a la RI como principal mecanismo que conduce a

Gómez de la Cuesta S, Aller de la Fuente R, Tafur Sánchez C, Izaola O, García Sánchez C, Mora N, González Hernández JM, de Luis Román D. Factores analíticos, antropométricos y dietéticos asociados al desarrollo de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(5):292-298.

DOI: 10.17235/reed.2018.5118/2017

la esteatosis hepática y, quizá también, a la esteatohepatitis. Además, existen otros múltiples impactos que pueden contribuir al estrés oxidativo.

Es primordial identificar a los pacientes que desarrollan grados iniciales de fibrosis, así como factores asociados a la misma, con el objetivo de establecer estrategias de prevención antes de que avancen a estadios más severos de la enfermedad (fibrosis avanzada o cirrosis), determinando la supervivencia y comorbilidad de estos pacientes.

Por ello, nos planteamos realizar un estudio que evalúe tanto los factores analíticos como antropométricos o ligados a la ingesta dietética que nos permitan identificar a estos pacientes.

Dado que en la actualidad el *gold standard* para el diagnóstico de la EHGNA sigue siendo la biopsia hepática, que es un método invasivo y no exento de riesgos (9), nos planteamos además valorar la precisión diagnóstica de un índice no invasivo (NAFLD-FS) en nuestra muestra de pacientes con EHGNA del área Este de Valladolid, con el objeto de poder identificar de forma no invasiva y sencilla, con parámetros empleados en la práctica médica habitual, a los pacientes con fibrosis ahorrando los costes y morbilidad asociados a la biopsia hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Incluimos en nuestro estudio a 76 pacientes de entre 19 y 68 años que acuden a la consulta de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, derivados a la misma por presentar elevación de transaminasas no filiada y/o con un diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática y con *biopsia* hepática diagnóstica de EHGNA. Los criterios de exclusión fueron: obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] > 40 kg/m²) sometidos a cirugía bariátrica; más de dos bebidas alcohólicas al día (> 20 g alcohol/día mujeres; > 30 g hombres); positividad al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; positividad al anticuerpo de la hepatitis C; saturación elevada de transferrina (> 45% en varones y > 40% en mujeres) y ferritina > 1,000 ng/ml; pacientes con diabetes mellitus en tratamiento farmacológico (diagnóstico: glucemia basal en ayunas > 126 mg/dl, glucemia al azar > 200 mg/dl o test de sobrecarga oral de glucosa con determinación a las dos horas > a 200 mg/dl); positividad de autoanticuerpos; déficit de alfa1 anti-tripsina; déficit de ceruloplasmina; y enfermedad tiroidea no controlada.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente incluido en el estudio de acuerdo con los principios éticos vigentes. El protocolo del estudio cumple las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (Revisión de 1983).

Variables

Variables analíticas

Se realizó un estudio de los siguientes parámetros bioquímicos en todos los pacientes: glucosa, albúmina y plaque-

tas; perfil lipídico: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos; perfil hepático: bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina; ferritina; hormonas: insulina y hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Se extrajo una muestra de sangre de cada uno de los sujetos de estudio en ayunas y condiciones basales, y se realizaron las determinaciones en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario en los analizadores Hitachi 917 (Roche Diagnostics®, Suiza) (parámetros bioquímicos) e Immage® (Beckman Coulter Inc., Estados Unidos) (proteínas séricas). Los parámetros glucemia, colesterol, triglicéridos y HDL-colesterol se analizaron con un Autoanalizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics®). El LDL-colesterol se analizó con la fórmula de Friedewald y la insulina, con el Architect i2000 (Abbott Laboratorios®). Las adipocitoquinas se determinaron mediante ELISA (TNF- α , adiponectina, IL-6: R&D systems, Inc., Mineapolis, USA; leptina: DSL®; resistina: Biovender®).

Variables antropométricas

Se obtuvieron el sexo y la edad de cada paciente, así como la talla (centímetros; medición con estadiómetro), el peso (kilogramos; medición con báscula manual), el IMC (kilogramos/metro²; fórmula peso/talla²), el pliegue tricípital (milímetros; medición con plicómetro tipo Langer), la circunferencia del brazo y el índice cintura/cadera (ambos en centímetros; medición con cinta métrica).

Ingesta dietética

Todos los sujetos respondieron a una encuesta nutricional de recuerdo de las últimas 48 horas para valorar la ingesta de calorías, macronutrientes, minerales y vitaminas. A dicha encuesta se le incorporaron escalas de alimentos y modelos para mejorar los resultados de la misma (10). Los registros fueron revisados por una dietista del Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica (www.ienva.org) y analizados por un sistema informático de tratamiento de datos (Dietsource®). La ingesta total de calorías fue empleada como indicador de la ingesta nutritiva. Ningún sujeto tomaba suplementos dietéticos o realizaba algún tipo de dieta en el momento del estudio o en los seis meses previos del mismo.

Se midió la ingesta nutricional en valores absolutos (en kilocalorías, gramos, miligramos o microgramos) y también en porcentajes de las ingestas dietéticas de referencia, valorando el porcentaje de sujetos que cumplían dichas recomendaciones para cada uno de los nutrientes (11).

Biopsia hepática

Se realizó biopsia hepática percutánea al total de los pacientes, previo consentimiento informado y preparación según las guías (12). Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo. Fueron procesadas de manera rutinaria, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson.

Se empleó el NAS-score de Kleiner (13), un sistema de puntuación semicuantitativa de hígado graso no alcohólico. Se define como la suma ponderada de las puntuaciones de: esteatosis (< 5% = 0; 5-33% = 1; > 33 al 66% = 2; > 66% = 3), inflamación lobular (sin focos = 0; < 2 focos de 200 por campo = 1; de 2 a 4 focos de 200 por campo = 2; > 4 focos de 200 por campo = 3), balonización o degeneración hidrópica (ninguna célula = 0; pocas células balonizadas = 1; muchas células/balonización prominente = 2). La fibrosis no se incluye en el NAS. La puntuación máxima es de 8. El *score* definitivo de EHNA se definió como una puntuación NAS \geq 5.

Dado que la fibrosis es la lesión que más condiciona el pronóstico, también se ha establecido una gradación en cuatro estadios de fibrosis: 1, pericelular; 2, portal; 3, con puentes; y 4, cirrosis.

En nuestro trabajo, para el análisis estadístico dividimos la fibrosis en ausencia de fibrosis (F0), fibrosis leve (F1-2) y fibrosis significativa (F3-4), teniendo en cuenta que el índice no invasivo NAFLD-FS, cuya precisión diagnóstica queremos analizar, discrimina la presencia de fibrosis avanzada (F3-4) frente a fibrosis no avanzada (F1-2) (14).

Diagnóstico no invasivo de fibrosis: NAFLD-FS

El NAFLD-FS se ha creado usando seis variables que son las siguientes, con la correspondiente fórmula (14): NAFLD fibrosis score = $-1.675 \pm 0,037 \times \text{edad (años)} \pm 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) \pm 1,13 \times \text{glucosa elevada en ayunas/diabetes (sí = 1, no = 0)} \pm 0,99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0,013 \times \text{plaquetas} \times 10^9/\text{l} - 0,66 \times \text{albúmina (g/dl)}$.

Si el sujeto tiene un NAFLD-FS menor de -1,45, el médico interpretará que ese paciente tiene baja probabilidad de presentar fibrosis avanzada. Si el sujeto tiene un NAFLD-FS mayor de 0,675, el médico puede afirmar que ese paciente presenta una fibrosis significativa con alta probabilidad. Si el sujeto tiene un NAFLD-FS entre -1,45 y 0,675, el índice no ofrece información certera sobre el grado de probabilidad (intermedia o alta) de fibrosis hepática avanzada.

En nuestro estudio utilizamos este marcador de fibrosis no invasiva y lo comparamos con el grado de fibrosis obtenida en la biopsia hepática (análisis univariante), particularmente dividiendo los pacientes en dos grupos: F0-2 y F3-4, ya que el NAFLD-FS discrimina con precisión la presencia de fibrosis avanzada. Calculamos también los valores predictivos positivo y negativo para medir la precisión diagnóstica del índice.

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Para valorar los posibles factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes a estudiar, se utilizaron los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF). Estos criterios incluyen los siguientes factores (15): obesidad central (perímetro de cintura: 94 cm en hombres, 80 cm en mujeres), tensión arterial (TAS \geq 130 mmHg; TAD \geq 85 mmHg), glucemia basal \geq 100 mg/dl, trigliceridemia \geq 150 mg/dl, niveles séricos de HDL-colesterol (< 40 mg/dl en hombres; < 50 mg/dl en mujeres).

Por otro lado, se emplearon los criterios de la IDF, igualmente, para definir el SM, los cuales comprenden la presencia en un mismo individuo de obesidad central más, al menos, dos factores cualesquiera de los cuatro siguientes (15): hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, niveles séricos bajos de HDL-colesterol.

Por último, incluimos el hábito tabáquico como factor de riesgo cardiovascular.

Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Las variables continuas se describieron como media \pm DE en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con corrección de Yates y test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los test estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student o U de Mann-Whitney en caso de dos categorías; ANOVA con prueba post-hoc de Bonferroni o H de Kruskal-Wallis para comparaciones de más de dos categorías). El nivel de significación fue fijado convencionalmente en una $p \leq 0,05$. Finalmente, se realizó un análisis con el modelo de regresión logística con la fibrosis hepática como variable dependiente.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 76 pacientes, 56 hombres (73,7%) y 20 mujeres (26,3%). La edad media fue de $44,5 \pm 11,3$ años (rango 19-68). La media del IMC fue de $30,4 \pm 5,1$ (rango 22,1-47,6). Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fueron 14 (18%), de los cuales nueve eran mujeres (64%). Del total de pacientes, 23 (30,2%) mostraban EHNA (NAS-Score \geq 5) y 39 (51,3%) presentaban fibrosis en la muestra de biopsia. Del total de mujeres, 17 (85%) presentaban fibrosis en la biopsia, frente a 22 hombres (39%) ($p = 0,000$). Según la graduación de la fibrosis, 33 pacientes (84,6%) tenían fibrosis leve (F1-F2) y seis pacientes (15,4%), fibrosis avanzada (F3-4). Del total de pacientes con fibrosis avanzada (F3-4), cuatro eran mujeres (66,6%) ($p = 0,001$). Del total de pacientes con fibrosis leve (F1-F2), 20 eran hombres (60%) y 13, mujeres (40%). Podemos observar las características generales en la tabla 1.

Análisis univariante

En cuanto a los parámetros que se relacionan significativamente con la presencia y grado de fibrosis en la biopsia hepática (Tabla 2), observamos que los pacientes con *fibrosis leve* respecto a los pacientes sin fibrosis presentan unos

Tabla 1. Características clínicas de los 76 pacientes

Características (n = 76)	Media	DE
Edad (a)	44,51	11,36
Índice masa corporal (kg/m ²)	30,45	5,14
TAS (mmHg)	133,33	18,74
TAD (mmHg)	79,25	18,40
HOMA IR	4,33	3,01
Albúmina (g/dl)	4,31	0,44
Plaquetas (x 10 ³ /μl)	284,53	63,66
Triglicéridos (mg/dl)	141,10	83,36
Colesterol total (mg/dl)	208,06	50,68
LDL (mg/dl)	127,67	43,20
HDL (mg/dl)	53,09	21,67
Glucosa (mg/dl)	110,57	33,04
Insulina (μU/ml)	15,45	9,84
Bilirrubina (mg/dl)	0,72	0,35
AST (UI/l)	46,61	25,53
ALT (UI/l)	82,31	47,14
GGT (UI/l)	92,21	70,42
FA (UI/l)	85,09	32,72
Hierro (μg/dl)	108,96	35,52
Ferritina (ng/ml)	214,72	178,62

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina.

niveles de albúmina sérica menores, un índice HOMA-IR mayor, un IMC superior, unos niveles de leptina sérica más elevados, así como valores más altos del NAFLD Fibrosis Score. Como se expresa en la tabla 2, los pacientes con *fibrosis avanzada*, comparado con los pacientes sin fibrosis, tienen mayor edad, un recuento de plaquetas menor y unos niveles de albúmina sérica menores, mayor resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR, menor porcentaje de lípidos en la dieta ingerida, niveles de leptina sérica más elevados y valores más altos del NAFLD Fibrosis Score.

Es posible que el escaso número de pacientes con fibrosis avanzada (seis pacientes) pueda influir en que no aparezcan diferencias significativas entre los distintos grados de fibrosis para algunas de las variables estudiadas.

En nuestro trabajo, observamos que el NAFLD-FS discrimina con precisión a los pacientes con ausencia de fibrosis avanzada (F3-4) cuando este *score* es menor de -1,45. Mediante la aplicación del punto de corte menor (-1,45), la presencia de fibrosis avanzada en nuestros pacientes puede ser excluida con bastante precisión, con un valor predictivo negativo del 98%. Mediante la aplicación del punto de corte mayor (0,676), la presencia de fibrosis avanzada puede ser diagnosticada con un valor predictivo positivo del 60%.

Tabla 2. Diferencias de los distintos parámetros en función de los grados de fibrosis en la biopsia hepática

Parámetros	Grado de fibrosis		
	F0 n = 37	F1-F2 n = 33	F3-F4 n = 6
Edad (a)	40,9 ± 10,2	46,6 ± 11,6	55,1 ± 7,9 [†]
Albúmina (g/dl)	4,5 ± 0,4 [*]	4,2 ± 0,3 [†]	3,7 ± 0,2 [†]
Plaquetas(x 10 ³ /μl)	302 ± 55	289,7 ± 45,1 [†]	166 ± 59 [†]
TG (mg/dl)	137 ± 71	152,3 ± 101,1	128 ± 54
TAS (mmHg)	128 ± 18	137,4 ± 18	141 ± 9
TAD (mmHg)	77 ± 18	80,5 ± 18	85 ± 18
HOMA-IR	3,2 ± 1,5 [*]	5,2 ± 3,6	6,7 ± 3,8 [†]
BT (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,1
AST (UI/l)	42,3 ± 21,7	48 ± 26,8	68,5 ± 34
ALT (UI/l)	74,1 ± 34,6	85,3 ± 53,9	124 ± 63
GGT (UI/l)	99,5 ± 67	91,4 ± 79,3	56,5 ± 34
FA (UI/l)	79,6 ± 28	86,8 ± 31,7	98,5 ± 58
Colesterol total (mg/dl)	218,9 ± 50	204,4 ± 51,2	175 ± 37,9
LDL (mg/dl)	130,6 ± 43	131 ± 43,8	105,6 ± 43
HDL (mg/dl)	52,8 ± 15	53,6 ± 29,1	50,2 ± 5,2
Ferritina (ng/ml)	188,4 ± 117	236,9 ± 229	264,3 ± 206
IMC (kg/m ²)	28,7 ± 3,2 [*]	32 ± 5,7	32,4 ± 7,7
Circunferencia cadera	0,94 ± 0,1		0,93 ± 0,1
Ingesta dietética			
Calorías dieta (kcal)	2.321 ± 779	2.033,4 ± 573	1.590 ± 419
% proteínas	17,5 ± 3,5	19,6 ± 4,2	19,8 ± 3,5
% hidratos de carbono	44 ± 7,1	42,4 ± 8,5	51,3 ± 6,7
% lípidos	38,2 ± 7,2	38,2 ± 6,7 [†]	28,6 ± 7,3 [†]
EPA (g)	0,07 ± 0,1 [*]	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,2
DHA (g)	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3
Adipocitoquinas			
TNF (ng/ml)	6,1 ± 3,9	7,2 ± 4	5 ± 3,4
Leptina (ng/ml)	18,3 ± 14,6 [*]	37,1 ± 25,8 [†]	74,3 ± 65 [†]
IL-6 (ng/ml)	3,6 ± 7,1	4,6 ± 9,8	1,5 ± 2
Adiponectina (microg/ml)	21,4 ± 19	22 ± 29,6	26,2 ± 14
Resistina (ng/ml)	3,2 ± 1,9	3,6 ± 2	2,9 ± 0,2
Visfatina (ng/ml)	13,2 ± 7	13 ± 4,1	17 ± 11,5
NAFLD-FS	-3,20 ± 1,05 [*]	-2,21 ± 1,38 [†]	0,09 ± 1,56 [†]

*p < 0,05 entre F0-F1/2 ; †p < 0,05 entre F1/2-F3/4; ‡p < 0,05 entre F0-F3/4. TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; NAFLD-FS: *non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*.

Análisis multivariante (regresión logística)

Realizamos posteriormente un análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo, manteniendo la variable dependiente dicotómica fibrosis hepática e introducimos las variables independientes siguientes: glucosa, índice cintura/cadera, índice de masa corporal, niveles de AST y ALT, HOMA, leptina, TNF-alfa y adiponectina. Las variables que mostraron asociación independiente significativa con la presencia de fibrosis en la biopsia hepática fueron el sexo y el HOMA-IR (Tabla 3).

El sexo masculino se mostró como factor protector, con una reducción del riesgo de presentar fibrosis hepática del 91% (IC 95%, 0,01-0,7; $p < 0,05$). El riesgo de presentar fibrosis es 1,7 veces mayor por cada unidad que se incrementa el HOMA (IC 95%, 1,03-2,79; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, hemos observado como principal hallazgo que la presencia de fibrosis avanzada (biopsia hepática), con respecto a grados más leves de fibrosis, se asocia de forma significativa (análisis univariante) con mayor edad, un recuento de plaquetas y niveles de albúmina más bajos, así como con valores de HOMA más elevados. En otros trabajos como el de Hashiba y cols. y Singh y cols., estos dos parámetros (albúmina y plaquetas) no se relacionan significativamente con la presencia de fibrosis avanzada (F3-F4) probablemente porque, dentro del grupo de los pacientes con este grado de fibrosis, los nuestros presentan en la biopsia hepática una fibrosis más avanzada (en estos dos trabajos no hay pacientes con F4) (16,17). Por otra parte, la AST, ALT y GGT en sangre no están relacionadas de forma significativa con la presencia de fibrosis en la biopsia hepática. A este respecto, es importante señalar que pacientes con transaminasas normales y esteatosis hepática en ecografía también pueden tener EHNA y fibrosis hepática (18,19). Recientes trabajos concluyen que no hay un nivel de ALT óptimo para predecir EHNA y fibrosis avanzada (20,21).

En cuanto a la asociación independiente de los valores de HOMA-IR con la presencia de fibrosis en la biopsia hepática, numerosas series de pacientes muestran la asociación de la RI con la presencia de fibrosis hepática sobre hígado graso no alcohólico (17,22-24). En nuestros pacientes, el HOMA-IR esta significativamente más elevado en aquellos con fibrosis avanzada (F3-4) frente a los que no tienen fibrosis en la biopsia hepática ($6,7 \pm 3,8$ unidades vs. $3,2 \pm 1,5$ unidades), y también en aquellos con fibrosis leve (F1-2) frente a aquellos sin fibrosis ($5,2 \pm 3,6$ unidades vs. $3,2 \pm 1,5$ unidades).

Tabla 3. Modelo de regresión logística: factores de riesgo asociados a la fibrosis hepática

	E.T.	Sig.	Exp (B) OR	IC 95% para Exp (B)	
				Inferior	Superior
Sexo	1,072	0,024	0,09	0,011	0,733
HOMA-IR	0,254	0,037	1,7	1,032	2,799

En el trabajo de Angulo y cols. (25), con 69 pacientes que presentaban fibrosis leve (F1-2) y 19 pacientes con fibrosis avanzada (F3-4), el HOMA-IR se asocia de forma significativa con la presencia de F3-F4 en la biopsia hepática. De igual forma, en el grupo de Hashiba y cols., el HOMA-IR se incrementó progresivamente en concordancia con la progresión de la fibrosis en la biopsia hepática (17).

Lemoine y cols., en cambio, no hallan relación entre el HOMA-IR y la fibrosis, y refieren que esa falta de asociación puede ser explicada por el bajo porcentaje de pacientes en su estudio con fibrosis avanzada en la biopsia hepática (26). Este hecho también podría ser aplicable a otro trabajo más reciente del grupo de Franczani y cols. (22).

En cuanto a los parámetros antropométricos, el IMC se asocia significativamente a la presencia de fibrosis leve, pero no avanzada ($32 \pm 5,7$ vs. $28,7 \pm 3,2$) (F1-2 vs. F0). Angulo y cols. encuentran esta asociación significativa entre el IMC y la presencia de fibrosis avanzada (F3 en su estudio) (25). Y de igual forma, Hashiba y cols. (17), así como en el trabajo de Lemoine y cols. (26). Al mismo tiempo, es importante mencionar que los pacientes con obesidad mórbida son el paradigma de la relación incierta entre la obesidad visceral y el daño hepático en pacientes con EHNA. Por ejemplo, en el reciente trabajo de Younossi y cols., el IMC se relaciona significativamente con la presencia de fibrosis hepática, pero no con la severidad de la misma en la muestra de biopsia (27). Es igualmente relevante resaltar la influencia de la cantidad de grasa corporal y de su distribución, como se observa en el estudio de Singh y cols. (16).

En relación con las adipocitoquinas, en nuestro trabajo los niveles de leptina en suero son significativamente mayores en los pacientes con fibrosis avanzada que en los que no presentan fibrosis ($74,3 \pm 65$ vs. $18,3 \pm 14,6$) (F3-4 vs. F0), y también significativamente mayores que en los que presentan fibrosis leve ($74,3 \pm 65$ vs. $37,1 \pm 25,8$) (F3-4 vs. F1-2).

En el análisis univariante, esta asociación también se observa en el trabajo de Angulo y cols. (25), pero no en análisis multivariante, igual que ocurre en nuestro trabajo. Lemoine y cols. no encuentran relación significativa entre la leptina y la presencia de fibrosis moderada severa (26); sin embargo, en un reciente trabajo publicado por nuestro grupo, los niveles séricos de leptina y el IMC son los únicos factores independientes asociados con fibrosis avanzada (F2-3-4 vs. F0-1) (2).

Las razones de que en nuestro estudio la leptina no se asocia a la fibrosis hepática como variable independiente podemos encontrarlas en el trabajo de Angulo y cols.: la correlación de la concentración plasmática de leptina con la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes con EHNA es un reflejo de la asociación entre la gravedad de la fibrosis y las variables que determinan la producción de leptina, tales como edad, sexo, índice de masa corporal y la hiperinsulinemia. La asociación significativa de los niveles de leptina y la fibrosis hepática en el análisis univariante se convierte en no significativa en el multivariado cuando los niveles de leptina son ajustados por los factores de confusión conocidos que influyen en las concentraciones de leptina plasmática (obesidad, sexo) (25).

En relación con la ingesta dietética, se observa en nuestro estudio que el porcentaje de lípidos ingeridos, según la

encuesta nutricional realizada, es significativamente menor en los pacientes con fibrosis avanzada que en los que no presentan fibrosis en la biopsia hepática ($28,6 \pm 7,3$ vs. $38,2 \pm 7,2$; F3-4 vs. F0). Esta aparente contradicción puede explicarse por la intervención del médico y la conciencia de enfermedad del paciente en el momento de realizar la encuesta dietética, a pesar de no haber recibido prescripción dietética aún (28).

En el análisis multivariante (regresión logística), el sexo y la resistencia a la insulina (RI) son los únicos factores independientes en nuestro estudio (Tabla 3) asociados a la fibrosis hepática en la biopsia. El sexo masculino resultó ser un factor protector. Varios estudios apoyan que el sexo femenino es un factor de riesgo de progresión de la EHGNA debido a que la presentación de la enfermedad en las mujeres tiene lugar en fases más avanzadas de la enfermedad (16,29-32). Tal es el caso de nuestro estudio, en el que las mujeres presentan en mayor porcentaje EHGNA y fibrosis en la biopsia hepática, de forma significativa.

En cuanto al HOMA-IR, también se muestra como variable independiente asociada a la presencia de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA en estudios previos (19,33) y más recientes, como el de Ercin y cols., en el que el HOMA-IR es la única variable independiente que se asocia con la presencia de fibrosis hepática en biopsia en un grupo de 215 pacientes con EHGNA (34).

Todo lo anterior pone de manifiesto que la RI es el factor patogénico fundamental de la EHGNA y que la mayoría de las variables que se asocian en el análisis univariante son variables subrogadas a la RI (por ejemplo, la leptina).

Aunque la biopsia hepática sigue siendo el método de elección para diagnosticar la EHGNA, no está exenta de limitaciones, como son el error de muestreo, el tamaño de la biopsia, la variabilidad en la interpretación por parte del patólogo, el coste y, aunque baja, la morbilidad inherente a todo procedimiento invasivo (9). Por todo ello, cada vez se tiende a utilizar más índices no invasivos, como el NAFLD-FS, siendo este índice el más estudiado para distinguir fibrosis avanzada de fibrosis leve (16).

En nuestro trabajo, observamos que el NAFLD-FS discrimina con precisión a los pacientes con ausencia de fibrosis avanzada (F3-4), con un valor predictivo negativo del 98% (y un valor predictivo positivo del 60%). De acuerdo con estos hallazgos, Mc Pherson y cols., en su reciente estudio con 448 pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática (y 108 de ellos con al menos dos biopsias seriadas), comunican una relación significativa entre la variación progresiva del NAFLD-FS y los cambios en el grado de fibrosis hepática evaluados mediante biopsia hepática, mostrando el NAFLD-FS una elevada precisión en la identificación de pacientes con fibrosis avanzada en la biopsia hepática realizada durante su seguimiento (35).

La principal limitación del presente trabajo es que se trata de un estudio de corte o transversal, por lo que no es posible establecer relaciones de causalidad entre las diferentes variables analizadas con la presencia y gravedad de la fibrosis. Al tratarse de un estudio transversal, solo nos permite establecer asociación de dichos parámetros con la presencia de EHGNA y sobre todo de fibrosis, que es nuestro

objetivo principal ya que su presencia puede condicionar una peor evolución de estos pacientes. Otra limitación es la intervención del médico antes de que el paciente realice la encuesta nutricional, advirtiéndole en la consulta sobre hábitos dietéticos saludables, sin prescribir una dieta en concreto. Por otra parte, la principal fortaleza es que los pacientes de este estudio han sido diagnosticados mediante biopsia hepática.

Finalmente, podemos concluir que las mujeres presentan fibrosis con más frecuencia que los hombres de forma significativa, y que los pacientes con fibrosis hepática avanzada en la biopsia presentan significativamente mayor edad, un recuento de plaquetas menor, una albúmina sérica menor, mayor RI y niveles de leptina sérica más elevados que los pacientes sin fibrosis hepática de nuestro grupo de estudio. El IMC está significativamente más elevado en aquellos con fibrosis leve frente a los que no tienen fibrosis en la biopsia hepática. El sexo (masculino como factor protector) y la RI son los únicos factores independientes en nuestro estudio asociados a la presencia de fibrosis hepática en la biopsia. El NAFLD-FS se relaciona significativamente con la gravedad de la fibrosis, por lo que se puede considerar una buena opción para clasificar pacientes con EHGNA de forma no invasiva.

Son necesarios estudios prospectivos que permitan establecer causalidad en el desarrollo y progresión de la fibrosis para poder confirmar nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stojavljevic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(48):18070-91.
2. Aller R, Izaola O, Ruiz-Rebollo L, et al. Predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis: Relationship with metabolic syndrome. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2496-502.
3. Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, et al. Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(18):2155-61. DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2155
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(6):524-30e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2013;142(7):1592-609.
6. Aller R, De Luis D, Pacheco D, et al. Insulin resistance predicts steatosis and fibrosis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *J Invest Med* 2012;60(7):1005-8. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31826509f2
7. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-23.
8. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, et al. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;28(5):1222-4. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1222
9. Caballeria L, Salo J, Berzigotti A, et al. Non-alcoholic fatty liver: Position document of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37(6):372-83.

10. Mataix Verdú J. Nutrición y alimentación humana: Nutrientes y alimentos. Vol. 1. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2002.
11. RDAs NRCUSotTEot, (US) NloH, National Research Council (US) Committee on Dietary Allowances Rda. Recommended dietary allowances/Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. 10th ed. Washington, D.C.: National Academy Press; 1989.
12. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44. DOI: 10.1002/hep.22742
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313-21.
14. 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(4):846-54. DOI: 10.1002/hep.21496
15. Federation ID. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Cited 2009. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
16. Singh DK, Sakhuja P, Malhotra V, et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008;53(7):1967-76. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0
17. Hashiba M, Ono M, Hyogo H, et al. Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2013;8(11):e76161. DOI: 10.1371/journal.pone.0076161
18. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(7):1712-23. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1712
19. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48(3):792-8. DOI: 10.1002/hep.22429
20. Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013;33(9):1398-405 DOI: 10.1111/liv.12226
21. McPherson S, Henderson E, Burt AD, et al. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60(5):1055-62. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.010
22. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol* 2011;54(6):1244-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.037
23. Zelber-Sagi S, Ratzu V, Zvibel I, et al. The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-induced liver injury: A study in the general population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(3):262-9. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834f15dd
24. Bhat G, Baba CS, Pandey A, et al. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2012;4(7):209-17. DOI: 10.4254/wjh.v4.i7.209
25. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;41(6):943-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.020
26. Lemoine M, Ratzu V, Kim M, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009;29(9):1431-8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02022.x
27. Younossi ZM, Page S, Rafiq N, et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg* 2011;21(4):431-9. DOI: 10.1007/s11695-010-0204-1
28. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and dietary interventions in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2017;61(5):1365-74.
29. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-9. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8
30. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33(5):716-24.
31. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-62. DOI: 10.1002/hep.510300604
32. Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118(6):1117-23. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70364-7
33. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40(1):46-54. DOI: 10.1002/hep.20280
34. Ercin CN, Dogru T, Genc H, et al. Insulin resistance but not visceral adiposity index is associated with liver fibrosis in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(7):319-25. DOI: 10.1089/met.2015.0018
35. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62(5):1148-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034