

Validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP

José Alfonso Cortés Rubio^a, Diego Martín Acicoya^a, Marta Candela Fernández^a, Elena Alcanda Renquel^a, Adriana Vañó Garrido-Arroquia^a y María Cortés Costa^b

^a Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Las Calesas. Madrid

^b Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Correspondencia

José Alfonso Cortés Rubio.
 C/ Las Calesas, 12
 28026 Madrid (España)

Correo electrónico

jalfonso.cortes@salud.madrid.com

Recibido el 6 de agosto de 2023.
 Aceptado para su publicación el 25 de octubre de 2023

Los resultados preliminares de este estudio han sido presentados en el Foro de la Academia de Medicina Familiar y Comunitaria de España (AMFE) en el XLIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Donosti, mayo de 2023.

RESUMEN

Objetivos: estimar la capacidad predictiva de los índices de adiposidad visceral (VAI) y disfuncional (DAI) en riesgo cardiovascular (RCV) de población laboral española.



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

RESUMEN

Objetivo: validación de la prueba diagnóstica Fatty Liver Index (FLI) mediante un diseño transversal.

Métodos: se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de obesidad y/o diabetes en los que estaría indicado hacer una ecografía para descartar esteatosis. Se les realizó el FLI y la prueba Gold Estándar (ecografía). Tamaño muestral: se incluyeron 135 individuos. Se calculó curva ROC, el área bajo la curva y el punto de corte del FLI para la clasificación como esteatosis. Se estimó sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivos y negativos del FLI. Se utilizó el programa SPSS para el análisis. A todos los pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio y se pidió consentimiento informado

Resultados: prevalencia de esteatosis del 60,7%, predominando esteatosis leve y moderada. Hubo relación significativa entre esteatosis y triglicéridos, no así para índice de masa corporal (IMC), gamma-glutamyl transferasa (GGT) y perímetro abdominal. La curva ROC del FLI se mostró muy cercana a la línea media, y el área bajo la curva fue 0,666 (0,571-0,759; intervalo de confianza [IC] del 95%), que indica una capacidad predictiva del FLI baja. Considerando un punto de corte de 76 para el FLI, la sensibilidad fue del 75,6%, la especificidad del 50,94%, el valor predictivo positivo (VPP) del 70,45% y el valor predictivo negativo (VPN) del 57,45%. Los coeficientes de probabilidad positivo y negativo fueron 1,53 y 0,49, respectivamente, que indican que el FLI no puede considerarse una buena prueba para el diagnóstico de esteatosis.

Conclusiones: el test FLI no predice de forma adecuada qué pacientes con diabetes y/o obesidad tendrían esteatosis asociada. Por ello, no se puede recomendar de forma generalizada el uso del FLI para el diagnóstico de esteatosis ni tampoco para sustituir la ecografía.

Palabras clave: ultrasonografía, diabetes mellitus 2, Fatty Liver Index, obesidad, estudio de validación.

VALIDATION OF THE FLI (FATTY LIVER INDEX) TEST TO DIAGNOSE HEPATIC STEATOSIS IN PATIENTS WITH OBESITY AND/OR DIABETES MELLITUS FOR USE IN PRIMARY CARE. FLIAP STUDY

ABSTRACT

Aim: Validation of the FLI (Fatty Liver Index) diagnostic test by means of a cross-sectional design.

Methods: Patients with a prior diagnosis of obesity and/or diabetes in whom an ultrasound would be indicated to rule out steatosis were included. The FLI and the Gold Standard test (ultrasound) were performed. Sample size: 135 individuals were included. ROC curve, area under the curve and the FLI threshold for classification as steatosis were all calculated. Sensitivity, specificity and the positive and negative predictive values for FLI were estimated. The SPSS programme was used for the analysis. All patients were given a study information sheet and informed consent was requested.

Results: Prevalence of steatosis of 60.7%, with mild and moderate steatosis predominating. There was a statistically significant relationship between steatosis and triglycerides, but not for BMI (body mass index), GGT (gamma-glutamyl transferase) and abdominal perimeter. The FLI ROC curve was very close to the midline, and the area

under the curve was 0.666. This reveals a low predictive capacity for FLI. Considering a threshold of 76 for the FLI, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV) were 75.6%, 50.94%, 70.45% and 57.45%, respectively. The Positive and Negative Likelihood Ratios were 1.53 and 0.49, respectively. This reveals that FLI cannot be deemed a good test to diagnose steatosis.

Conclusions: The Fatty Liver Index test does not adequately predict patients with diabetes and/or obesity who would have associated steatosis. Therefore, the use of FLI to diagnose steatosis or to replace ultrasound cannot be recommended in general.

Keywords: Fatty Liver, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Ultrasonography, Validation Study.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática puede ser debida a depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) o por otros motivos, entre los que destaca la esteatosis hepática por alcohol. Además, otras causas son la hepatitis vírica, hepatopatías por fármacos, enfermedad de Wilson, hepatopatías autoinmunes y las de depósito de hierro (hemocromatosis).

La EHGNA engloba un espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis (EHNA) y la cirrosis. Es importante detectar de forma precoz a los pacientes que presentan EHNA para incidir sobre los factores asociados y evitar de esta manera que evolucionen hacia formas más graves, incluyendo la cirrosis hepática¹.

La EHNA severa es frecuente entre los pacientes con hipertransaminasemia mantenida².

Según algunos estudios, la EHGNA tendría una prevalencia del 20-30% en la población general de países desarrollados^{3,4}. Aunque la historia natural de la EHGNA no se conoce de manera precisa, se ha relacionado con cirrosis y hepatocarcinoma, y parece que, por sí misma, podría ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁻⁷.

Por tanto, dado que se asocia a múltiples factores de riesgo metabólico, algunos autores han considerado el hígado graso como el componente hepático del síndrome metabólico⁸. Para otros autores, el factor más estrechamente relacionado con la presencia de esteatosis fue la obesidad y el sobrepeso⁹.

La Guía europea para el tratamiento de la EHGNA establece recomendaciones y un protocolo de actuación, según el cual, descartando otras hepatopatías crónicas y otras causas de hígado graso, el síndrome metabólico sería el principal problema asociado⁶.

Dado que el estudio y manejo de la obesidad, la diabetes mellitus (DM) y la dislipemia son objeto de control clínico en Atención Primaria (AP), y que esos problemas están asociados a la EHGNA, será este nivel asistencial el responsable del diagnóstico y manejo de la esteatosis por esta causa, con la colaboración de la atención hospitalaria cuando sea precisa.

Para el diagnóstico de la esteatosis, en estos grupos de riesgo metabólico, se ha considerado la ecografía hepática como la prueba gold standard. Según Grafiña y sus colaboradores¹⁰, la sensibilidad para detectar esteatosis es del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa, y diferentes estudios mostraron una especificidad del 84-95%. Pero, probablemente, no es practicable hacer una ecografía a todos los pacientes con diabetes u obesidad, por lo que se han planteado otras alternativas. Así, se han definido unos índices serológicos que permitirían seleccionar a los pacientes sospechosos.

Según la Guía europea para el estudio del hígado, los índices serológicos, tales como el FLI, el Steatotest y el NAFLD Liver Fat Score, predicen con fiabilidad la presencia de esteatosis, si bien no son útiles para predecir el grado de fibrosis. De todos ellos, el más conocido y utilizado en nuestro entorno es el

FLI. Fue descrito por Giorgio Bedogni en 2006 y combina los valores de triglicéridos, GGT, perímetro abdominal e IMC¹¹. El grupo PREDAPS, grupo español, que está siguiendo una cohorte de prediabéticos, ha podido demostrar como la presencia de FLI como marcador de esteatosis hepática tenían un riesgo hasta 6 veces superior de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a los 3 años de seguimiento¹². Estos resultados concuerdan con los de estudios previos. Un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de EHGNA en una población de 2.652 personas mayores encontró que el FLI demostró una excelente fiabilidad para identificar pacientes con EHGNA, confirmada posteriormente mediante ecografía abdominal¹³. No obstante, no hay estudios realizados en el ámbito de AP que hayan utilizado el FLI para la detección de pacientes con diabetes u obesidad que presenten esteatosis.

El objetivo del estudio es estudiar la validez del FLI como prueba diagnóstica alternativa a la ecografía para el diagnóstico de EHGNA en pacientes con obesidad y/o DM2 en el ámbito de AP.

MÉTODOS

Diseño: estudio de evaluación de prueba diagnóstica. Se hizo un estudio de validación de prueba diagnóstica mediante un diseño transversal.

Población de estudio: pacientes de entre 18 y 90 años, que acuden a consulta médica con diagnóstico previo de obesidad y/o DM2.

Método de recogida de datos: se parte de una única muestra que estará conformada por pacientes de entre 18 y 90 años que acuden a consulta médica con diagnóstico previo de obesidad y/o DM2 (criterio de inclusión) en los que estaría indicado realizar, en la práctica, una ecografía para descartar esteatosis hepática. A estos individuos se les hará la prueba diagnóstica (FLI) que se va a evaluar y la prueba considerada gold standard (ecografía).

Emplazamiento: Centro de Salud Universitario Las Calesas, ubicado en la Zona Básica del mismo nombre en el Distrito de Usera de Madrid capital (España).

Tamaño muestral: como se estima por estudios previos¹⁴ que el 87% de los pacientes con esteatosis tendrán resultados positivos en la prueba que se está evaluando (el FLI), la p será de 0,87. Como se desea estimar este valor con una precisión (i) de 0,06 y una confianza del 95%, aplicando la fórmula de estimación de una proporción se precisan 121 sujetos con la enfermedad (con esteatosis hepática)¹⁵. Para que en la muestra haya 121 pacientes, si sabemos que la prevalencia de esteatosis en obesos puede rondar el 90%, se deben incluir en el estudio 135 personas.

Criterios de inclusión: pacientes de entre 18 y 90 años con diagnóstico de obesidad y/o DM2 que acuden a la consulta de AP por cualquier motivo. Se incluirán en el estudio de forma consecutiva, previa información del estudio y autorización mediante consentimiento informado.

Criterios de exclusión: rechazo de firma del consentimiento informado; pacientes con diagnóstico de otras hepatopatías crónicas de causa conocida: alcohólica, vírica, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, entre otras; pacientes con enfermedad oncológica en el final de la vida; pacientes con deterioro cognitivo severo.

Variables del estudio: edad, sexo, diagnóstico de DM, diagnóstico de obesidad, nivel de triglicéridos (TG), GGT, perímetro abdominal, IMC (necesarios para el cálculo del FLI), consumo de alcohol y resultado de la ecografía abdominal.

Definición de variables:

Edad: 18-90 años.

Sexo: hombre /mujer.

Diagnóstico de DM2: sí/no; utilizando la historia clínica del paciente que incluye o no el episodio con código CIAP T90.

Diagnóstico de obesidad: sí/no, definiendo obesidad cuando el IMC \geq 30.

Valor de triglicéridos: en miligramos/decilitro (mg/dL).

Valor de GGT: en U/l.

Perímetro abdominal: circunferencia de cintura en centímetros (cm).

IMC: peso/talla².

Consumo de alcohol: se considera consumo de alcohol si supera 20 g/día en mujeres y 30 g/día en hombres.

Resultado del FLI: según fórmula (ver en <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>)¹⁶. Resultado de ecografía abdominal: esteatosis/no esteatosis. La esteatosis se visualiza ecográficamente como un incremento en la ecogenicidad (hígado brillante) en relación con corteza renal y páncreas. Progresivamente se manifestará una pérdida de visualización de estructuras intrahepáticas, sobre todo vasos portaes y del diafragma.

La esteatosis se clasificó en su forma difusa en tres grados: grado I o leve, con un mínimo incremento de la ecogenicidad, con normal visualización de vasos y diafragma; grado II o moderada: con mayor incremento de la ecogenicidad, con ligera pérdida de visualización de vasos y diafragma; grado III o grave: con mala o nula visualización de vasos y diafragma (atenuación posterior). En su forma focal se visualiza una zona hiperecogénica de bordes geométricos, próxima al hilio hepático; en otras ocasiones, puede haber zonas de parénquima respetado apareciendo como lesión hipocogénica generalmente periportal o en bordes hepáticos. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios.

Se hizo un estudio de concordancia entre observadores de los profesionales que realizaron ecografías (dos profesionales del centro de salud con formación específica en ecografía abdominal) y se obtuvo el índice Kappa para las categorías de presencia o no de esteatosis.

Análisis estadístico: se comprobó la distribución normal por la prueba de Shapiro-Wilk y se hizo la comparación de medias mediante la U de Mann-Whitney, se utilizó la chi cuadrado para la comparación de proporciones.

Se calculó mediante la curva ROC, el área bajo la curva que mejor predecía la presencia de esteatosis y el punto de corte más adecuado para la clasificación como esteatosis, con sus IC, con una probabilidad de error del 95% y considerando la significación estadística para una $p < 0,05$.

Se estimaron la sensibilidad, la especificidad, los VPP y los VPN del FLI. Se utilizaron los programas SPSS y Jamovi para el análisis estadístico.

Aspectos ético-legales: a todos los pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio y se pidió consentimiento informado para su inclusión. Los datos clínicos se mantuvieron confidenciales. Fueron codificados para cumplir con la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). El acceso a la historia clínica tuvo como objeto solo el estudio de los resultados de las pruebas mencionadas por parte del equipo investigador. El proyecto de investigación tiene el informe favorable de la Comisión Local de Investigación Centro de la Gerencia de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (código: 11/21-C) y del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (código: 21/720).

Tabla 1. Frecuencias del diagnóstico motivo de inclusión en el estudio

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIAS	PORCENTAJE DEL TOTAL	PORCENTAJE ACUMULADO
DM	23	17,0%	17,0%
Obesidad	74	54,8%	71,9%
DM + obesidad	38	28,1 %	100,0%

Tabla 2. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas del estudio

DIAGNÓSTICO	MEDIA	ESM	IC 95%
Triglicéridos	158	9,46	140-177
GGT	32,6	2,18	28-37
Perímetro abdominal	110	0,996	108-112
IMC	33,5	0,41	32,6-34,3
Valor del FLI	78,7	1,6	75,2-81,5

ESM: error estándar de la media ; FLI: Fatty Liver Index; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Frecuencia de esteatosis y su gravedad (según ecografía)

ESTEATOSIS	FRECUENCIAS	PORCENTAJE DEL TOTAL (%)
Esteatosis	82	60,7
Esteatosis leve	42	31,1
Esteatosis moderada	34	25,1
Esteatosis grave	5	3,7
No esteatosis	53	39,3
Total	135	100%

RESULTADOS

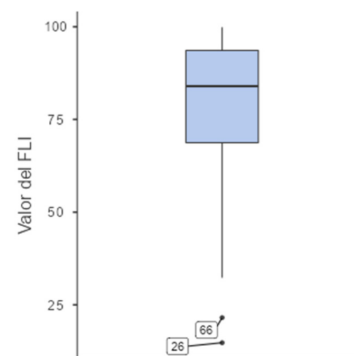
Se incluyeron un total de 140 pacientes, de los cuales completaron el estudio 135, con una edad media de 59,6 (desviación estándar [DE]: 1,12) y un rango de entre 21 y 87 años. Por sexos, 51,1% fueron hombres y 48,9% mujeres.

En la **tabla 1** se presentan los motivos de inclusión en el estudio, y en la **tabla 2**, los resultados de las variables cuantitativas. Se encontró esteatosis hepática por ecografía (gold standard) en el 60,7% de los casos. En la **tabla 3** se refleja la frecuencia de esteatosis y el grado de esteatosis.

Respecto a los resultados del índice de FLI y su distribución en la muestra, así como los valores atípicos, se presenta el diagrama de caja en la **figura 1**.

En cuanto al estudio de la asociación entre las variables del estudio con la presencia de esteatosis, los resultados se muestran en la **tabla 4**. Se calculó el estadístico mediante la U de Mann-Whitney por no tener distribución normal, comprobada por la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas y mediante chi cuadrado para las variables cualitativas.

Figura 1. Diagrama de caja del valor del FLI y valores atípicos



FLI: Fatty Liver Index.

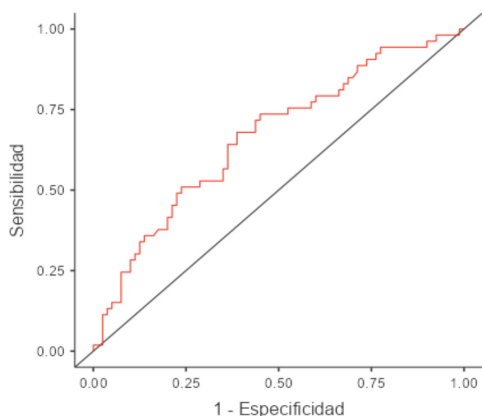
Tabla 4. Asociación entre variables independientes y la variable dicotómica esteatosis

		ESTADÍSTICO	p
Sexo			
Hombre 69 (51,1%)	Chi cuadrado	0,0315	0,975
Mujer 66 (48,9%)			
Triglicéridos	U de Mann-Whitney	1618	0,015
IMC	U de Mann-Whitney	1765	0,066
Perímetro abdominal	U de Mann-Whitney	1891	0,204
GGT	U de Mann-Whitney	1774	0,073
Valor del FLI	U de Mann-Whitney	1452	0,001
Grupo diagnóstico			
Diabetes 23 (17%)	Chi cuadrado	0,192	0,908
Obesidad 74 (54,8%)			
Diabetes y obesidad 38 (28,1%)			

FLI: Fatty Liver Index; GGT: gamma-glutamil transferasa; IMC: índice de masa corporal.

Para encontrar el punto de corte de la variable FLI predictora de la variable dicotómica (esteatosis, no esteatosis), se evaluó la curva ROC (figura 2), y el área bajo la curva (AUC) fue de 0,666 (0,571- 0,759; IC del 95%). Se consideró el punto de corte más útil para la clasificación del FLI como diagnóstico de esteatosis cuando su valor era de 76 o más, y así se pudo calcular el cociente de probabilidad positivo (CPP) y el cociente de probabilidad negativo (CPN), así como la sensibilidad, la especificidad y los VPP y VPV (tabla 5).

Figura 2. Curva ROC para la variable FLI



FLI: Fatty Liver Index.

Tabla 5. Resultados de la prueba diagnóstica cuando se escoge el punto de corte de Fatty Liver Index = 76 para el diagnóstico de esteatosis

	ESTEATOSIS ECOGRÁFICA		TOTAL
	SÍ	No	
FLI positivo	62	26	88
FLI negativo	20	27	47
Total	82	53	135

S: 75%; E: 50,54%; VPP: 69,77%; VPV: 57,45%; CPP: 1,53; CPN: 0,49

CPN: cociente de probabilidad negativa; CPP: cociente de probabilidad positiva; E: especificidad; FLI: Fatty Liver Index; S: sensibilidad; VPV: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

En la figura 3 se representa el Nomograma de Fagan para esta prueba diagnóstica con sus razones de verosimilitud y la probabilidad posprueba tanto en el caso de FLI positivo como en el caso de FLI negativo.

DISCUSIÓN

Se ha hallado una frecuencia de esteatosis del 60,7% (82 pacientes del total de 135 pacientes). La prevalencia de esteatosis encontrada en pacientes con obesidad fue del 62,2%, mientras que en otros estudios fue hasta del 90% en este grupo. Respecto a la diabetes, la frecuencia en nuestro caso fue de 60,9%, mientras que en otros trabajos la prevalencia varió ampliamente, del 45 al 75%, en estudios hospitalarios, y del 30 al 70%, en estudios poblacionales, lo que puede reflejar diferencias demográficas y de criterios diagnósticos¹⁷. En nuestro caso, cuando se asociaban los dos factores de riesgo, obesidad y diabetes, no aumentaba la prevalencia de esteatosis.

Respecto al grado de esteatosis, en nuestro estudio, la mayoría de las esteatosis fueron leves y moderadas. Lo cual era esperable por la naturaleza comunitaria de los casos.

No hubo diferencia de prevalencia de esteatosis por sexos, ni en relación con la edad. En otros estudios sí se ha visto que el aumento de la edad puede tener un impacto en el riesgo de esteatosis, pero los datos sobre la relación con el sexo de los pacientes son inconsistentes¹⁷.

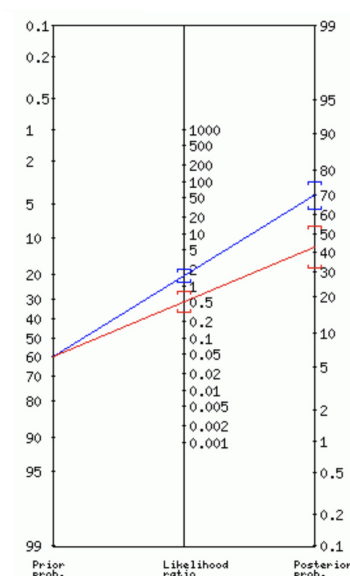
De los parámetros que se utilizan para el cálculo del FLI, se ha encontrado relación significativa para esteatosis para la variable nivel de TG, pero no para los niveles de GGT, el IMC y el perímetro abdominal. Los TG elevados se han establecido como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hígado graso¹⁸.

La curva ROC para la variable FLI muestra una curva muy cercana a la línea media, con área bajo la curva de 0,666 que indica una capacidad predictiva del FLI baja, por lo que se podría considerar el FLI como una prueba de poca utilidad en este grupo de pacientes para el diagnóstico de esteatosis. Este resultado es similar al del estudio de Lind y colaboradores¹⁹, que, utilizando el FLI en población de riesgo, obtuvo el área bajo la curva de 0,689. Sin embargo, en este trabajo, en la población general, el FLI fue de 0,82. Por otro lado, en el metanálisis de Contreras y colaboradores²⁰, el resultado para el FLI, también aplicado a la población general, el área bajo la curva fue de 0,76.

Considerando un punto de corte de 76 para el FLI que correspondería a una sensibilidad del 75,6% y a una especificidad del 50,94, su VPP sería del 70,45% y el VPV del 57,45%. Si se aplicara la prueba para las prevalencias extremas referidas en la literatura para estos grupos de pacientes, los VPP variarían entre el 93%, considerando una prevalencia de esteatosis del 90% y del 39% si la prevalencia fuera del 30%. Al calcular los CP, se obtienen: CPP de 1,53 y CPN de 0,49, que nos indican que el FLI no puede considerarse una buena prueba para el diagnóstico de esteatosis en los pacientes objeto de estudio¹⁵.

Entre las limitaciones del trabajo, como en todo estudio de prueba diagnóstica, los resultados pueden verse afectados por la fiabilidad del procedimiento

Figura 3. Nomograma de Fagan para el FLI



FLI: Fatty Liver Index.

de referencia, la ecografía que se utilizó como gold standard, dado que su sensibilidad para el diagnóstico oscila entre el 60 y el 90%, esto puede influir en los resultados de la prueba evaluada. En todo caso, como se expone en «Material y métodos», se hizo un estudio de concordancia entre observadores de los profesionales que realizaron ecografías y se obtuvo un Kappa de 0,823, que se corresponde con una concordancia muy buena²¹.

Como conclusión, a pesar del buen resultado del FLI como predictor de esteatosis en población general según numerosos estudios previos, se puede indicar que el test FLI no parece predecir de forma adecuada qué pacientes con diabetes y/o obesidad tendrían esteatosis asociada. Por ello, no se puede recomendar de manera generalizada el uso del FLI para diagnosticar esteatosis ni tampoco para sustituir la ecografía en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A Pilar Costa Zamora, por su colaboración en la realización de las ecografías y en el diseño del estudio, y a Magdalena Canals Aracil, Isabel Herreros Hernanz, Alberto González Álvaro, Rafael Gomez Moreno, Pilar Kloppe Villegas, Javier San Andrés Rebollo, Adrián Carrasco Munera, José Javier Gómez Marco, Carmen Fernández Moreira e Isabel García Amor, por su participación en la recogida de datos y el seguimiento de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monseñat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria*. 2017 Aug 1;24(7):378-89.
2. Samperio-González MA, Selvi-Blasco M, Manzano-Montero M, Méndez-Gómez J, Gil-Prades M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. *Aten Primaria*. 2016;48(5):281-7.
3. Abdelmalek M, Diehl A. Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Nonalcoholic Steatohepatitis. In: *Harrison Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Nueva York: McGraw Hill; 2022. pp. 2.054-7.
4. Sánchez E, Quiroga A, Veras R, M D. Enfermedad hepática por depósito grado no alcohólica. *Guía Fisterra* [Internet]. 2017; [Consultado 30 sept 23]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/bvscsm.a17.csinet.es/guias-clinicas/higado-graso-esteatosis-hepatica/>
5. Adams L, Lymp J, Sauver J, Sanderson S, Lindor K, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul 1;129(1):113-21.
6. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun 1;64(6):1.388-402.
7. Cortés Rubio JA, Costa Zamora P, Guerra Díaz R, Candela Fernández M, Cortés Costa M. Estudio descriptivo de la esteatosis hepática y la morbilidad asociada en atención primaria. (Estudio ESTEATOAP). *Semergen*. 2020;46(6):400-5.
8. Crespo García J, Graupera García-Milà I. Enfermedad hepática por depósito de grasa. En: *Farreras Rozman Medicina Interna*. 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 330-6.
9. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(15):561-5.
10. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;54(1):37-46.
11. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:1-7.
12. Franch-Nadal J, Caballería L, Mata-Cases M, Mauricio D, Giraldez-García C, Mancera J, et al. Fatty liver index is a predictor of incident diabetes in patients with prediabetes: The PREDAPS study. *Public Heal Netw Biomed Res Cent*. [Internet]. 2018; [Consultado 30 Sept 2023]. Disponible en : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198327>
13. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. External Validation of the Fatty Liver Index for Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population-based Study. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1.201-4.
14. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017 Jan;54(1):37-46.
15. Argimon J, Jiménez J. Anexo 3. Sensibilidad y especificidad. En: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 399-404.
16. Índice de hígado graso-MDCalc. [Internet]. [Consultado 30 Sept 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>
17. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47:997-1.006.
18. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1): 17-27.
19. Lind L, Johansson L, Ahlström H, Eriksson JW, Larsson A, Risérus U, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population ORCID number. *World J Hepatol*. 2020;12(4):149-59.
20. Contreras D, Gonz Alez-Rocha A, Clark P, On Barquera S, Denova-Guti Errez E. Special Issue on Genomic Medicine in Obesity and Chronic Liver Damage Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2023;28:100.873.
21. Argimon J, Jiménez J. Anexo 4. Análisis de la concordancia. En: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. pp. 341-6.