

# ¿Qué debería saber el médico de familia sobre...?

## Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento

Llorenç Caballeria Rovira<sup>a,b,c,\*</sup>, Irfan Majeed<sup>a,d</sup>, Alba Martínez Escudé<sup>a,e</sup>, Ingrid Arteaga Pillasagua<sup>a,f</sup> y Pere Torán Monserrat<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>USR Metropolitana Nord. Mataró. Barcelona. España.

<sup>b</sup>IDIAPI Jordi Gol. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid. España.

<sup>d</sup>EAP Sant Adrià de Besos-1. Sant Adrià de Besós. Barcelona. España.

<sup>e</sup>EAP La Llagosta. La Llagosta. Barcelona. España.

<sup>f</sup>EAP Vall de Tenes. Lliçà de Vall. Barcelona. España.

\*Correo electrónico: lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat

### Puntos clave

- La esteatosis hepática es una enfermedad con una prevalencia del 20-30%, y superior al 70% en pacientes con obesidad y diabetes.
- Está íntimamente relacionada con los diferentes componentes del síndrome metabólico, especialmente con la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina, de manera que se considera el componente hepático del síndrome metabólico.
- Tiene un amplio espectro de lesiones, que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis, con un grado variable de inflamación y fibrosis, y puede llegar a desarrollar una cirrosis hepática.
- Es una enfermedad asintomática que habitualmente se diagnostica ante la presencia de una alteración moderada de las pruebas de función hepática o ante la presencia de alteraciones ecográficas cuando estas se realizan por cualquier otro motivo.
- El mejor método para hacer el diagnóstico y el único capaz de distinguir entre esteatosis simple y esteatohepatitis es la biopsia hepática.
- La ecografía abdominal es el método no invasivo de elección para el diagnóstico. El empleo de índices serológicos puede ayudar al diagnóstico, a la vez que pueden utilizarse en estudios poblacionales.
- Los métodos radiológicos permiten el diagnóstico de la enfermedad, pero no determinan el grado de fibrosis.
- Para el diagnóstico de fibrosis se pueden utilizar los índices NFS y FIB-4, que utilizan una serie de variables tanto clínicas como analíticas fáciles de obtener en la práctica clínica habitual.
- La elastografía hepática es el mejor método elastográfico para medir el grado y la gravedad de la fibrosis hepática. La combinación de la elastografía con algún índice serológico mejora la predicción de fibrosis hepática.
- El hígado graso no alcohólico (HGNA), especialmente en obesos, predispone al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la DM2 es un factor de riesgo de progresión del HGNA. Además, tanto el HGNA como la DM2 predisponen el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

**Palabras clave:** Hígado graso no alcohólico • Síndrome metabólico • Obesidad • Diabetes tipo 2 • Ecografía abdominal • Elastografía hepática.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en forma de grandes vacuolas de grasa, en pacientes sin un consumo

tóxico de alcohol ( $\leq 3$  unidades de bebida estándar [UBE] al día en hombres y  $\leq 2$  UBE al día en mujeres) y no asociado a otras enfermedades hepáticas<sup>1</sup>. El HGNA incluye un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis simple,

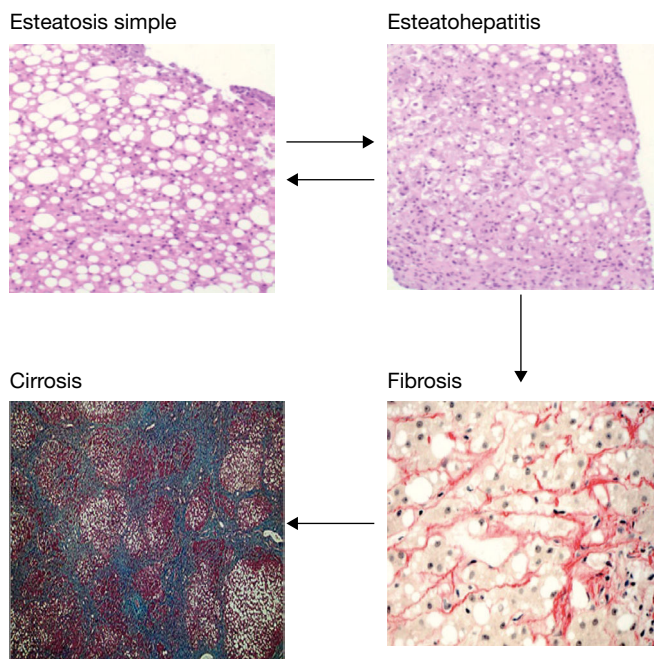


Figura 1. Lesiones histológicas del hígado graso no alcohólico.

generalmente con un pronóstico benigno, pasando por la esteatohepatitis con cambios inflamatorios y un grado variable de fibrosis, hasta la cirrosis y el carcinoma hepatocelular<sup>2</sup> (fig. 1). El HGNA se asocia a los diferentes componentes del síndrome metabólico (SM), especialmente obesidad, diabetes tipo 2 (DM2) y resistencia a la insulina, de manera que es considerado por muchos autores como el componente hepático del SM. La prevalencia del HGNA en la población occidental oscila entre el 20% y el 30%, y puede ser superior al 70% entre los sujetos obesos o con DM2, mientras que la prevalencia estimada de esteatohepatitis (EHNA) es del 2-3%<sup>3,4</sup>. La prevalencia de esta enfermedad va en aumento en paralelo con el incremento de la obesidad y de la diabetes, verdaderas epidemias del siglo XXI<sup>5</sup>.

La patogenia de la enfermedad es compleja y no del todo conocida. En ella intervienen numerosos factores metabólicos, genéticos, ambientales y de la microbiota intestinal<sup>6,7</sup>. Aunque la presencia de esteatosis es un requisito imprescindible para la presencia de EHNA, los mecanismos por los cuales algunos pacientes desarrollan esteatohepatitis y otros presentan esteatosis simple no se conocen con exactitud. El tejido adiposo visceral genera múltiples señales que alteran el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que conduce a la acumulación de grasa hepática y crea un medio proinflamatorio que desencadena lesiones celulares en el hígado y otros tejidos. La incapacidad para sofocar los procesos dañinos, como el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la lipotoxicidad y las vías apoptóticas, contribuyen al daño hepático y a la fibrosis progresiva<sup>8</sup> (fig. 2).

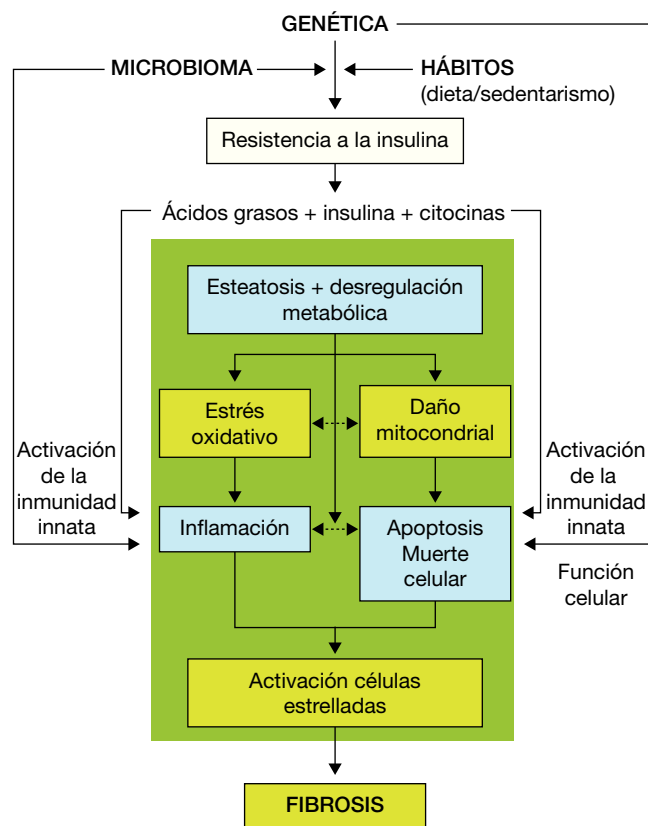


Figura 2. Fisiopatología del hígado graso no alcohólico.

Los pacientes con HGNA suelen estar asintomáticos, y el papel de los médicos de atención primaria es fundamental en el diagnóstico, al menos de sospecha, y en el abordaje inicial<sup>9,10</sup>. En la actualidad, no se da la importancia debida a esta enfermedad, que se considera un proceso banal y posiblemente está infradiagnosticada<sup>11</sup>. Por otro lado, las guías clínicas recientes no son suficientemente conocidas o seguidas<sup>12,13</sup>.

Ya hemos comentado que se trata de una enfermedad asintomática y la sospecha diagnóstica se establece por la detección de un aumento moderado de las transaminasas cuando se practica una analítica por cualquier motivo, incluso en el curso de un examen de salud rutinario, o bien ante la presencia de signos de esteatosis en la ecografía abdominal, cuando esta se solicita para estudio de molestias abdominales inespecíficas, o por presentar alteración de la analítica. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se puede manifestar como astenia, debilidad y, ocasionalmente, los pacientes pueden referir molestias y/o dolor en el hipocondrio derecho. La exploración física puede ser normal o bien detectar una hepatomegalia blanda e indolora, y en los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, signos de hipertensión portal<sup>14</sup>. En la analítica, la elevación de las transaminasas suele ser moderada (inferior a 3 veces el valor normal), siendo la alanina-aminotransferasa (ALT) superior a la aspartato-ami-

notransferasa (AST)<sup>15</sup>, y pueden cursar con una colestasis discreta, especialmente la  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT)<sup>16</sup> y las fosfatasa alcalinas. Entre un 21% y un 40% de los pacientes presentan un aumento moderado de la ferritina y del índice de saturación de la transferrina sin que se haya demostrado un aumento paralelo de la concentración intrahepática de hierro<sup>17</sup>.

Así, ante la sospecha de un paciente con HGNA, lo primero que deberemos hacer es descartar la presencia de otras hepatopatías, especialmente: *el consumo excesivo de alcohol*; hepatopatías tóxicas, *ya sea por consumo de medicamentos o de hierbas*; víricas, *hepatopatía crónica por virus B (HBsAg) o por virus C (anti-VHC)*; metabólicas, *tales como hemocromatosis (hierro e índice de saturación de la transferrina), enfermedad de Wilson (cupruria y ceruloplasmina) y déficit de alfa-1-antitripsina*; autoinmunes (*anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anti-LKM, antirriñón e hígado*) o *cirrosis biliar primaria (anticuerpos antimitocondriales)*. Además, deberemos investigar la presencia de componentes del SM, tales como sobrepeso u obesidad, DM2, dislipemia e hipertensión arterial. En caso de descartar la presencia de otras hepatopatías estaremos ante un paciente con un probable HGNA. En estos casos, lo más adecuado es adoptar una serie de medidas higiénico-dietéticas durante 4 a 6 meses y ver cómo evoluciona la analítica. Una revisión sistemática basada en los resultados de 23 estudios demuestra que la dieta y el ejercicio físico se acompañaron de una disminución de la grasa hepática y una mejoría del control de la glucosa y de la resistencia a la insulina<sup>18</sup>. De manera que, si el paciente mejora, haremos controles periódicos, y en caso de continuar igual se debería estudiar la presencia de inflamación, fibrosis y en función de la gravedad de esta, plantear si se tiene que hacer un seguimiento especializado (fig. 3).

Un aspecto controvertido es si la existencia de HGNA debería buscarse sistemáticamente en todos los sujetos con factores de riesgo, si bien algunas guías clínicas no lo recomiendan<sup>12</sup>, teniendo en cuenta la relación coste-beneficio a largo plazo<sup>12</sup>. Por otra parte, en general, cuando el diagnóstico de HGNA se establece por la existencia de alteraciones analíticas en pacientes con uno o más componentes del SM, se solicita una ecografía abdominal, medida que constituye otro motivo de controversia<sup>19</sup>. Sin embargo, a pesar de tener sus argumentos, nosotros pensamos que es necesario descartar la enfermedad, incidir sobre los factores de riesgo y seguir la evolución tanto clínica como analítica con las exploraciones disponibles en el momento actual.

Así, ante un paciente con probable HGNA deberíamos confirmar el diagnóstico, y *ante la presencia o persistencia de alteración de las transaminasas deberíamos valorar la presencia de EHNA, si bien algunos pacientes pueden cursar con valores normales de las transaminasas*, y por último descartar la presencia y gravedad de fibrosis hepática. Ello

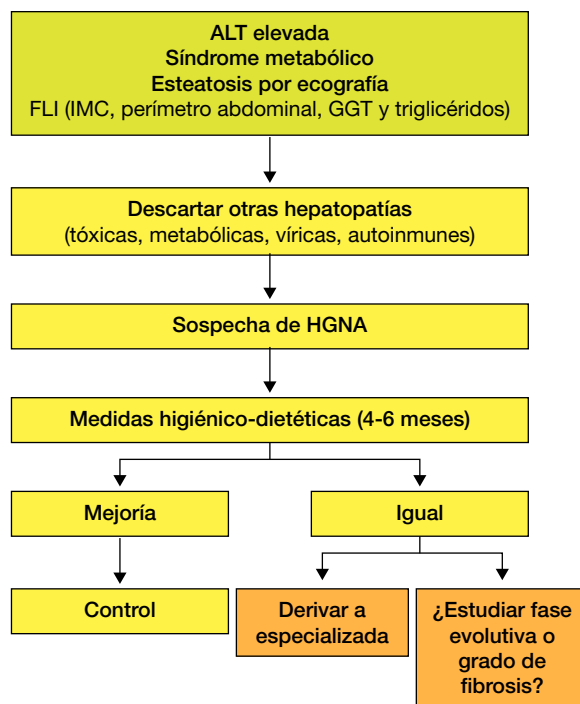


Figura 3. Algoritmo diagnóstico.

lo podemos hacer mediante los denominados métodos no invasivos e invasivos. A continuación, describiremos los diferentes métodos.

## Métodos invasivos

### Biopsia hepática

Es el método invasivo por excelencia, constituye el método de elección para hacer el diagnóstico de HGNA y es el único capaz de distinguir entre el hígado graso simple y la EHNA. Además, permite clasificar la enfermedad de acuerdo al grado de actividad (grado de inflamación y daño celular) y la intensidad de la fibrosis, lo que permitirá establecer el pronóstico<sup>12</sup>.

Para unificar criterios, un grupo de expertos establecieron un índice de actividad (NAS score)<sup>20</sup> que incluye la esteatosis (0-3), la inflamación lobular (0-3) y la degeneración hidrópica celular (0-2), de manera que un índice  $\geq 5$  permite el diagnóstico de certeza de EHNA, mientras que un índice  $\leq 3$  lo excluye. 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 (fig. 4). Sin embargo, la biopsia hepática no está disponible en todos los niveles asistenciales y presenta una serie de limitaciones, tales como error de muestra, tamaño de la biopsia, la variabilidad en la interpre-

Índice de actividad		Índice de fibrosis	
Diagnóstico histológico	Puntos	Tipo de fibrosis	Puntos
Esteatosis	0-3	Ninguna	0
Inflamación	0-3	Perisinusoidal zona 3	
Balonización	0-2	Leve	1A
		Moderada	1B
		Portal/peripoortal	1C
Puntuación máxima	8	Perisinusoidal + periportal	2
		Puentes	3
		Cirrosis	4

Puntuación  $\geq 5$  diagnóstico de EHNA  
Puntuación  $\leq 3$  no diagnóstico de EHNA

Figura 4. Diagnóstico histológico de hígado graso no alcohólico.

tación por parte del patólogo, el coste y, aunque baja, la morbilidad inherente a todo procedimiento invasivo.

## Métodos no invasivos

Los métodos no invasivos consisten en diferentes marcadores serológicos, pruebas de imagen y elastográficas, que pretenden diagnosticar y cuantificar el HGNA, así como poder predecir la existencia de EHNA o fibrosis avanzada<sup>21</sup>. Además del diagnóstico y la cuantificación de la grasa, también son de utilidad para predecir en un futuro la DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>22,23</sup>. Los marcadores no invasivos deben tener como objetivo: *a*) identificar el riesgo de HGNA en individuos con trastornos metabólicos; *b*) identificar aquellos con peor pronóstico, tales como EHNA grave; *c*) controlar la progresión de la enfermedad, y *d*) predecir la respuesta a las intervenciones terapéuticas. El logro de estos objetivos podría reducir la necesidad de biopsia hepática<sup>24</sup>. Un buen marcador debe ser fácil de realizar, tener un bajo coste y una sensibilidad y especificidad apropiadas, y la mejor manera de evaluar el test es el análisis de las curvas ROC y el área bajo la curva (AUROC), que evalúa la probabilidad

de encontrar un resultado positivo verdadero frente a un resultado positivo falso. Cuando el AUROC es superior a 0,80 se considera que tiene una buena precisión (fig. 5).

## Hígado graso no alcohólico

### Marcadores serológicos

La presencia de factores de riesgo coexistentes como diabetes, SM u obesidad con elevación de las transaminasas (sobre todo la ALT) aumenta las posibilidades de presentar HGNA. No obstante, aunque la ALT es un test útil, no es válido para predecir la presencia de HGNA dado que puede cursar con ALT normal<sup>25</sup>. La combinación de marcadores serológicos y alguna técnica de imagen mejora el rendimiento diagnóstico (tabla 1).

Existen diversos índices serológicos, tales como el *Fatty Liver Index* (FLI), el *Steatostat*<sup>®</sup> y el *NAFLD liver fat score*, que predicen con fiabilidad la presencia de esteatosis, si bien no son útiles para predecir el grado de fibrosis<sup>26</sup>. De todos ellos, el más conocido y utilizado en nuestro entorno es el FLI. Fue descrito por Bedogni en el 2006<sup>27</sup> y combina los valores de triglicéridos, la GGT, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal (IMC). El grupo PREDAPS, grupo español, que está siguiendo una cohorte de prediabéticos, ha podido demostrar cómo la presencia de FLI como marcador de esteatosis hepática tenían un riesgo hasta 6 veces superior de desarrollar una DM2 a los 3 años de seguimiento. Estos resultados concuerdan con los de estudios previos<sup>28,29</sup>. Un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de HGNA en una población de 2652 sujetos mayores encontró que el FLI demostró una excelente fiabilidad para identificar pacientes con HGNA, confirmada posteriormente mediante ecografía abdominal<sup>30</sup>.

### Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen convencionales (ecografía, tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]) son de utilidad para visualizar los cambios en la morfología hepática secundarios a la acumulación de grasa en el hígado y

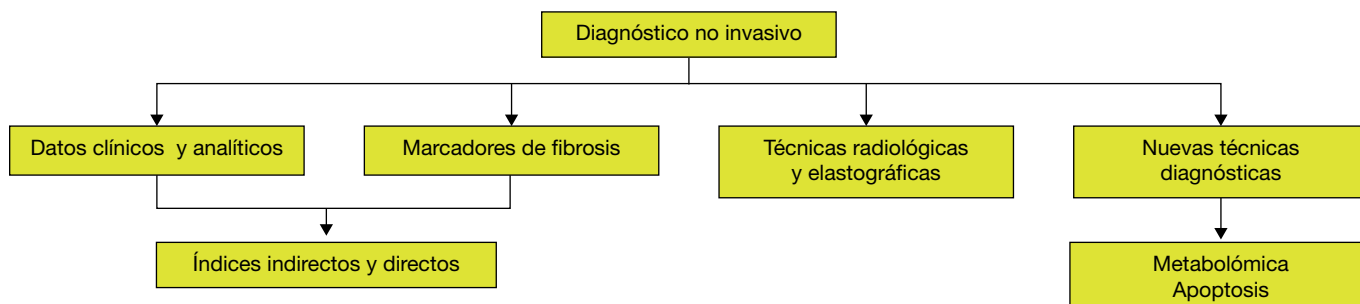


Figura 5. Métodos diagnósticos no invasivos.

TABLA 1. Marcadores serológicos y pruebas de imagen de hígado graso no alcohólico

	Ventajas	Inconvenientes
<b>Marcadores serológicos (NAFLD liver fat score, Fatty Liver Index)</b>	Útiles para predecir la presencia de esteatosis Fácil Validados	No determinan el grado de esteatosis
<b>Ecografía abdominal</b>	<b>Técnica de elección</b> Accesible, fácil, bajo coste	Poco sensible para esteatosis leve (< 20%) Variabilidad interobservador. Obesidad, gas intestinal
<b>Tomografía computarizada</b>	Fácil de realizar Rendimiento similar a la ecografía	Menos accesible, coste elevado Poco sensible para esteatosis leve Irradiación
<b>Resonancia magnética (RM)</b>	Muy sensible (diagnóstico de esteatosis > 15%) No irradiación	Poco accesible, coste muy elevado Artefactos metálicos
<b>RM espectroscópica</b>	Diagnóstico de esteatosis > 5% Determina cambios > 0,5% con pérdida de peso	Coste muy elevado Poco disponible
<b>CAP (controlled attenuation parameter)</b>	Fácil Útil para predecir la presencia de esteatosis	Limitada para determinar el grado de esteatosis Poco accesible (de momento) Faltan estudios de validación

permiten evidenciar con alta especificidad los cambios relacionados con cirrosis en caso de EHNA en evolución cirrótica. Por otro lado, ninguna de ellas permite diferenciar entre esteatosis simple y EHNA, así como distinguir el grado de fibrosis (tabla 1).

### Ecografía abdominal

Es la prueba de imagen de primer nivel y la que debemos de solicitar siempre en caso de sospecha diagnóstica de HGNA debido a su bajo coste, seguridad, accesibilidad y posibilidad de repetición. Los signos diagnósticos de esteatosis incluyen: *a*) aspecto hiperecogénico (brillante) del hígado, que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico; *b*) atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y *c*) disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%)<sup>31-33</sup>, principalmente a causa de su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (<20% de los hepatocitos)<sup>34</sup>.

### Tomografía computarizada

Permite diagnosticar esteatosis hepática sin emplear medio de contraste. La TC tiene un buen rendimiento para diagnosticar esteatosis > 30% (sensibilidad 73-100% y especificidad 95-100%), y es similar al de la ecografía abdominal<sup>35</sup>.

### Resonancia magnética

No utiliza radiación ionizante y tiene pocas contraindicaciones. El estudio, que en la actualidad es muy rápido y no requiere administración de contraste, permite diagnosticar es-

teatosis superiores al 15% con alta fiabilidad<sup>36</sup>. Sin embargo, la técnica es subóptima para diagnosticar esteatosis inferiores al 15%.

### Resonancia magnética espectroscópica

Esta técnica es la más exacta disponible hasta la fecha para cuantificar de forma no invasiva la esteatosis hepática. La cuantificación de la esteatosis obtenida por esta técnica se correlaciona estrechamente con la esteatosis histológica y puede diagnosticar niveles de contenido hepático en triglicéridos superiores al 5%; además, es fiable para determinar los cambios ( $\geq 0,5\%$ ) en el grado de esteatosis después de la disminución del peso<sup>37</sup>.

### Controlled attenuation parameter

Es una nueva aplicación de la elastografía hepática disponible en los aparatos de última generación, que permite estimar de forma inmediata y no invasiva la esteatosis; la medición es contemporánea a la de rigidez hepática y, por tanto, sufre de las mismas limitaciones. El *controlled attenuation parameter* (CAP) mide al grado de atenuación (expresado en dB/m y variable entre 100 y 400 dB/m) de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado a la frecuencia central del transductor habitual (M probe, 3,5 MHz), que es proporcional a la cantidad de grasa hepática<sup>38</sup>. Los datos publicados hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves (>11%), y que puede discriminar entre esteatosis leve y grave, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de esteatosis ( $r = 0,81$ )<sup>39</sup>.



## Esteatohepatitis no alcohólica

### Marcadores

La diferenciación entre HGNA y EHNA tiene implicaciones pronósticas y no se pueden diferenciar mediante los signos clínicos y los síntomas, por lo que el diagnóstico debe realizarse mediante la práctica de la biopsia hepática. Para evitar la biopsia, se han evaluado numerosos marcadores séricos para predecir la existencia de EHNA, como marcadores inflamatorios que incluyen la proteína C reactiva, interleucina 6, ácido hialurónico, TNF- $\alpha$ , o marcadores de estrés oxidativo, como lipoproteína de baja densidad oxidizada, entre otros. Sin embargo, tanto unos como otros han sido evaluados en series cortas o estudios pilotos y con resultados contradictorios por lo que, de momento, no son recomendables en la práctica clínica diaria<sup>12,13</sup>.

Es bien conocido que la apoptosis desempeña un papel fundamental en la patogenia de la EHNA. Entre los diferentes marcadores de apoptosis, la citoqueratina 18 (CK-18) es uno de los biomarcadores más prometedores en la detección no invasiva de la EHNA. Los niveles plasmáticos de la CK-18 están significativamente aumentados en pacientes con EHNA en comparación con pacientes con HGNA<sup>40</sup>. Estas observaciones se han podido reproducir en otros estudios, y en un reciente metaanálisis se ha observado que los niveles plasmáticos de CK-18 tienen una sensibilidad del 78%, una especificidad del 86% y un AUROC de 0,82 para identificar EHNA en pacientes con HGNA<sup>41</sup>. No obstante, este marcador no está comercializado.

Recientemente, un grupo español ha desarrollado un *test sanguíneo* no invasivo basado en la metabolómica que permite evaluar la progresión del HGNA, el *OWL Liver Test*<sup>42</sup>. Los autores estudiaron el perfil metabólico de 467 pacientes con biopsia hepática (90 normal, 246 con HGNA y 131 con EHNA) y observaron que el perfil metabólico dependía del IMC, lo que pone de manifiesto que el mecanismo patogénico del HGNA podía ser diferente según el nivel individual del grado de obesidad, y que permitía diferenciar entre EHNA y HGNA. Mediante un modelo multivariante pudieron separar a los pacientes con y sin EHNA, con una buena especificidad y sensibilidad. El test ya está validado y comercializado.

## Fibrosis

### Marcadores serológicos

Los test más validados son el *Enhanced Liver Fibrosis (ELF score)*, el *NAFLD Fibrosis Score (NFS)* y el *FIB-4* (tabla 2).

El *ELF score* se evaluó en más de 1000 pacientes, entre ellos 61 con HGNA, combinando la edad y la determinación de los niveles de tres proteínas del recambio de la matriz celular (ácido hialurónico, TIMP-1 y P3NP). El AUROC para fibrosis avanzada fue de 0,87, y aumentó a 0,9 cuando el mismo sistema de puntuación, excluyendo la edad, se aplicó a 196 pacientes<sup>43</sup>. La limitación de este estudio es la cohorte relativamente pequeña estudiada de pacientes con HGNA. Recientemente, nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio sobre identificación de fibrosis en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas mediante métodos diagnósticos no invasivos, que ha mostrado una buena relación con el grado de fibrosis determinado por elastografía hepática y una correlación significativa en los pacientes con fibrosis moderada o grave. El valor diagnóstico de ELF en la predicción de fibrosis fue aceptable en los pacientes con fibrosis moderada (AUROC = 0,70), pero inferior a NFS y mejor en los sujetos con fibrosis grave (AUROC = 0,93)<sup>44</sup>. Sin embargo, el principal problema de la utilización de dicho test radica en que la determinación de sus componentes no está disponible en la mayoría de los centros de salud.

El NFS es el sistema de puntuación más estudiado<sup>45</sup>. El índice incluye seis variables fáciles de obtener (edad, IMC, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación AST/ALT) y se calcula utilizando la fórmula publicada (<http://naflidscore.com>). En un metaanálisis de 13 estudios que incluían 3064 pacientes, el NFS presentó un AUROC = 0,85 en la predicción de fibrosis avanzada (fibrosis en puentes o cirrosis), de modo que una puntuación inferior a -1,455 tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para excluir fibrosis avanzada, mientras que una puntuación superior a 0,676 tuvo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% para identificar la presencia de fibrosis avanzada<sup>41</sup>. En otro estudio, el NFS discriminó bien a los pacientes con HGNA según el grado de fibrosis (leve, moderada o grave) en la predicción de complicaciones rela-

TABLA 2. Marcadores serológicos de fibrosis

**NAFLD Fibrosis Score (NFS)** =  $[-1,675 + 0,037 \times \text{edad (años)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{cociente AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{albúmina (g/dl)}]$

**FIB-4** =  $[\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/l)}] / [\text{plaquetas (} \times 10^9/\text{l)} \times \text{ALT (U/l)}]^{1/2}$

**Enhanced Liver Fibrosis (ELF)** =  $2,278 + 0,851 \ln (C_{\text{AH}} \text{ (ácido hialurónico)}) + 0,751 \ln (C_{\text{PIIINP}} \text{ (péptido aminoterminal procólágeno tipo II)}) + 0,394 \ln (C_{\text{TIMP1}} \text{ (inhibidor de las metaloproteinasas TIMP1)})$

NFS < -1,455: excluye fibrosis avanzada  
NFS entre 1,455-0,676 indeterminado  
NFS > 0,676: identifica fibrosis avanzada

FIB-4 < 1,30 excluye fibrosis avanzada  
FIB-4 entre <1,30 y >2,67 indeterminado  
FIB-4 > 2,67 identifica fibrosis avanzada

ELF entre 6,6 y 7,4: fibrosis leve  
ELF entre 7,4 y 10,5: fibrosis leve-moderada  
ELF entre 10,5 y 12: fibrosis moderada-grave  
ELF superior a 12: cirrosis

cionadas con la enfermedad hepática, así como con la probabilidad de trasplante o fallecimiento<sup>46</sup>.

El FIB-4 está constituido por las plaquetas, ALT, AST y la edad. Inicialmente, se propuso para el estudio del grado de fibrosis en los pacientes con virus de la hepatitis C (VHC)<sup>47</sup>. El FIB-4 diagnostica correctamente los pacientes con fibrosis grave y cirrosis con un valor AUROC = 0,85 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,82-0,89) y 0,91 (IC al 95%: 0,86-0,93) respectivamente. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en nuestro país para validar los índices FIB-4 y NFS para discriminar fibrosis en pacientes con HGNA. Se incluyeron 1214 pacientes todos ellos biopsiados. Los coeficientes de correlación entre NFS y FIB-4 respecto a la fibrosis avanzada fueron 0,28 ( $p < 0,01$ ) y 0,38 ( $p < 0,01$ ), respectivamente. El FIB-4 alcanzó un AUROC mayor para la predicción de fibrosis avanzada (0,78; IC95%: 0,74-0,82) que el NFS (0,73; IC95%: 0,69-0,76);  $p = 0,04$ . De ellos, el 39,4% (478/1214) y el 21,6% (262/1214) de los pacientes fueron clasificados como indeterminados para NFS y FIB-4, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Para la predicción de fibrosis avanzada, el valor predictivo negativo (VPN) fue del 91% (964/1055) y el valor predictivo positivo (VPP) del 32% (51/159) utilizando un punto de corte en NFS  $> 0,67$ . Aplicando en FIB-4 un punto de corte mayor de 2,67, el VPN obtenido fue del 90,3% (1053/1166) y el VPP del 60% (29/48). Finalmente, para excluir fibrosis, un punto de corte inferior a -1,45 para NFS alcanzó un VPP del 95% (550/577), y empleando el umbral en FIB-4 inferior a -1,30, el VPP alcanzado fue 95% (859/904)<sup>48</sup>.

## Métodos elastográficos

Los métodos elastográficos permiten cuantificar la rigidez de los tejidos, cuyo componente principal en el hígado es la fibrosis (tabla 3).

La elastografía hepática (FibroScan<sup>®</sup>, Echosens, Francia) mide por ultrasonidos la velocidad de propagación de una onda mecánica expresada en kilopascales (kPa). A mayor velocidad de propagación, mayor rigidez del tejido. A nivel hepático, la velocidad de propagación del área explorada (1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud) se relaciona con el grado de fibrosis presente en el parénquima<sup>49</sup>.

En pacientes con HGNA/EHNA, la elastografía hepática tiene una aplicabilidad menor que en otras hepatopatías debido a la elevada prevalencia de obesidad en esta población: se han notificado fallos en el 10-16% de los sujetos, en gran parte debido a la atenuación de la onda elástica por parte de la grasa subcutánea en pacientes con un IMC  $> 30$ <sup>50</sup>. Los resultados procedentes de los estudios con la sonda XL, que permite una mayor penetración de la onda, muestran una mejora del rendimiento diagnóstico y permitirá poder hacer la elastografía hepática en estos enfermos<sup>51</sup>. El rendimiento diagnóstico para diagnosticar fibrosis significativa (definida como fibrosis al menos perisinusoidal y portal/periportal) es inferior a la comunicada en pacientes con hepatopatía por otras etiologías (AUROC = 0,84-0,88). En cambio, el rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (AUROC = 0,91-0,93), y óptimo para diagnosticar cirrosis (AUROC = 0,95-0,99)<sup>41</sup>. Los valores de corte aceptados, según los resultados de varios estudios, en pacientes con HGNA son 7,0 kPa para fibrosis significativa, 8,7 kPa para fibrosis avanzada y 10,3 kPa para cirrosis<sup>50,52-54</sup>. Los valores de corte para evaluar la fibrosis son inferiores a los de los enfermos con infección crónica por VHC<sup>55,56</sup>. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio sobre la detección precoz de hepatopatía crónica silente en población general mediante la práctica de una elastografía hepática. El estudio ha incluido un total de 3076 sujetos adultos de edades comprendidas entre 18 y 75 años procedentes de 18 equipos de aten-

TABLA 3. Métodos elastográficos

	Ventajas	Inconvenientes
<b>Elastografía hepática (Fibroscan<sup>®</sup>)</b>	Fácil, rápida Buen rendimiento para el diagnóstico de fibrosis grave y cirrosis (AUROC $> 0,90$ )	Rendimiento inferior para fibrosis moderada Falsos positivos Limitada con IMC $> 30$ (sonda XL)
<b>ARFI (<i>acoustic radiation forced impulse imaging</i>)</b>	Incorpora un ecógrafo Rendimiento diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis similar a elastografía (AUROC 0,90). Aplicabilidad en pacientes obesos superior a elastografía hepática	Falta de estandarización de la técnica con valores de puntos de corte reducidos para fibrosis avanzada y cirrosis, que puede inducir a error diagnóstico Experiencia limitada
<b>Elasto RM (elastografía por resonancia magnética)</b>	Excelente rendimiento diagnóstico de fibrosis en pacientes con HGNA/EHNA AUROC fibrosis leve-moderada 0,99 AUROC fibrosis grave o cirrosis 1,00 Aplicabilidad en obesos	Falta de estandarización de la técnica Experiencia limitada Poca disponibilidad

AUROC: área bajo la curva ROC; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico; IMC: índice de masa corporal.

ción primaria, y se definieron tres puntos de corte de la elastografía. Estos fueron: 6,8 kPa, 7,6 kPa y 8,0 kPa. La media de la elastografía hepática fue de  $5,0 \pm 2,2$  kPa (rango 2,0-46,4 kPa). Según los puntos de corte predefinidos, un 9,0%, 6,8% y un 5,8% de los sujetos tenían una elastografía hepática superior a 6,8 kPa, 7,6 kPa y 8,0 kPa, respectivamente. Se quiso conocer cuál era el mejor punto de corte para definir la presencia de fibrosis, y este fue de 9,2 kPa con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 78% con un valor bajo la curva AUROC de 0,87. Los componentes del SM fueron factores predictivos independientes del aumento de la rigidez hepática<sup>57</sup>.

#### **Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)**

Este método de sonoelastografía se implementa en un equipo ecográfico tradicional y permite posicionar la zona de interés bajo control visual<sup>58</sup>. Su aplicabilidad en pacientes obesos es superior al de la elastografía hepática; en los estudios disponibles hasta hoy su fiabilidad para diagnosticar fibrosis avanzada o cirrosis en pacientes con HGNA parece similar al de la elastografía hepática (AUROC = 0,90)<sup>59</sup>.

#### **Elastografía por resonancia magnética**

Es un nuevo método capaz de estudiar las propiedades elásticas en una región de interés del parénquima hepático. Por medio de una secuencia específica, esta técnica permite medir la propagación de las ondas mecánicas que se visualizan en forma de un elastograma cuantitativo (expresado en kPa). La fiabilidad de esta técnica para diagnosticar fibrosis hepática avanzada es superior al 85% y próxima al 100% para descartar la existencia de fibrosis. En un estudio llevado a cabo en 58 pacientes con HGNA, la rigidez hepática fue significativamente diferente en pacientes con HGNA, EHNA sin fibrosis y EHNA con fibrosis, y la técnica tuvo una óptima capacidad para discriminar entre HGNA y EHNA con fibrosis (AUROC = 0,93)<sup>60</sup>.

## **Trastornos metabólicos asociados a hígado graso no alcohólico**

El aumento de la obesidad y el sobrepeso y de la DM2, que afecta al 30% y al 8% de la población, respectivamente, hace previsible que la prevalencia de HGNA también vaya en aumento. A parte del mayor riesgo de los pacientes con DM2 a presentar un HGNA, existen evidencias que demuestran que el HGNA puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. En este sentido, un estudio que comparaba sujetos con HGNA y controles, ambos sin diabetes, mostró una mayor prevalencia de DM2 y SM en los sujetos con HGNA cuando fueron reevaluados al cabo de 11 años<sup>61</sup>. Por otra parte, cuando se manifiesta una diabetes en sujetos con

resistencia a la insulina y obesidad, la diabetes es un factor independiente de progresión del HGNA y de desarrollo de cirrosis<sup>62</sup>. Por tanto, cuando se estudia la asociación entre DM2 e HGNA no solo hay que considerar la prevalencia de HGNA, sino también la influencia de la diabetes en la progresión a esteatohepatitis. Podría decirse que existe un círculo vicioso entre hígado graso y diabetes<sup>63</sup>. Inicialmente, la resistencia a la insulina daría lugar a hígado graso y DM2 en los sujetos predispuestos, y la diabetes a su vez favorecería la progresión de la fibrosis y eventualmente el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad existe cierta controversia sobre si se debe o no descartar la presencia de HGNA en todos los pacientes con diabetes, especialmente en aquellos que presentan diversos componentes del SM. En todo caso, la recomendación de descartar la presencia de HGNA se debería efectuar en aquellos pacientes con diabetes que presenten una elevación de las transaminasas o algún otro signo sugestivo de enfermedad hepática. Ello es debido, al menos en parte, a que los métodos de diagnóstico no invasivo no están bien establecidos y a que no existe un tratamiento eficaz. Dado que en muchos casos los pacientes con HGNA están estables y no evolucionan a esteatohepatitis, algunos autores también cuestionan el coste-beneficio de descartar el HGNA de manera rutinaria. Sin embargo, como se ha comentado en los apartados anteriores, la prevalencia de HGNA es muy elevada en los pacientes con DM2, y además ambos procesos se potencian mutuamente, de manera que los pacientes con HGNA, especialmente los obesos, están más predispuestos a desarrollar una DM2, y la DM2 favorece la progresión de las lesiones en el hígado graso. Por otra parte, tanto el HGNA como la DM2 predisponen al desarrollo de complicaciones cardiovasculares<sup>24,64</sup>.

Efectivamente, los pacientes con HGNA presentan un incremento del riesgo cardiovascular, no únicamente porque comparten factores de riesgo, sino porque al parecer, el HGNA *per se* favorece la aparición de episodios cardiovasculares adversos, lo que impacta en la morbimortalidad de estos pacientes<sup>65,66</sup>. Por tanto, es importante que una vez identificados estos pacientes, desde la atención primaria se realice alguna exploración destinada a detectar una arterioesclerosis subclínica<sup>67</sup>. Para ello pueden realizarse pruebas indirectas, relativamente sencillas y no invasivas, como un electrocardiograma y el índice tobillo-brazo. Sería también interesante implementar en los centros la ecografía de la pared de la carótida para medir tanto el grosor de la capa íntima-media como poder calcular el número de placas de ateroma. *El rendimiento de dichas exploraciones es muy importante, con un grado de evidencia muy elevado*<sup>65,67</sup>. *Por otro lado, aunque no es motivo de dicha revisión, los pacientes deben ser tratados de manera intensiva de los trastornos metabólicos asociados al HGNA (obesidad, diabetes, dislipemia).*



## Actitud y seguimiento ante un paciente con HGNA

Uno de los aspectos más importantes es detectar los factores de riesgo de la enfermedad y a quién se debe de realizar el cribado. Además, ya se ha comentado que los factores de riesgo están estrechamente relacionados con los diferentes componentes del SM, de manera que el HGNA es el componente hepático del SM. En la figura 6 se muestra la correlación entre el SM y el HGNA. Por otro lado, en la tabla 4 mostramos a qué sujetos se debería realizar el cribado para conocer o no la presencia de la enfermedad, según las recomendaciones de la Guía Europea<sup>24</sup>.

Una vez se han detectado los factores de riesgo y realizado el cribado de la enfermedad, deberemos tomar decisiones de cómo actuar ante un paciente con HGNA. Ello es importante, ya que permitirá decidir qué pacientes deben ser derivados a la medicina especializada y qué pacientes deberemos seguir controlando en nuestras consultas. En la figura 7 se muestra un algoritmo de actuación basado en las recomendaciones tanto del Documento de Posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología<sup>13</sup> como de la Guía Europea<sup>24</sup>. A pesar de todo, a veces es difícil el manejo desde las consultas de atención primaria. Para ello, debemos realizar controles analíticos cada año y ecografía cada 1 o 2 años. Sería conveniente, ante un paciente con alteración de las transaminasas de forma persistente, calcular algún índice serológico de fibrosis de fácil realización, preferentemente el NFS y si no el FIB-4. En caso de disponer en la actualidad o en un futuro de un Fibroscan®, se debería realizar una elastografía cada 1 o 2 años. Un aspecto importante es que no existe un límite de edad para el estudio y seguimiento de

TABLA 4. ¿A quién realizar el cribado?

1. Enfermos con resistencia a la insulina o factores de riesgo para síndrome metabólico:
  - Buscar datos de esteatosis (ecografía y transaminasas)
2. Enfermos con esteatosis según las pruebas de imagen:
  - Buscar datos de síndrome metabólico
3. Enfermos con hígado graso no alcohólico:
  - Descartar diabetes mellitus 2
  - Descartar enfermedad cardiovascular

estos pacientes, si bien se desaconsejaría realizar según qué exploraciones a pacientes con una edad superior a los 75 años.

A pesar de los esfuerzos dedicados a entender y manejar la enfermedad, es evidente que todavía quedan muchos aspectos por dilucidar, en especial en relación con el diagnóstico no invasivo de la enfermedad, la evolución de esta, el manejo terapéutico y el seguimiento y control de estos pacientes.

En conclusión, los médicos de atención primaria deben tener un papel esencial en el diagnóstico y control de los pacientes con HGNA. Para ello es necesario mejorar la formación para concienciarlos sobre la magnitud del problema y dotar a los centros de algunos métodos diagnósticos no invasivos (serológicos y elastográficos) para poder conocer el grado evolutivo de la enfermedad y derivarlos cuando sea necesario. Además, es muy importante el control estricto de los factores asociados, en especial la diabetes y la obesidad, así como detectar y controlar las posibles enfermedades cardiovasculares.

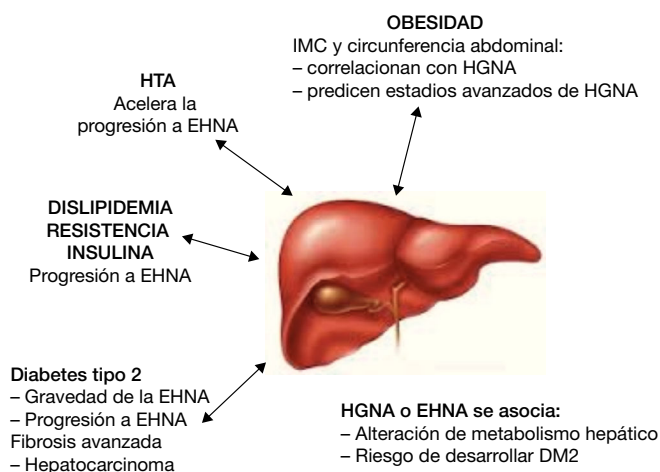


Figura 6. Correlación entre componentes del síndrome metabólico y la presencia de grasa en el hígado.

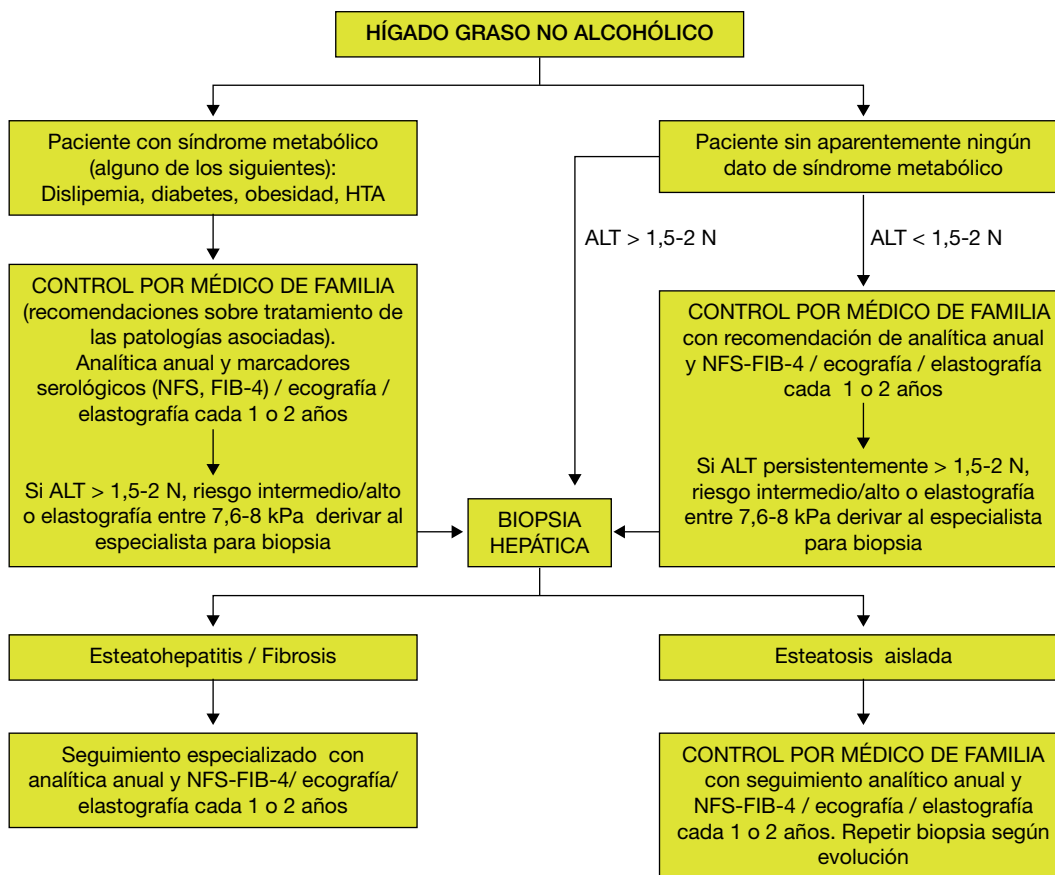


Figura 7. Algoritmo de actuación ante un paciente con hígado graso no alcohólico.

## Bibliografía

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85.
- Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:24-32.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle age population utilizing ultrasound and liver biopsy; a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140:124-31.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
- Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:325-34.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764-75.
- Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11053-76.
- Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012;56:234-40.
- Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12:758-65.
- Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:10-4.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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. *Hepatology.* 2012;55:2005-23.
- Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:372-83.
- Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. doi: 10.1155/2012/145754.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12956-80.
- Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1433-8.
- Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded and staged non-invasively? *Clin Liver Dis.* 2012;16:567-85.
- Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol.* 2012;56:255-66.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745-50.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver

- disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53:810-20.
21. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*. 2013;58:1007-19.
  22. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1861-8.
  23. Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, et al. Association between quantity of liver fat and cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease independent of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1513-20.
  24. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
  25. Adams LA, Feldstein AE. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis*. 2011;12:10-6.
  26. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1209-22.
  27. 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;6:33.
  28. Nishi T, Babazono A, Maeda T, Imatoh T, Une H. Evaluation of the fatty liver index as a predictor for the development of diabetes among insurance beneficiaries with prediabetes. *J Diabetes Investig*. 2015;6:309-16.
  29. Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:56.
  30. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Jansen HLA. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1201-4.
  31. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J*. 1996;292:13-5.
  32. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol*. 2000;35:319-24.
  33. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:485-9.
  34. Dasarathy S, Sasarathy J, Khyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51:1061-7.
  35. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4784-91.
  36. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:729-49.
  37. Thomas EL, Fitzpatrick JA, Malik SJ, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Whole body fat: Content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2013;73:56-80.
  38. Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int*. 2012;32:875-7.
  39. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:1825-35.
  40. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:27-33.
  41. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-49.
  42. Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Muntané J, Pérez-Cormenzana M, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res*. 2012;11:2521-32.
  43. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47:455-60.
  44. Caballería L, Casals G, Alumà A, Rodríguez L, Pera G, Navasa M, et al. Identificación de fibrosis hepática en pacientes con elevación de enzimas hepáticas en población general mediante métodos no invasivos. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38 (Espec Congr 1):1-4.
  45. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54.
  46. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:782-9.
  47. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007;46:32-6.
  48. Gallego-Durán R, Aller R, Pastor-Ramírez H, Bañales J, Arias-Loste MT, García-Monzón C, et al. Validación de los índices FIB-4 y NFS para discriminar fibrosis hepática en pacientes con EGHNA en práctica clínica habitual. Resultados del registro Hepamet. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40 (Espec Congr 1):6-9.
  49. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13.
  50. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, LeBail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454-62.
  51. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1862-71.
  52. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:53-60.
  53. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Lida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liverdisease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008;40:371-8.
  54. Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Tyagi P, Sharma P, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of non-alcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci*. 2013;58:265-74.
  55. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44:1511-7.
  56. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300-14.
  57. Caballería LI, Pera G, Arteaga I, Rodríguez LI, Alumà A, Expósito C, et al. Early detection of chronic liver disease with fibrosis among presumed healthy adults using transient elastography (TE). A population-based study. *Hepatology*. 2016;64 (suppl1):S46A-S47A.
  58. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:303-10.
  59. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. *J Gastroenterol*. 2011;46:1238-48.
  60. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011;259:749-56.

61. Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliot RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:861-7.
62. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62:1148-55.
63. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes a vicious circle. *Hepatol Res.* 2013;43:51-64.
64. Caballería J, Caballería LI. Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:377-9.
65. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589-600.
66. Ampuero J, Romero-Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:583-93.
67. Ahmed MH, Husain NE, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of diabetes and cardiovascular disease: What is important for primary care physicians? *J Family Med Prim Care.* 2015;4:45-52.