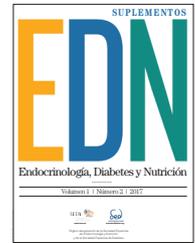




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Diagnóstico y evaluación del hígado graso no alcohólico

Paula Iruzubieta Coz, Marta González Martínez,
Joaquín Cabezas González, María Teresa Arias-Loste y Javier Crespo García*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Grupo de Infección e Inmunidad y Patología Digestivo del Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad hepática
grasa no alcohólica;
Biomarcadores;
Elastografía
de transición;
Enfermedad
multisistémica

Resumen La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede llegar a desarrollar cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, lo que confiere una gran morbimortalidad hepática. Por ello es importante conocer aquellos factores de riesgo de progresión de la enfermedad, entre los cuales destaca la existencia de diabetes. Además, se trata de una enfermedad con un comportamiento multisistémico, que ha llegado a ser considerada un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y tumores extrahepáticos. De esta consideración deriva la importancia de un diagnóstico temprano y de un manejo multidisciplinario. En esta revisión exponemos las diferentes herramientas de diagnóstico y seguimiento de que se dispone para esta enfermedad y con ellas se confeccionará un algoritmo con las recomendaciones y la evidencia actual.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-alcoholic
fatty liver disease;
Biomarkers;
Transient elastography;
Multisystemic disease

Diagnosis and evaluation of non-alcoholic fatty liver disease

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease can progress to cirrhosis and even hepatocellular carcinoma, resulting in high liver-related morbidity and mortality. It is therefore important to be familiar with the risk factors for disease progression, notable among which is the presence of diabetes. In addition, this disease shows multisystemic behaviour and is an independent risk factor for cardiovascular disease and extrahepatic tumours. Hence, early diagnosis and multidisciplinary management of non-alcoholic fatty liver disease is of the utmost importance. In this review, we describe the various diagnostic and follow-up tools available for this disease, and design an algorithm according to recommendations and the current evidence.

© 2017 SEEN and SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiercrespo1991@gmail.com (J. Crespo García).

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) está considerada la primera causa de hepatopatía crónica en los países occidentales y en ella se distinguen 2 subtipos histológicos: hígado graso no alcohólico (HGNA), que incluye pacientes con esteatosis hepática con inflamación leve o sin ella, y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), caracterizada por la existencia de inflamación hepática y lesión hepatocitaria con fibrosis o sin ella¹. Estudios con biopsias pareadas han demostrado que tanto pacientes con EHNA como con HGNA tienen el potencial de desarrollar una enfermedad hepática progresiva y en este riesgo de progresión son clave factores como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{2,3}. En general, los pacientes con EHGNA tienen una mortalidad mayor a largo plazo que la población general, pero su principal causa de muerte no es la enfermedad hepática, que está relegada a la tercera posición, sino la enfermedad cardiovascular (ECV), seguida de diferentes tipos de cáncer. Por tanto, dada la morbimortalidad hepática y cardiovascular que genera la EHGNA, es importante la identificación temprana de estos pacientes para un adecuado manejo que logre disminuir la mortalidad por todas las causas.

Detección y criterios diagnósticos

Los mecanismos que conducen al desarrollo y progresión de la EHGNA no se conocen por completo, pero está ampliamente aceptado que los episodios iniciales son dependientes del desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina (RI)⁴. Por este motivo, la EHGNA presenta una fuerte asociación con los factores que constituyen el síndrome metabólico (SM). Esta relación es especialmente estrecha en la obesidad mórbida, donde la EHGNA se presenta en más del 90% de los casos. La asociación entre EHGNA y RI o DM2 también está claramente establecida, con una prevalencia de EHGNA en los enfermos DM2 que puede llegar hasta el 70%⁴. De manera global, el 80% de los casos de EHGNA presenta alguno de los factores de riesgo cardiovascular que constituyen el SM (RI, obesidad, dislipemia e hipertensión arterial) y su prevalencia aumenta de manera directa con el número de estos factores que estén presentes.

Consecuencia de su alta prevalencia, sus implicaciones pronósticas y dado que la EHGNA es en general una enfermedad asintomática, algunos autores abogan por la implantación de un programa de cribado en la población de riesgo^{5,6}. Sin embargo, este tema es controvertido debido a la gran carga que implicaría para los sistemas nacionales de salud y la falta de tratamientos eficaces de los cuales se dispone en la actualidad. De hecho, las principales asociaciones para el estudio de las enfermedades hepáticas —American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y European Association for the Study of the Liver (EASL)— en sus guías de práctica clínica o no recomiendan dicho cribado en ninguna población⁷ o lo recomiendan, con un grado de evidencia A2, únicamente en pacientes con DM2⁸. Para intentar solventar esta cuestión, son necesarios estudios de utilidad en relación con los costes, validados en programas de cribado. No hay discusión en la necesidad por parte de los profesionales clínicos de actuar ante un paciente con sospecha de EHGNA y no menospreciar su hallazgo por la

escasa repercusión clínica y analítica que manifieste en un primer momento. En nuestra opinión, los pacientes con EHGNA y sospecha de enfermedad avanzada deben ser evaluados en unidades especializadas para su correcta clasificación de cara a una próxima disponibilidad de tratamiento específico.

Manifestaciones clínicas y analíticas

Es muy frecuente que se llegue al diagnóstico de EHGNA ante un hallazgo casual puesto que, en general, es una enfermedad asintomática. En los casos en que el paciente refiere síntomas, estos suelen ser leves e inespecíficos, y son frecuentes la astenia y las molestias abdominales, especialmente en el hipocondrio derecho. La exploración física puede ser normal o bien detectarse una hepatomegalia blanda e indolora, y en los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis pueden encontrarse signos de hipertensión portal, como ascitis, esplenomegalia o ictericia.

Analíticamente, la mayoría de los pacientes presenta un perfil hepático normal o discretamente alterado, con predominio de alanina-aminotransferasa (ALT) frente a aspartato-aminotransferasa (AST). En determinadas ocasiones se aprecia una elevación discreta de los marcadores de colestasis, especialmente de la GGT (gamma-glutamiltanspeptidasa), que se ha relacionado con la obesidad y la RI. Otro hallazgo analítico frecuente es la elevación de los valores plasmáticos de ferritina y del índice de saturación de la transferrina sin que se haya demostrado un aumento paralelo en los depósitos hepáticos de hierro. Algo similar sucede con la existencia de títulos séricos elevados de autoanticuerpos, que aparecen con cierta frecuencia en la EHGNA y se consideran un epifenómeno.

Diagnóstico de esteatosis

La esteatosis hepática se define histológicamente como el depósito de grasa en $\geq 5\%$ de los hepatocitos y se clasifica en función del porcentaje de hepatocitos con vacuolas esteatóticas. El hígado normal (grado 0, S0) contiene grasa en menos del 5% de los hepatocitos mientras que la esteatosis de grado 1 (S1) corresponde a menos del 33% de los hepatocitos esteatóticos. En la esteatosis de grado 2 y grado 3 (S2 y S3), la grasa está presente en al menos el 33 o el 66% de los hepatocitos, respectivamente.

La existencia de factores de riesgo, como DM2, SM y obesidad con elevación de las enzimas hepáticas, especialmente ALT, aumenta la posibilidad de presentar hígado graso. No obstante, aunque la ALT es una prueba útil, no es válida para pronosticar la existencia de esta enfermedad ni el riesgo de progresión, ya que puede cursar con enzimas hepáticas normales.

En la práctica clínica habitual, la ecografía es la prueba de diagnóstico por la imagen de primer nivel en caso de sospecha de EHGNA debido a su amplia disponibilidad, bajo coste y seguridad. La sensibilidad de esta técnica es del 93% cuando la esteatosis es $> 33\%$; sin embargo, esta sensibilidad disminuye considerablemente cuando la esteatosis afecta a $< 30\%$ de los hepatocitos⁹. La esteatosis puede diagnosticarse también mediante tomografía computarizada, pero su coste y la exposición a la radiación del paciente hacen que

se desaconseje su uso; además, su sensibilidad no mejora sustancialmente si la esteatosis es leve¹⁰. La resonancia magnética, incluyendo la espectroscopia, puede diagnosticar valores de contenido hepático de grasa > 5% y es fiable para determinar los cambios ($\geq 0,5\%$) en el grado de esteatosis después de la disminución de peso. Su empleo está limitado por su coste y duración¹¹. De relativamente reciente desarrollo es el CAP (*controlled attenuation parameter*), una aplicación de la elastografía de transición (ET) disponible en los aparatos de última generación, que permite estimar de forma inmediata y sencilla la esteatosis. El CAP mide el grado de atenuación de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado, que es proporcional a la cantidad de grasa hepática, y está menos influida por el error de muestreo que la biopsia hepática, ya que explora un volumen de hígado aproximadamente 100 veces mayor. Los estudios publicados hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis en hepatopatías crónicas de diversas causas incluso en estadios leves (> 10%) y tiene una buena correlación con el grado de esteatosis¹². Estos estudios muestran diferentes puntos de corte de CAP para los distintos grados de esteatosis, pero todos ellos demuestran que los valores de corte no difieren entre las diferentes causas de hepatopatía crónica, a diferencia de lo que sucede con la ET, la cual depende del tipo de enfermedad hepática. En este sentido, un reciente metaanálisis ha establecido una serie de puntos de corte para los diferentes grados de esteatosis: 248 dB/m para S1, 268 dB/m para S2 y 280 dB/m para S3, con una sensibilidad del 69, el 77 y el 88% respectivamente, y una especificidad del 82, el 81 y el 78%, respectivamente¹².

Por último, se han desarrollado varias pruebas serológicas de biomarcadores para pronosticar la existencia de grasa hepática (SteatoTest[®], NAFLD-LFS [NAFLD liver fat score], FLI [fatty liver index] y HSI [hepatic steatosis index])¹³. Sin embargo, todos estos biomarcadores pueden estar influidos por la inflamación y la fibrosis, y, dado que no aportan grandes ventajas frente a las técnicas de diagnóstico por la imagen y la analítica habitual, su empleo en la práctica clínica habitual no está extendido.

La biopsia hepática continúa siendo el método de elección para diagnosticar de forma certera la EHGNA y el único capaz de distinguir entre HGNA y EHNA, pero no está exenta de complicaciones. Está indicada en los siguientes casos: a) imposibilidad para descartar la existencia de otras entidades concomitantes con rasgos comunes con la EHGNA (sobrecarga férrica presente en hemocromatosis o positividad de autoanticuerpos en la hepatopatía autoinmune); b) elevación persistente (> 6 meses) de AST y ALT en pacientes con pruebas de diagnóstico por la imagen no concluyentes para el depósito de grasa, y c) sospecha de una enfermedad hepática progresiva, para lo cual existe una serie de factores clínicos y marcadores serológicos, mencionados más adelante, que nos ayudan a pronosticar este hecho^{7,8}.

Diagnóstico inicial de enfermedad hepática grasa no alcohólica

Con lo mencionado hasta ahora puede puntualizarse una serie de características que indican que nos encontramos ante un paciente con EHGNA: evidencia radiológica de es-

teatosis o CAP > 248 dB/m \pm alteración del perfil hepático; existencia de RI u otro componente del SM; consumo de alcohol de < 30 g/día en varones y < 20 g/día en mujeres, y exclusión de otras causas de hepatopatía crónica. Una vez llegado a este diagnóstico inicial de EHGNA, nuestro siguiente paso será evaluar el grado de evolución de la enfermedad y la necesidad de realizar una biopsia hepática.

Evaluación de las fases evolutivas y seguimiento de la progresión

Un elemento clave en el diagnóstico de EHGNA es la diferenciación de EHNA de HGNA y la estadificación de la fibrosis hepática, ya que los pacientes con EHNA y fibrosis avanzada corren mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas y ECV¹⁴. La invasividad de la biopsia hepática ha obligado al desarrollo de métodos no invasivos de diagnóstico de EHNA. La prueba ideal debe ser económica, reproducible y capaz de diagnosticar todo el espectro de lesiones comprendido en la EHGNA. En la actualidad, no se dispone de una prueba que reúna estas características, por lo que estos métodos no invasivos se basan en diversos abordajes complementarios: factores clínicos, genéticos, marcadores serológicos, pruebas de diagnóstico por la imagen y ET.

Factores de riesgo asociados con esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad progresiva

El mejor factor pronóstico evolutivo de EHGNA es la existencia en la biopsia hepática de necroinflamación y fibrosis; sin embargo, cada vez son más numerosos los estudios que informan de tasas de progresión de HGNA nada despreciables^{2,3}. Un primer estudio que analizó pacientes con EHGNA y biopsias pareadas mostró que incluso pacientes con HGNA pueden progresar a EHNA y fibrosis avanzada especialmente ante la existencia de factores de riesgo metabólicos³. Por tanto, existe una serie de factores modificables y no modificables en los pacientes asociados con mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Las características del SM, particularmente la DM2 y la obesidad, son factores de riesgo bien conocidos asociados con la existencia de EHNA y fibrosis. De hecho, la disminución de peso y un buen control de la glucemia se asocian con una mejora de la inflamación y la fibrosis⁴. En cuanto a los lípidos, es frecuente en los pacientes con EHGNA la existencia de dislipemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia y dislipemia, aterogénica; pero, además, un estudio reciente ha relacionado el perfil de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes con la gravedad de EHGNA y se ha observado que una disminución en la concentración de partículas VLDL pequeñas se asoció con una fibrosis hepática más avanzada¹⁵. El déficit de vitamina D también es frecuente entre los pacientes con EHGNA y sus valores se han correlacionado negativamente con la gravedad de la esteatosis, la inflamación y la fibrosis¹⁶.

Otro factor modificable que puede repercutir en la evolución de los pacientes con EHGNA es el consumo de alcohol, aspecto controvertido porque, a pesar de que existe un límite a partir del cual el consumo de alcohol definiría una

esteatohepatitis de origen alcohólico (≥ 60 g/día en mujeres y ≥ 80 g/día en varones), no está claro que nos encontremos ante una patología diferente a EHNA, ya que la patogenia de estas dos entidades presenta una gran similitud. Tampoco está claro el impacto de un consumo leve-moderado de alcohol en EHGNA puesto que la bibliografía disponible respecto a este tema muestra resultados contradictorios^{17,18}. Sin embargo, parece que todos los estudios en esta línea van a favor de un posible beneficio del consumo moderado de alcohol, definido como el consumo de hasta una bebida al día para mujeres y hasta dos bebidas al día para varones. Mientras que el consumo de altas dosis de alcohol conduce al desarrollo de RI y a la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, el consumo moderado se ha asociado con mejoría de la sensibilidad a la insulina y altas concentraciones de adiponectina¹⁹. En cuanto al desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), únicamente existe un estudio prospectivo que evalúa el consumo de alcohol con el riesgo de CHC en EHGNA, que aprecia mayor riesgo de este tumor con el uso moderado de alcohol, pero dicho estudio se ha realizado en pacientes con una cirrosis por EHNA establecida, sin evaluarse el impacto del alcohol en pacientes con una menor gravedad de la enfermedad²⁰.

Entre los factores no modificables se encuentran los genéticos. Dos son los genes validados con firmeza en grandes cohortes independientes, *patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3)* y *transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)*. La existencia de los polimorfismos de un nucleótido rs738409 y rs58542926 de los genes *PNPLA3* y *TM6SF2*, respectivamente, se ha asociado a mayor riesgo de EHGNA, así como a una forma más grave de la enfermedad²¹. Además, en un estudio de casos y controles efectuado por nuestro grupo de trabajo, hemos observado que la existencia de las variantes rs1421085 y rs1558902 del gen *FTO* confieren un alto riesgo de inflamación hepática particularmente en los pacientes con EHGNA de peso normal (no publicado).

Diagnóstico no invasivo de esteatohepatitis no alcohólica

No se dispone de ninguna prueba de imagen capaz de diferenciar HGNA de EHNA, por lo que se han evaluado numerosos marcadores séricos para pronosticar la existencia de EHNA. Entre estos, el más estrechamente asociado con EHNA es la citoqueratina 18 fragmentada (CK18-F), un producto de degradación resultante de la apoptosis de hepatocitos mediada por caspasa 3. Varios estudios han demostrado un aumento significativo de CK18-F en pacientes con EHNA en comparación con pacientes con HGNA y una correlación positiva con la fibrosis y los componentes histológicos de EHNA²². Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la prueba son bastante bajas, alrededor del 60%. Otros marcadores de inflamación hepatocitaria estudiados son la leptina, la proteína C-reactiva, la interleucina 6, el ácido hialurónico, la adiponectina y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Todos ellos han sido evaluados en series cortas o estudios piloto en grupos heterogéneos de pacientes con resultados contradictorios, por lo que, de momento, no son recomendables en la rutina clínica. Los estudios basados en la metabolómica para el descubrimiento de biomarcadores

de progresión de EHGNA han cobrado gran interés y no solo en esta patología hepática^{23,24}. De hecho, un grupo español ha desarrollado el llamado OWL Liver Test, que consiste en la determinación de más de 500 metabolitos séricos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) en pacientes con EHGNA, en que se ha obtenido un perfil metabolómico que permite diferenciar entre HGNA y EHNA con una buena especificidad y sensibilidad²⁴. Además, este mismo grupo, gracias al estudio de perfiles metabolómicos a nivel sérico, observó dos subtipos diferentes de EHGNA en función de la afectación del metabolismo de metionina, subtipo M y subtipo no M, distinguiendo aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una terapia con SAME (S-adenosil metionina)²⁵.

Diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática

En la EHGNA, el sistema histológico de estadificación de la fibrosis más empleado es el de Kleiner et al¹, donde F1 es definida como la fibrosis perisinusoidal o periportal, F2 como fibrosis perisinusoidal con extensión portal o periportal, F3 como fibrosis en puente y F4 como cirrosis. Por tanto, el término de fibrosis significativa se refiere a un estadio F2 o superior, y fibrosis avanzada a un estadio F3 o superior. Aunque se han evaluado varios modelos pronósticos de fibrosis avanzada basados en parámetros clínicos y biomarcadores derivados del proceso fibrogénico (tabla 1), son 2 las pruebas más estudiadas y con parámetros fácilmente disponibles, índice Fibrosis-4 (FIB-4) y NAFLD Fibrosis Score (NFS). Valores de FIB-4 por debajo de $-1,45$ permiten excluir la existencia de fibrosis avanzada con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 71%, mientras que valores por encima de $3,25$ indican una fibrosis avanzada con una sensibilidad y una especificidad del 26 y el 98%, respectivamente²⁶. NFS es otra fórmula desarrollada y validada para la detección de fibrosis avanzada (<http://naflscore.com/>). En un metaanálisis con más de 3.000 pacientes, un valor de NFS $\leq 1,455$ tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para excluir fibrosis avanzada, mientras que un valor $> 0,676$ identifica la existencia de esta con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97%²⁷ (tabla 2).

En cuanto a las técnicas de diagnóstico por la imagen, la ET (FibroScan®) es la técnica más extendida en el diagnóstico de la fibrosis hepática. Una limitación de la ET en EHGNA es la alta tasa de fallos técnicos debido a la atenuación de la onda elástica por interposición de tejido adiposo secundario a la obesidad central. Aunque se ha desarrollado una sonda XL, que permite mayor penetración de la onda, esta dificultad en muchas ocasiones no se logra salvar. Además, esta técnica ha sido inicialmente validada en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, mientras que los estudios que se han centrado en evaluar su utilidad en EHGNA son menores y en muchas ocasiones han empleado puntos de corte diferentes²⁸. Según los resultados de varios estudios, los puntos de corte con sonda M aceptados para pacientes con EHGNA son 7,0 kPa para fibrosis significativa (\geq F2), 8,7 kPa para fibrosis avanzada (\geq F3) y 10,3 kPa para cirrosis (F4). En el caso de emplear la sonda XL, estos puntos de corte difieren, ya que la medida de rigidez hepática con esta sonda es menor que con la sonda M en el mismo paciente; en este caso es de 6,2 kPa,

Tabla 1 Modelos séricos de predicción de fibrosis avanzada en enfermedad hepática grasa no alcohólica

Prueba	Componentes del panel	Puntos de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
FIB-4	Edad, AST, ALT y plaquetas	1,45 (corte bajo) 3,25 (corte alto)	26-74	71-98
NAFLD Fibrosis Score	Edad, hiperglucemia, IMC, AST/ALT, albúmina y plaquetas	-1,455 (corte bajo) 0,675 (corte alto)	51	96
ELF™ test	Edad, ácido hialurónico, TIMP-1 y PIIINP	8,5 (corte bajo) 10,3 (corte alto)	80	90
APRI	AST y plaquetas	0,45 (corte bajo) 1,5 (corte alto)	30	93
BAAT score	IMC, edad, ALT y triglicéridos séricos	2	71	80
BARD score	IMC, AST/ALT y diabetes	2	87-100	32-35
FibroTest®	α_2 -macroglobulina, haptoglobina, GGT, bilirrubina y apolipoproteína	0,3 (corte bajo) 0,7 (corte alto)	15-77	77-90
HepaScore®	Edad, sexo, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico y α_2 -macroglobulina	0,44	75	84

ALT: alanina-aminotransferasa; APRI: *AST-to-platelets ratio index*; AST: aspartato-aminotransferasa; ELF: *enhanced liver fibrosis*; FIB-4: Fibrosis-4; GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa; IMC: índice de masa corporal; NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*; PIIINP: *procollagen III amino-terminal peptide*; TIMP-1: *tissue inhibitor of metalloproteinase 1*.

7,2 kPa y 7,9 kPa para fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente²⁸.

Otra técnica basada en la medición de la elasticidad hepática es el ARFI (*acoustic radiation force impulse imaging*). Aunque por el momento hay pocos estudios que hayan evaluado su utilidad en pacientes con EHGNA, su gran ventaja es que se puede acoplar de manera sencilla en los ecógrafos tradicionales, lo que permite posicionar la zona de interés bajo control visual²⁹. Un nuevo método capaz de estudiar las propiedades elásticas del parénquima hepático es la elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance elastography*). La MRE puede ser más fiable que la ET para diagnosticar fibrosis avanzada; además, tiene la ventaja de valorar el parénquima hepático en su totalidad incluso en pacientes obesos, pero es una técnica cara y no ampliamente disponible. Mayor disponibilidad presenta la resonancia magnética convencional (MRI, *magnetic resonance images*), sobre la cual se basa un nuevo *software* denominado DEMILI (*detection of metabolic induced liver injury*) que, mediante el análisis óptico computarizado de sus imágenes, determina una serie de biomarcadores ópticos que permiten detectar la existencia de EHNA (NASHMRI) y pronosticar fibrosis significativa (FibroMRI) en los pacientes con EHGNA con una buena sensibilidad y especificidad³⁰. Dado que esta técnica permite analizar el volumen total del hígado, aparte de su utilidad en el diagnóstico de EHNA y fibrosis considerable, permitirá el seguimiento de los efectos potenciales de una terapia.

Tabla 2 Riesgo de fibrosis avanzada en función del NAFLD Fibrosis Score

< -1,455	Riesgo bajo
-1,455 a 0,676	Riesgo medio
> 0,676	Riesgo alto

NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*.

Seguimiento de la progresión

Un reciente metaanálisis sobre la progresión de EHGNA reveló que los pacientes con HGNA y EHNA presentaban una progresión de la fibrosis en el 33,6% y mejoría de esta en el 22,3%, y que la tasa de progresión de la fibrosis era mayor en los pacientes con EHNA que con HGNA². Sin embargo, existe una falta de homogeneización en la velocidad de progresión de la fibrosis en todos estos estudios con doble biopsia, que en gran parte se debe a la existencia de características del SM en los pacientes^{2,3}. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de EHGNA, el seguimiento dependerá de la existencia de factores de riesgo metabólicos y la gravedad de la enfermedad hepática, la cual está determinada por la existencia de EHNA y fibrosis. El principal factor metabólico de riesgo de progresión de EHGNA es la DM2. Los pacientes con DM2 tienen un grado de EHGNA más grave que el de los pacientes sin DM2, con tasas de EHNA hasta del 80% y de fibrosis avanzada del 30-40%^{31,32}. Bazick et al³² desarrollaron un modelo clínico para detectar EHNA y fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA y DM2 con una sensibilidad y una especificidad del 57 y el 90%, respectivamente. Con todo, aún son necesarios más estudios para validar externamente este modelo. Otros factores metabólicos descritos de progresión de la enfermedad son obesidad central, hipertensión arterial y altos valores de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad). Ningún estudio muestra rentabilidad en el seguimiento de la progresión en estos pacientes de riesgo, pero nosotros creemos que debería realizarse la determinación de NFS y/o FIB-4 cada 2 o 3 años en pacientes con una fibrosis no significativa y, en el caso de presentar EHNA y/o fibrosis significativa en el diagnóstico inicial, el seguimiento no diferirá del resto de pacientes (v. más adelante).

El otro factor que más va a condicionar la evolución de los pacientes con EHGNA es la fibrosis hepática. En general, en un plazo de 15 años, el 13% de los enfermos con un estadio

F2 y el 25% de los que presentan un F3 llegarán a desarrollar cirrosis³. Y en estos pacientes con una fibrosis considerable habría que considerar el tratamiento farmacológico. Además, los pacientes con EHGNA pueden desarrollar CHC incluso en ausencia de cirrosis ya que la lesión hepatocitaria continua conduce a una proliferación compensatoria, impulsora central del desarrollo de CHC. Por este motivo, pacientes con EHNA y fibrosis significativa, como indicadores de una lesión celular importante, se encuentran en riesgo de desarrollar este tumor.

Con todos estos datos, nosotros recomendamos en pacientes con HGNA sin factores de riesgo recalcular NFS y/o FIB-4 cada 4-5 años o si el paciente desarrolla DM2; en pacientes con EHNA sin fibrosis significativa recomendamos un seguimiento anual con el cálculo de NFS y/o FIB-4, y la realización de ET y ecografía abdominal; y en pacientes con fibrosis significativa, un seguimiento semestral con especial interés en la detección de CHC. El manejo y seguimiento de los pacientes con una fibrosis avanzada/cirrosis por EHNA no difiere del resto de etiologías.

Detección de enfermedades asociadas

La morbimortalidad asociada con la EHGNA no se limita únicamente a su afectación hepática, sino que se trata de una enfermedad con un comportamiento multisistémico. En este sentido, si las características concurrentes de SM aumentan el riesgo de desarrollar EHGNA, la existencia de EHGNA también aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones como dislipemia y RI³³. Además del riesgo propio de las características del SM, múltiples situaciones patogénicas de EHGNA contribuyen al desarrollo de ECV; de hecho, los pacientes con EHGNA con frecuencia presentan elevación de marcadores implicados en la patogenia de la aterosclerosis, como CD36 en su forma soluble (sCD36)³⁴. Esto se traduce en la necesidad de estudiar la probable ECV en todos estos pacientes. Aunque en la actualidad el cribado de riesgo cardiovascular en EHGNA no está incluido en las guías de manejo clínico y, por tanto, su uso no está extendido en la práctica clínica habitual, es importante conocer que existen diferentes técnicas para la detección de la aterosclerosis subclínica que son incruentas y algunas de ellas, muy sencillas de realizar, como la medición del índice tobillo-brazo y la ecografía carotídea.

La RI es una pieza clave en la fisiopatología de la EHGNA, asociada con el aumento en el depósito de grasa y la fibrosis, y aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollar DM2, lo que nos indica que la EHGNA puede preceder al desarrollo de DM2. Todo esto se traduce en la necesidad en la práctica clínica del empleo de herramientas de cribado para detectar la presencia de DM2 o RI. La técnica de referencia para el diagnóstico de esta última en pacientes no diabéticos es el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico, aunque este procedimiento es caro y complejo, por lo que no se utiliza de forma habitual. En estos casos, el cálculo del HOMA-IR (*homeostatic model assessment*) es una alternativa aceptable para valorar la RI, aunque no hay acuerdo sobre su umbral. No obstante, el HOMA-IR nos puede ayudar durante el seguimiento a identificar a pacientes en riesgo de progresión de la fibrosis³. La siguiente cuestión que se le plantea a un

profesional clínico, una vez que se ha identificado a estos pacientes con RI, es si es necesario tratarla farmacológicamente o, en el caso de un individuo diabético, si es necesario intensificar el tratamiento antidiabético para evitar la progresión de la enfermedad hepática. No sorprende que varios fármacos sensibilizadores de insulina hayan demostrado una mejoría de las características histológicas de la EHNA, incluso en pacientes sin DM2^{35,36}, ya que ambas patologías comparten múltiples mecanismos fisiopatológicos, por lo que se podría considerar dicho tratamiento en pacientes con EHNA y/o múltiples factores de progresión en los que no se consigue disminuir la RI con la dieta y el ejercicio, aunque las guías de la EASL y la AASLD no lo contemplan. Dado que la RI desempeña un papel esencial en la progresión de EHGNA, pero no es el único, no creemos necesario un tratamiento diferente/intensificado de la DM2 en EHGNA, independientemente del grado, siempre y cuando la RI esté controlada.

Creciente es el interés por la posible contribución de EHGNA en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Un reciente metaanálisis ha revelado que la existencia y la gravedad de la EHGNA están asociadas con un incremento del riesgo y de la gravedad de la ERC³⁷, pero es difícil establecer la EHGNA como un factor de riesgo independiente de ERC dada la relación estrecha entre EHGNA y otros factores de riesgo conocidos para ERC, como la obesidad y la RI. No sucede lo mismo con el síndrome de apnea obstructiva del sueño, que está fuertemente asociado con EHGNA, independientemente de otros factores tradicionales, consecuencia del descenso en el metabolismo lipídico provocado por la hipoxia intermitente³⁸. Otras enfermedades descritas asociadas con EHGNA son osteoporosis, psoriasis, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipopituitarismo e hipogonadismo. Hasta ahora no existe ninguna evidencia para la detección de todas estas patologías, por lo que únicamente está indicado estudiar la existencia de ellas en el caso de que el paciente asocie manifestaciones clínicas propias de estas patologías. En este sentido, un estudio reciente de nuestro grupo ha demostrado que los pacientes psicóticos con tratamiento farmacológico específico corren un alto riesgo de desarrollar EHGNA en sus primeros años, con lo que su identificación temprana permitiría una mejor prevención de los episodios cardiovasculares, tan aumentados en esta población³⁹.

La segunda causa de muerte entre los pacientes con EHGNA es el cáncer, tanto gastrointestinales (colon, esófago, estómago o páncreas) como extraintestinales (riñón o mama), lo que hace sospechar que esta patología hepática pudiera promover el desarrollo de neoplasias. La asociación de RI/DM2, obesidad y SM con aumento del riesgo de un gran número de cánceres está bien establecida. Estas 3 características están estrechamente relacionadas con EHGNA y contribuyen considerablemente al riesgo de desarrollar CHC. No obstante, varios estudios recientes indican que EHGNA puede ser un factor de riesgo añadido e independiente para los cánceres extrahepáticos, especialmente el cáncer colorrectal (CCR)⁴⁰. Este aumento del riesgo de CCR en EHGNA puede explicarse por el aumento de insulina y citocinas proinflamatorias, y por la alteración del metabolismo de las adipocinas que existen en estos pacientes y que promueven la proliferación celular, la inhibición de apoptosis y la angiogénesis. A pesar de que estos datos sugieren claramente unos programas de cribado de CCR

más rigurosos en pacientes con EHGNA, no existen estudios prospectivos bien diseñados que permitan verificar una relación causal real entre EHGNA y CCR ni estudios que evalúen la utilidad de un cribado más precoz en esta patología hepática, por lo que ninguna guía hace distinción en cuanto al cribado de CCR en estos pacientes.

Algoritmo diagnóstico y de seguimiento

Durante el desarrollo de los diferentes apartados que componen esta revisión hemos ido plasmando los fundamentos para la confección de un algoritmo diagnóstico y de seguimiento para EHGNA (figs. 1 y 2). Dicho algoritmo está basado en la evidencia clínica de que se dispone con la bibliografía actual respecto a este tema y en las diferentes guías de actuación de las principales asociaciones internacionales para el estudio del hígado (EASL y AASLD). En el caso del seguimiento de estos pacientes, donde la evidencia existente no es tan relevante en determinados aspectos, nuestras

recomendaciones están basadas en la propia experiencia de nuestro grupo clínico y en diferentes estudios de calidad en este ámbito.

Una vez que dispongamos del diagnóstico inicial de EHGNA, nuestra actitud posterior dependerá del resultado de los métodos no invasivos de fibrosis hepática. En general, las técnicas de diagnóstico por la imagen actuales son bastante fiables para distinguir entre fibrosis avanzada ($\geq F3$) y fibrosis leve o nula (F0-F1), pero son insuficientes para identificar aquellos pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$). Por este motivo, en la práctica clínica, recomendamos la combinación de técnicas elastográficas con marcadores séricos, más concretamente ET y NFS, por su gran accesibilidad y facilidad de aplicación. Cuando ambos parámetros generan duda en cuanto al grado de fibrosis o nos indican una posible fibrosis significativa, es necesaria la biopsia hepática. En caso de que al paciente con EHGNA no se le vaya a realizar una biopsia hepática, ya sea por edad avanzada, por ausencia de fibrosis significativa en los métodos no invasivos o por contraindicación, podría valorarse la realización del OWL Liver Test y/o DEMILI para ayudarnos a identificar aquellos pacientes con EHGNA que reque-

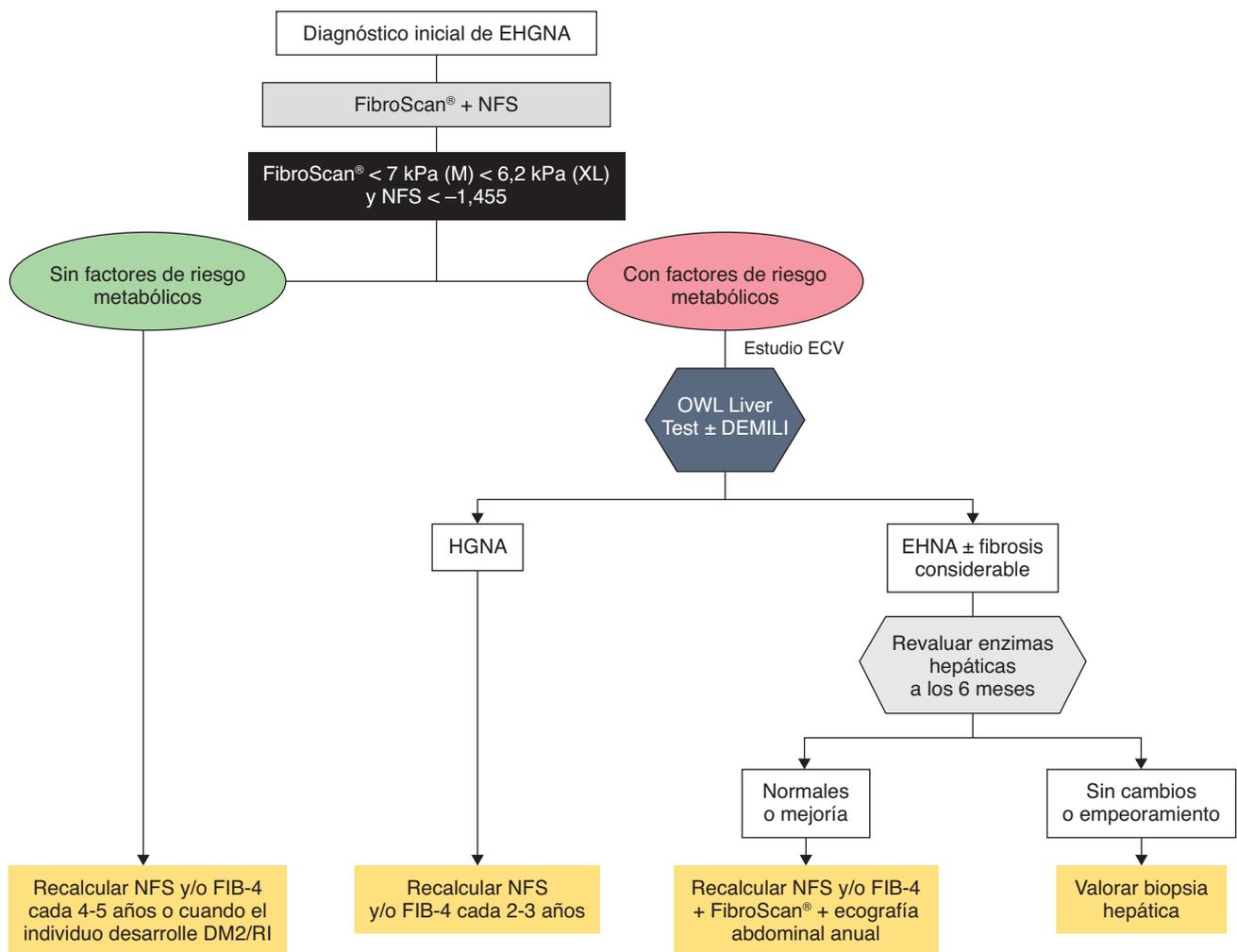


Figura 1 Algoritmo de seguimiento en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) con fibrosis no considerable con métodos no invasivos. DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; FIB-4: Fibrosis-4; HGNA: hígado grasno alcohólico; NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*; NFS: NAFLD Fibrosis Score; RI: resistencia a la insulina.

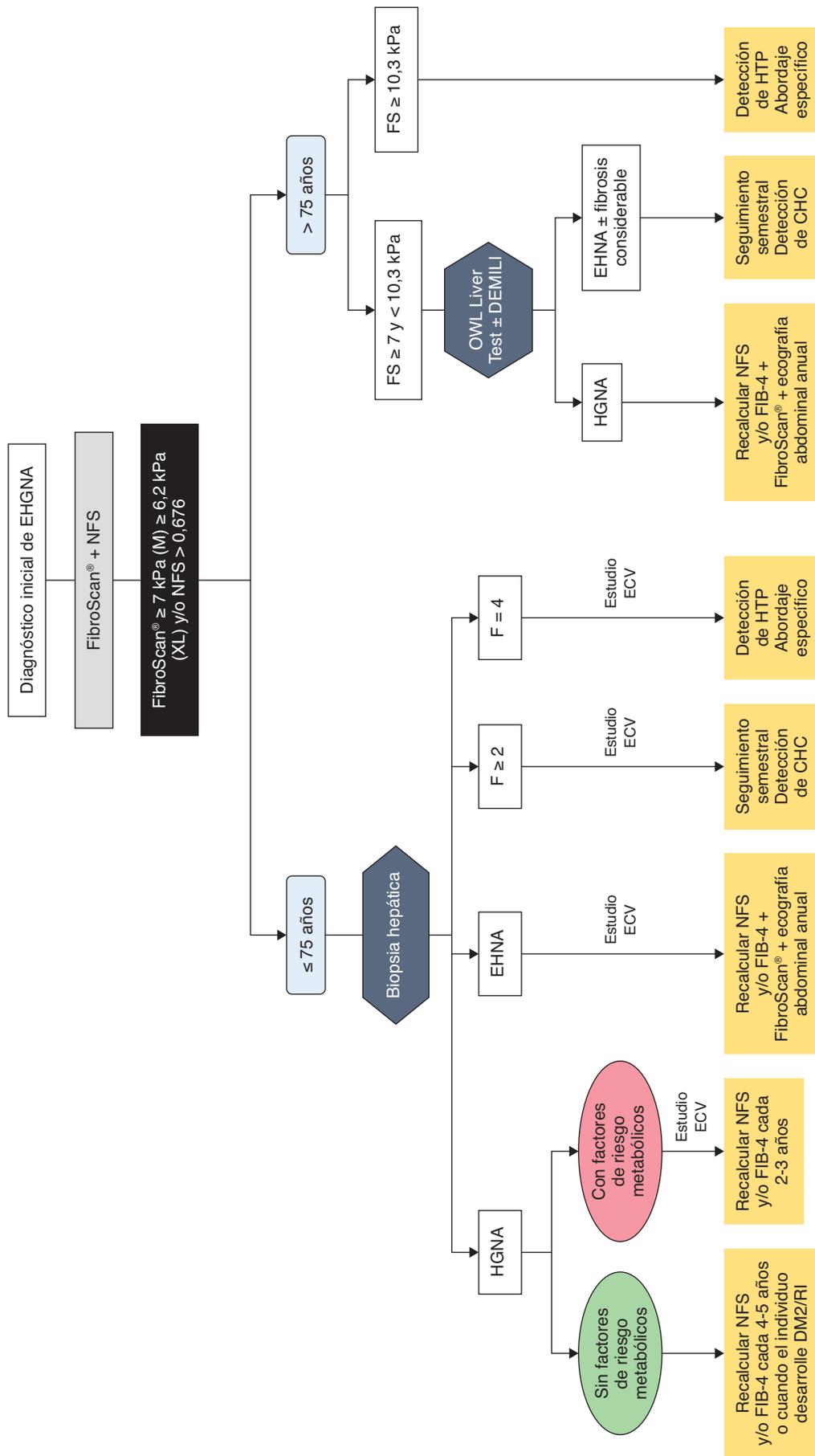


Figura 2 Algoritmo de seguimiento en enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) con fibrosis significativa con métodos no invasivos. DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; FIB-4: Fibrosis-4; FS: fibrosis score; HGNA: hígado graso no alcohólico; CHC: carcinoma hepatocelular; HTP: hipertensión portal; NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*; NFS: NAFLD Fibrosis Score; RI: resistencia a la insulina.

rirán un seguimiento más estrecho. Si el paciente no presenta mejoría analítica ni por pruebas de diagnóstico por la imagen, deberíamos valorar pasados 5 años de la biopsia hepática la repetición de dicha prueba invasiva, incluso antes si se sospecha una progresión de la enfermedad.

Conclusiones

Actualmente la EHGNA es la primera causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental y su crecimiento es consecuencia de su estrecha relación con la obesidad y el SM. A pesar de presentar un curso generalmente benigno y evolutivamente lento desde un punto de vista hepático, el hígado graso puede progresar hacia formas más graves con desarrollo de inflamación, fibrosis, cirrosis y CHC, por lo que así confiere morbimortalidad. Sin embargo, su potencial morbimortalidad no solo se limita a este órgano, sino que va más allá, pues se considera que EHGNA es un mediador de enfermedades sistémicas. Por tanto, la identificación temprana de estos pacientes ayudaría a mejorar su pronóstico a través de una intervención individualizada en función del grado de afectación hepática, de los factores de riesgo metabólicos presentes y del riesgo cardiovascular, lo que se traduce en la necesidad de un abordaje multidisciplinario entre médicos de atención primaria, endocrinólogos y hepatólogos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59:550-6.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44.
- Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:83-95.
- Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, Lachaine J, Cloutier G, Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol*. 2015;25:3282-94.
- 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
- 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.
- Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51:433-45.
- Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le T-A, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013;58:1930-40.
- Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of Controlled Attenuation Parameter (CAP) Technology for Assessing Steatosis. *J Hepatol*. 2016;pii: S0168-8278(16)30755-3.
- Jayakumar S, Harrison SA, Loomba R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Reports*. 2016;15:86-95.
- 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.e1.
- Jiang ZG, Tapper EB, Connelly MA, Pimentel CF, Feldbrugge L, Kim M, et al. Steatohepatitis and liver fibrosis are predicted by the characteristics of very low density lipoprotein in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36:1213-20.
- Iruzubieta P, Terán A, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6:901.
- Hsu CC, Kowdley KV. The effects of alcohol on other chronic liver diseases. *Clin Liver Dis*. 2016;20:581-94.
- Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in non-alcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology*. 2017. doi: 10.1002/hep.29055.
- Kang L, Sebastian BM, Pritchard MT, Pratt BT, Previs SF, Nagy LE. Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:1581-8.
- Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972-8.
- Anstee QM, Day CP. The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: Spotlight on *PNPLA3* and *TM6SF2*. *Semin Liver Dis*. 2015;35:270-90.
- Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50:1072-8.
- Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Barbier-Torres L, Martínez-Chantar ML, Crespo J. The need for biomarkers in diagnosis and prognosis of drug-induced liver disease: Does metabolomics have any role? *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-8.
- Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res*. 2012;11:2521-32.
- Alonso C, Fernández-Ramos D, Varela-Rey M, Martínez-Arranz I, Navasa N, Van Liempd SM, et al. Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;pii: S0016-5085(17)30072-0. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.015.

26. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:2.
27. 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.
28. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1356-64.
29. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review & meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0127782.
30. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gómez-González E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016;6:31421.
31. Goh GB-B, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin.* 2015;3:141-5.
32. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care.* 2015;38:1347-55.
33. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35:367-72.
34. García-Monzón C, Lo Iacono O, Crespo J, Romero-Gómez M, García-Samaniego J, Fernández-Bermejo M, et al. Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:65-73.
35. Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176-84.
36. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90.
37. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001680.
38. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14:417-31.
39. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martin C, Crespo J, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233:3947-52.
40. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med.* 2011;270:41-9.