

Actualización en el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Update in diagnosis of non alcoholic fatty liver disease

Dra. Mabel Nora Graffigna¹

1 Médica de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital "Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica y comprende un amplio espectro de daño hepático, que se extiende desde esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hasta cirrosis.

La prevalencia global de EHGNA se estima en 25% y, en América del Sur, en 30%, mayor en individuos portadores de componentes de síndrome metabólico, obesidad o diabetes mellitus tipo 2. Su presencia determina el aumento de la mortalidad cardiovascular y de enfermedades malignas.

Existe discrepancia en relación con efectuar o no cribado universal, debido a divergencias en los métodos de diagnóstico, la falta de un tratamiento efectivo y la ausencia de estudios suficientes en relación con la rentabilidad del screening.

La biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico y permite diferenciar la esteatosis simple de la EHNA, así como descartar otras enfermedades hepáticas, pero es un procedimiento invasivo que puede ocasionar complicaciones.

Para el diagnóstico contamos, además, con métodos no invasivos que incluyen laboratorio, índices de esteatosis (SteatoTest, SteatoTest 2, Hepatic Steatosis Index [HSI], NAFLD Liver Fat Score, Lipid Accumulation Product [LAP], Fatty Liver Index [FLI]), índices de fibrosis hepática (ELF score, NAFLD Fibrosis Score [NFS], FIB-4 Index), imágenes (ecografía hepática, tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM], RM con espectroscopia) y métodos elastográficos (elastografía hepática [Fibroscan®]), parámetro de atenuación controlada (CAP), acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), elastografía por RM.

Por ser una enfermedad de alta prevalencia, que causa frecuente morbimortalidad y puede ser detectable en una etapa asintomática, es conveniente efectuar un diagnóstico temprano para poder implementar medidas que contribuyan a disminuir su progresión y las posibles complicaciones cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: esteatohepatitis, esteatosis hepática, enfermedad hepática grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, diagnóstico

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most frequent cause of chronic liver disease and includes a spectrum of liver diseases ranging from steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis.

Global prevalence of NAFLD is 25% and in South America is 30%, being greater in individuals carrying components of metabolic syndrome, obesity and/or type 2 diabetes mellitus.

There is a discrepancy in relation to whether or not to screen universally, due to divergences in diagnostic methods, the lack of effective treatment and the absence of sufficient studies regarding the cost-effectiveness of screening.

Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NAFLD and can differentiate simple steatosis from NASH, as well as rule out other liver diseases, but it is an invasive method that can cause complications.

For the diagnosis we also have non-invasive methods that include laboratory, steatosis indexes (SteatoTest, Steato Test 2, Hepatic steatosis index (HSI), NAFLD liver fat score, Lipid accumulation product (LAP), Fatty liver index (FLI)), rates of liver fibrosis (ELF score, NAFLD fibrosis score (NFS), FIB-4 index), imaging (liver ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance imaging with spectroscopy) and elastographic methods (hepatic elastography (Fibroscan R), controlled attenuation parameter (CAP), acoustic radiation force imaging (ARFI), magnetic resonance elastography)

Because it is a pathology of high prevalence that causes frequent morbidity and mortality and can be detected in an asymptomatic stage, it is convenient to make an early diagnosis to be able to implement measures that help to slow down its progression and possible cardiovascular complications.

KEYWORDS: hepatic steatosis, steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diagnosis

Recibido en febrero de 2019 - Aceptado en marzo de 2019
La autora declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Mabel Nora Graffigna. e-mail: mgrafigna@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SM).^{1,2}

Para definir la EHGNA debe haber signos de esteatosis hepática, por imágenes o histología, y ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, tales como consumo de alcohol (consumo diario de alcohol ≥ 30 g por día en hombres y ≥ 20 g en mujeres), uso prolongado de medicación esteatogénica o trastornos hereditarios monogénicos³ (Tabla 1).

Tabla 1. Causas secundarias de esteatosis hepática.

Esteatosis macrovesicular
Consumo excesivo de alcohol
Hepatitis C (genotipo 3)
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Desnutrición
Alimentación parenteral
Abetalipoproteinemia
Medicamentos: mipomersen, lomitapide, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides
Esteatosis microvesicular
Síndrome de Reye
Medicamentos: valproato, antirretrovirales
Insuficiencia hepática aguda del embarazo
Síndrome de HELLP
Errores congénitos del metabolismo: déficit de lecitina colesteroil aciltransferasa, enfermedad de Wolman

Adaptada de la guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases*.³

La EHGNA es un cuadro clínico que comprende un amplio espectro de daño hepático, que se extiende desde esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hasta cirrosis.

Respecto de la histología, el hígado grasa no alcohólico (HGNA) se define por la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática sin signos de daño hepatocelular, mientras que en la EHNA hay $\geq 5\%$ de esteatosis hepática con inflamación e insuficiencia

hepatocítica (p. ej., balonización) con fibrosis o sin ella.³

De acuerdo con la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la EHGNA se subclasifica en hígado grasa no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica¹ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de hígado grasa no alcohólico.

Enfermedad	Subclasificación
Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)	Hígado grasa no alcohólico
	* Pura esteatosis
	* Esteatosis e inflamación lobular leve
	Esteatohepatitis no alcohólica
	* EHNA temprana: ausencia o fibrosis leve (FO-F1)
	* EHNA fibrótica: fibrosis grave (> F2) o avanzada (> F3, puentes fibróticos)
	* EHNA-cirrosis (F4)

Adaptada de *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).¹

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EHGNA

La prevalencia global de EHGNA se estima en 25%, mientras que la mayor prevalencia se verifica en América del Sur (30%) y Medio Oriente (31%), y la menor, en África (14%).⁴ En Latinoamérica, su prevalencia e incidencia se desconocen.⁵

Existen enfermedades que se asocian con alto riesgo de presentar EHGNA: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), dislipidemia y SM.

Numerosos estudios demostraron que la prevalencia de EHGNA es mayor en individuos portadores de componentes de SM, obesidad o DBT2, y es superior al 70% entre los sujetos obesos o con DBT2 y, en aquellos con obesidad grave, mayor del 90%.^{6,7}

En un metanálisis reciente, la obesidad estuvo presente en el 51% de los individuos con EHGNA y en el 82% de pacientes con EHNA, en tanto que la DBT2 se identificó en el 23% de los casos con EHGNA y en el 47% de aquellos con EHNA. La

prevalencia de SM en pacientes con EHGNA fue del 41% y en aquellos con EHNA, del 71%.⁴

Para algunos autores, entre dos y tres tercios de los pacientes con DBT2 tienen EHGNA y es importante remarcar la asociación bidireccional entre ambas enfermedades, así como la posibilidad de evolución casi simultánea de DBT2 y EHGNA en un paciente.^{8,9}

También existe una asociación bidireccional entre la EHGNA y los componentes del SM, y desde hace unos años se considera que esta puede preceder al SM y a sus complicaciones cardiometabólicas.^{10,11} La EHGNA es considerada la manifestación hepática del SM y se ha demostrado que los individuos con EHGNA y SM tienen mayor mortalidad global que los pacientes sin SM.^{4,12}

En cuanto a la dislipidemia, en estos pacientes se observa un nivel elevado de triglicéridos con colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo. La prevalencia de EHGNA en pacientes con dislipidemia aterogénica es de alrededor del 50%, y puede alcanzar el 78%.³

HISTORIA NATURAL DE LA EHGNA Y COMPLICACIONES

Los pacientes portadores de esteatosis simple tienen progresión muy lenta de la enfermedad, mientras que aquellos portadores de fibrosis progresan rápidamente a la cirrosis en el 20% de los casos.¹³

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en los pacientes con EHGNA (40%).¹⁴ Este grupo también tiene más riesgo de presentar enfermedad coronaria, disfunción

ventricular izquierda, hipertrofia o insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad valvular que los pacientes sin EHGNA.^{15,16}

Solo una minoría de los pacientes presentará complicaciones de enfermedad hepática crónica, con 4% a 8% de muertes por complicaciones por cirrosis y 1% a 5% por carcinoma hepatocelular.⁴

Sin embargo, el número total de pacientes con enfermedad terminal hepática causada por EHGNA está aumentando rápidamente: en los EE.UU., entre 2004 y 2013, hubo un incremento del 170% de casos de EHNA en lista de espera para trasplante hepático.¹⁷

La enfermedad renal crónica se observa en el 20% a 50% de los pacientes con EHGNA. También, la esteatosis hepática se ha asociado con carcinoma colorrectal, déficit de vitamina D, osteoporosis y enfermedades metabólicas poco frecuentes, como lipodistrofias y trastornos por almacenamiento de glucógeno.¹

Screening

La EHGNA es una enfermedad de alta prevalencia, causa frecuente de morbimortalidad y puede detectarse en una etapa asintomática. Sin embargo, existe discrepancia en relación con efectuar o no cribado universal, debido a las divergencias en los métodos de diagnóstico, la falta de un tratamiento efectivo y la ausencia de estudios suficientes en relación con la rentabilidad del *screening* (Tabla 3).

La EASL sugiere que en los individuos con obesidad o SM se realice *screening* con enzimas hepáticas o ultrasonido. En aquellos con alto riesgo (individuos mayores de 50 años, con DBT2 o SM) es aconsejable

Tabla 3. Comparación de las recomendaciones de *screening* en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

	EASL	AASLD	NICE	BSG	AEEH
Screening sistemático	No	No	No	No	No
Screening en grupos de alto riesgo	Sí Obesidad SM	No	Sí Obesidad DBT2	No	Sí Obesidad DBT2 SM
Modalidad de screening	Enzimas hepáticas/ ultrasonografía		Ultrasonografía		Ultrasonografía

EASL: European Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; BSG: British Society of Gastroenterology; AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado; SM: síndrome metabólico; DBT2: diabetes mellitus tipo 2.

evaluar la presencia de fibrosis avanzada.¹ En cambio, las normas de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) señalan que el *screening* de rutina en grupos de alto riesgo, con DBT2 u obesidad, no es aconsejado, debido a la incertidumbre en cuanto a los tests diagnósticos y las opciones de tratamiento, así como la falta de conocimiento de los beneficios a largo plazo y a la rentabilidad de este estudio.³

Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomiendan efectuar tamizaje con ultrasonografía solo en pacientes con alto riesgo de presentar EHGNA (con obesidad y DBT2).¹⁸

La *British Society of Gastroenterology* no recomienda hacer *screening* de EHGNA hasta que haya mayor información acerca de su rentabilidad.¹⁹

El consenso español sobre el tratamiento de la EHGNA recomienda realizar la detección sistemática de esta enfermedad en la población de riesgo: pacientes con obesidad, DBT o SM, mediante estudio de las enzimas hepáticas y ecografía. Sin embargo, teniendo en cuenta la amplia población sobre la que incidiría el cribado, no dispone de datos para confirmar si esta estrategia es sostenible y rentable.²⁰

El objetivo del presente trabajo fue realizar una actualización de los diferentes métodos de diagnóstico de la EHGNA y mostrar sus diferentes ventajas y desventajas.

FISIOPATOLOGÍA

La EHGNA resulta de la interacción compleja de múltiples factores.

Las dietas ricas en calorías, la ingesta elevada de hidratos de carbono refinados, las bebidas azucaradas y con jarabe de alta fructosa y el exceso de grasas saturadas se asocian con el aumento de la obesidad, la DBT2 y la EHGNA.²¹

En el marco de la resistencia a la insulina (RI) secundaria a la obesidad, la predisposición genética o el aumento de la lipólisis en el tejido adiposo, se produce el incremento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL), con acumulación ectópica de lípidos (hígado, músculo esquelético, células beta pancreáticas).

Si los AGL no se oxidan, se acumulan en depósitos intracitoplasmáticos, donde algunos lípidos, como el diacilglicerol, promueven la lipotoxicidad celular y la disfunción mitocondrial. Las altas concentraciones de AGL también impulsan más RI e inflamación de bajo grado.²² Los ácidos grasos saturados inducen estrés del retículo endoplásmico y causan disfunción celular y apoptosis.²³

Se ha descrito que la disbiosis intestinal puede contribuir a la liberación de endotoxinas a la circulación portal, que interactúan con el sistema inmunitario del hígado y promueven y perpetúan la inflamación con la posterior evolución a EHNA.²⁴ La suma de estos mecanismos genera disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, que causan la muerte de los hepatocitos, la posterior activación de las células estrelladas y el depósito de colágeno, con la aparición de fibrosis y, posteriormente, cirrosis hepática. El estímulo inflamatorio mantenido eventualmente puede causar cáncer hepatocelular, incluso sin la presencia de cirrosis.²⁵

Además, los portadores de mutaciones de los genes *PNPLA3* y *TM6SF2* tienen mayor contenido de grasa hepática y mayor riesgo de presentar EHNA. La EHGNA debido a estas variantes no se asocia sistemáticamente con RI.¹

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con HGNA suelen estar asintomáticos. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se puede manifestar con astenia, debilidad y, ocasionalmente, los pacientes pueden referir molestias o dolor en el hipocondrio derecho.

La exploración física puede ser normal o bien detectar hepatomegalia blanda e indolora, en tanto que en los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis puede haber signos de hipertensión portal.

EVALUACIÓN INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE EHGNA

Las normas para el tratamiento de la EHGNA de la EASL, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *European Association for the Study of Obesity* (EASO)¹ proponen la evaluación inicial de los pacientes en quienes se sospecha EHGNA con los siguientes parámetros:

Interrogatorio

- Ingesta de alcohol < 20 g/día en mujeres y < 30 g/día en hombres.
- Antecedente personal y familiar de diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.
- Infección por hepatitis B o hepatitis C.
- Tratamiento con fármacos asociados con esteatosis (mipomersen, lomitapide, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides) (Tabla 1).

Examen físico

- Índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, cambios en el peso corporal.

Estudios complementarios

- Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa

Tabla 1. Causas secundarias de esteatosis hepática.

Esteatosis macrovesicular
SteatoTest
SteatoTest 2
Hepatic Steatosis Index (HSI)
NAFLD Liver Fat Score
Lipid Accumulation Product (LAP)
Fatty Liver Index (FLI)
Índices de fibrosis hepática
ELF score
NAFLD fibrosis score (NFS)
FIB-4 index
Imágenes
Ecografía hepática
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Resonancia magnética con espectroscopia
Métodos elastográficos
Elastografía hepática (Fibroscan®)
Parámetro de atenuación controlada (CAP)
Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)
Elastografía por resonancia magnética

Adaptada de la guía de la American Association for the Study of Liver Diseases.³

(AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

- Glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), insulinemia en ayunas, índice HOMA (*homeostatic model assessment*).
- Hemograma.
- Colesterol total, HDLc, triglicéridos, ácido úrico.
- Ecografía hepática.

Para el diagnóstico de la EHGNA contamos con métodos invasivos, cuyo representante es la biopsia hepática, y con métodos no invasivos, que incluyen estudios de laboratorio, índices de esteatosis, índices de fibrosis hepática, imágenes y métodos elastográficos (Tabla 4).

Métodos invasivos

Biopsia hepática

Es el método diagnóstico por excelencia, permite diferenciar la esteatosis simple de la EHNA, así como descartar otras enfermedades hepáticas. Además, posibilita la clasificación de la enfermedad de acuerdo con el grado de actividad (grado de inflamación y daño celular) y la intensidad de la fibrosis, lo que permitirá establecer el pronóstico.

La EHGNA comprende solo la esteatosis, la esteatosis con inflamación lobular o portal sin balonización y la esteatosis con balonización, pero sin inflamación. El diagnóstico de la EHNA requiere la presencia conjunta de esteatosis, balonización e inflamación lobular.¹

Kleiner y col. establecieron un sistema de puntuación de actividad denominado *NAFLD Activity Score* (NAS), que incluye a la esteatosis (0 a 3 puntos), la inflamación lobular (0 a 3) y la balonización hepatocelular (0 a 2), de manera que un índice ≥ 5 permite el diagnóstico con certeza de EHNA, mientras que un índice ≤ 3 , lo excluye.²⁶

Debido a que la fibrosis es la lesión que más condiciona el pronóstico, también se ha establecido una gradación en cuatro estadios de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. El estadio 1 corresponde

a la fibrosis perisinusoidal o pericelular leve en zona 3; el estadio 2, a la fibrosis perisinusoidal o pericelular en zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa; el estadio 3, a la fibrosis perisinusoidal o pericelular en zona 3 y portal con puentes fibrosos y, el estadio 4, a cirrosis.

Las normas para el tratamiento de la EHGNA de la EASL proponen utilizar el algoritmo histológico *Fatty Liver Inhibition of Progression* (FLIP) basado en el puntaje SAF (esteatosis, actividad, fibrosis) para disminuir las variaciones interobservador entre los patólogos; es una alternativa con buena reproducibilidad que proporciona una descripción más precisa y completa.^{1,27}

Sin embargo, la biopsia hepática es un método costoso de diagnóstico que requiere experiencia para la interpretación y, por tratarse de un procedimiento invasivo, puede originar complicaciones, como dolor, sangrado intraperitoneal, hematoma subcapsular, infección y lesión accidental de otros órganos.⁷

La guía de diagnóstico y tratamiento de la EHGNA de la AASLD³ recomienda efectuar biopsia hepática en los individuos que se beneficiarán con poder realizar diagnóstico histológico, obtener una guía terapéutica e información sobre el pronóstico en las siguientes situaciones: en los pacientes con EHGNA con alto riesgo de presentar EHNA o fibrosis avanzada o cuando se sospecha EHGNA y no puede descartarse EHNA y la presencia o gravedad de otras enfermedades crónicas hepáticas coexistentes sin la biopsia.

Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA

Laboratorio. No existe una determinación específica de laboratorio para el diagnóstico de la esteatosis hepática.

La ALT puede estar levemente elevada, pero hasta 2 o 3 veces por encima del valor del límite superior del método. En un estudio efectuado en la División de Endocrinología del Hospital Durand, el 70% de los pacientes portadores de esteatosis hepática ecográfica tenía un valor normal de ALT.²⁷

Además, las transaminasas no son marcadores confiables de EHNA, puesto que pueden ser normales aun en casos de fibrosis avanzada.²⁸

En ocasiones, puede observarse elevación de las enzimas y proteínas, como GGT, macroglobulina 2, haptoglobina, apolipoproteína A y TIMP1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1*), pero ninguno es marcador específico de EHGNA.

Índices de esteatosis. Se han creado numerosos índices para intentar diagnosticar la esteatosis hepática. Todos han sido validados externamente en la población general o en pacientes con obesidad grado 3. Predicen la morbimortalidad metabólica, hepática y cardiovascular y la presencia de esteatosis, pero no su gravedad.¹

El *SteatoTest* comprende las seis variables del *FibroTest-ActiTest* (macroglobulina 2, haptoglobina, apolipoproteína A, GGT, bilirrubina total y AST) más el IMC, el colesterol total, los triglicéridos y la glucemia, ajustados por sexo y edad. Un valor de 0.3 tiene una sensibilidad $\geq 85\%$ para diagnosticar hígado graso y un resultado de 0.7 tiene una especificidad de 80%.²⁷ Este test ha sido validado con biopsia hepática en 494 pacientes con obesidad grave.²⁹

El *SteatoTest 2* es similar al anterior, pero excluye el IMC y la bilirrubina, dos componentes que aumentan la variabilidad del test. El IMC es una fuente significativa de variabilidad debido al método de medición del peso y la talla, mientras que la bilirrubina puede inducir falsos positivos ante la presencia de síndrome de Gilbert o hemólisis. El *SteatoTest 2* es más simple, no mostró inferioridad con respecto al *SteatoTest* original para el diagnóstico de esteatosis y ha sido validado con biopsia hepática.³⁰

El HSI se basa en tres variables: el cociente AST/ALT, el IMC y la DBT. Un valor < 30 tiene una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de la esteatosis y un valor > 36 descarta la esteatosis con una especificidad del 92%. Ha sido validado con ecografía y requiere su prueba en la población a valorar.³¹

Fórmula del HSI = $8 \times (\text{cociente ALT/AST}) + \text{IMC}$ (+2, si DBT; +2, si mujer)

El *NAFLD Liver Fat Score* utiliza cinco variables: SM, DBT2, insulinemia en ayunas, AST y cociente AST/ALT. Un valor de -0.640 predice el aumento del contenido de grasa hepática con una sensibilidad del

86% y una especificidad del 71%.³² Ha sido validado con espectroscopia de RM.

Fórmula del NAFLD-LFS = $-2.89 + 1.18 \times \text{SM}$ (sí: 1, No: 0) + $0.45 \times \text{DBT2}$ (sí: 2, no: 0) + $0.15 \times \text{insulina}$ en mU/l + $0.04 \times \text{AST}$ in U/l - $0.94 \times \text{AST/ALT}$

El LAP incluye tres variables: la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y el sexo.³³

Fórmula de LAP para hombres = (circunferencia de la cintura - 65) x triglicéridos

Fórmula de LAP para mujeres = (circunferencia de la cintura - 58) x triglicéridos

Los valores < 4 de LAP en hombres y < 4.4 en mujeres indican la ausencia de EHGNA, mientras que los valores ≥ 4 de LAP en hombres y > 4.4 en mujeres indicarían su presencia.

Es un índice de riesgo cardiometabólico y puede utilizarse en la atención primaria para identificar los individuos que requieran efectuar ecografía hepática.

El FLI es el índice más utilizado e incluye el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y el GGT. Un valor < 30 descarta la esteatosis con una sensibilidad del 87% y un valor predictivo negativo de 0.2, mientras que un puntaje > 60 se considera indicativo de presencia de esteatosis con una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo de 4.329. Estos scores fueron validados con ecografía hepática y RM nuclear con espectroscopia.³⁴

Fórmula de FLI = $(e^{0.953} \times \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{circunferencia de la cintura} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{circunferencia de la cintura} - 15.745}) \times 100$

Los puntajes de esteatosis mejor validados son el FLI, el *SteatoTest* y el *NAFLD Liver Fat Score*.

Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHNA

Laboratorio. Se han evaluado numerosos marcadores séricos para predecir la existencia de EHNA, como marcadores inflamatorios, que incluyen la proteína

C-reactiva, la interleuquina 6, el ácido hialurónico, el factor de necrosis tumoral alfa, o marcadores de estrés oxidativo, como el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) oxidado, entre otros. Sin embargo, estos han sido evaluados en series cortas o estudios piloto, con resultados contradictorios, por lo que no son recomendables en la práctica clínica.

Es bien conocido que la apoptosis desempeña un papel fundamental en la patogenia de la EHNA. Entre los diferentes marcadores de apoptosis se han investigado los niveles circulantes de citoqueratina 18 (CK 18) como nuevo biomarcador de esteatohepatitis en pacientes con EHGNA. La CK 18 es un producto de degradación resultante de la apoptosis de los hepatocitos mediada por caspasa.³ Los niveles plasmáticos de la CK 18 son significativamente mayores en pacientes con EHNA en comparación con aquellos con EHGNA.³⁵

En un metanálisis se ha observado que los niveles plasmáticos de CK 18 tienen una sensibilidad del 78%, una especificidad del 86% y un área bajo la curva ROC (ABROC) de 0.82 para identificar EHNA en pacientes con EHGNA.³⁶ Sin embargo, otros autores consideran que tiene baja sensibilidad y no tiene buena correlación con la balonización, que es el sello histológico de la EHNA.³⁷

ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA

Los test más validados son el *ELF score*, el NFS y el FIB-4.

ELF score

El *ELF score* se evaluó en 192 pacientes y utilizó la edad y la determinación de los niveles de tres proteínas del recambio de la matriz celular: ácido hialurónico, TIMP-1 y P3NP. El ABROC para fibrosis avanzada fue de 0.90, de 0.82 para fibrosis moderada y para los pacientes sin fibrosis, de 0.76.³⁸ La limitación de este índice es el número pequeño de individuos evaluados y que la determinación de sus componentes no está disponible en la mayoría de los centros de salud.

Fórmula del *ELF score*: $2.278 + 0.851 \ln(\text{CAH} [\text{ácido hialurónico}]) + 0.751 \ln(\text{CPIINP} [\text{péptido aminoterminal procolágeno tipo II}]) + 0.394 \ln$

(CTIMP1 [inhibidor de las metaloproteinasas TIMP1])

NFS

El NFS es el sistema de puntuación más estudiado,³⁹ útil para identificar pacientes con enfermedad hepática grave que podrían beneficiarse con una biopsia hepática. El índice incluye seis variables fáciles de obtener: edad, IMC, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación AST/ALT.

Fórmula de NFS: $[-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m)} + 1.13 \times \text{índice de filtrado glomerular/diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{cociente AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 109/l) - 0.66 \times \text{albúmina (g/dl)}]$

En un metanálisis de 13 estudios que incluyeron 3064 pacientes, el NFS presentó un ABROC de 0.85 en la predicción de la 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.³⁶

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 relacionadas con la enfermedad hepática, así como con la probabilidad de trasplante o fallecimiento.⁴⁰

FIB-4

Para realizar el cálculo del FIB-4 es necesario tener los valores de las transaminasas AST y ALT, el número de plaquetas por mililitro y la edad del paciente.

Fórmula de FIB-4: $[\text{edad (años)} \times \text{AST (U/I)} / (\text{plaquetas (} \times 109/l) \times (\text{ALT (U/I)} 1/2)]$

Inicialmente se propuso para el estudio del grado de fibrosis en los pacientes con hepatitis C.⁴¹ El FIB-4 diagnostica correctamente los pacientes con fibrosis grave y cirrosis con un valor de ABROC de 0.85 y 0.91, respectivamente, y los valores de corte son 1.30 y 2.67. Estos valores son utilizados para

diagnosticar o excluir fibrosis.⁴²

Sin embargo, por estar incluida en su fórmula la edad, el valor de corte puede ser alterado por esta. Por tal motivo, Ishiba y col. recientemente propusieron valores de corte que mejoran su capacidad diagnóstica de acuerdo con la edad: 1.05 y 1.21 en menores de 49 años; 1.24 y 1.96 entre 50 a 59 años; 1.88 y 3.24 entre 60 a 69 años y 1.95 y 4.56 en mayores de 70 años.⁴³

Imágenes

Ecografía hepática

La ecografía hepática es el estudio por imágenes utilizado con más frecuencia para identificar hígado graso debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad, bajo costo y exactitud en el diagnóstico. El procedimiento diagnóstico compara la ecogenicidad del riñón derecho con el parénquima hepático. El hígado sin esteatosis muestra una ecoestructura homogénea similar a la corteza renal y al parénquima esplénico; en cambio, el hígado graso tiene una ecogenicidad mayor (más brillante) que la corteza renal y el bazo debido a la acumulación intracelular de vacuolas grasas. En la EHGNA también puede observarse hepatomegalia y alteraciones en las estructuras vasculares. Los grados de esteatosis ecográfica se definen cualitativamente con una escala de cuatro puntos: grado 0, sin esteatosis; grado 1, leve; grado 2, moderada y grado 3, grave.⁴⁴

La ecografía es útil para diagnosticar esteatosis de grados 2 y 3, pero es menos efectiva para el grado 1. Además, no permite distinguir entre fibrosis y esteatosis hepática.

La sensibilidad para detectar esteatosis es del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa y diferentes estudios mostraron una especificidad entre 84% a 95%.

El índice sonográfico hepatorenal es conocido como el cociente entre el nivel de brillo medio del riñón derecho y el hígado y ha sido sugerido como medida de esteatosis. Un estudio mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91% con un valor de corte de 1.49 con esteatosis > 5%.⁴⁵

A pesar de todos los beneficios de la ecografía hepática, tiene sus limitaciones, como el campo pequeño de observación, la sensibilidad limitada en pacientes obesos, la imposibilidad de distinguir el grado de fibrosis, cirrosis o EHNA, la dependencia del operador y del equipo y la baja sensibilidad cuando la presencia de esteatosis es menor de 20% a 30%.

TC

Permite diagnosticar cuantitativamente esteatosis hepática sin emplear medio de contraste. La evaluación de la esteatosis hepática por TC depende de los valores atenuados, denominados unidades Hounsfield (Hus), del parénquima hepático. El grado de disminución de la atenuación es el mejor determinante del grado de contenido de grasa hepática. Cuando el contenido de grasa es > 30%, la TC tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% para diagnosticar esteatosis hepática.⁴⁶ Aunque la TC es un método rápido, que no depende del operador, se debe tener en cuenta la radiación a la que se expone a los pacientes y que solo es bastante exacta para diagnosticar esteatosis grado 2-3.

Además, puede afectarse la atenuación del parénquima hepático por otros factores, como el exceso de hierro y glucógeno, el consumo de fármacos, como la amiodarona y el metotrexato, o hepatitis tóxica aguda y cirrosis.

RM

La RM es el método de diagnóstico por imágenes más sensible para la detección del incremento de la grasa intrahepática. Se ha encontrado buena correlación entre la RM y la histología en pacientes con EHGNA; puede detectar esteatosis con solo 3% de contenido graso.⁴⁷ El grado de infiltración grasa puede calcularse con técnicas de cambio químico (CSI) o espectroscopia (MRS). La RM con CSI y con MRS tiene mayor precisión diagnóstica que el ultrasonido y la TC y alcanza una exactitud cercana al 100%.⁴⁸

Las desventajas que presenta son el elevado costo y la baja disponibilidad de espectroscopia. Se utiliza principalmente en estudios de investigación.

Métodos elastográficos

Los métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía, la TC y la RM pueden evaluar esteatosis hepática, pero ninguno de ellos puede analizar fibrosis y EHNA. En cambio, los métodos elastográficos permiten cuantificar la rigidez de los tejidos, cuyo componente principal en el hígado es la fibrosis.

Elastografía hepática (Fibroscan®)

La elastografía transitoria (Fibroscan®) es realizada con pulso ultrasonográfico. Consta de una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria, que penetra en el tejido hepático, y una onda de ultrasonidos, que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda y se expresa en kilopascuales (kPa). Puede detectar cirrosis con alta exactitud, pero la precisión disminuye en los estadios con menor fibrosis.⁴⁹

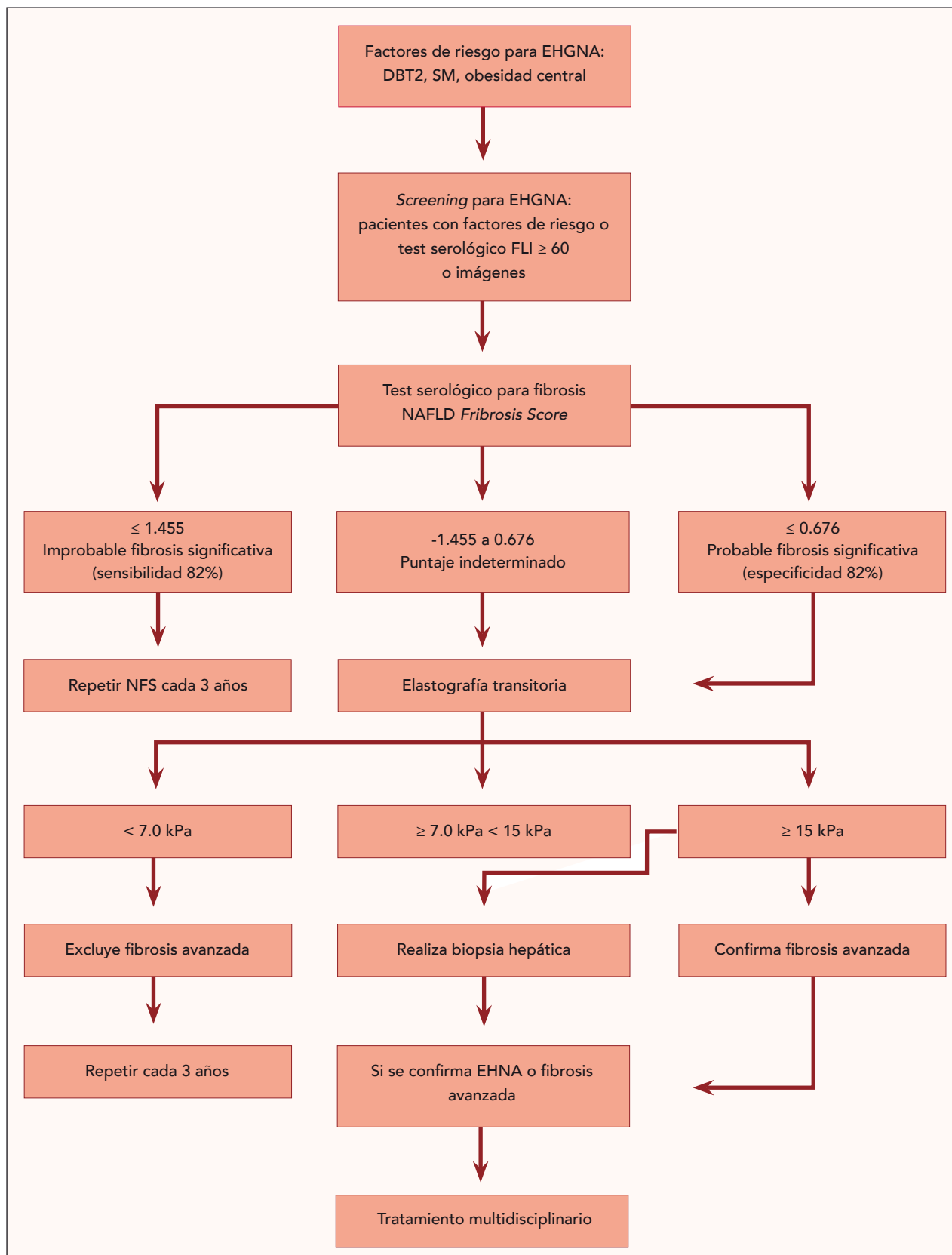
El rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (ABROC de 0.91 a 0.93) y óptimo para diagnosticar cirrosis (ABROC de 0.95 a 0.99).⁴¹ Los valores de corte aceptados, según los resultados de varios estudios, en pacientes con HGNA son 7.0 kPa para fibrosis grave, 8.7 kPa para fibrosis avanzada y 10.3 kPa para cirrosis.^{50,51} En un estudio más reciente se determinó que el mejor punto de corte para definir la presencia de fibrosis es 9.2 kPa, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 78%, con un valor ABROC de 0.87.⁵²

Los inconvenientes que presenta son un rendimiento inferior para fibrosis moderada y uso limitado en pacientes con IMC > 30.

Parámetro de atenuación controlada (CAP)

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 la rigidez hepática y, por tanto, sufre de las mismas limitaciones. El 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 (sonda M, 3.5 MHz), que es proporcional a la cantidad de grasa hepática.⁵³ Los datos publicados

Figura 1. Evaluación propuesta para individuos con factores de riesgo de enfermedad de hígado graso no alcohólico. Adaptada de Maurice y col.⁵⁸



EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; DBT2: diabetes mellitus tipo 2; SM: síndrome metabólico; FLI: Fatty Liver Index; CAP: controlled attenuation parameter; NFS: NAFLD Fibrosis Score; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves (> 11%) y puede discriminar entre esteatosis leve y grave, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de la enfermedad ($r = 0.81$).

Un metanálisis reciente propone los siguientes valores de corte de acuerdo con el grado de esteatosis: 248, 268 y 280 dB/m para > S0 (< 5% de hepatocitos afectados), > S1 (5% a 33%) y > S2 (34% a 66%), respectivamente.⁵⁴

Las limitaciones de la elastografía transitoria con CAP son la obesidad, la ascitis, la hepatitis aguda, la colestasis extrahepática, la insuficiencia cardíaca congestiva y los espacios intercostales estrechos.⁵⁵

ARFI

Este método de sonoelastografía se implementa en un equipo ecográfico tradicional y permite posicionar la zona de interés bajo control visual. Su aplicabilidad en pacientes obesos es superior a la elastografía hepática; en los estudios disponibles hasta hoy su fiabilidad para diagnosticar fibrosis avanzada o cirrosis en pacientes con EHGNA parece similar al de la elastografía hepática (ABROC de 0.90).⁵⁶

Elastografía por RM

La elastografía por RM es superior a la elastografía transitoria para evaluar fibrosis y tiene la ventaja de que sus resultados no se ven afectados por la obesidad, aunque tiene muy alto costo y baja disponibilidad.⁵²

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 realizado en 58 pacientes con EHGNA, la rigidez hepática fue significativamente

diferente en pacientes con HGNA, EHNA sin fibrosis y EHNA con fibrosis, y la técnica tuvo capacidad óptima para discriminar entre HGNA y EHNA con fibrosis (ABROC de 0.93).⁵⁷

Recientemente, los autores ingleses propusieron efectuar un algoritmo de screening para EHGNA y detección de la presencia de fibrosis en individuos portadores de DBT2, obesidad central o SM⁵⁸ (Figura 1).

CONCLUSIONES

La EHGNA se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia global de 25% y, en América del Sur, del 30%. Debido a que su prevalencia es mayor en individuos con SM, obesidad o DBT2 es conveniente efectuar *screening* en estas poblaciones.

La ecografía hepática es el estudio por imágenes utilizado con más frecuencia para identificar hígado graso debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad, bajo costo y exactitud en el diagnóstico. Sus principales limitaciones son la baja sensibilidad cuando la presencia de esteatosis es menor de 20% a 30% y la imposibilidad de diferenciar esteatosis de fibrosis.

El *NAFLD Fibrosis Score* y el FIB-4 son los índices clínicamente más útiles para identificar pacientes con alta probabilidad de presentar puentes fibrosos o cirrosis.

El diagnóstico precoz de la EHGNA es importante para poder implementar medidas que conduzcan a disminuir la progresión y las comorbilidades de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64:1388-1402, 2016.
2. Rinella ME. Non alcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA* 313:2263-2273, 2015.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton

- M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67(1):328-357, 2018.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 64:73-84, 2016.
 5. Sarmiento Quintero F, Botero V, D'Agostino D, Delgado Carbajal L, Dewaele Olivera MR, Guzmán C, et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 46(3):246-264, 2016.
 6. Portillo-Sánchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *Clin Endocrinol Metab* 100(6):2231-2238, 2015.
 7. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140(1):124-131, 2011.
 8. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 62(1 Suppl):S47-S64, 2015.
 9. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 29:113-119, 2009.
 10. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Non alcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 31(5):936-944, May 2016.
 11. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 47(3):181-190, 2015.
 12. Golabi P, Ogtoguren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 97(13):e0214, 2018.
 13. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40, 2015.
 14. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 66:323-329, 2017.
 15. Lonardo A, Sookoian S, Pirola C, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 65(8):1136-1150, 2016.
 16. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 49:600-607, 2008.
 17. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Non alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 148:547-555, 2015.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>.
 19. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 67:6-19, 2018.
 20. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clinical*

practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 41(5):328-349, May 2018.

21. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 68:416-423, 2014.

22. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 17(12):E2082, 2016.

23. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a sign of systemic disease. *Metabolism* 72:94-108, 2017.

24. Koukias N, Buzzetti E, Tsochatzis EA. Intestinal hormones, gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinologica* 42(2):184-194, 2017.

25. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(11):656-665, 2013.

26. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 53:810-820, 2011.

27. Perés Wingeyer S, de Larrañaga G, Belli S, Graffigna M, Fainboim H. The range of normal values of liver enzymes in the era of metabolic syndrome: the need for a redefinition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:589-591, 2008.

28. Mofrad P, Contos M, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic V. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 37:1286-1292, 2003.

29. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caiazzo R, Tordjman J, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One* 7:e30325, 2012.

30. Poynard T, Peta V, Munteanu M, Charlotte F, Ngo Y, Ngo A, et al. FLIP consortium, the FibroFrance-CPAM group, the FibroFrance-Obese group, and the Selonsertib group. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest-2) for the prediction of liver steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* Dec 3 2018.

31. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42:503-508, 2010.

32. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 137:865-872, 2009.

33. Bedogni G, Kahn H, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 10:98, 2010.

34. 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* 6:33, 2006.

35. 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 non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 44:27-33, 2006.

36. 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* 43:617-649, 2011.

37. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 60:167-174, 2014.

38. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Non invasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and

- exploring simple markers. *Hepatology* 47:455-460, 2008.
39. 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* 45:846-854, 2007.
40. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 145:782-789, 2013.
41. 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* 46:32-36, 2007.
42. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(10):1104-1112, 2009.
43. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. Japan Study Group of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). The novel cut off points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 53(11):1216-1224, 2018.
44. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123:745-750, 2002.
45. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol* 192:909-914, 2009.
46. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239:105-112, 2006.
47. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 39:619-625, 2005.
48. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*: 729-749, 2011.
49. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1214-1220, 2007.
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 non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51:454-462, 2010.
51. 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* 19:53-60, 2010.
52. Caballeria LL, Pera G, Arteaga I, Rodríguez LL, 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* 64 (Suppl 1):546A-547A, 2016.
53. Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int* 32:875-877, 2012.
54. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 66(5):1022-1030, 2017.
55. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 22(32):7236-7251, 2016.

56. 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* 46:1238-1248, 2011.
57. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 259:749-756, 2011.
58. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)* 18(3):245-250, 2018.