



Enfermedad hepática grasa no alcohólica (I): definición y diagnóstico

Mar Noguero Álvarez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Cuzco. Fuenlabrada. Madrid. GdT de Digestivo de la SoMaMFyC.

Antonio Guardiola Arévalo

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. GdT de Digestivo de la SoMaMFyC. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EGHNA) se abordará en dos artículos. En este número se tratarán los aspectos generales y el diagnóstico. En el número de febrero se abordará su tratamiento.

Definición

Para definir la EHGNA debe haber evidencia de esteatosis hepática, por imágenes o por histología, y ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, como un consumo significativo de alcohol, el uso a largo plazo de fármacos esteatogénicos, trastornos hereditarios u otras causas de esteatosis secundaria (tabla 1). En la

mayoría de los pacientes, se asocia con factores de riesgo cardiovascular¹. Puede clasificarse, histológicamente, en hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El HGNA, o esteatosis simple, se define como la presencia de $\geq 5\%$ de grasa en los hepatocitos, sin evidencia de lesión hepatocelular en forma de balonización de estos. La EHNA se define como la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática e inflamación con lesión de hepatocitos (balonización), con o sin fibrosis².

El problema en nuestro medio

Un metanálisis reciente, que analizó un total de 86 estudios de 22 países con una muestra de más de 8 millones

TABLA 1

Espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y enfermedades concurrentes⁴

Enfermedad del hígado graso no alcohólico: subclasificación	Enfermedades concurrentes más frecuentes
Hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatosis pura • Esteatosis e inflamación lobulillar leve
Esteatohepatitis no alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> • Inicial: fibrosis inexistente o leve (F0-F1) • Fibrosa: fibrosis significativa (\geq F2) o avanzada (\geq F3, con formación de puentes) • Cirrosis (F4)
Carcinoma hepatocelular	<ul style="list-style-type: none"> • Puede producirse en ausencia de cirrosis con signos histológicos de esteatohepatitis, pero con factores de riesgo metabólicos que sugieran una cirrosis criptogenética
Cirrosis criptogenética	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por hígado graso alcohólico • Enfermedad por hígado graso inducida por fármacos: <ul style="list-style-type: none"> – Amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides (esteatosis macrovesicular) – Valproato, antirretrovirales (microvesicular) • Enfermedad por hígado graso asociada al virus de la hepatitis C (genotipo 3) • Otras: <ul style="list-style-type: none"> – Hemocromatosis – Hepatitis autoinmunitaria – Enfermedad celíaca – Enfermedad de Wilson – A/hipobetalipoproteinemia, lipodistrofia – Hipopituitarismo, hipotiroidismo – Inanición, nutrición parenteral – Errores congénitos del metabolismo

de pacientes, estimó que la tasa de incidencia de EHGNA en Occidente era de **28 por 1.000 personas-año** (IC 95%, 19,34-40,57), y calculó una **prevalencia global del 25,24%** (IC 95%, 22,10-28,65)³.

En España, la prevalencia de EHGNA, estimada mediante estudios poblacionales, es del 25,8%. La prevalencia de fibrosis significativa en la población general, estimada mediante combinación secuencial de elastografía de transición (ET) y biopsia hepática en algunos casos, es del 3,6 al 9%, según el punto de corte aplicado en la ET⁵. Es la enfermedad hepática crónica y progresiva más frecuente en los países occidentales, y puede debutar como enfermedad hepática avanzada. Junto con la producida por el alcohol, serán las causas más prevalentes de hepatopatía crónica en el futuro, a medida que mejora el control de las producidas por los virus de la hepatitis C y B⁶.

Actualmente se la considera una enfermedad multisistémica y causa de un número creciente de manifestaciones extrahepáticas⁷. Se asocia con la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y la enfermedad cardiovascular⁸. Las prevalencias de EHGNA y de EHNA son significativamente superiores en pacientes con síndrome metabólico o con algunos de sus componentes, especialmente obesidad y DM, aunque también hipertensión arterial (HTA)⁴, aumentando en paralelo con la de estas enfermedades metabólicas⁹. Algunos estudios predicen una prevalencia de EHGNA en 2030, en adultos, de más del 30% de la población total, y que la incidencia de trasplante de hígado relacionado con EHNA y carcinoma hepatocelular (CHC) se duplicará¹⁰.

La elevada población con síndrome metabólico o alguno de sus componentes que es atendida en las consultas de AP, la frecuencia en la alteración de las pruebas hepáticas que puede concluir con el diagnóstico de una EHGNA¹¹, y la evolución progresiva y silente de la enfermedad, puede implicar en el futuro una carga asistencial considerable para los médicos de familia, y la necesidad de establecer un protocolo del manejo de estos pacientes.

Evolución natural y clasificación de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

La EHGNA incluye un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple, que suele tener un curso estable, a la EHNA y la fibrosis. Estas presentan el mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática (CH) y CHC. En aproximadamente un 20% de los pacientes la fibrosis evoluciona con rapidez (figura 1). La mortalidad general a largo plazo en pacientes de países occidentales con el espectro de la EHGNA es un 34-69% más alta que en la población general de la misma edad y sexo tras 15 años de seguimiento, debida sobre todo a enfermedad cardiovascular, seguida de las neoplasias extrahepáticas y la asociada a cirrosis¹².

La EHNA es una causa frecuente de cirrosis criptogénica y puede llegar a ser la indicación del 5-10% de los trasplantes hepáticos. La prevalencia de CHC se sitúa en torno al 7% y parece ser mayor que la descrita en la cirrosis por hemocromatosis o por colangitis biliar primaria, pero menor que la encontrada en cirrosis virales o en cirrosis etílica¹. La característica histológica más importante asociada con enfermedad avanzada y mortalidad a largo plazo es la fibrosis; específicamente la fibrosis sinusoidal más fibrosis periportal (F2), la fibrosis avanzada (F3) o la cirrosis (F4). La fibrosis predice como factor independiente la evolución de la enfermedad¹³.

Etiología y factores de riesgo

La enfermedad por HGNA es el resultado de una interacción compleja entre múltiples factores ambientales y metabólicos, y factores genéticos predisponentes¹⁴. La variante I148M del gen PNPLA3 es el principal determinante genético. Otras variantes en TM6SF2, MBOAT7 y GCKR pueden tener una contribución significativa¹⁵.

Factores de riesgo¹⁶:

- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²), especialmente de distribución abdominal (perímetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).
- DM2 y glucemia alterada en ayunas.
- Otros factores asociados al síndrome metabólico: HTA, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
- Sobrecarga férrica dismetabólica (ferritina 500-1.500 mg/L, saturación de transferrina < 40-50%, hierro intrahepático > 150 mmol/g).
- Determinados polimorfismos genéticos (PNPLA3-I148M, TM6SF2-E167K).
- Otros (menor nivel de asociación): síndrome de ovario poliquístico, DM1, hipotiroidismo primario, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo, resección pancreática-duodenal.

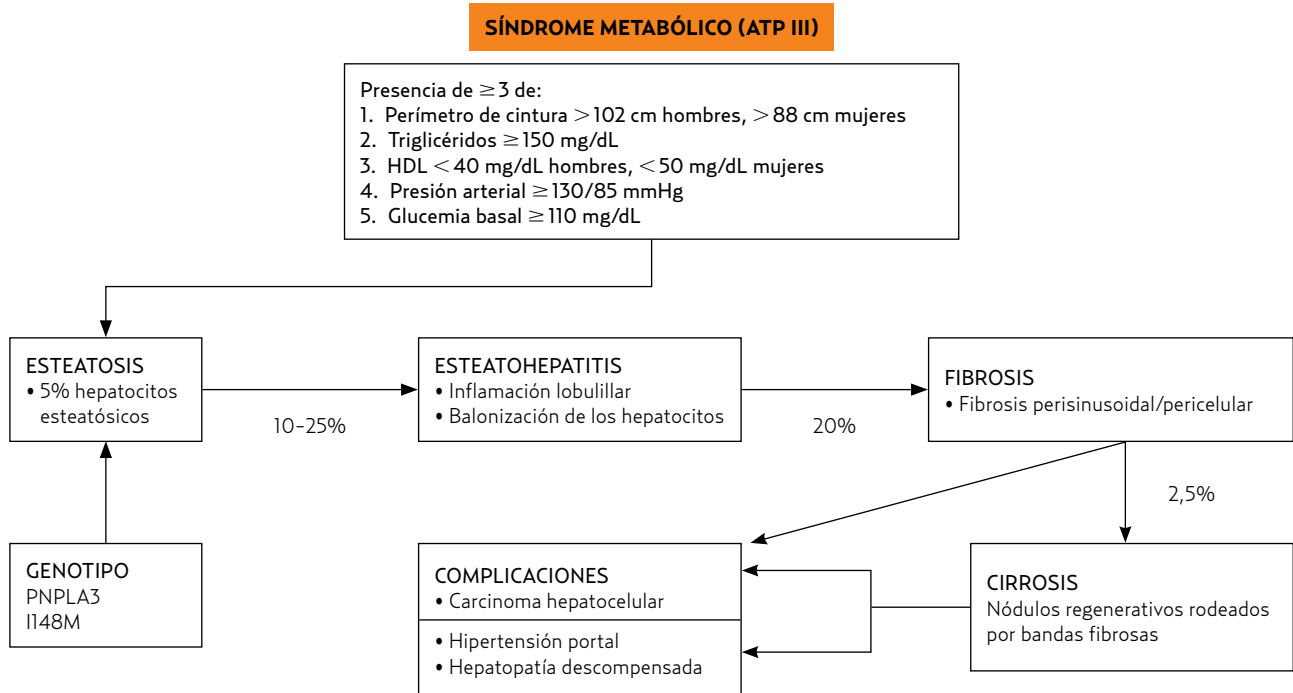
Una menor proporción de pacientes desarrollan la enfermedad sin tener obesidad. En comparación con población sana, los sujetos delgados con EHGNA presentan más factores de riesgo metabólico. Aunque tienen mejor perfil metabólico que los pacientes obesos, pueden desarrollar el espectro completo de daño hepático¹⁷.

Estilos de vida predisponentes:

- Alimentación rica en calorías.
- Exceso de grasas (saturadas).
- Carbohidratos refinados.
- Bebidas azucaradas con azúcar.
- Elevado consumo de fructosa, que puede aumentar el riesgo de EHNA y fibrosis avanzada.

FIGURA 1

Principales factores de riesgo y evolución natural de la enfermedad por hígado graso no alcohólico



Adaptada de: Jennison E, 2019².

ATP III: The Adult Treatment Panel III; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HGNA: hígado graso no alcohólico; PNPLA3: proteína-3 que contiene el dominio de fosfolipasa tipo patatina.

Diagnóstico

No hay un enfoque validado para el diagnóstico. La exploración de referencia es la biopsia hepática, pero tiene limitaciones por representar una muestra aproximadamente 1/50.000 del volumen del hígado, lo que puede conducir a falsos negativos debido a la heterogeneidad de la enfermedad hepática en la EHNA². En la práctica clínica, es necesario un enfoque menos invasivo y más pragmático, dada la creciente prevalencia de la enfermedad y la necesidad de controlar los cambios en la afectación hepática con el tiempo. Esto ha llevado a desarrollar pruebas diagnósticas precisas y no invasivas¹.

Síntomas y valoración inicial

Los síntomas suelen ser inespecíficos, excepto cuando el diagnóstico se da en un estadio avanzado de enfermedad hepática. Los pacientes pueden presentar cansancio, malestar general, dolor abdominal e ictericia leve. Es frecuente el hallazgo casual en pruebas de imagen. La historia clínica deberá recoger la presencia de factores de riesgo para la EHNA, otras causas de esteatosis secundaria o disfunción hepática, antecedentes personales y familiares de otras hepatopatías. Se debe evaluar la ingesta de alcohol y medicamentos, y el riesgo de exposición a virus hepatotópos.

La exploración física debe incluir la valoración de la presión arterial, el peso, la talla, el perímetro abdominal, el IMC y la detección de signos de hepatopatía avanzada. Los valores de las pruebas hepáticas pueden ser normales o estar levemente elevados, tanto las transaminasas como la gammaglutamiltransferasa (GGT). Las aminotransferasas no identifican la enfermedad avanzada, ya que los pacientes con valores de enzimas hepáticas normales no están libres de EHNA ni de fibrosis significativa. Sin embargo, la presencia de pruebas hepáticas anormales indica mayor probabilidad para EHNA con o sin fibrosis.

La última guía del American College of Gastroenterology¹⁸ establece en sus declaraciones que un verdadero nivel de alanina aminotransferasa (GPT) normal y saludable en poblaciones estudiadas prospectivamente sin factores de riesgo identificables de enfermedad hepática varía de 29 a 33 UI/L para los hombres y de 19 a 25 UI/L para las mujeres, como límite alto, y que los médicos deben evaluar los niveles superiores a este. También recomienda que, antes de iniciar una evaluación de pruebas químicas hepáticas anormales, se debería repetir el panel hepático de laboratorio incluyendo los valores de GGT, para confirmar que la bioquímica hepática sigue estando anormal. En esa segunda determinación se pueden incluir las serologías víricas pues las hepatitis víricas crónicas

pueden cursar con niveles fluctuantes o normales de aminotransferasas.

La European Association for the Study of the Liver (EASL) recomienda en todos los pacientes con anomalías persistentes de las transaminasas la detección sistemática de la EHGNA, al ser esta la principal causa de la presencia inesperada de una elevación de las enzimas hepáticas (**grado de recomendación A**)⁴. Las pruebas diagnósticas que se podrían considerar en un protocolo de evaluación inicial ante un paciente con sospecha de la enfermedad se encuentran en la **tabla 2**. Las guías europea y americana discrepan en el cribado de la enfermedad en las poblaciones de riesgo, recomendándolo la EASL, pero no la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹⁴.

El diagnóstico de EHGNA debe seguirse de la estadificación del grado de fibrosis asociado a la enfermedad, ya que la fibrosis es el principal factor pronóstico, independientemente del grado de actividad histológica¹⁹.

Diagnóstico de la esteatosis

La esteatosis hepática se puede diagnosticar por ecografía o por métodos indirectos como el Fatty Liver Index (FLI score) (<https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fl-i-calculator-356/>). El diagnóstico de la EHGNA requiere evidencia de esteatosis hepática. La ecografía es la técnica de imagen de primera línea, ampliamente aceptada, y extendida en Atención Primaria (AP). Tiene la ventaja significativa de ser no invasiva, está libre de radiación, es fácilmente disponible y de bajo costo. Además, sirve para evaluar la estructura del hígado e identificar lesiones hepáticas y otras patologías, como cálculos biliares o metástasis hepáticas. Tiene una buena sensibilidad (85%) y mejor especificidad (95%) en comparación con la histología en la identificación de las esteatosis moderada y grave. La principal desventaja es la baja sensibilidad cuando <20-30% de los hepatocitos son esteatósicos.

Los grados de esteatosis ecográfica se describen en la **figura 2**. La ecografía también sirve para detectar signos de hepatopatía crónica, cirrosis e hipertensión portal: superficie nodular, esplenomegalia, circulación colateral, ascitis (**figura 3**)²¹.

Para superar las limitaciones en la evaluación de bajos niveles de esteatosis, se han desarrollado técnicas de ultrasonido más avanzadas. El parámetro de atenuación controlada (CAP) utiliza ultrasonido con elastografía controlada por vibración para medir el grado de atenuación del ultrasonido debido a la grasa hepática. Puede detectar grados más leves y se correlaciona bien con las biopsias hepáticas. La fracción de grasa con densidad de protones por resonancia magnética (MRI-PDFF) y la elastografía por resonancia magnética (ERM) son herramientas precisas

TABLA 2

Protocolo para una evaluación completa de pacientes en los que se sospecha enfermedad hepática grasa no alcohólica^{1,4,20}

Inicial	
1.	Consumo de alcohol: <21 unidades estándar/semana en hombres, <14 unidades estándar/semana en mujeres
2.	Antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Presencia de síndrome metabólico o enfermedad renal crónica
3.	Antecedentes de toma de fármacos asociados a esteatosis
4.	Infección por el virus de la hepatitis B/hepatitis C
5.	Índice de masa corporal, perímetro de cintura, presión arterial. Signos de hepatopatía crónica
6.	Enzimas hepáticas (aspartato y alanina transaminasas, gamma-glutamyl-transpeptidasa) y resto de pruebas hepáticas. Albúmina
7.	Glucemia en ayunas, HbA _{1c} . Filtrado glomerular, albúmina/creatinina en orina
8.	Hemograma completo, coagulación
9.	Colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, LDL
10.	Ecografía (si se sospecha por la elevación de las enzimas hepáticas)
Ampliado (según probabilidad o tras la evaluación inicial)	
1.	Ferritina y saturación de transferrina
2.	Pruebas para enfermedad celíaca y enfermedades tiroideas
3.	Pruebas para hepatopatías minoritarias (enfermedad de Wilson, enfermedad autoinmunitaria, déficit de alfa-1-antitripsina)

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

para cuantificar la esteatosis y la fibrosis respectivamente, pero son poco accesibles y costosas (**v. tabla 3**)².

Diagnóstico de la esteatohepatitis

Se han investigado varios biomarcadores (proteínas de fase aguda, citocinas, marcadores de estrés oxidativo y apoptosis, como los fragmentos de citoqueratina-18), pero han sido inconsistentes para detectar EHNA.

Hay estudios prometedores con marcadores séricos metabolómicos y lipidómicos que podrían tener aplicación clínica en la diferenciación entre hígado sano y graso, y fundamentalmente entre EHGNA y EHNA, una necesidad aún insatisfecha²². Con las técnicas de imagen habituales (ecografía, tomografía computarizada [TC], resonancia

magnética [RM], ET) no se puede distinguir una esteatosis simple de una EHNA.

Diagnóstico de la fibrosis

La fibrosis es el factor pronóstico más importante en la EHNA. El riesgo de enfermedad hepática grave aumenta por etapa de fibrosis (*hazard ratio* de 1,9 en F0 a 104,9 en F4) y los resultados son similares para la mortalidad general¹⁹. La presencia de una fibrosis avanzada identifica a los pacientes que precisan un estudio hepático detallado que incluya, evaluado de forma individual, una biopsia de confirmación y tratamientos intensivos. También se requiere la vigilancia de la progresión de la fibrosis a intervalos de tiempo variables⁴.

Por ello se han desarrollado varios sistemas simples de puntuación de fibrosis no invasiva, en particular el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el FIB-4, que pueden excluir la fibrosis avanzada en una alta proporción de pacientes con EHNA, permitiendo un uso más específico de la biopsia hepática; y que predicen las complicaciones, la muerte global y la de causa hepática o cardiovascular en pacientes con EHNA²³. Las guías actuales y los documentos de consenso españoles recomiendan su uso en la práctica clínica^{1,4,6,20,24}. Se ha demostrado que la combinación o el uso secuencial de diferentes sistemas de puntuación o distintas técnicas

no invasivas (ET más biomarcador) mejoran la precisión diagnóstica en la detección de fibrosis hepática grave, lo que reduce aún más la necesidad de una biopsia hepática²³.

El score de fibrosis NFS, accesible en <http://gihep.com/calculators/hepatology/naflid-fibrosis-score/>, y la calculadora de Fibrosis 4 (FIB-4), accesible en <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>, han sido validados externamente en poblaciones con EHNA de orígenes étnicos diferentes, con resultados uniformes. Su resultado se interpreta en la **tabla 3**. El NFS y la FIB-4, los análisis de sangre ELF (test de fibrosis hepática intensificada) y FibroTest® predicen la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad de causa hepática.

Estas pruebas alcanzan los mejores resultados en la distinción de la fibrosis avanzada ($\geq F3$) frente a la no avanzada, pero no para diferenciar la fibrosis significativa ($\geq F2$) o de cualquier grado ($\geq F1$) de la ausencia de fibrosis.

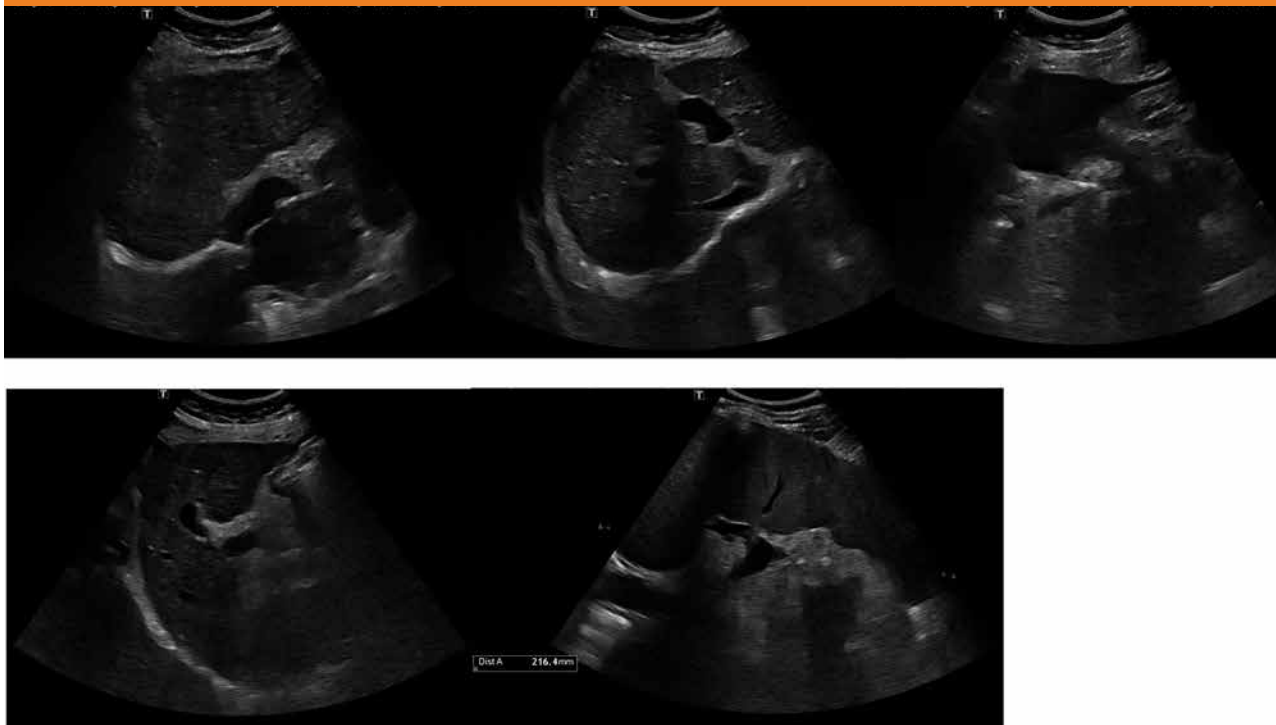
Los valores predictivos negativos (VPN) para descartar una fibrosis avanzada son superiores a los correspondientes valores predictivos positivos (VPP); en consecuencia, las pruebas no invasivas pueden usarse para una estratificación de primera línea del riesgo, con objeto de descartar la presencia de enfermedad grave.

FIGURA 2



FIGURA 3

Signos ecográficos de hepatopatía avanzada e hipertensión portal



De entre las técnicas de imagen, la ET por Fibroscan® obtiene mejores resultados para la cirrosis (F4) que para la fibrosis avanzada (F3). La ET tiene una alta precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) y para descartar fibrosis (valor predictivo negativo). El principal inconveniente es que sus resultados son poco fiables en presencia de un IMC o un grosor del pliegue torácico elevados, debiendo usarse en estos pacientes la sonda XL²⁵.

Diagnóstico histológico

El criterio indispensable para el diagnóstico histológico de esteatosis hepática es la presencia de más de un 5% de hepatocitos esteatósicos. Los criterios mínimos para el diagnóstico histológico de EHNA incluyen la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (en forma de degeneración balonzante, apoptosis o necrosis) e infiltración inflamatoria lobulillar. La presencia de fibrosis leve es frecuente en la EHNA, pero no es un requisito necesario para el diagnóstico histológico. La biopsia hepática debe realizarse exclusivamente en pacientes seleccionados mediante técnicas no invasivas, no siendo un método de cribado para la EHGNA (grado de recomendación A).

La combinación de biomarcadores/puntuaciones con la ET aporta una exactitud diagnóstica adicional y puede evitar la realización de la biopsia²³.

La complejidad de la enfermedad, sus etapas, los datos pronósticos fundamentales, y las posibilidades de manejo, nos han llevado a proponer, en la figura 4, un protocolo diagnóstico en AP confeccionado por los autores, que puede ser la base de un trabajo conjunto con los servicios de digestivo para el manejo de los pacientes.

Resumen

La EHGNA es un problema de salud emergente con importantes avances en su comprensión en los últimos años, y que suscita cada vez mayor interés por su epidemiología y la posible irrupción de nuevos tratamientos. La incidencia y la prevalencia de la EHGNA aumentan en todo el mundo, en paralelo con el incremento de la obesidad y la DM. Se trata actualmente de la enfermedad hepática crónica más frecuente. A los tradicionales factores de riesgo de esta enfermedad (síndrome metabólico, estilos de vida, hepatopatías asociadas, fármacos...) se ha sumado en los últimos años el descubrimiento de factores genéticos predisponentes. Actualmente se considera una enfermedad sistémica y multifactorial. En el diagnóstico de la EHGNA hay que descartar causas secundarias, y cobra especial importancia conocer el momento evolutivo, esencialmente el grado de fibrosis, al ser el elemento pronóstico fundamental de evolución a enfermedad avanzada y mortalidad. Los medios no invasivos de imagen

TABLA 3

Técnicas invasivas y no invasivas para diagnosticar las diferentes etapas de la enfermedad hepática grasa no alcohólica²

Etapa de la enfermedad	Técnica	Resultados consistentes con la etapa	Ventajas	Inconvenientes o desventajas
Esteatosis hepática	Biopsia	Esteatosis en > 5% de los hepatocitos	Técnica de referencia Uso en incertidumbre diagnóstica	Falsos negativos Costoso Invasivo
	Índice del hígado graso (FLI score)	≥ 60 predice la esteatosis	No invasivo Barato Accesible Validado con ecografía	No validado con histología hepática
	Ecografía	Ecogenicidad hepática > corteza renal y bazo Pérdida de definición del diafragma Alteración arquitectura	Precisa si > 30% esteatosis hepática No invasiva Barata, accesible Puede descartar otras patologías	Baja sensibilidad si < 30% esteatosis hepática
	Resonancia magnética: MRS (espectroscopia), MRI-PDFF (fracción grasa por densidad de protones)	Estima el porcentaje de grasa hepática: fracción de protones visibles por RM unidos a la grasa en relación con protones visibles	Alta precisión para detectar incluso niveles bajos de esteatosis hepática	Costoso MRS: explora una porción del hígado MRI-PDFF: precisión reducida si fibrosis o esteatosis moderada/grave
Esteato hepatitis (EHNA)	Biopsia	Inflamación lobulillar Balonización de hepatocitos	Técnica de referencia Incertidumbre diagnóstica e intervención farmacológica	Falsos negativos Costoso Invasivo
	RM multiparamétrica	Puntuación LIF > 1,4 (sensibilidad 91%, especificidad 52%)	Alta precisión diagnóstica No invasivo Tecnología RM convencional	Poco disponible Poco validada la puntuación LIF
Fibrosis y cirrosis	Biopsia	F0: sin fibrosis F1: fibrosis perisinusoidal/pericelular o portal/fibrosis periportal F2: fibrosis perisinusoidal/pericelular y portal/fibrosis periportal F3: puentes de fibrosis F4: cirrosis	Técnica de referencia para el diagnóstico de fibrosis hepática y cirrosis	Costoso Invasivo No es adecuado para monitorizar a largo plazo
	Score de fibrosis NAFLD (NFS score)	Fibrosis avanzada: ≥ 0,676 Diferentes umbrales por edad ≤ 1,455 descarta fibrosis avanzada	Accesible > del umbral: preciso para predecir la fibrosis avanzada < del umbral: preciso para descartarla	Rango de puntuación intermedio: bajo rendimiento diagnóstico

TABLA 3 (continuación)

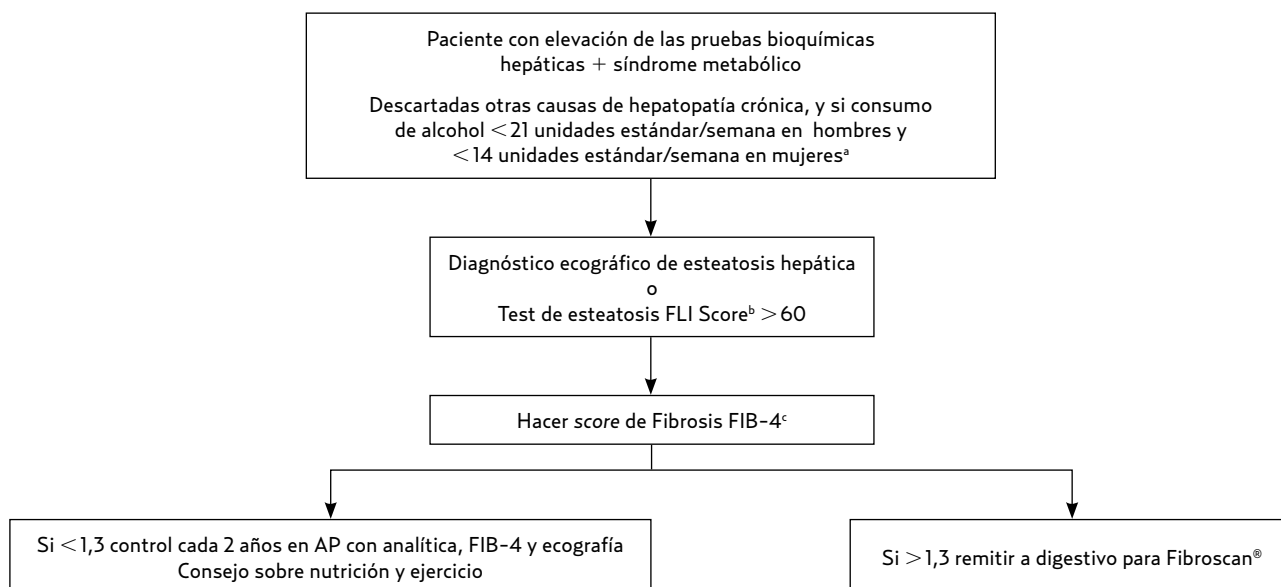
Técnicas invasivas y no invasivas para diagnosticar las diferentes etapas de la enfermedad hepática grasa no alcohólica²

Etapa de la enfermedad	Técnica	Resultados consistentes con la etapa	Ventajas	Inconvenientes o desventajas
	Score de fibrosis FIB-4	Fibrosis avanzada: $\geq 2,67$ (valor predictivo positivo 80%), $\geq 1,3$ (valor predictivo negativo 90%) Diferentes umbrales por edad	Accesible > del umbral: preciso para predecir la fibrosis avanzada < del umbral: preciso para descartarla	Rango de puntuación intermedio: bajo rendimiento diagnóstico
	ELF (fibrosis hepática intensificada), prueba analítica	Fibrosis avanzada $\geq 10,51$	Preciso para predecir o descartar fibrosis avanzada	No accesible en España
	Elastografía de transición (FibroScan®)	Fibrosis avanzada: > 7,6 kPA. Cirrosis: > 13 kPA. (Sensibilidad 87%, especificidad 91%)	> del umbral: preciso para predecir la fibrosis avanzada < del umbral: preciso para descartarla	En obesidad inexactitud (usar sonda XL) Rango intermedio: bajo rendimiento
	RM multiparamétrica y elastografía por RM	No invasivo Elastografía por RM: prueba más precisa para fibrosis	Cirrosis: puntuación LIF > 3,0 en RM multiparamétrica	Poco disponibles La puntuación LIF requiere más validación

LIF: inflamación del hígado y fibrosis (por sus siglas en inglés); RM: resonancia magnética.

FIGURA 4

Protocolo de manejo diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica



AP: Atención Primaria

^a <https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/calculos/cuantificacion-consumo-alcohol/>

^b <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fl-i-calculator-356/>

^c <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>

(ecografía) y las escalas de esteatosis y fibrosis, accesibles en la práctica clínica al médico de familia, son métodos diagnósticos de la enfermedad y permiten seleccionar a los pacientes con sospecha de fibrosis, a los que realizar la ET u otros estudios. Tras la evaluación inicial, se debe establecer el nivel asistencial de seguimiento del paciente, por lo que es deseable la creación de protocolos conjuntos de manejo con los servicios de digestivo.

Bibliografía

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95:314-22.
- 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*. 2016;64(1):73-84.
- 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(6):1388-402.
- Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1138-45.
- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iolacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328-49.
- Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488-505.
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138-53.
- Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam Study. *Hepatology*. 2016;63:138-47.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballería J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6-19.
- Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):313-24.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-92.
- Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):268-79.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20.
- Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis*. 2019;39(1):86-95.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265-73.
- Caballería L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clín (Barc)*. 2019;153(4):169-77.
- Lupsor-Platon M, Ștefănescu H, Muresan D, Florea M, Szász ME, Maniu A, Badea R. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med Ultrason*. 2014;16(3):236-45.
- Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun*. 2018;2(7):807-20.
- Petta S, Wong VW-S, Cammá C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:617-27.
- Glen J, Floros L, Day C, Pryke R; Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428.
- Lim JK, Flamm SO, Singh S, Falck-Ytter YT, and the Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152:1536-43.
- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46.
- Golabi P, Bush H, Younossi ZM. Treatment Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):739-53.
- Ampuero J, Sánchez-Torrijos Y, Aguilera V, Bellido F, Romero-Gómez M. New therapeutic perspectives in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(2):128-42.
- Pandeyarajan V, Gish RG, Alkhoury N, Nouredin M. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019;15(7):357-65.
- Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):10-14.