



NASH

AVANCES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA NASH *pág. 211*

Puntos clave

La biopsia hepática continúa siendo el método estándar de diagnóstico en la enfermedad por hígado graso no alcohólico; sólo con una muestra de tejido hepático podemos conocer si existe NASH y/o fibrosis.

Los métodos no invasivos de diagnóstico que permitan diferenciar con precisión la esteatosis simple de la NASH incluyen métodos de imagen, métodos serológicos y metabólica. De momento, no han logrado este objetivo y no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica.

La imagen por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética de protones pueden cuantificar el grado de esteatosis hepática.

La elastografía de transición puede ser útil para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis en el HGNA, si se mejoran las dificultades técnicas que se presentan al realizarla en pacientes obesos.

Se han desarrollado modelos de puntuación que, con variables clínicas y bioquímicas, intentan pronosticar el desarrollo de NASH y de fibrosis en pacientes con HGNA.

Nuevos métodos diagnósticos de NASH

VÍCTOR VARGAS BLASCO

Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) abarca un espectro que va desde la condición benigna de esteatosis (acumulación de triglicéridos) hasta la esteatohepatitis o NASH (grasa acompañada de infiltrado inflamatorio neutrofílico con más o menos fibrosis), que puede acabar en aproximadamente un 25% de pacientes en una cirrosis hepática¹.

Aunque el diagnóstico de HGNA se puede realizar con un conjunto de datos clínicos, de laboratorio o radiológicos, hasta ahora definir en qué parte del espectro (esteatosis simple o NASH) se halla un paciente sólo se puede realizar con una biopsia hepática. Habitualmente, sólo se practica biopsia hepática a pacientes con HGNA que presenten cifras elevadas de transaminasas (alrededor de un 20%). Sin embargo, se conoce que las cifras de alanin aminotransferasa (ALT) tienen un valor discriminante muy pobre para conocer la presencia o no de NASH²; por tanto, muchos pacientes con NASH no son diagnosticados. Tampoco es práctico realizar una biopsia a todos los pacientes con HGNA dada la alta prevalencia de la enfermedad.

Por todo ello, se están realizando esfuerzos para hallar métodos diagnósticos no invasivos que puedan diferenciar esteatosis simple de NASH. En esta revisión, nos centraremos en técnicas en desarrollo, tanto de imagen como de laboratorio, que en un futuro pueden ser de utilidad. También comentaremos algunos avances diagnósticos en la valoración de la biopsia hepática en sujetos con HGNA.

Biopsia hepática

La biopsia hepática continúa siendo el método estándar de diagnóstico; sólo con una muestra de tejido hepático podemos conocer si existe NASH o fibrosis. La utilidad de este conocimiento es controvertida dado que, hasta ahora,

hay pocas opciones terapéuticas en la NASH. De todas formas, la presencia de NASH puede tener implicaciones pronósticas, y si se demuestra fibrosis avanzada o cirrosis se puede considerar el cribado ecográfico para detectar hepatocarcinoma y el cribado endoscópico para descartar varices³. El diagnóstico histológico clásico de NASH se basaba en datos algo imprecisos; muchas veces la impresión global del patólogo era la que hacía el diagnóstico de esteatohepatitis. La estadificación inicial de Brunt⁴ se creó para la valoración exclusiva del NASH y no cubría todo el espectro del HGNA. Recientemente, el NASH Clinical Research Network (CRN) ha desarrollado un nuevo sistema de estadificación del HGNA⁵. Los criterios del NASH CRN incluyen: esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocitaria, cuerpos de Mallory y fibrosis. Con tres de estas variables puede desarrollarse una puntuación NASH, que se usa para distinguir esteatosis de NASH en los ensayos clínicos. Esta puntuación no incluye la fibrosis, que se valora separadamente de 0 a 4 (tabla 1). El inconveniente de la biopsia es que puede haber problemas de muestreo, variabilidad en la interpretación y posibilidad de complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Métodos de imagen

Ecografía abdominal

La ultrasonografía es el método de cribado inicial para el diagnóstico no invasivo de esteatosis hepática. Es un método simple y barato que en la esteatosis muestra un hígado con ecoestructura aumentada (hígado brillante)^{6,7}. Tiene una sensibilidad entre el 60 y el 94%, y una especificidad del 66-95% en detectar hígado graso^{8,9}, pero no aporta una información reproducible de la cantidad de grasa. La mayoría de los estudios sólo clasifican la cantidad de grasa en leve,

Lectura rápida



La biopsia hepática continúa siendo el método estándar de diagnóstico en la enfermedad por hígado graso no alcohólico; sólo con una muestra de tejido hepático podemos conocer si existe NASH y/o fibrosis.

Se ha mejorado el sistema de estadificación histológica de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, desarrollándose una puntuación de la NASH que se usa para distinguir la esteatosis de la NASH en los ensayos clínicos.

Los métodos no invasivos de diagnóstico que permitan diferenciar con precisión la esteatosis simple de la NASH incluyen métodos de imagen, métodos serológicos y metabólica. De momento, no han logrado este objetivo y no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica.

La ultrasonografía es el método de cribado estándar de diagnóstico de esteatosis hepática.



moderada o importante. Es poco fiable para detectar esteatosis inferior al 30% y es dependiente del operador. No distingue entre fibrosis y esteatosis, aunque si existe una fibrosis avanzada puede haber un incremento en ecos heterogéneos sin sombra acústica posterior.

Quizás la ecografía con contraste podría ayudar a diferenciar a pacientes con NASH de los que no la tienen. Un estudio japonés observó que la captación del contraste era menor en los pacientes afectados de NASH que en las esteatosis simple, con una sensibilidad del 100% para detectar NASH¹⁰. Es un estudio preliminar que precisa confirmarse.

Tomografía computarizada

En la tomografía computarizada (TC), la esteatosis se ve mejor con imágenes sin contraste. En ellas hay unos valores de atenuación del parénquima descendidos, por la relación inversa entre el contenido de grasa y la atenuación. Valores de atenuación < 40 UH o 10 UH menos que los valores del bazo son sugestivos de esteatosis hepática¹¹. Con esteatosis, el hígado aparece más oscuro que el bazo, e incluso más que los vasos sanguíneos. Existe el inconveniente de que enfermedades difusas hepáticas subyacentes pueden alterar la atenuación y que los valores de atenuación pueden variar dependiendo del modelo de escáner. Por tanto, la TC no es el mejor método para diagnosticar esteatosis hepática. Tampoco es capaz de diferenciar esteatosis de NASH¹².

Resonancia magnética

La base física para la determinación del contenido de grasa en un tejido por métodos de imagen

por resonancia magnética (IRM) se denomina desplazamiento químico. Las IRM basadas en desplazamiento químico usan la diferencia en la frecuencia de resonancia del agua y los lípidos para diferenciar tejidos que sólo contienen agua, grasa o una mezcla de ambos. Las IRM detectan la esteatosis de forma fiable. Fishbein et al¹³ hallaron una buena correlación entre IRM e histología en pacientes con HGNA. La principal ventaja de la IRM frente a la ultrasonografía y la TC reside en que la IRM puede cuantificar el grado de esteatosis y detecta grados más bajos de esteatosis (hasta del 3%). Desafortunadamente, esta técnica es incapaz de diferenciar esteatosis de esteatohepatitis.

La IRM puede mejorarse con el uso de agentes de contraste con óxido de hierro superparamagnético, que son captados por el sistema reticuloendotelial. En las áreas donde los macrófagos están presentes y activos, la captación de estos agentes de contraste lleva a la pérdida de señal en las imágenes potenciadas en T2. Un grupo japonés ha intentado optimizar las secuencias de pulso usadas en conjunción con estos agentes de contraste para valorar la existencia de lesión hepática. Hallaron una correlación negativa entre la intensidad de señal y la gravedad del HGNA. La sensibilidad de la técnica en diferenciar una NASH definitiva de las que no lo eran fue del 88 al 100%¹⁴. Estos datos, de confirmarse, sugieren que la IRM con agentes de contraste podría ser un método no invasivo para identificar a pacientes con NASH.

La espectroscopia por RM de protones (ERM) permite estudios no invasivos de la composición de tejidos in vivo. El espectro H1 del tejido hepático muestra dos señales dominantes: la señal agua y la señal de los protones metileno de los ácidos grasos. Un aumento en la intensidad de señal metil y metileno se observa en los pacientes con esteatosis; dicho aumento es proporcional al contenido de grasa hepático¹⁵. Esta técnica no invasiva y segura puede ser una alternativa a la biopsia hepática en la cuantificación de grasa hepática. No está disponible en todos los equipos de RM clínicos, pero la mayoría tiene capacidad para realizarla si se instala el *software* adecuado. Tampoco esta técnica da información en relación con la presencia de inflamación o fibrosis propia de NASH.

De forma experimental, se ha evaluado la utilidad de la espectroscopia de fósforo en la valoración de la lesión hepática y la fibrosis. Cortez Pinto et al¹⁶ examinaron con esta técnica la capacidad de pacientes con NASH de regenerar la depleción de trifosfato de adenosina (ATP) inducida por fructosa; mientras que los pacientes control recuperaban los valores de ATP en 60 min, los pacientes con NASH no lo hacían. Estos estudios no se han reproducido y tampo-

Tabla 1. NAFLD activity score (NAS)

Esteatosis (examen con aumento bajo o medio)
< 5% = 0
5-33% = 1
33-66% = 2
> 66% = 3
Inflamación lobulillar
Ningún foco = 0
< 2 focos por campo (X200) = 1
2-4 focos por campo (X200) = 2
> 4 focos por campo (X200) = 3
Balonización hepática*
No = 0
Pocas células balonizadas = 1
Muchas células balonizadas = 2

NAS: puntuación esteatosis (0-3) + puntuación inflamación lobulillar (0-3) + puntuación balonización (0-2).

NAS ≥ 5 : compatible con NASH.

Puntuación de fibrosis: 1a: ausencia; 1b: fibrosis

en zona 3 y/o perisinusoidal; 1c: fibrosis portal;

2: fibrosis perisinusoidal + fibrosis portal; 3: fibrosis en puentes;

4: cirrosis.

co se conoce si pacientes con hígado graso no alcohólico sin NASH presentan un comportamiento similar.

Aunque las técnicas de resonancia detectan la presencia de grasa con más exactitud y sensibilidad que la TC o la ultrasonografía, son más caras y menos accesibles que las anteriores.

Elastografía de transición (FibroScan®)

La elastografía usa la detección por ultrasonidos de la rigidez hepática para predecir fibrosis hepática. Este método se ha validado en pacientes con hepatitis crónica C, pero en el HGNA existen pocos estudios que estudien su valor^{17,18}. Wong et al¹⁸ han evaluado su utilidad en 246 pacientes con HGNA. La medición elastográfica no se afectó por la esteatosis, necroinflamación u obesidad. La técnica mostró una buena precisión para la detección de fibrosis avanzada (\geq F3) y cirrosis. El área bajo la curva para \geq F3 y cirrosis (F4) fue de 0,93 y 0,95, respectivamente. Para un nivel de corte de 7,9 kPa, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para \geq F3 fue del 91, el 75, el 52 y el 97%, respectivamente. Si se confirman estos resultados (alto VPN y modesto VPP), el FibroScan® puede ser un buen método para excluir la fibrosis avanzada. El FibroScan® tiene limitaciones en su realización, como la obesidad, los espacios intercostales estrechos y la presencia de ascitis. Se sabe que la obesidad (índice de masa corporal [IMC] $>$ 28 kg/m²) es el principal factor asociado a los fallos de la exploración¹⁹. En el estudio de Wong¹⁸, la adquisición fue fallida en un 25% de pacientes con IMC \geq 30. La próxima utilización de sondas diseñadas para mejorar la adquisición en pacientes obesos puede mejorar estos aspectos y los resultados²⁰.

La introducción de la elastografía por RM puede mejorar los resultados en la evaluación de la fibrosis hepática sin estar influida por el grado de esteatosis²¹, pero aún no existen estudios amplios en pacientes con HGNA.

Métodos serológicos

Se han investigado pruebas de laboratorio y sistemas de puntuación que puedan identificar el grado y el estadio de pacientes con HGNA y, lo más importante, intentar distinguir la NASH de la esteatosis. El desarrollo final de estos marcadores podría evitar numerosas biopsias hepáticas.

Entre los marcadores clínicos y de laboratorio, se sabe que la edad superior a los 45 años, la obesidad y la diabetes son predictores de fibrosis hepática²². En estudios con obesos, los factores predictivos de fibrosis fueron edad \geq 50 años, IMC \geq 28 kg/m², triglicéridos \geq 1,7 mmol/l y ALT \geq 2 normalidad²³. Otros factores de riesgo

son: AST:ALT $>$ 1, hiperferritinemia, gravedad del síndrome de apnea obstructiva del sueño y autoanticuerpos positivos^{24,25}.

Un modelo multivariante denominado NAFLD *fibrosis score* (NFS) o *simple test*, que incluye edad, IMC, diabetes, recuento plaquetario, albúmina y relación AST/ALT, tiene buena capacidad para identificar a individuos con fibrosis avanzada²⁶. Otro modelo diseñado para estadificar la fibrosis hepática en varias enfermedades, incluido el HGNA, es el denominado OELF (*original European liver fibrosis panel*), que incluye edad, ácido hialurónico, péptido aminoterminal del colágeno tipo III y un inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 de la matriz extracelular. Una versión simplificada del OELF, llamada ELF, que no incluye la edad del paciente, tiene un rendimiento similar²⁷. El panel ELF tuvo un excelente rendimiento para distinguir fibrosis grave (F \geq 3) (área bajo la curva [ABC] = 0,9); en un subgrupo de la cohorte del *simple test* tuvo un buen rendimiento (ABC = 0,89). Se ha calculado que usando ambas pruebas para distinguir fibrosis grave, más del 80% de las biopsias podrían evitarse²⁸. Se está investigando la utilidad de marcadores simples de fibrosis, como el ácido hialurónico o la endotelina 1^{29,30}. En la tabla 2 se resumen los principales índices descritos y en la tabla 3, su rendimiento diagnóstico³¹.

También se han estudiado pruebas que puedan diferenciar la NASH del hígado graso simple. Se han intentado usar pruebas que midan el estrés oxidativo, evento central en la patogénesis de la NASH. Aunque en un estudio los productos de peroxidación lipídica estaban elevados en pacientes con NASH en comparación con controles sanos, estos resultados no se han confirmado³². De forma similar, varios estudios

Tabla 2. Principales índices propuestos para la evaluación no invasiva de la fibrosis en el hígado graso no alcohólico

BAAT score: IMC, edad, ALT, triglicéridos
NAFLD <i>fibrosis score</i> (NFS): edad, hiperglucemia, IMC, plaquetas, albúmina, AST/ALT
<i>Original European liver fibrosis score</i> (OELF): edad, hialuronato, MMP-3, TIMP-1
<i>European liver fibrosis score</i> (ELF): hialuronato, MMP-3, TIMP-1
Fibrometer NAFLD: edad, peso, plaquetas, ferritina, glucosa, AST, ALT
Fibrotest (α -2-macroglobulina, γ GT, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, edad, sexo)
NS score: colágeno 7s tipo IV, hialuronato

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal.

Lectura rápida



Las imágenes por resonancia magnética detectan mejor pequeñas cantidades de grasa que la ultrasonografía.

La imagen por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética de protones pueden cuantificar el grado de esteatosis hepática.

Hay estudios con ecografía con contraste e imagen por resonancia magnética con contraste que son prometedores para diferenciar la NASH de la esteatosis simple.

La elastografía de transición puede ser útil para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis en el HGNA, si se mejoran las dificultades técnicas que se presentan al realizarla en pacientes obesos.

Se han desarrollado modelos de puntuación que, con variables clínicas y bioquímicas, intentan pronosticar el desarrollo de NASH y de fibrosis en pacientes con HGNA.



Lectura rápida



El NAFLD *fibrosis score* y el ELF (*European liver fibrosis*) tienen un buen rendimiento para distinguir a pacientes con HGNA y fibrosis avanzada.

La citoqueratina 18, marcador de apoptosis, puede ser útil para diferenciar la NASH de la esteatosis aislada.

Existen al menos 3 modelos (uno de ellos, el NASH test) que, utilizando variables clínicas y de laboratorio, son predictores de la existencia de NASH.

La metabolómica, tanto a través del estudio de la firma lipídica plasmática como de la proteómica sérica, podría ayudar a diferenciar, en un futuro, a pacientes con NASH de los pacientes con esteatosis simple.

no han encontrado una asociación entre adiponectinas (leptina, adiponectina), ADP y marcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva) y la presencia o ausencia de NASH³³. Como la apoptosis está incrementada en la NASH, la citoqueratina 18 (CK-18), un marcador de apoptosis, se ha medido en pacientes con HGNA con diversos grados de gravedad. La CK-18 predijo la presencia de NASH de forma independiente (ABC = 0,93; especificidad del 94% y sensibilidad del 90%). Este marcador puede ser un firme candidato a tener utilidad diagnóstica en la diferenciación entre NASH y esteatosis³⁴.

Se han desarrollado sistemas de puntuación con variables clínicas y de laboratorio para identificar a los pacientes con NASH entre el *pool* de sujetos con HGNA. Uno de ellos es "NASH test" (Biopredictive), que incluye 13 variables; el ABC para el diagnóstico de NASH fue de

0,79, la especificidad del 94% y la sensibilidad fue baja, del 33%³⁵. Otro modelo clínico desarrollado por Palekar et al³⁶ incluye 5 factores de riesgo (edad ≥ 50 años, AST ≥ 45 U/l, IMC ≥ 30 , AST/ALT $\geq 0,8$ y valor de ácido hialurónico ≥ 55). Combinando 3 o más de estos factores se obtuvo una sensibilidad del 74% y una especificidad del 66% para detectar NASH. Shimada et al³⁷ han usado la combinación de 3 variables (adiponectina, HOMA-IR y colágeno tipo IV 7S sérico) para separar esteatosis de estadios iniciales de NASH, y concluyeron que aproximadamente un 90% de los pacientes podrían detectarse con esta combinación (tabla 4).

Metabolómica

La metabolómica podría ayudar al diagnóstico de NASH, si se introduce en la clínica. Puri et al³⁸ han estudiado la firma lipídica plasmática en pacientes con HGNA. En el HGNA existe

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de las pruebas usadas para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico

Marcadores	N	Estadio fibrosis	Área bajo la curva	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
BAAT	93	F ≥ 2 (Metavir)	0,84	71	80	61	86
NFS	733	F ≥ 3 (Brunt)	0,82	77	71	52	88
ELF	61	F ≥ 3 (Scheuer)	0,87	89	96	80	98
ELF	192	F ≥ 3 (Kleiner)	0,90	80	90	71	94
Fibrometer	235	F ≥ 2 (Metavir)	0,94	78	96	88	92
Fibrotest	97	F ≥ 3 (Brunt/Kleiner)	0,88	15	98	73	76
Hialuronato	79	F ≥ 3 (Brunt)	0,92	85	80	51	96
NS	112	F ≥ 3 (Brunt)	-	96	63	66	95

ELF: *European liver fibrosis score*; NFS: *NAFLD fibrosis score*; VPN: valor predictivo negativa; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4. Pruebas usadas para el diagnóstico no invasivo de NASH en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico y su rendimiento diagnóstico

Marcadores	N	Parámetros	End points	Área bajo la curva	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
NASH test	383	Edad, sexo, IMC, triglicéridos, colesterol, α -2 microglobulina, γ GT, AST, ALT, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina	NAS ≥ 5	0,79	29	98	91	71
Índice de Patekar	80	Edad ≥ 50 , mujer, AST ≥ 45 , AST/ALT $\geq 0,8$; IMC ≥ 30 kg/m ² ; ácido hialurónico ≥ 55 μ g/l	NASH	0,76	74	66	68	71
Índice Shimada	85	Adiponectina; HOMA-IR, colágeno tipo 4 7s	NAS ≥ 5	-	94	74	94	74

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal; VPN: valor predictivo negativa; VPP: valor predictivo positivo.

un aumento en la lipogénesis y en la actividad de las desaturasas y lipooxigenasas, pero cuando se desarrolla NASH hay un hecho diferencial, que es una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados peroxisomales (PUFA), junto con aumento de la oxidación no enzimática, manifestada como un aumento de 11-HETE, un producto de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico. Si esta firma lipídica plasmática de la NASH se confirma, podría utilizarse como biomarcador no invasivo de NASH y de fibrosis³⁹.

En proteómica, se han hallado recientemente cambios en la expresión de proteínas séricas entre los sujetos control y los pacientes en distintos estadios de NAFLD. Bell et al⁴⁰ han desarrollado un panel de 6 proteínas (cadena β del fibrinógeno, proteína 4 transportadora del retinol, componente P amiloide, lumican, transgelina 2 y CD5 *antigen like*) que, en un grupo pequeño de pacientes, fueron capaces de diferenciar entre sujetos control, esteatosis simple, NASH y NASH F3/F4. En nuestro medio, Caballería et al⁴¹, con técnicas similares, han identificado 11 biomarcadores capaces de distinguir a pacientes con NASH de aquellos con esteatosis simple.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. De Alwis NM, Day CP. Non alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48:S104-12.
2. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of non alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286-92.
3. ●● Lewis JR, Mohanty SR. Non alcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.* 2010;55:560-78.
4. ●● Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467-74.
5. ●● Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta, 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.
6. Palminteri B, De Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485-9.
7. Roldán-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in non alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2008;7:212-20.
8. ●● Debonnie JC, Pauls C, Fievez, M, Wibin E. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut.* 1981;22:130-5.
9. Steinmaurer HJ, Jirak P, Wachshofer J, Clodi PH. Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases -comparison of sonography and liver histology. *Ultraschall Med.* 1984;5:98-103.
10. Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, Shimizu M, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast

microbubbles in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2007;37:722-30.

11. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology.* 1980;137:727-72.
12. ●● Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schickl F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433-45.
13. 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.* 2005;39:619-25.
14. Tomita K, Tanimoto A, Irie R, Kikuchi M, Yokoyama H, Teratani T, et al. Evaluating the severity of nonalcoholic steatohepatitis with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:1444-50.
15. ●● Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Berchich L, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5:281-5.
16. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA.* 1999;282:1659-64.
17. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with non alcoholic liver diseases (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008;40:371-8.
18. ●● Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail F, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51:454-62.
19. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using Fibroscan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:411-2.
20. Adams L. Transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease: making sense of echos. *Hepatology.* 2010;51:370-2.
21. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1207-13.
22. ●● Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30:1356-62.
23. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000;118:1117-23.
24. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2004;39:179-87.
25. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1316-20.
26. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NALFD fibrosis score: a noninvasive system that identifies fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:486-854.
27. ●● Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 2008;47:455-60.
28. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008;47:373-5.
29. Suzuki A, Angulo P, Lym J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2005;25:779-86.
30. Degertekin B, Ozenirler S, Elbeg S, Akyol G. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2622-8.
31. Castera L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes & Metabolism.* 2008;34:674-9.
32. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1497-502.
33. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;134:1682-98.
34. ●● Wiczkowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of Nonalcoholic Steatohepatitis: Present and Future. *Hepatology.* 2007;46:582-9.
35. ●● Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Diagnostic value of bioche-

Bibliografía recomendada

Browning JD. New Imaging Techniques for Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009;13:607-19.

Artículo de revisión en el que se repasan de forma exhaustiva los procedimientos de imagen que actualmente se utilizan, a la vez que se expone los principales estudios que utilizan nuevos métodos de diagnóstico por la imagen que pueden ser de utilidad en un futuro.

Lewis JR, Mohanty SR. Non alcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.* 2010;55:560-78.

Artículo de revisión en el que se exponen diversos aspectos del hígado graso no alcohólico, incluidos la biopsia hepática y los nuevos métodos diagnósticos.

Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schickl F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433-45.

Artículo de revisión en el que se repasan los procedimientos de imagen que pueden ser de utilidad en el hígado graso no alcohólico, poniendo énfasis en las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos.



Bibliografía recomendada

Wong VWS, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, LeBail F, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454-62.

Es el primer artículo con un número suficiente de pacientes (246, de origen oriental y europeos) que describe el uso de la elastografía de transición para valorar la fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico. La medición elastográfica no se afectó por la esteatosis, la necroinflamación u la obesidad. La técnica mostró una buena precisión para la detección de fibrosis avanzada ($\geq F3$) y cirrosis. El área bajo la curva para $\geq F3$ y cirrosis ($F4$) fue de 0,93 y 0,95, respectivamente. Para un nivel corte de 7,9 kPa, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para $\geq F3$, fue del 91, el 75%, el 52 y el 97%, respectivamente.

Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47:455-60.

En este estudio, practicado en 196 pacientes, se valida el OELF (Original European Liver Fibrosis panel) y el modelo más simple que no incluye la edad del paciente (EFL) como marcador no invasivo de fibrosis en pacientes con HGNÁ. Las variables incluidas en el OELF son edad, ácido hialurónico, propéptido aminoterminal del colágeno tipo III y un inhibidor tisular de la metaloproteína 1 de la matriz extracelular. De forma adicional, demuestra que la adición de variables simples del "NAFLD fibrosis score" (edad, índice de masa corporal, diabetes, recuento plaquetario, albúmina y relación AST/ALT) puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la fibrosis en el hígado graso no alcohólico.

mical markers (NashTest) for the prediction of nonalcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:34-50.

36. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2006;26:151-6.
37. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1931-8.
38. ● Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min H, et al. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009;50:1827-38.
39. Bass NM. Lipidomic dissection of nonalcoholic steatohepatitis; moving beyond foie gras to fat traffic. *Hepatology*. 2010;51:4-7.
40. ●● Bell LN, Theodorakis JL, Vuppalanchi R, Saxena R, Bemis KG, Wang M, Chalasani N. Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:111-20.
41. Caballería J, Barr J, Domínguez-Díez A, Martín-Duced A, Lo Iacono O, Le Marchand-Brustel Y, et al. Perfiles metabólicos como método de diagnóstico no invasivo de la esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33 (Especial Congreso 1):123.