

## Métodos no invasivos sobre diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica: descripción de su sensibilidad y especificidad

*Noninvasive methods on diagnosis of nonalcoholic hepatic steatosis: description of their sensitivity and specificity*

Métodos não invasivos para o diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica: descrição de sua sensibilidade e especificidade

**Maricela Magaly Márquez Lanche**

marimar1908@yahoo.es

<https://orcid.org/0000-0003-3267-3632>

**Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, Ecuador**

**Carem Prieto Fuentemayor**

carem.prieto@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

**Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador**

Recibido 22 de marzo 2022 / Arbitrado y aceptado 4 de abril 2022 / Publicado 27 de mayo 2022

### RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es una patología de distribución mundial, siendo su evolución hepática crónica la más común. El objetivo de esta investigación consiste en actualizar y describir la sensibilidad y especificidad de los métodos no invasivos para el diagnóstico de esteatosis hepática priorizando las pruebas bioquímicas utilizadas para NAFLD, aplicando un enfoque de tipo documental a través de revisión sistemática y, empleando como metodología, las normas PRISMA y la herramienta QUADAS-2 para el filtro y selección de artículos. En total, se obtuvieron 441 artículos relacionados al tema de investigación mediante bases de datos como PubMed, Scopus, Web Of Science, Science Direct, Scielo y otros, de los cuales 13 fueron seleccionados. Se encontró que factores relacionados a la presencia o no de comorbilidades como el síndrome metabólico, diabetes, HTA, etnia, peso y raza influyen en la NAFLD; por otro lado, las enzimas hepáticas no son predictores sensibles de la enfermedad. Se evidencia también que la esteatosis hepática está directamente relacionada con el aumento del IMC, triglicéridos, HDL, ALT y GGT.

**Palabras clave:** NAFLD; Hígado graso no alcohólico; Métodos no invasivos; biomarcadores

### ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is a pathology of worldwide distribution, being its chronic hepatic evolution the most common. The research aims to update and describe the sensitivity and specificity of noninvasive methods for the diagnosis of hepatic steatosis, prioritizing the biochemical tests used for NAFLD, applying a documentary approach through a systematic review, and using as methodology the PRISMA standards and the QUADAS-2 tool for the filter and selection of articles. In total, 441 articles related to the research topic were obtained through databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct, Scielo and others, of which 13 were selected. It was found that factors related to the presence or not of comorbidities such as metabolic syndrome, diabetes, AHT, ethnicity, weight, and race influence NAFLD; on the other hand, liver enzymes are not sensitive predictors of the disease. It is also evidenced that hepatic steatosis is directly related to increased BMI, triglycerides, HDL, ALT and GGT.

**Key words:** NAFLD; Nonalcoholic fatty liver; Non-invasive methods; biomarkers

## RESUMO

O fígado gordo não alcoólico é uma patologia com distribuição mundial, sendo a sua evolução hepática crônica a mais comum. O objetivo desta pesquisa é atualizar e descrever a sensibilidade e especificidade dos métodos não invasivos para o diagnóstico da esteatose hepática, priorizando os exames bioquímicos utilizados para DHGNA, aplicando uma abordagem do tipo documental por meio de revisão sistemática e, utilizando como metodologia, a Normas PRISMA e a ferramenta QUADAS-2 para filtragem e seleção de artigos. No total, 441 artigos relacionados ao tema de pesquisa foram obtidos por meio de bases de dados como PubMed, Scopus, Web Of Science, Science Direct, Scielo e outras, dos quais 13 foram selecionados. Constatou-se que fatores relacionados à presença ou não de comorbidades como síndrome metabólica, diabetes, hipertensão, etnia, peso e raça influenciam a DHGNA; por outro lado, as enzimas hepáticas não são preditores sensíveis de doença. Fica evidente também que a esteatose hepática está diretamente relacionada ao aumento do IMC, triglicéridos, HDL, ALT e GGT.

**Palavras-chave:** DHGNA; Fígado gorduroso não alcoólico; Métodos não invasivos; biomarcadores

## INTRODUCCIÓN

La presencia de NAFLD o enfermedad de hígado graso no alcohólico representa la causa de enfermedad hepática de mayor prevalencia a nivel mundial, con una afectación del 25% de la población (1,2); en América del Sur fluctúa entre el 31% en el Medio Oriente del 32%; en países vecinos de Latino América estudios reflejan los siguientes datos: Brasil (35,2%), Chile (23%), México (27% a 50%), Colombia (26,6%), Lima (18%), Buenos Aires (17%), Ecuador (27,7%), además se encontró una tendencia sobre todo en todo hispanos/latinos (3,4).

Entre 20-30% en la población general y el 60-80% en poblaciones de riesgo se ven afectadas

por NAFLD; prevalencias no despreciables ya que progresa desde la esteatosis hacia a diferentes estadios de fibrosis y cirrosis, lo que la convierte en una patología de salud relevante que requiere de acciones específicas para su detección, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Además, presenta un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular que requiere un enfoque multidisciplinar para su tratamiento; para conocer la eficacia de las pruebas y determinar diagnósticos efectivos se puede medir la sensibilidad y especificidad de estas pruebas demostrando su validez en determinada población, el principal criterio de validez de una prueba diagnóstica es su desempeño (5).

El hígado graso no alcohólico es un problema de salud global, con mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino y se encuentra ligada al aumento de triglicéridos, AST, GGT (elevaciones medias 1.5 a 4 veces), y disminución de HDL (6,7); además el control de glucemia de ayuno, HBA1c, glucosa posprandial, insulina de ayuno, índice HOMA, colesterol total, colesterol HDL, hemograma, ácido úrico son mandatorios para descartar asociaciones con otras patologías, sin embargo se debe considerar que el índice aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) suele ser  $< 1$ ; la elevación de fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamyl transferasa (GGT) en suero se elevan a medida que incrementa la severidad de la enfermedad, resultando un concomitante aumento en la AST, al igual que en la proporción de AST/ALT. La ligera elevación en hierro,

ferritina y respuesta positiva para anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso son posibles (8-10).

En forma infrecuente también la hiperbilirrubinemia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) e hipoalbuminemia entre otros se han descrito (11). El aumento de las enzimas hepáticas no es un predictor sensible para identificar la NAFLD, pero queda claro que la esteatosis hepática tiene una relación directa con el aumento del IMC, triglicéridos, HDL, ALT y GGT (8).

Actualmente es la enfermedad hepática crónica con elevaciones inexplicables y concentraciones de las aminotransferasas que persisten durante más de 6 meses en pacientes con diabetes, obesidad o dislipidemia y la HTA (hipertensión arterial) a nivel de laboratorio debe sospecharse en casos de síndrome metabólico y alteraciones de las pruebas de causa desconocida (11,12).

A nivel mundial la esteatosis hepática suele ser subdiagnosticada y subestimada, usualmente es asintomática, lo que incrementa la progresión a fibrosis hepática especialmente en relación con otras patologías metabólicas; ocurre por la acumulación de grasa en los hepatocitos de individuos sin consumo significativo de alcohol, de medicamentos hepatotóxicos, ni otras causas conocidas de esteatosis secundaria (12).

Como se indicó el primer cambio en NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease, por sus siglas en inglés) es la acumulación de lípidos sobre todo de triglicéridos en los hepatocitos, siendo el estrés oxidativo resultante de la oxidación

mitocondrial de los ácidos grasos provenientes del metabolismo de los triglicéridos y el aumento de citoquinas inflamatorias los factores causales de inflamación, fibrosis y daño hepático (9), como consecuencia de ello mayor riesgo metabólico y vascular lo que del sugiere que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento de la hipertrigliceridemia (13).

La NAFLD representa hasta el 90% de todos los casos en que se presentan elevadas las pruebas de función hepática, luego de haber excluido causas comúnmente estudiadas (hepatitis viral, alcoholismo, enfermedad hepática hereditaria o medicamentos), frecuentemente (8). Además, los paneles o sistemas como el FIB4, (calculadora de la puntuación) pueden identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis y, por lo tanto, aquellos con más probabilidades de tener NAFLD y estar en riesgo de progresión a cirrosis (9).

Mediante el artículo se pretende describir la sensibilidad y especificidad de métodos no invasivos para el diagnóstico de esteatosis hepática priorizando las pruebas bioquímicas utilizadas para NAFLD y para conocer la seguridad de la prueba, su facilidad de aplicación (14).

## MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática, la síntesis y presentación de resultados se identificó, filtró, seleccionó e incluyó artículos de acuerdo con lo estipulado en la normativa PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis), de

donde se elaboró un cuadro de síntesis de los resultados tomando en cuenta las variables de esta investigación (15). Para evaluar la calidad de los estudios y garantizar la eficacia de la investigación se utilizó la herramienta QUADAS-2, para valorar la probabilidad de sesgo, así como también la aplicabilidad a la pregunta de investigación (16).

Se incluyeron publicaciones realizadas a población adulta de cualquier sexo o etnia con NAFLD, incluida la cirrosis relacionada, diagnosticada sobre la base de evidencia bioquímica, estudios que incluyan la verificación la sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de esta entidad. Se dio preferencia a los consensos, guías, artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, pero no se limitó a este tipo de artículos. Se excluyeron aquellos artículos con contenido sobre reportes de caso, artículos publicados en revistas sin indexar, artículos duplicados en dos o más base de datos, cartas /informes de casos, editoriales, estudios que no contengan una muestra representativa, artículo de reporte de esteatosis hepática de causas como alcohol, virales, etc.

La búsqueda avanzada de información científica sobre la determinación de la esteatosis hepática por métodos no invasivos se la obtuvo utilizando repositorios y base de datos internacionales en PubMed, Scopus, Web Of Science, Science Direct, Scielo, Latindex entre otras relevantes para el desarrollo de esta investigación.

Los términos de búsqueda que se usaron en la redacción fueron verificados con los descriptores MESH y DeCS, y fueron: «hígado graso no alcohólico», «esteatohepatitis no alcohólica», «esteatosis hepática», «esteatohepatitis» y «hepatitis de hígado graso» combinados con los términos: «laboratorio», «biomarcadores», «métodos no invasivos», «índices de diagnóstico», «métodos», «diagnóstico», «laboratorio clínico», «algoritmos de diagnóstico», «pruebas», «bioquímico», «no invasivos», «paneles», «NAFLD», «biomarcadores de diagnóstico», «evaluación no invasiva», «sensibilidad», «especificidad»; así como los términos equivalentes en inglés, los cuales se conectaron con operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. (Ver Tabla 1) sin restricción de idioma, desde enero del 2015 a noviembre 2021.

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda utilizada en las diferentes bases de datos.

COMBINACION DE TERMINOS	BASE DE DATOS				CRITERIOS DE BUSQUEDA
	SCIELO	WE OF SCIENCE	SCOPUS	PUBMED	
(NAFLD) AND (LABORATORIO) OR (BIOMARCADORES)	59				
(NAFLD) AND (INDICES DE DIAGNOSTICO) OR (BIOMARCADORES QUIMICOS)					
(NON-ALCHOLIC FATTY LIVER) AND (diagnostic index)					

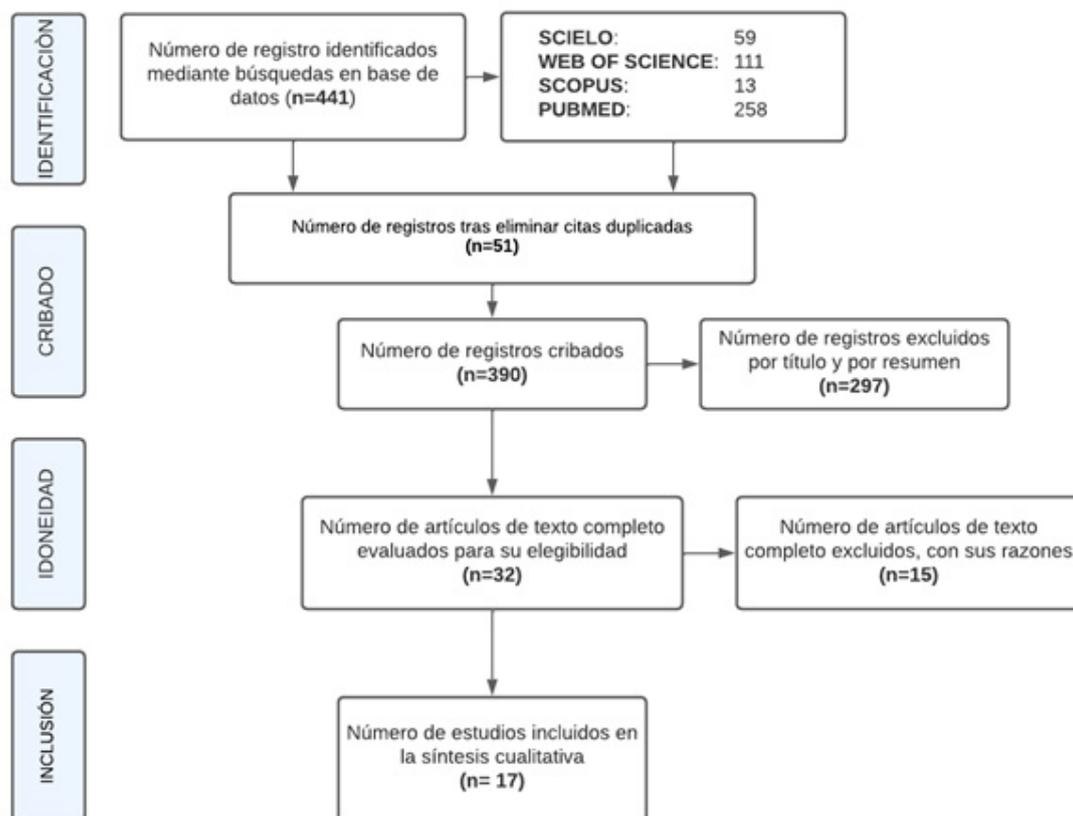
COMBINACION DE TERMINOS	BASE DE DATOS				CRITERIOS DE BUSQUEDA
	SCIELO	WE OF SCIENCE	SCOPUS	PUBMED	
(non-alcoholic steathepatitis) AND (methods)					
(NAFLD) Y (METODOS NO INVASIVOS)					
FIBROTEST (TODOS LOS CAMPOS) AND CLINICAL LABORATORY (TODOS LOS CAMPOS)		111			
NALFD AND FIBROTEST					
NALFD AND DIAGNOSTIC ALGORITHMS					
FIBROTEST (TODOS LOS CAMPOS) AND CLINICAL LABORATORY (TODOS LOS CAMPOS)					
(TITLE-ABS-KEY (nalfd) Y TITLE-ABS-KEY (diagnóstico Y pruebas))			13		
NAFLD AND DISGNOST ALGORITHMS				258	
NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS AND DIAGNOSTIC ALGORITHMS					Año: 2017-2021
NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS AND FIBROTEST					Documentos: artículos originales Artículos de revisión sistemática Palabra clave: NAFLD Idioma: sin excepción
<b>TOTAL: 441</b>					

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda fue realizada empleando combinaciones de términos y operadores booleanos en las bases de datos de PubMed 258 artículos, Scopus 13 artículos, Web Of Science, Science 111 artículos, Direct, Scielo 59 artículos y otras de importancia para el análisis de este trabajo, se obtuvo 441 artículos relacionados con el tema de investigación; siguiendo un proceso de cribado basado en los criterios anteriormente establecidos se seleccionó finalmente 31 artículos para redactar este trabajo, de los cuales 16 fueron utilizados para el análisis de resultados (Ver Figura 1). Mabel Graffigna en su estudio “Diagnóstico de esteatosis hepática por

métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes” incluye varios métodos de análisis, los cuales fueron considerados de forma aislada en la tabla de resultados. Del total de los 13 artículos, el 22% proviene de España y Argentina, seguidos de México 16.6% y un 5.5% para Perú, Cuba, Bolivia, Brasil, Francia, Canadá, Japón, Berlín, Boston, consecutivamente. El 16% restante se los utilizó como referentes en la introducción y discusión.

Todos los estudios indican desarrollo y validación clínica de diferentes técnicas diagnósticas. El 70 % de los artículos incluidos son de alto impacto mientras que el 30% provienen de otras indexaciones (Ver Tabla 2).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda (PRISMA).

Para la valoración del sesgo y aplicabilidad de los estudios a la pregunta de investigación, se utilizó la herramienta QUADAS-2, la que fue aplicada a los estudios que utilizaban una muestra de pacientes para identificar su objetivo principal, y se excluyó a tres estudios cuyo objetivo sería describir teóricamente a la enfermedad. Los resultados indican que la

selección de individuos, la prueba índice y la prueba de referencia tienen una probabilidad mayor al 50% de no presentar sesgo; mientras que la probabilidad del flujo y tiempo es menor al 50%, si se analiza en términos generales, los 13 estudios analizados por QUADAS-2 tienen baja probabilidad de sesgo, por lo que son confiables y de alta calidad. (Figura 2).

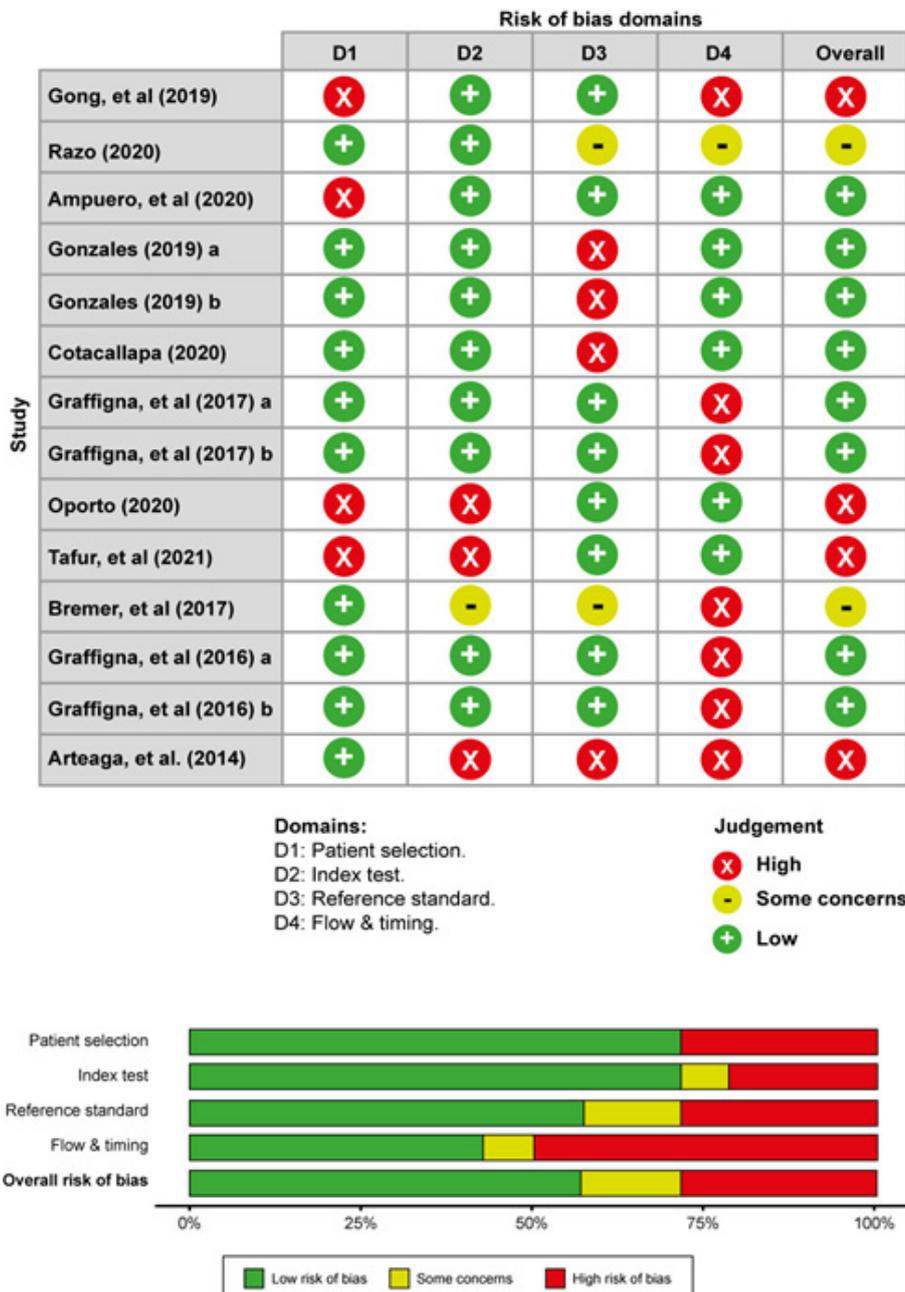


Figura 2. Evaluación de sesgo mediante QUADAS-2.

**Tabla 2.** Revisión de estudios sobre sensibilidad y especificidad de métodos no invasivos para el diagnóstico de hígado graso.

No.	AÑO	AUTOR	PAIS	NOMBRE DE LA REVISTA	INDEXACIÓN DE LA REVISTA	TITULO	SESGO
1	2019	Feng et al (7)	Canadá	Clinical Biochemistry	Science Direct.	Una fórmula de diagnóstico más simple para la detección de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.	Alto
2	2020	Razo et al (17)	México	UAEM	Redalyc	Índice de FIB utilizado para determinar el EHGNA	Algunas consideraciones
3	2020	Ampuero et al (18)	Francia China Italia Cuba	CGH Journal	Science Direct	Desarrollo y validación del sistema de puntuación de fibrosis Hepamet: una prueba sencilla y no invasiva para identificar pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico con fibrosis avanzada.	Bajo
4	2019	González et al (19)	España	Universidad de Granada	Latindex-Dialnet	Hígado graso no alcohólico y resistencia a la insulina. Relación con niveles séricos y TNFa	Bajo
5	2020	Cotacallapa et al (20)	Perú	Universidad Peruana Cayetano Heredia	Latindex	Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos en un hospital general del tercer nivel de Lima-Perú	Bajo
6	2019	Bernal-Reyes et al (4)	México	Revista de Gastroenterología de México	Science Direct.	Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico	No aplica
7	2017 marzo	Graffigna, et al.(9)	Argentina	Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo	Science Direct.	Diagnóstico de Esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. (Diagnóstico mediante SteatoStest) Diagnóstico de Esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes (Diagnóstico mediante TGP). Diagnóstico de Esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes (Diagnóstico mediante CK18)	Bajo

No.	AÑO	AUTOR	PAIS	NOMBRE DE LA REVISTA	INDEXACIÓN DE LA REVISTA	TITULO	SESGO
8	2021	Guerra-Ruiz et al (21)	España	Avances en Medicina de Laboratorio	Web of Science	Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica	Algunas consideraciones
9	2020	Oporto (22)	Bolivia-Japón	Publicación de Documentación Digital – UMSS Universidad Mayor de San Simón.	Scielo-Bolivia	Utilidad del Test Fatty Liver Index (Fli) para el Diagnóstico Clínico de Esteatosis Hepática No alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad en el I.G.B.J 2018-2019	Alto
10	2021	Tafur et al (22)	España	Endocrinología Diabetes y Nutrición	Science Direct	Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica.	Alto
11	2017	Bremer et al (9) (23)	Brasil	Arch. Endocrinol. Metab	Scielo	¿Pueden las puntuaciones de fibrosis FIB4 y NAFLD ayudar a los endocrinólogos a derivar a un hepatólogo a los pacientes con enfermedad del hígado grasa no alcohólico?	Algunas consideraciones
12	2021	Montaño-loza (24)	México	Revista de Gastroenterología de México	Science Direct	Evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado grasa no alcohólico	No aplica
13	2014	Arteaga et al (25)	España	Gastroenterología y Hepatología	Science Direct	Marcadores no invasivos de fibrosis en el diagnóstico del hígado grasa no alcohólico.	Alto

Los marcadores séricos permiten la identificación no invasiva y accesible de los pacientes con un potencial riesgo de enfermedad hepática avanzada lo que se analiza en este trabajo de revisión, sin embargo, se limitará al análisis de sensibilidad (S) y especificidad (E) de estas pruebas de forma independiente o en paneles a fin mejorar la abstracción de la

búsqueda y conclusión de los datos. (Ver Figuras 3 y 4).

En un estudio de 141 pacientes con NAFLD clínicamente diagnosticados y con 30 controles sanos, con datos de ALT/ASST/GGT, se obtuvo sensibilidad y especificidad de 87,68% y 90% respectivamente siendo más efectivas que el FibroScan, resultados que se respaldan

en otros trabajos sobre la ALT sérica que es un biomarcador sensible, simple y fiable de NALFD, si el límite superior de la normalidad se establece en 23 UI/L, esto permite identificar una S: 94% de los sujetos con NALFD con una E: 72%, en contraste con lo notificado por el Consenso Mexicano de la enfermedad de hígado graso no alcohólico por ALT/ASST/GGT demostrando S: 60% - 94% y E: 84% - 95%. Además, Mabel Graffigna en el 2017 evalúa clínica y bioquímicamente a través de índices donde el ALT demostró S: 45% E: 85% respectivamente, se concluye que estos son más específicos que sensibles (4,7,9).

Respecto al SteatoTest que comprende 6 variables ( $\alpha$  2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A, GGT, bilirrubina total y TGP) reveló S: 85%, E: 80%; además, evalúa al FLI (Índice de hígado graso: IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos y GGT) con S: 87% y E: 86%; el NAFLD (SM, diabetes mellitus tipo 2, insulina de ayuno, TGP y ratio TGO / TGP) S 86% y E 71%. El índice de esteatosis hepática (IHE-ratio TGO / TGP, IMC y diabetes) con S: 93% y E: 92%. y en otro trabajo con 702 pacientes con mayor sensibilidad para NALFD con FLI  $\geq$  60 obtuvo sensibilidad de un 84%, y la especificidad fue mayor para el HAIR (hipertensión arterial, resistencia a insulina, alaninaaminotransferasa) y LAP con un 97% y 91% respectivamente. Es importante unificar criterios para obtener un índice más útil para el diagnóstico de NALFD (9).

De los datos obtenidos respecto a la utilidad práctica de la AST se reportó S: 89% - 97% y E: 86,7% siendo más sensibles y específicos respecto a la biopsia hepática, y ALT es menos

sensible con 45% pero similar especificidad de 85%. Otro estudio sobre el Índice de FIB (AST, ALT y el recuento de plaquetas) utilizado para determinar el NALFD demostró que el índice FIB-4 presento S: 85%, y E: 71% cifras similares a los obtenidos por el sistema de puntuación de fibrosis Hepamet: una prueba sencilla y no invasiva para identificar pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico con fibrosis avanzada que fluctúa entre 74% y 97,2%, proporciona un mayor beneficio neto para la toma de decisiones para identificar a los pacientes que deben someterse a un análisis de biopsia hepática (18,23).

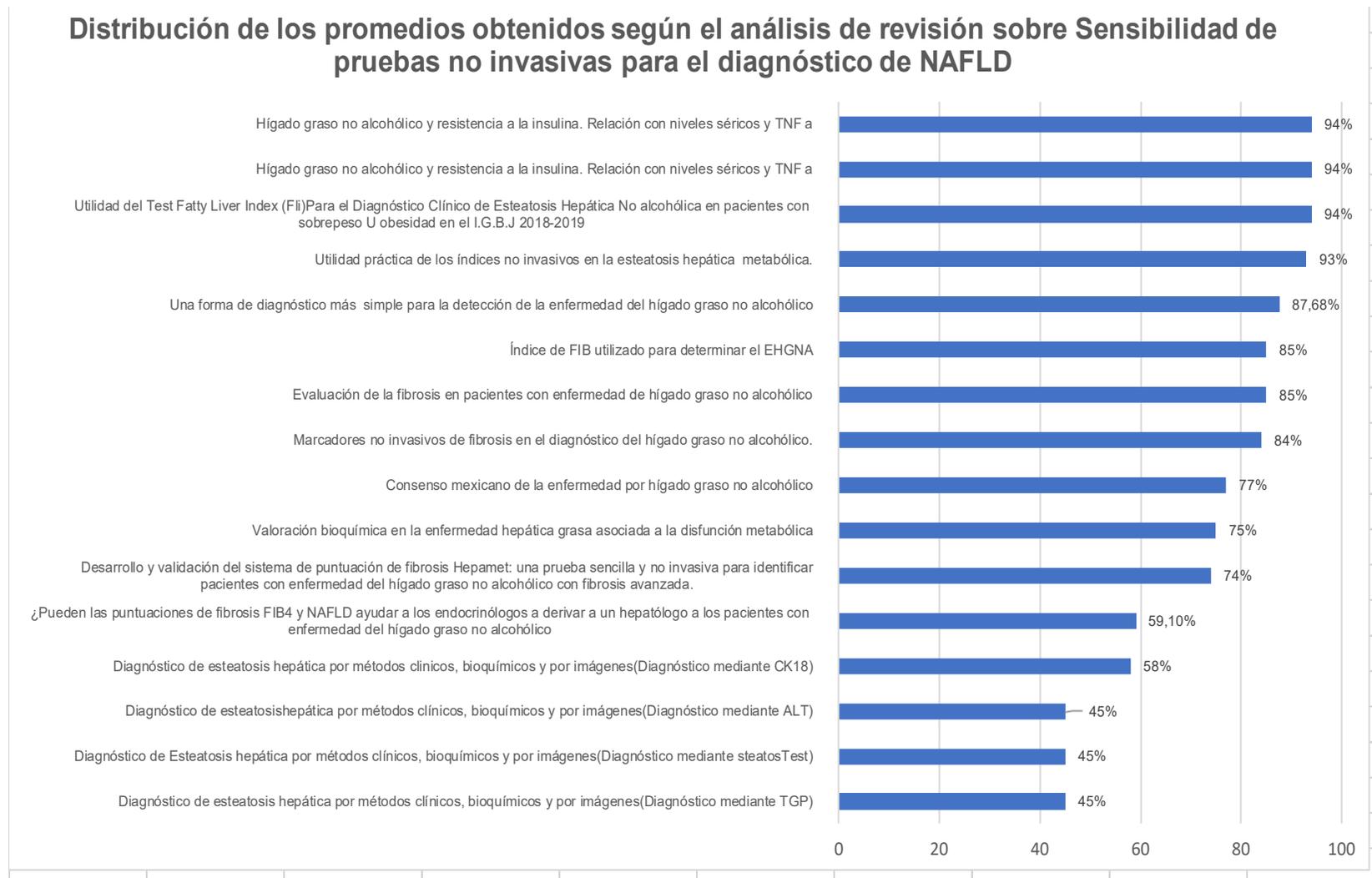
En este orden, un estudio en Perú evaluó la frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos en un hospital general de tercer nivel, utilizando el FIB-4 index, NAFLD fibrosis score y Hepamet fibrosis score, se menciona la eficacia y concluye que la fibrosis hepática avanzada puede ser evaluada por scores no invasivos de fibrosis hepática, la mejor especificidad se logró con el modelo FIB-4. FIB-4 y NAFLD fibrosis scores demostró sensibilidad más baja con 50% - 68.2% y especificidad similar con 79.3% - 94.6% (20).

Un metaanálisis sobre evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico en 2,800 pacientes demostró que FIB-4 y NAFLD fibrosis score 85% (80-89%) y especificidad mayor con 93% (87-97%). El uso adecuado de pruebas no invasivas puede ayudar a mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con NAFLD y la detección adecuada de pacientes con estadios

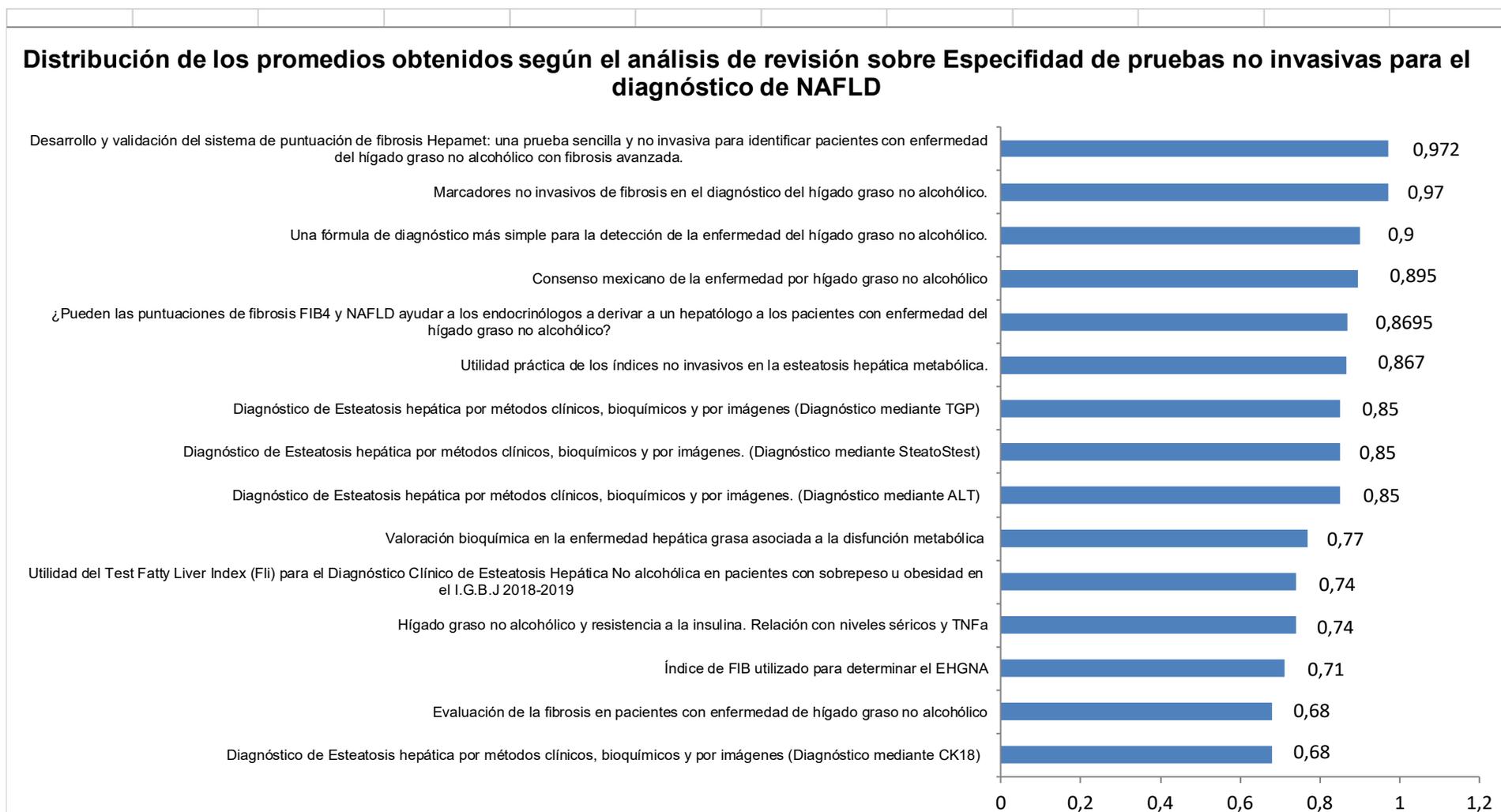
de fibrosis F2/F3. Este trabajo se realizó en pacientes con otras patologías adyacentes y se demostró que la asociación entre otras pruebas como la resistencia a la insulina tiene mayor relación con el NALF que la asociación valorada con el perímetro abdominal y el IMC (índice de masa corporal), tanto en individuos obesos como en los no obesos ni diabéticos, lo que sugiere su efecto sinérgico entre el NALFD y la sobrecarga de hierro intrahepático sobre la resistencia a la insulina, siendo el NALFD el que muestra un mayor impacto (19). Respecto a la técnica citoqueratina CK -18, observamos S:75% y E:77%, en contraste con los publicados

por Mabel Graffigna; mientras que, en otros estudios se observó S: 58% y E: 68% (9,21).

En este contexto, la esteatosis hepática puede preceder al diagnóstico de diabetes, hipertensión arterial o dislipidemia; su evaluación resulta fundamental para identificar pacientes de riesgo, no solo de fibrosis y cirrosis hepática, sino también pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. De esta forma, se podrían implementar medidas tempranas de cambios en el estilo de vida que conduzcan a disminuir la morbimortalidad de nuestros pacientes.



**Figura 3.** Sensibilidad de pruebas no invasivas.



**Figura 4.** Especificidad de pruebas no invasivas.

Las Figuras 3 y 4 muestran la distribución de los promedios recopilados de diferentes fuentes acerca de la sensibilidad y la especificidad de pruebas no invasivas para la NAFLD. Debido a que algunos resultados se presentaron en rangos, se promedió estos porcentajes para obtener un valor fijo y ser graficado. La ventaja que brinda realizar esta distribución es que permite resumir los resultados obtenidos de una manera simple y efectiva para interpretar estos datos.

Según la Figura 3, la mayor sensibilidad de las pruebas no invasivas corresponde a S:94% siendo dos artículos con esta alta sensibilidad como el ALT y test FLI, seguidas de 93% y 95% de efectividad que pertenecen a las pruebas test FLI y AST respectivamente. Por otro lado, los resultados por sensibilidad más bajos curiosamente también lo obtienen el diagnóstico mediante ALT con el 45%, se debe analizar qué factores influyen sobre estos resultados tales como el tamaño de la muestra, comorbilidades o técnica usada para evaluar estas diferencias, es importante redefinir todos esos rangos.

Respecto al análisis de especificidad Figura 4, el porcentaje más alto 97,20% fue encontrado por medio de la técnica Hepamet; asimismo, el método de diagnóstico HAIR (hipertensión arterial, resistencia a insulina, ALT) muestra resultados similares al de Hepamet, con un porcentaje de 97%, es decir, apenas un 0,20% de diferencia. Por otro lado, el resultado más bajo sobre especificidad corresponde a 68% el cual pertenece a la técnica citoqueratina CK-18 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Finalmente, la gran mayoría de las pruebas no invasivas muestran gran eficacia en su especificidad superando el 70%, como se muestra en la figura 4; sin embargo, no todas las pruebas son aptas para ser realizadas, puesto que el paciente podría ser más sensible a unas pruebas que a otras, por lo tanto, es de gran importancia consultar el historial médico del paciente para poder priorizar entre las pruebas de acuerdo a la necesidad según enfermedades concomitantes, edad, sexo, etnia, para unificar criterios diagnósticos en el registro de la NAFLD, ya que sus características son similares con otras enfermedades hepáticas (26).

## Discusión

Dentro de los mensurandos más utilizados para el diagnóstico indirecto de NAFLD se mencionan el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol, HDL y LDL colesterol), transaminasas (ALT, AST), GGT, glucosa, insulina; todos ellos no implican un cálculo complicado, son de fácil disponibilidad y proporcionan la identificación de los individuos con alto riesgo de padecer esta enfermedad. Por lo que sería posible aplicarse en la localización a gran escala de esta enfermedad y así ejecutar programas preventivos que beneficien a la población en general (26).

Aunque la distribución de la NAFLD es elevada, las pruebas de función hepática pueden ser normales, el patrón característico del laboratorio es la elevación moderada del aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT), que refleja un daño hepatocelular inespecífico. En la

esteatohepatitis no alcohólica, los niveles de ALT pueden elevarse de 2 a 4 veces sobre el límite superior de normalidad, siendo la ALT más alta que la AST, en contraste con la esteatohepatitis alcohólica. Los niveles altos de fosfatasa alcalina (FAL) y  $\gamma$ -glutamyltransferasa (GGT) también son comunes, detectándose en el 25-75% de los pacientes, situándose los niveles entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad. La bilirrubina y la albúmina suelen permanecer normales hasta etapas avanzadas de la hepatopatía (27,28).

La proporción entre AST y ALT es mayor que 1.0, lo que hace pensar en la presencia de un mayor daño hepático, la elevación de la fosfatasa alcalina es la única anormalidad encontrada, la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) está frecuentemente elevada, siendo un fuerte marcador de incremento en la mortalidad (28). Como se ha mencionado, la ALT sérica es un biomarcador sensible, simple y fiable de NAFLD si el límite superior de la normalidad se establece en 23 UI/L, permitiendo identificar al 94% de los sujetos con NAFLD con una especificidad del 72% (19).

Como ya se mencionó, los principales factores que determinan la progresión de la enfermedad hepática son la presencia de inflamación y, especialmente, fibrosis, por eso la importancia de evaluar el grado de fibrosis en todo paciente. En este contexto, un metaanálisis mostró a través citoqueratina CK-18 fragmentada sensibilidad y especificidad del 75 y 77% consecutivamente para predecir esteatohepatitis. Sin embargo, al incluir este marcador en diversos paneles, la eficacia

diagnóstica puede variar por lo que se necesitan futuros estudios para determinar el alcance de la utilidad de este marcador (21).

En un estudio sobre índice FIB-4 se estableció por primera vez que el 37% de los pacientes tienen riesgo de desarrollar NALFD, diagnóstico realizado mediante el uso del score NAFLD, el cual es significativamente mayor al reportado en la población general donde la sensibilidad y especificidad determinada fue de 85% y 71% respectivamente (17). Resultados similares a los publicados por la CGH Journal en el 2019, donde usaron datos clínicos y de laboratorio de pacientes con NAFLD, desarrollado y validado el sistema de puntuación de fibrosis Hepamet, que identificaba pacientes con fibrosis avanzada con mayor precisión que los sistemas FIB-4 y NFS. El sistema Hepamet proporciona un mayor beneficio para la toma de decisiones e identificación de los pacientes que deben someterse a un análisis de biopsia hepática con sensibilidad 74% y especificidad 97% (18).

Está claro que la NAFLD es un problema de salud pública que causa cirrosis y carcinoma hepatocelular, cada vez más, es un indicador de trasplante de hígado, se sabe que en estadios iniciales puede ser tratado en la atención primaria, uno de los datos bioquímicos es la alteración de la hipertransaminasemia (17). Por otra parte, esta alteración se asocia a patologías que causan más morbimortalidad significativa como obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico (29). El diagnóstico válido se basa en criterios clínicos, analíticos y ecográficos, la prueba de certeza es la biopsia hepática, no obstante, se limita a ciertos casos,

sobre todo, considera motivos éticos y es una técnica cuestionada por su naturaleza costosa e invasiva, además por el riesgo de complicaciones, las mismas que podrían ser graves e incluso mortales de 0.30-0.57% y 0.01%, respectivamente (26), el sangrado significativo ocurre en menos del 0.3% de los casos sin coagulopatía (30) también se reservan especialmente para lograr diagnóstico diferencial y para estratificar los mismos, lo que indica un déficit de métodos de diagnóstico precisos, estrategias de tratamiento eficaces y tratamientos farmacológicos, aunque resultados publicados destacan mayor sensibilidad entre ALT/AST/GGT que FibroScan (7,31,32).

Entre los métodos diagnósticos actuales de NAFLD se detallan los métodos invasivos, y no invasivos; los no invasivos incluyen técnicas de imagen y biomarcadores de laboratorio, estos últimos destacan como una opción prometedora por su carácter no invasivo y su reproducibilidad, bajo costo, y utiliza variables solicitadas de rutina (9). Por esto las estrategias terapéuticas se fundamentan en la pérdida de peso por su impacto en los cambios histológicos hepáticos (33).

Las pruebas no invasivas deben ser interpretadas siempre por un especialista en hepatopatías en función del contexto clínico, teniendo en cuenta los resultados de otras pruebas (bioquímicas, radiológicas y endoscópicas) y los criterios de calidad recomendados para cada prueba, así como las posibles limitaciones (34).

## CONCLUSIONES

A partir del análisis de los 13 artículos, se puede concluir que el aumento a nivel mundial de NALFD nos lleva a la necesidad de aplicar diferentes herramientas diagnósticas, las cuales son de amplia disposición entre el personal médico y de fácil aplicación en las poblaciones. Teniendo en cuenta que las pruebas de laboratorio proveen hasta el 80% de la información que se tiene para el abordaje clínico y terapéutico de los pacientes.

Las pruebas de diagnóstico por sí solas no pueden identificar esta enfermedad así que es necesario la combinación de estas, ya que poseen una fácil aplicabilidad, reproducibilidad interlaboratorio, bajo costo, una excelente sensibilidad y especificidad, todo esto con el objetivo de ayudar al paciente a evitar complicaciones con otras comorbilidades, esto se ve reflejado en una cuarta parte de los adultos en el mundo y de manera especial en pacientes diabéticos.

Por ende, pueden ser utilizadas en estudios epidemiológicos e identificar a pacientes con la enfermedad en etapa inicial y, en un futuro, reducir el número de individuos sometidos a una biopsia. La NALFD es una de las principales causas de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo y esto hace que se convierta en una importante carga para el sistema sanitario y económico, estableciendo la necesidad de poseer algoritmos de diagnóstico que sean aplicables a la realidad de cada país y su

población con el fin de crear una evidencia científica que aporte a futuras investigaciones. En nuestro país Ecuador, el porcentaje de NAFLD es del 27,7%, lo cual refleja que no hay suficientes estudios que demuestren la situación actual y que, además, es necesario motivar a la aplicación de algoritmos para evidenciar nuestra realidad y así vigilar desde cerca esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 9 de junio de 2015;313(22):2263-73.
2. Marciano S, Dirchwolf M, Torres MC, Allevato J, García Dans C, García B, et al. Evaluación de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico: adherencia a los algoritmos propuestos y barreras para cumplir con ellos. *Rev Gastroenterol México*. 1 de enero de 2022;87(1):4-12.
3. de Oliveira CPMS, Cotrim HP, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. *Clin Liver Dis*. 29 de mayo de 2019;13(Suppl 1):S5-8.
4. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol México*. 1 de enero de 2019;84(1):69-99.
5. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clínica*. agosto de 2019;153(4):169-77.
6. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Rev Gastroenterol México*. 1 de julio de 2019;84(3):290-5.
7. Feng G, He N, Zhou YF, Li XP, Niu C, Liu M ling, et al. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 1 de febrero de 2019;64:18-23.
8. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 29 de marzo de 2019;56(6):544-9.
9. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1 de enero de 2017;54(1):37-46.
10. You G, Ding J, Shen J, Wang Y, Sun Y. Association between serum ferritin and non-alcoholic fatty liver disease among middle-aged and elderly Chinese with normal weight. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(4):747-53.
11. Hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA) - Trastornos hepáticos y biliares [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/aproximaci%C3%B3n-al-paciente-con-hepatopat%C3%ADas/h%C3%ADgado-graso-no-alcoh%C3%B3lico-esteatohepatitis-no-alcoh%C3%B3lica,-ehna>
12. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med*. enero de 2018;33(1):64-74.
13. Bayés IE, Ruiz OB. Asociación entre hígado graso no alcohólico, riesgo metabólico y vascular. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2020;32(5):200-5.
14. Rendón-Macías ME, Valenzuela M, Villasis-Keever MÁ. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad. *Rev Alerg México*. 29 de junio de 2020;67(2):165-73.

- 15.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
- 16.** Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 15 de marzo de 2022];18(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6341>
- 17.** Razo Hernández GE. FRECUENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALHOCÓLICO MEDIANTE EL SCORE NAFLD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC. 2020 [citado 15 de marzo de 2022]; Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/111125>
- 18.** Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2020;18(1):216-225.e5.
- 19.** González Cantero J. Hígado graso no alcohólico y resistencia a la insulina. Relación con niveles séricos de TNF $\alpha$  y contenido intrahepático de hierro, utilizando resonancia magnética 3 Tesla. [Internet]. Universidad de Granada; 2019 [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/57486>
- 20.** Cotacallapa Huayta NN, Malca Hernández J. Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos en un hospital general del tercer nivel en Lima - Perú. 2020 [citado 15 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7846>
- 21.** Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López RM, et al. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Adv Lab Med Av En Med Lab.* 1 de junio de 2021;2(2):209-19.
- 22.** Tafur Sánchez CN, Durá Gil M, Alemán Domínguez del Río A, Hernández Pérez CM, Mora Cuadrado N, Gómez de la Cuesta S, et al. Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 6 de noviembre de 2021 [citado 1 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253001642100224X>
- 23.** Nones RB, Ivantes CP, Pedroso MLA. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch Endocrinol Metab.* 13 de febrero de 2017;61:276-81.
- 24.** Montaña-Loza AJ. Evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol México.* 1 de enero de 2022;87(1):1-3.
- 25.** Arteaga I, Buezo I, Expósito C, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, et al. Marcadores no invasivos de fibrosis en el diagnóstico del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de noviembre de 2014;37(9):503-10.
- 26.** Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, Epifanio M, Mouzaki M, Mattos AA. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Lifestyle Change - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* junio de 2018;17(3):345-54.
- 27.** López IC, Velasco JAN. Valoración de la enfermedad por hígado graso no alcohólico desde el laboratorio clínico. *Rev Lab Clínico.* 2018;11(3):163-73.
- 28.** Utilización de métodos no invasivos en el hígado graso no alcohólico - Revista Electrónica de PortalesMedicos.com [Internet]. [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/4211/1/Utilizacion-de-metodos-no-invasivos-en-el-higado-graso-no-alcoholico.html>

**29.** Cortés Rubio JA, Costa Zamora P, Guerra Díaz R, Candela Fernández M, Cortés Costa M. Estudio descriptivo de la esteatosis hepática y la morbilidad asociada en atención primaria. (Estudio ESTEATOAP). SEMERGEN Soc Esp Med Rural Gen Ed Impr. 2020;400-5.

**30.** Guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico. Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades del hígado, año 2019 – MEDICINA BUENOS AIRES [Internet]. [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-4-indice/guia-diagnostico/>

**31.** Samperio-González MA, Selvi-Blasco M, Manzano-Montero M, Méndez-Gómez J, Gil-Prades M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. Aten Primaria. mayo de 2016;48(5):281-7.

**32.** Dinza Cabreja SA, Fernández Ávila JM, Galán Rodríguez MD, Colas Ochoa A, Brice Abreu V, Dinza Cabreja SA, et al. Caracterización clínicoepidemiológica de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. MEDISAN. abril de 2021;25(2):332-45.

**33.** Saavedra-Chacón MF, Pérez S, Guevara LG. Enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica. Una nueva propuesta para una dolencia en auge. Iatreia. 4 de marzo de 2021;34(3):241-52.

**34.** European Association for Study of Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. julio de 2015;63(1):237-64.

**Conflicto de intereses:** Ninguno declarado por los autores.

**Financiación:** Ninguno manifestado por los autores.

**Agradecimiento:** Ninguno manifestado por los autores

#### ACERCA DE LOS AUTORES

**Maricela Magaly Márquez Lanche.** Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal de Cuenca. Hospital José Carrasco Artega, IESS, Cuenca-Ecuador, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

**Carem Prieto Fuentemayor.** Licenciada en Bioanálisis. Magister Scientiarum en Metabolismo Humano. Doctora en Ciencias de la Salud. Docente universitaria en el área de biología molecular y bioquímica, con amplia experiencia en investigación en biología molecular, Perú.