

## Métodos diagnósticos. Ecografía

Ángela Cervera Sánchez

Medica residente medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Jordi Nadal de Salt, Girona

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia y comunitaria del Centro de Salud Jordi Nadal de Salt, Girona

### RESUMEN

Aunque la biopsia hepática es el estándar de oro para diagnosticar NAFLD, es un método costoso e invasivo con posibles complicaciones graves y una gran variabilidad. Es por ello que debe reservarse para pacientes en los que el diagnóstico histopatológico repercute positivamente en un adecuado manejo terapéutico.

La ecografía en modo B permite estimar el grado de infiltración grasa en el hígado. La evaluación de la esteatosis hepática obtiene el brillo del hígado, el contraste entre el hígado y el riñón, la apariencia ecográfica de los vasos intrahepáticos, el parénquima hepático y el diafragma, clasificando la esteatosis en cuatro grados desde ausente hasta grave. El rendimiento de la ecografía en modo B para la detección de esteatosis leve es bajo, con una sensibilidad 55 al 65 %.

En la actualidad hay disponibles cientos de biomarcadores indirectos de fibrosis hepática, como FIB-4 y NAFLD fibrosis score que tienen valor pronóstico para los resultados a largo plazo. Una vez se establece la NAFLD, la estratificación del riesgo de fibrosis es esencial.

**Palabras clave:** esteatosis, diagnóstico, NAFLD, NASH, ecografía.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es común y afecta aproximadamente al 25 % de la población en muchos países desarrollados. La enfermedad varía desde la esteatosis hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y puede progresar a cirrosis y complicaciones relacionadas con el hígado, incluido el carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática<sup>1,2</sup>.

La creciente prevalencia de la NAFLD y los graves resultados de la NASH hacen necesario utilizar métodos efectivos para identificar la NAFLD. Para definir la NAFLD, debe haber: (1) evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imágenes o histología; y (2) ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, como un consumo significativo de alcohol, uso a largo plazo de un medicamento esteatogénico, o trastornos hereditarios monogénicos.

En la mayoría de los pacientes, la NAFLD se asocia comúnmente con comorbilidades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia. Recientemente, un consenso

internacional de expertos recomendó un cambio en el nombre de NAFLD a **enfermedad hepática metabólica (EHMet o MAFLD**, en sus siglas en inglés) por la historia natural y el vínculo fisiopatológico con las características del síndrome metabólico, y las complicaciones hepáticas y extrahepáticas<sup>3</sup>.

La biopsia hepática es la técnica definitiva para diagnosticar y clasificar la NAFLD, excluir otras causas de enfermedad hepática, caracterizar las lesiones hepáticas y correlacionar las lesiones con los posibles resultados clínicos en el contexto de la historia natural de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Aunque la biopsia hepática es el **estándar de oro** para diagnosticar, es un método costoso e invasivo con posibles complicaciones graves y una gran variabilidad intraobservador e interobservador<sup>4,5</sup>. Es por ello que debe reservarse para aquellos pacientes en los que el diagnóstico histopatológico repercute positivamente en un adecuado manejo diagnóstico terapéutico.

Histológicamente, el contenido normal de grasa en las biopsias de hígado se define comúnmente como esteatosis macroscópica

en menos del 5 % de los hepatocitos<sup>2</sup>. El fenotipo histológico de esteatosis de la NAFLD se diagnostica con exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas en más del 5 % de los casos<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, los rasgos histopatológicos característicos que se investigan cuando se diagnostica la NAFLD incluyen: (1) **grasa**: acumulación de triglicéridos hepatocelulares; (2) **lesión hepatocelular** en la ubicación centrolobulillar que es más grave en la zona acinar; (3) **daño del citoesqueleto** que se muestra como globo hepatocelular con o sin cuerpos de Mallory-Denk; (4) **inflamación** del parénquima donde predominan los linfocitos y los macrófagos, aunque los neutrófilos pueden estar presentes en los casos graves; y (5) **fibrosis** perisinusoidal observada como depósito de colágeno en el espacio de Disse<sup>1,5,6</sup>.

El grupo multidisciplinar de expertos para el estudio del hígado de la **Sociedad Británica de Gastroenterología** presenta unas recomendaciones evaluadas por evidencias por el Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Proporcionan un manejo estandarizado, con el objetivo final de reducir la variabilidad en la atención<sup>7</sup>:

- En este momento, **no se recomienda la detección de rutina de la NAFLD en grupos de alto riesgo en atención primaria (diabetes u obesidad)**. Esto es debido a la incertidumbre en torno a las pruebas de diagnóstico y las opciones de tratamiento, junto a la falta de conocimiento relacionado con los beneficios a largo plazo y su coste-eficacia<sup>6,7</sup>.
- En la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de NAFLD, se debe considerar cuidadosamente la presencia de comorbilidades como la obesidad, dislipidemia, resistencia insulínica o diabetes, hipotiroidismo, síndrome del ovario poliquístico y apnea del sueño.
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debe haber un alto índice de sospecha de NAFLD y NASH.
- Las bioquímicas hepáticas pueden ser normales en NAFLD, pero pueden no ser lo suficientemente sensibles para servir como pruebas de detección.
- Disponemos de ayudas para la toma de decisiones clínicas cómo el índice de fibrosis-4 (FIB-4) o la **elastografía transitoria** (FibroScan) que aporta resultados sobre la rigidez (kPa) y la infiltración hepática que se puede utilizar para identificar a las personas con bajo o alto riesgo de fibrosis avanzada<sup>5-8</sup>.
- En pacientes con sospecha de NAFLD, la ferritina sérica persistentemente elevada y el aumento de la saturación de hierro, especialmente en el contexto de mutación homocigota o heterocigota C282Y HFE, se debe considerar una biopsia hepática.

- También debe considerarse la biopsia hepática en pacientes con NAFLD que tienen un mayor riesgo de tener esteatohepatitis y/o fibrosis avanzada.

A pesar de esto, son necesarios nuevos métodos no invasivos que resulten seguros y de fácil acceso para diagnosticar y controlar con precisión la NAFLD así como la posible fibrosis asociada<sup>2</sup>.

## EVALUACIÓN NO INVASIVA<sup>3-5</sup>

La esteatosis hepática es un proceso dinámico que puede cambiar en períodos cortos de tiempo, lo que requiere una técnica no invasiva que pueda repetirse en múltiples ocasiones para evaluar con precisión la progresión o la regresión de la enfermedad. Se han sugerido pruebas no invasivas que miden la rigidez del hígado o utilizan imágenes por resonancia magnética como alternativas a la biopsia hepática para evaluar la gravedad de la fibrosis y la inflamación grasa del hígado en pacientes con NAFLD.

### Ultrasonido

#### Evaluación semicuantitativa<sup>9</sup>

La **ecografía en modo B** permite estimar subjetivamente el grado de infiltración grasa en el hígado. La evaluación de la esteatosis hepática se obtiene generalmente utilizando algunas características ecográficas que incluyen el **brillo del hígado, el contraste entre el hígado y el riñón, la apariencia ecográfica de los vasos intrahepáticos, el parénquima hepático y el diafragma**.



La esteatosis se clasifica de la siguiente manera:

- **Ausente (puntuación 0)**, cuando la ecotextura del hígado/riñón es normal.
- **Leve (puntuación 1)**, cuando hay un aumento leve y difuso de la ecogenicidad hepática con visualización normal del diafragma y de la pared de la vena porta.

- **Moderado (puntuación 2)**, en caso de aumento moderado de la ecogenicidad del hígado con aspecto ligeramente alterado de la pared de la vena porta y el diafragma.
- **Grave (puntuación 3)**, en caso de marcado aumento de la ecogenicidad del hígado con poca o ninguna visualización de la pared de la vena porta, el diafragma y la parte posterior del lóbulo hepático derecho.

El rendimiento de la ecografía en modo B para la detección de esteatosis leve es bajo, con una sensibilidad informada del 55 % al 65 %. Para la detección de hígado graso moderado-grave (contenido grasa superior al 20-30 % de esteatosis), la ecografía tiene un rendimiento similar a la tomografía computarizada o la resonancia magnética (RM), que permite detectar y cuantificar la esteatosis hepática, los depósitos de hierro y la fibrosis. Para calcular de manera objetiva los hallazgos ecográficos se ha empleado la puntuación de Hamaguchi. La puntuación va del 0 al 3 y tiene en cuenta los siguientes hallazgos ecográficos: contraste hepatorenal e hígado hiperecogénico, la atenuación profunda y la borrosidad de los vasos<sup>9</sup>.

También puede resultar de utilidad el **índice de esteatosis hepatorenal** que se calcula sobre la base de la relación entre la ecogenicidad del hígado y la corteza del riñón derecho.

Actualmente carece de validación en grandes series de pacientes por lo que la aplicabilidad de los hallazgos a la población general no está clara.

Sin embargo, se debe enfatizar que la ecografía en modo B está ampliamente disponible, no es invasiva, se puede repetir porque no hay exposición a la radiación ionizante, tiene un bajo costo y es bien aceptada por los pacientes a pesar de una variabilidad intra e interobservador significativa.

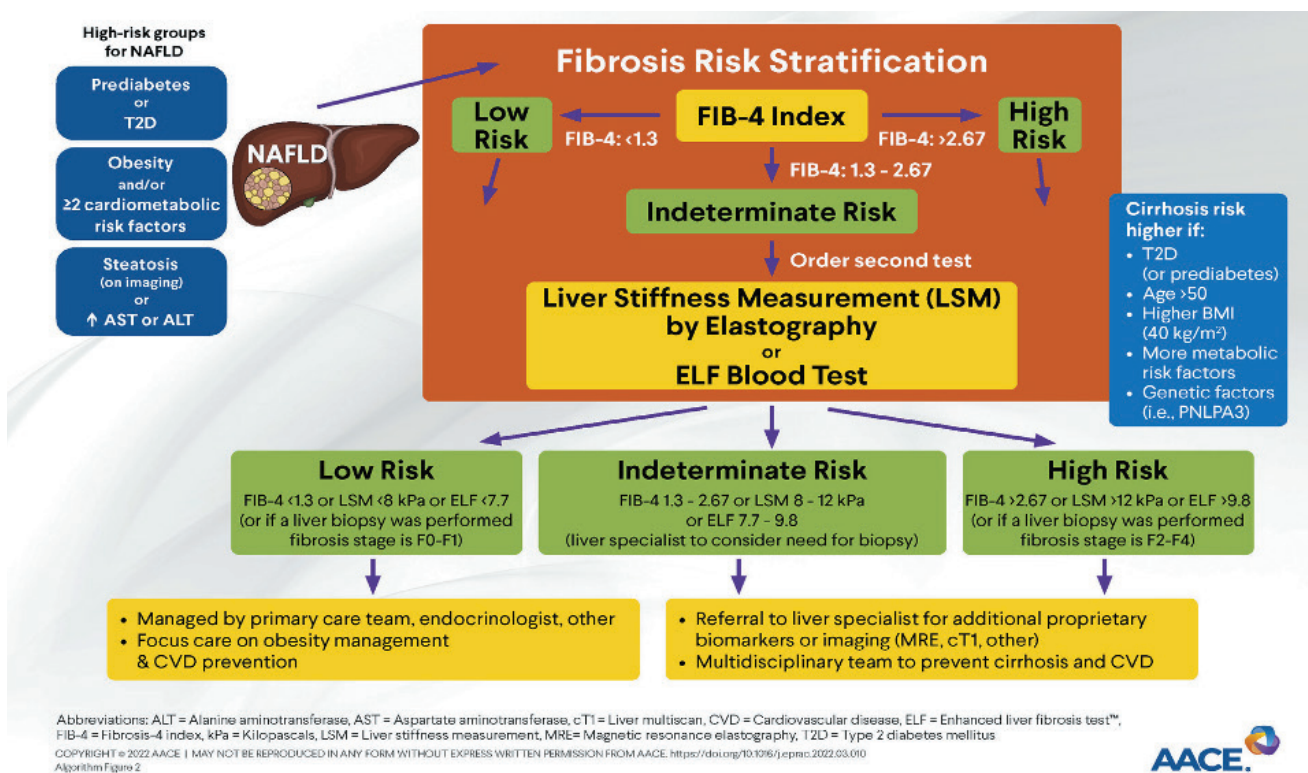
### Ultrasonido cuantitativo

La ecografía cuantitativa se basa en el análisis de los ecos de radiofrecuencia detectados por un sistema de ecografía y permite calcular: el coeficiente de retrodispersión y de atenuación o la velocidad del sonido.

### BIOMARCADORES NO INVASIVOS<sup>5-8</sup>

En la actualidad hay disponibles cientos de biomarcadores, algunos de ellos validados para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de los pacientes con NAFLD tanto con pruebas

Figura 1. Prevención de la cirrosis en NAFLD.



Fuente: Cusí *et al.*<sup>8</sup>

de imagen que los complemente como sin ellas. Este cambio de paradigma ha reducido el número de biopsias hepáticas.

Estos marcadores no invasivos incluyen **aquellos valores en sangre** que se basan en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aquellos que incluyen componentes del síndrome metabólico (MetS), que miden los niveles de fragmentos de queratina 18 circulantes, así como pruebas basadas en marcadores solubles como FibroMeter, paneles de microARN (miARN), y paneles lipidómicos<sup>2</sup>.

Otras pruebas se basan en **técnicas radiológicas**, son la elastografía transitoria (TE) o la elastografía por RM, que se utilizan para estimar la rigidez hepática<sup>8-9</sup>.

Se ha demostrado que biomarcadores indirectos de fibrosis hepática, como **FIB-4 y NAFLD fibrosis score**, tienen valor pronóstico para los resultados a largo plazo<sup>5-8</sup>.

- **FIB-4:** se utiliza para **evaluar la gravedad de la fibrosis** e incluye edad, recuento de plaquetas, AST y ALT.  $FIB-4 \text{ score} = \text{age (years)} \times AST \text{ (U/L)} / [PLT \text{ (} 10^9/L) \times ALT \text{ 1/2 (U/L)}]$ .

- **Puntuación de fibrosis NAFLD (NFS):** el panel consta de edad, IMC, hiperglucemia, relación AST/ALT, plaquetas y albúmina.

Una vez que se establece la presencia de NAFLD, la estratificación del riesgo de fibrosis es esencial. La primera prueba recomendada es el FIB-4 (inferior a 1,3 de bajo riesgo —o inferior a 2 si > 65 años— y superior a 2,67 de alto riesgo). Sin embargo, una proporción significativa de personas con un riesgo indeterminado requiere de pruebas adicionales para decidir la derivación al hepatólogo. La segunda prueba recomendada es la elastografía (< 8,0 kPa para el grupo de bajo riesgo, y superior 12 kPa para el grupo de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada).

La NAFLD es un importante problema de salud pública que empeorará en el futuro, ya que está estrechamente relacionado con las epidemias de obesidad y DM2. Dado este vínculo, los médicos de atención primaria debemos identificar a las personas en riesgo para prevenir el desarrollo de cirrosis y comorbilidades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018 Jul;68(1):349-360.
2. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 21;25(11):1307-1326.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
4. Petäjä EM, Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 27;17(5):633.
5. 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 Jun;64(6):1388-402.
6. Chalasani 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 Jan;67(1):328-357.
7. McPherson S, Armstrong MJ, Cobbold JF, Corless L, Anstee QM, Aspinall RJ, et al. Quality standards for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): consensus recommendations from the British Association for the Study of the Liver and British Society of Gastroenterology NAFLD Special Interest Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;7(8):755-769.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022 May;28(5):528-562.
9. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053-6062.