



CARRERA DE LABORATORIO CLINICO

Trabajo de Integración Curricular

Biomarcadores no invasivos para la detección y seguimiento del daño hepático inducido por consumo de alcohol: Estado actual, desafíos en laboratorio clínico.

Línea de Investigación

Salud Integral, determinación social y desarrollo humano.

Sublínea

Sublínea 4: Aspectos Epidemiológicos y Diagnóstico Clínico.

Autor:

Ainhoa Beatriz Echeverría Zavala

Tutor:

Gloria Del Valle Peña Rosas

Esmeraldas, 2026



TRIBUNAL DE GRADUACIÓN

Trabajo de tesis aprobado luego de haber dado cumplimiento a los requisitos exigidos por el reglamento de grado de la PUCESE previo a la obtención del título de LICENCIADA EN LABORATORIO CLÍNICO

PhD. Gloria Peña Rosas

Director de Tesis

Mgt. Yajaira Marilin Rueda Castillo

Lector 1

Mgt. Cosme Enrique Hidalgo Tapia

Lector 2

Mgt. Eylen Amanda Agreda Egas

Coordinador de Escuela

Mgt.

Secretario General PUCESE

Esmeraldas - Ecuador, Marzo 2026



AUTORÍA

Yo, Ainhoa Beatriz Echeverría Zavala, declaro que la presente investigación, enmarcada en el actual trabajo de tesis, es absolutamente original, auténtica y personal, siendo la responsable legal de las ideas, métodos y resultados presentados en esta investigación.

En virtud que el contenido de esta investigación de exclusiva responsabilidad legal y académica del autor y de la PUCESE.

Ainhoa Beatriz Echeverría Zavala

CI. 080451646-6



AGRADECIMIENTO

La realización de la presente investigación fue posible gracias al apoyo y colaboración de diversas personas e instituciones, a quienes expreso mi sincero agradecimiento.

En primer lugar, a Dios, por darme la fortaleza y la constancia necesarias para culminar esta etapa de mi vida.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Esmeraldas, por brindarme la formación académica que permitió el desarrollo de este trabajo.

A mi familia, por su comprensión, confianza y apoyo constante durante todo este proceso.

A la PhD. Gloria Peña, tutora de la presente investigación, por la orientación brindada y la revisión del trabajo durante su desarrollo. A los lectores, Mgs. Cosme Hidalgo y Mgs. Yajaira Rueda, por sus observaciones y sugerencias, las cuales contribuyeron a mejorar la presente investigación.

De manera especial, a la Mgs. Evelin Zúñiga, a quien estimo y admiro profundamente por su calidad profesional y humana. Gracias por sus consejos, por su disposición para ayudarme cuando lo necesité y por su apoyo constante durante mi formación universitaria. Su ejemplo y acompañamiento han sido valiosos a lo largo de esta jornada.

De igual manera, a la Mgs. Tatiana Núñez, por su acompañamiento en momentos complicados, por su empatía y apoyo brindado, y por sus palabras de aliento durante mi formación académica. Su calidad humana y disposición fueron valiosas a lo largo de este proceso.

Y por último, a mis compañeros, por la compañía y los momentos compartidos a lo largo de la vida universitaria. Su apoyo y cercanía hicieron que esta etapa fuera más significativa y agradable.



DEDICATORIA

Llena de felicidad y amor, le dedico este trabajo y todo el esfuerzo detrás a las personas más importantes de mi vida.

Principalmente a Dios, por ser siempre mi guía y fortaleza.

A mi amada familia, especialmente a mis padres, Byron Echeverría y Betty Zavala, gracias a su esfuerzo, a sus sacrificios y a la fe que siempre tuvieron en mí, hoy puedo alcanzar esta meta. Cada logro que obtenga llevará siempre su nombre con orgullo, porque todo lo que soy es gracias a ustedes.

A mi hermana, por su apoyo incondicional.

A cada uno de mis amigos, quienes con su cariño y cercanía hicieron este proceso más ligero. Gracias por estar, por levantarme el ánimo cuando más lo necesité y por devolverme la calma con una risa en medio del estrés. Su compañía fue un soporte emocional que hizo este camino más llevadero.

Y, por último, a mí, porque a pesar de todo, decidí continuar.



INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Justificación	12
Pregunta de investigación	12
Objetivos	13
Objetivo general:	13
Objetivos específicos:	13
1. Marco Teórico	14
1.1. Bases teóricas	14
1.2. Antecedentes.....	19
1.3. Bases Legales	20
.Metodología	22
2.1. Delimitación espacio temporal.....	22
2.2. Enfoque de investigación	22
2.3. Diseño de la Investigación	22
2.4. Operacionalización de variables	22
2.5. Fuentes de búsqueda.	23
2.6. Criterios de selección.....	23
2.7. Estrategia de búsqueda.....	24
2.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	25
2.9. Procedimientos de análisis de datos	25
2.10. Consideraciones éticas	25
3. Resultados y discusión.....	26



3.1. Resultados	26
3.2. Discusión.....	30
4. Conclusiones y recomendaciones	37
4.1. Conclusiones	37
4.2. Recomendaciones	37
Referencias.....	38

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de variables.....	22
Tabla 2: Biomarcadores no invasivos en el diagnóstico y seguimiento del daño hepático	27



RESUMEN

El daño hepático inducido por consumo crónico de alcohol constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatías progresivas. Ante las limitaciones de los marcadores hepáticos tradicionales y de la biopsia como método invasivo de referencia, los biomarcadores séricos no invasivos han emergido como herramientas prometedoras para la detección y seguimiento de fibrosis y cirrosis alcohólica. El presente estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia científica disponible sobre biomarcadores séricos no invasivos e índices calculados utilizados en el diagnóstico del daño hepático inducido por alcohol, desde la perspectiva del laboratorio clínico. Se realizó una revisión bibliográfica integrativa de artículos publicados entre 2015 y 2025, seleccionándose 16 estudios tras un proceso de depuración. Se analizaron biomarcadores indirectos como APRI y FIB-4, marcadores estructurales como MMP-2, MMP-8 y MMP-9, así como biomarcadores moleculares emergentes y tecnologías ómicas. Los resultados evidenciaron que los índices calculados mantienen utilidad como herramientas de cribado por su accesibilidad y bajo costo, aunque presentan limitaciones para discriminar estadios intermedios. Los biomarcadores moleculares muestran mayor precisión potencial, pero su implementación enfrenta barreras técnicas y económicas. Se concluye que un enfoque multimarcador, adaptado a la infraestructura del laboratorio clínico, representa la estrategia más viable para optimizar el diagnóstico temprano y el seguimiento del daño hepático alcohólico.

Palabras clave: enfermedad hepática alcohólica; biomarcadores séricos; fibrosis hepática; APRI, FIB-4; laboratorio clínico; diagnóstico no invasivo.



ABSTRACT

Alcohol-induced liver injury represents a major cause of morbidity and mortality related to progressive liver diseases. Given the limitations of traditional liver markers and invasive biopsy procedures, non-invasive serum biomarkers have emerged as promising tools for the detection and monitoring of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. This study aimed to synthesize the available scientific evidence on non-invasive serum biomarkers and calculated indices used in the diagnosis and follow-up of alcohol-related liver damage from a clinical laboratory perspective. An integrative literature review was conducted including studies published between 2015 and 2025, resulting in the selection of 16 articles after screening. Indirect indices such as APRI and FIB-4, structural biomarkers including MMP-2, MMP-8, and MMP-9, as well as emerging molecular biomarkers and omics-based technologies were analyzed. Findings indicate that calculated indices remain useful as screening tools due to their accessibility and low cost, although their accuracy in intermediate fibrosis stages is limited. Molecular biomarkers show higher potential diagnostic precision; however, their implementation faces technical and economic challenges. A multimarker strategy adapted to laboratory infrastructure appears to be the most feasible approach to optimize early diagnosis and monitoring of alcohol-induced liver damage.

Keywords: Alcoholic Liver Disease; Serum Biomarkers; Liver Fibrosis; APRI, FIB-4; Clinical Laboratory; Non-Invasive Diagnosis.



INTRODUCCIÓN

El alcoholismo se define como una patología derivada del abuso de bebidas alcohólicas, con manifestaciones agudas o crónicas que generan una adicción física y mental significativa (1). A nivel global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) estima que el 7% de la población mayor de 15 años padece trastornos relacionados con el consumo de alcohol, un factor determinante en el desarrollo de diversas hepatopatías, que incluyen desde la esteatosis hepática y esteatohepatitis, hasta la fibrosis progresiva y cirrosis, además de incrementar el riesgo de neoplasias en el sistema digestivo, hígado y mama. Adicionalmente, el impacto sistémico del alcoholismo se vincula con patologías cardiovasculares y metabólicas como la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2. (3)

En el contexto regional y nacional, la problemática es apremiante. En Ecuador, reportes históricos y encuestas nacionales han posicionado al país con niveles preocupantes de ingesta alcohólica per cápita, lo que subraya la vulnerabilidad de la población frente al daño hepático crónico (4). Ante este panorama, el laboratorio clínico cumple una función decisiva tanto en la detección temprana como en el seguimiento de los pacientes. Tradicionalmente, la valoración inicial se ha apoyado en parámetros bioquímicos como la gamma-glutamil transferasa (GGT), la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y el volumen corpuscular medio (VCM), entre otros, para sustentar la sospecha clínica (5).

Sin embargo, dichos marcadores convencionales presentan restricciones importantes de especificidad y sensibilidad, al estar sujetos a la influencia de múltiples comorbilidades y factores demográficos. Esta brecha diagnóstica ha impulsado el desarrollo de biomarcadores no invasivos que permiten caracterizar el estado fisiopatológico del hígado sin recurrir a procedimientos como la biopsia hepática(5). En consecuencia, esta revisión bibliográfica se busca realizar una crítica el rendimiento diagnóstico de estas herramientas emergentes y a valorar su factibilidad de implementación en el laboratorio clínico, con el propósito de asegurar resultados reproducibles y clínicamente pertinentes para el manejo del daño hepático inducido por alcohol.



Planteamiento del problema

El daño hepático inducido por alcohol ha constituido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial con el paso de los años. A pesar de los avances en medicina, la transición silenciosa desde la esteatosis alcohólica hacia estadios irreversibles como la cirrosis plantea un desafío crítico para el sistema de salud. En este contexto, el laboratorio clínico se enfrenta a una paradoja diagnóstica: si bien existen protocolos de tamizaje establecidos, la precisión y validez de las pruebas de rutina siguen siendo cuestionadas en la práctica clínica diaria. (6)(7)

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha basado en el perfil hepático estándar que incluye la medición de transaminasas (AST, ALT) y la gamma-glutamil transferasa (GGT). Sin embargo, diversos estudios concluyen que estos marcadores presentan debilidades en el desempeño diagnóstico, lo cual es necesario para un diagnóstico definitivo y precoz del daño inducido por alcohol de otras hepatopatías no alcohólicas y en etapas tempranas de fibrosis (6) (8). Esta limitación analítica deriva en diagnósticos tardíos o, en su defecto, en la dependencia excesiva de procedimientos invasivos como la biopsia hepática, la cual no es apta para el seguimiento continuo debido a sus riesgos asociados y limitaciones logísticas. (9)

A nivel de los laboratorios clínicos, la situación se complejiza por la falta de estandarización en la implementación de biomarcadores no invasivos de nueva generación, como los índices calculados o los marcadores directos de consumo. La limitada evidencia sobre cómo integrar de manera efectiva estas tecnologías en laboratorios de baja y mediana complejidad restringe la capacidad del personal clínico para ofrecer un seguimiento más preventivo, preciso y económicamente accesible para los pacientes, motivo por el cual se plantea la necesidad de examinar críticamente el estado actual del desempeño diagnóstico de los biomarcadores no invasivos, especialmente en comparación con las limitaciones propias de las pruebas tradicionales, y de identificar los desafíos que aún dificultan su incorporación real y sostenible dentro del trabajo rutinario del laboratorio clínico.



Justificación

El consumo sostenido de alcohol se reconoce hoy como uno de los principales determinantes en el desarrollo de enfermedades hepáticas de curso progresivo, entre ellas la esteatosis, la hepatitis alcohólica, la fibrosis y la cirrosis. Esta situación genera un impacto clínico significativo e incrementa de forma constante la demanda sobre los servicios de salud, al tratarse de afecciones que pueden evolucionar hacia daños irreversibles cuando no se detectan de manera oportuna. En consecuencia, el problema adquiere también una dimensión social y económica relevante, ya que la pérdida de función hepática compromete la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

En el campo del diagnóstico clínico, los marcadores bioquímicos convencionales como AST, ALT, GGT y bilirrubinas continúan siendo pilares de la práctica clínica diaria; sin embargo, su utilidad es limitada debido a las características propias del desempeño de las pruebas. Estos parámetros pueden alterarse por otras condiciones que no están relacionadas con el consumo de alcohol, lo que complica la interpretación clínica y dificulta establecer un diagnóstico diferencial preciso, lo que implica recurrir a procedimientos invasivos como la biopsia hepática, el cual es un método fiable pero asociado a riesgos, dificultades logísticas y costos importantes para el paciente y para el sistema sanitario.

En respuesta a estas necesidades, los biomarcadores no invasivos han surgido como una alternativa innovadora para evaluar el estado fisiopatológico del hígado y monitorizar la progresión del daño sin exponer al paciente a métodos invasivos, pero persiste una brecha evidente entre la disponibilidad de estas herramientas y su implementación real dentro del entorno clínico. Por ello, esta revisión bibliográfica resulta esencial, ya que permite reunir evidencia sólida, comparar propuestas metodológicas y establecer criterios que faciliten su estandarización, además de evaluar su viabilidad técnica y económica dentro del laboratorio clínico.



La importancia de este trabajo radica en su aplicabilidad directa para el Laboratorio Clínico, que más allá de describir los biomarcadores existentes, busca diferenciar aquellos con un rendimiento diagnóstico ya validado de los que todavía se encuentran en investigación, contribuyendo así a decisiones institucionales más informadas sobre la adopción de nuevas tecnologías compatibles con la infraestructura disponible y contribuir en el fortalecimiento de la precisión diagnóstica y optimización de la atención de los pacientes afectados por daño hepático asociado al consumo de alcohol (6,7)

Pregunta de investigación

¿Cuál es el desempeño diagnóstico y la factibilidad técnica de biomarcadores no invasivos para el diagnóstico del daño hepático inducido por alcohol frente a los marcadores tradicionales en el diagnóstico y seguimiento del daño hepático inducido por alcohol?

Objetivos

Objetivo general:

Sintetizar la evidencia científica disponible sobre biomarcadores séricos no invasivos e índices calculados utilizados en el diagnóstico y seguimiento del daño hepático inducido por alcohol, desde la perspectiva del laboratorio clínico.

Objetivos específicos:

1. Identificar los biomarcadores séricos no invasivos e índices calculados reportados en la literatura para la evaluación del daño hepático inducido por alcohol.
2. Describir y contrastar el desempeño diagnóstico reportado de los biomarcadores séricos no invasivos en relación con los marcadores hepáticos tradicionales, según la evidencia disponible en la literatura.



1. Marco Teórico

1.1. Bases teóricas

1.1.1. Fisiopatología del daño hepático por alcohol

El metabolismo hepático del etanol es el evento primario que desencadena el daño celular. Cuando el consumo de alcohol supera la capacidad de oxidación del hígado, el etanol es metabolizado principalmente por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) y, en consumo crónico, por el sistema microsomal de oxidación del etanol (CYP2E1). Este proceso resulta en la producción de acetaldehído, un metabolito altamente tóxico que induce estrés oxidativo y altera la estructura de las proteínas mitocondriales. (7)

La acumulación de acetaldehído y la formación de aductos proteína-acetaldehído activan las células estrelladas hepáticas, las cuales son responsables de la síntesis excesiva de matriz extracelular (colágeno). Este fenómeno fisiopatológico es el precursor directo de la fibrosis hepática. Clínicamente, este daño se manifiesta mediante la liberación al torrente sanguíneo de enzimas intracelulares y proteínas alteradas, cuya medición constituye la base de las pruebas diagnósticas en el laboratorio clínico. (9)

A nivel de laboratorio, el daño inducido por alcohol no se limita únicamente a la necrosis hepatocelular, sino a una respuesta inflamatoria sistémica compleja. La alteración en la permeabilidad de la membrana hepatocelular y la respuesta del sistema inmune ante los subproductos del metabolismo alcohólico son las que finalmente permiten identificar marcadores séricos (como las transaminasas o cambios en proteínas específicas) que alertan sobre la progresión del daño hepático. (8)

1.1.2. Biomarcadores convencionales: Alcances y limitaciones analíticas.

El perfil hepático estándar para el daño hepático inducido por alcohol, compuesto tradicionalmente por la AST, ALT, GGT y el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y bilirrubinas, ha sido la herramienta de primera línea que se encuentran ampliamente disponibles en los laboratorios de baja complejidad y son de bajo costo que permiten una aproximación inicial al estado funcional del hígado; sin embargo, su validez diagnóstica en



el contexto del consumo de alcohol presenta debilidades que comprometen su especificidad clínica. (7)

La GGT, es un marcador altamente sensible ante el consumo de etanol, pero carece de la especificidad necesaria debido a su inducción por múltiples factores, entre los cuales se encuentran la ingesta de fármacos, la obesidad y la presencia de patologías hepáticas no alcohólicas. Por otro lado, la relación AST/ALT mayor a 2, que clásicamente ha servido como un indicador sugestivo de daño alcohólico, presenta una sensibilidad limitada en las etapas iniciales de la enfermedad, lo que puede derivar en falsos negativos o en una subestimación de la severidad de la patología hepática (6, 8), el VCM, que aunque es un indicador tradicional, está altamente influenciado por deficiencias nutricionales o anemias que acompañan al paciente alcohólico y no alcohólico, perdiendo valor como biomarcador independiente, y las bilirrubinas que son utilizadas especialmente en casos de ictericia (6).

En conjunto, las pruebas tradicionales tienen una brecha diagnóstica significativa debido a que no siempre se puede diferenciar con precisión entre un hígado graso no alcohólico y una hepatopatía inducida por alcohol, lo que subraya la necesidad de incorporar biomarcadores con un mayor poder discriminatorio para el seguimiento y el diagnóstico diferencial (6, 9)

1.1.3. Biomarcadores directos del consumo

Los marcadores directos miden los productos del metabolismo del etanol o compuestos derivados de su biotransformación en el hígado, lo que les confiere mayor especificidad, ya que su presencia en el organismo es una evidencia directa de la exposición al alcohol, independientemente de la salud hepática preexistente:

- El **Fosfatidiletanol (PEth)**, es un fosfolípido que se genera en la membrana de los eritrocitos exclusivamente cuando existe exposición al etanol, motivo por el cual adquirido un papel clínico destacado debido a su amplia ventana de detección, que puede extenderse entre 2 y 4 semanas. Esta característica lo convierte en un marcador sumamente útil para el seguimiento de la abstinencia y el control de pacientes en procesos terapéuticos; sin embargo, su análisis requiere técnicas cromatográficas

avanzadas, lo que implica desafíos operativos para laboratorios de baja y mediana complejidad, aunque ofrece un valor predictivo superior al de cualquier prueba indirecta disponible en la actualidad. (6)

- el **Etilglucurónico (EtG)**, un metabolito minoritario del etanol, puede detectarse en suero y orina, permitiendo identificar consumos recientes incluso después de que el etanol ha sido eliminado de la circulación sistémica. La implementación de estos biomarcadores directos en el laboratorio clínico permite superar la ambigüedad diagnóstica de las pruebas tradicionales; no obstante, su adopción depende estrictamente de la capacidad de los laboratorios para integrar tecnologías de espectrometría de masas o inmunoensayos de alta sensibilidad, garantizando la estabilidad preanalítica de la muestra (6)(8)

1.1.4. Marcadores indirectos de fibrosis

Estas pruebas se han convertido en una alternativa diagnóstica accesible y de bajo costo para el laboratorio clínico, especialmente en contextos donde no se dispone de tecnología avanzada. A diferencia de los biomarcadores directos, estos índices se obtienen a partir de fórmulas matemáticas que combinan pruebas enzimáticas de rutina como la AST y ALT, el recuento de plaquetas y, en ocasiones, la edad del paciente, permitiendo estimar el grado de fibrosis sin ejecutar pruebas adicionales, ampliando la capacidad diagnóstica de los laboratorios de mediana complejidad. (8)

Entre los indicadores más estudiados se encuentra el índice *APRI (AST to Platelet Ratio Index)* y el *FIB-4* que son los más descritos en la literatura. Su principal ventaja radica en la facilidad de implementación analítica; dado que los parámetros necesarios son parte del perfil hepático y el hemograma básico, pudiendo ser calculados de forma automatizada por el sistema de información del laboratorio (LIS). Sin embargo, su desempeño no está libre de limitaciones: procesos inflamatorios agudos y enfermedades concomitantes que alteren el conteo plaquetario pueden distorsionar los resultados, por lo que su interpretación requiere cautela y criterio clínico por parte del personal del laboratorio (7, 9)



La incorporación de estos índices en el informe de resultados representa un aporte significativo como una estrategia preventiva y costo-efectiva que fortalece la función del laboratorio clínico dentro del sistema de salud para el proceso diagnóstico debido a que contribuye a disminuir la realización innecesaria de biopsias hepáticas y favorece que los pacientes sean derivados a especialistas en el momento oportuno. (8, 9)

1.1.5. Biomarcadores séricos emergentes de fibrosis y daño hepático inducido por alcohol.

En la actualidad, las investigaciones en hepatología se ha direccionado en los biomarcadores séricos emergentes porque son capaces de reflejar de manera más específica los procesos fisiopatológicos implicados en la progresión del daño hepático inducido por alcohol, debido a que buscan medir directamente fenómenos como la activación de células estrelladas hepáticas, la remodelación de la matriz extracelular, la inflamación sistémica y las alteraciones moleculares asociadas a la fibrosis progresiva, dentro de los cuales se destacan las metaloproteinasas de matriz (MMP), particularmente MMP-2, MMP-8 y MMP-9, enzimas implicadas en la degradación y reorganización del colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, incrementándose en pacientes con hepatopatía alcohólica avanzada y se correlaciona con la severidad del proceso fibrótico, lo que las posiciona como posibles marcadores directos de progresión de enfermedad (10).

Otro conjunto de biomarcadores de interés está conformado por proteínas séricas vinculadas con procesos de inflamación persistente y remodelación tisular, entre las que destacan la β 2-microglobulina (β 2M) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP3), las cuales han mostrado cambios relevantes en pacientes con enfermedad hepática crónica y podrían aportar información adicional para estratificar el grado de daño cuando se analizan en conjunto con parámetros bioquímicos tradicionales (11). Además, su cuantificación mediante inmunoensayos automatizados favorece su incorporación futura en esquemas diagnósticos más integrados y compatibles con la infraestructura de los laboratorios clínicos.



En el ámbito molecular, los microARN circulantes como miR-122 y miR-192, se han convertido en pruebas candidatas para el diagnóstico por su capacidad precoz para reflejar alteraciones del tejido hepático. Estos ARN pequeños, que no codifican proteínas, participan en la regulación post-transcripcional de diversos genes relacionados con inflamación, apoptosis y funciones metabólicas del hígado. La evidencia reciente indica que los niveles séricos de miR-122 se elevan de manera significativa en las etapas iniciales del daño hepatocelular inducido por alcohol, mostrando asociaciones claras con el grado de inflamación y con la presencia de fibrosis (12)(13). Sin embargo, su uso clínico aún depende de técnicas de biología molecular como la PCR en tiempo real, lo cual restringe su disponibilidad a instituciones con mayor nivel de complejidad.

Por otra parte, los enfoques metabolómicos han abierto la posibilidad de identificar perfiles plasmáticos específicos relacionados con hepatitis alcohólica y fibrosis avanzada. Estas plataformas analíticas, basadas en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS), permiten examinar simultáneamente numerosos metabolitos implicados en procesos como el estrés oxidativo, las alteraciones en el metabolismo lipídico y las disfunciones mitocondriales (14), pero los elevados costos de la tecnología requerida y la necesidad de protocolos estandarizados limitan su implementación en sistemas de salud con recursos más ajustados.

En síntesis, estos biomarcadores emergentes representan un avance notable al ofrecer una visión más cercana a los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño hepático asociado al consumo de alcohol. Aun así, su incorporación en la práctica clínica depende de una validación rigurosa, de la consistencia interlaboratorial de los resultados y de su integración dentro de algoritmos diagnósticos que equilibren precisión analítica con factibilidad operativa en el laboratorio clínico.

1.1.6. Factibilidad en el laboratorio clínico: Desafíos de la implementación.

El paso de los métodos diagnósticos convencionales a la implementación de biomarcadores avanzados ha implicado un cambio de tecnología y en los aspectos de calidad. Los biomarcadores directos como el PEth y el EtG, su mayor inconveniente analítico se encuentra en la fase preanalítica debido a que son analitos sumamente inestables con la temperatura y



el tiempo de traslado, por lo que, sin una cadena de frío estricta y protocolos de conservación a prueba de fallos, la integridad de la muestra y por ende la fiabilidad del resultado se vuelve un riesgo innecesario (6). A se suma el desafío de medir procesos más complejos, como la remodelación tisular y la inflamación crónica. Biomarcadores como las metaloproteinasas (MMP-2, MMP-8 y MMP-9) son excelentes espejos del deterioro estructural hepático (10), mientras que proteínas como la β 2-microglobulina o la IGFBP3 proporcionan pistas valiosas sobre el estado inflamatorio sistémico (15).

Adicionalmente, la automatización marca la línea divisoria. Por un lado, están los índices indirectos (FIB-4 y APRI), que se calculan automáticamente en el middleware del sistema (LIS) y los biomarcadores directos que exigen equipos pesados, como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). Si bien son el "estándar de oro" por su precisión, para un laboratorio de mediana complejidad representan una inversión en capital y especialización humana que muchas veces resulta inalcanzable (7,8).

Al final del día, el éxito depende de la tecnología y la validación analítica realizada por el laboratorio y implementación de estos biomarcadores debe ser proceso multidisciplinario en el cual se establecen algoritmos de seguimiento que realmente optimicen el uso de los recursos y reduzcan la incertidumbre diagnóstica (6)(9).

1.2. Antecedentes

La evolución del diagnóstico en hepatopatía alcohólica ha seguido un camino de creciente complejidad técnica. Históricamente, el tamizaje clínico dependió casi exclusivamente de enzimas tradicionales como la Aspartato Aminotransferasa (AST), Alanina Aminotransferasa (ALT) y Gamma-glutamil transferasa (GGT). Si bien estos biomarcadores permitieron identificar daños macroscópicos, investigaciones fundamentales como las de Mueller et al. (2014) señalaron una brecha diagnóstica crítica: la baja especificidad de estos marcadores, los cuales se ven alterados por múltiples comorbilidades. Este hito científico marcó el inicio de la búsqueda de alternativas que no dependieran únicamente de la necrosis hepatocelular, sino que reflejaran la fibrosis activa (7,16)



En años recientes, la investigación se volcó hacia la "biopsia líquida" y los biomarcadores directos. El descubrimiento y validación de compuestos como el Fosfatidiletanol (PEth) y el Etilglucurónido (EtG) transformaron el abordaje del laboratorio clínico. Estudios contemporáneos, incluyendo las revisiones de Fakhari & Waszkiewicz (2023), han demostrado que estos marcadores ofrecen una ventana de detección mucho más precisa que las enzimas convencionales, al medir metabolitos específicos del etanol. Este avance técnico permitió que el laboratorio dejara de ser un ente pasivo para convertirse en una herramienta de detección precoz con alta sensibilidad, incluso en estadios asintomáticos de la enfermedad (6)

En el contexto nacional y regional, la situación es apremiante. Investigaciones sobre la prevalencia de cirrosis alcohólica en el Ecuador (2018-2022) han evidenciado que el consumo nocivo de alcohol sigue siendo la principal etiología de daño hepático, superando a menudo las causas virales o metabólicas. A pesar de esto, la implementación de biomarcadores no invasivos de última generación sigue siendo limitada en los sistemas de salud pública (17).

Autores como Kaur et al. (2022) e Israelsen et al. (2024) han propuesto que, ante la dificultad de acceder a tecnologías de espectrometría de masas, los índices calculados (como el FIB-4 y APRI) son la alternativa más viable y costo-efectiva para laboratorios de mediana complejidad, permitiendo una estratificación del riesgo sin costos adicionales en reactivos (8, 9,17)

1.3. Bases Legales

La presente investigación se llevó a cabo en cumplimiento de la normativa legal vigente en el Ecuador, especialmente de la Ley Orgánica de Salud. Esta normativa establece en su Art. 262 (...) *“que priorizará la investigación de enfermedades que representen un riesgo epidemiológico para la población con el objetivo de caracterizarlas y controlarlas”*, Art. 284 (...) *“La investigación en salud deberá realizarse respetando los principios bioéticos con la finalidad de proteger la dignidad y el bienestar de las personas, comunidades, pueblos y nacionalidades”*. (18)



Del mismo modo, el estudio se sustenta en lo estipulado en la Ley Orgánica de Educación Superior (LOES), Art. 8, Fines de la Educación Superior, apartado j) “*Impulsar la generación de programas, proyectos y mecanismos para fortalecer la innovación, producción y transferencia científica y tecnológica en todos los ámbitos del conocimiento*”(19) y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, asegurando que la información utilizada provenga exclusivamente de fuente públicas y no incluya datos sensibles que puedan afectar la privacidad de las personas. (20).

Es importante señalar que se trata de una investigación secundaria, basada exclusivamente en la revisión, análisis y síntesis de información previamente publicada. No se recopiló datos personales directos ni se intervino sobre personas o poblaciones. Por esta razón, y en concordancia con la normativa nacional vigente, no se requiere la aprobación de un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), dado que no existe riesgo biológico, psicológico ni social para participantes humanos y no se accede a información identificable.

2. Metodología

2.1. Delimitación espacio temporal

La presente revisión bibliográfica con síntesis narrativa que se centra en la evidencia científica producida a nivel global durante el periodo comprendido entre 2015 y 2025 sobre los biomarcadores tradicionales hasta la implementación actual de técnicas de espectrometría y algoritmos de cálculo para el diagnóstico de hepatopatías.

2.2. Enfoque de investigación

La investigación posee un enfoque cualitativo, ya que el objetivo es sintetizar la información científica existente sobre el desempeño diagnóstico de los biomarcadores no invasivos del daño hepático inducido por alcohol durante los últimos 10 años.

2.3. Diseño de la Investigación

El presente estudio es de tipo revisión bibliográfica narrativa con la finalidad de evaluar la factibilidad clínica y operativa de los biomarcadores en el laboratorio del daño hepático desde los tradicionales hasta los más actuales, basada en un análisis narrativo de la literatura.

2.4. Operacionalización de variables

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica que no implica la medición directa de variables. Sin embargo, se realizó una operacionalización conceptual de las variables con el fin de organizar los temas y comparar los estudios incluidos para el análisis de los resultados:

Tabla 1: Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición
Biomarcadores No Invasivos (Indep.)	Moléculas o índices que reflejan el estado del parénquima hepático y el consumo etílico sin métodos invasivos.	Categorización de las pruebas halladas en los estudios según su mecanismo biológico.	- Tipo (Directo/Indirecto) - Mecanismo (Metabolito/Fórmula)	Nominal

Desempeño Diagnóstico (Dep.)	Capacidad de una prueba para clasificar correctamente la presencia o ausencia de daño hepático.	Extracción de los valores estadísticos reportados en la literatura científica.	- Sensibilidad (%) - Especificidad (%) - AUC-ROC	Razón
Factibilidad Técnica (Dep.)	Grado de viabilidad operativa para ejecutar la prueba en un laboratorio de mediana complejidad.	Evaluación de los requisitos logísticos y tecnológicos necesarios para la técnica.	- Nivel de automatización - Estabilidad preanalítica	Ordinal (Baja, Media, Alta)

Fuente: Elaboración propia

2.5. Fuentes de búsqueda.

La recolección de información se realizó a través de bases de datos científicas de alto impacto, incluyendo: PubMed, Scopus y LILACS.

2.6. Criterios de selección.

2.6.1. Criterios de inclusión:

- Artículos científicos originales y revisiones sistemáticas publicadas entre 2014 y 2025.
- Estudios en idioma español e inglés que aborden el diagnóstico de hepatopatía alcohólica.
- Documentos que proporcionen datos sobre sensibilidad, especificidad o protocolos de laboratorio clínico.

2.6.2. Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión o editoriales sin rigor metodológico.
- Estudios realizados exclusivamente en modelos animales que no presenten una extrapolación clínica.
- Publicaciones duplicadas o sin acceso a texto completo.
- Documentos que no detallen la metodología diagnóstica utilizada ni el desempeño diagnóstico de los biomarcadores.
- Revisiones sistemáticas o metaanálisis publicados entre 2015 y 2025.



2.7. Estrategias de búsqueda

Para la recopilación de la evidencia científica pertinente, se realizó una búsqueda exploratoria de la bibliografía a través una estrategia de búsqueda en las bases de datos académicas con la combinación de descriptores (términos MeSH/DeCS): “*Biomarkers*”, “*Liver Diseases, Alcoholic*”, “*Sensitivity and Specificity*”, “*Laboratory Diagnosis*”. Se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para refinar los resultados, asegurando que la búsqueda fuera específica para el contexto del laboratorio clínico, a través de las siguientes ecuaciones de búsqueda:

- Scopus y PubMed: ("Alcohol-associated liver disease" OR "Alcoholic liver disease" OR "Alcohol-induced liver injury") AND ("Non-invasive biomarkers" OR "Diagnostic markers" OR "Liquid biopsy" OR "Serum biomarkers") AND ("Sensitivity and specificity" OR "Diagnostic accuracy" OR "Clinical utility"). En PubMed la búsqueda arrojó un total de 8 artículos y en Scopus un total de 13, los cuales fueron seleccionados para ser revisados.
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud): (tw:("Hepatopatía alcohólica" OR "Hepatitis alcohólica" OR "Cirrosis alcohólica")) AND (tw:("Biomarcadores" OR "Marcadores biológicos")) AND (tw:("Sensibilidad y especificidad" OR "Diagnóstico" OR "Factibilidad")). Esta búsqueda tuvo una recuperación de 2 artículos.

Una vez aplicadas las ecuaciones de búsqueda, se realizó una depuración manual de los resultados obtenidos eliminando los documentos repetidos en las distintas bases de datos. Tras el proceso, se obtuvieron un total de 10 artículos, los cuales fueron analizados individualmente para la construcción de la matriz de datos. Este enfoque bibliográfico permitió obtener una panorámica actualizada y diversa sobre las herramientas diagnósticas disponibles en el laboratorio clínico, permitiendo extraer evidencia técnica sólida sin las limitaciones estructurales de un diseño sistemático rígido.



2.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica utilizada es el fichaje bibliográfico. Como instrumento se empleó una Matriz de Extracción de Datos en formato Excel diseñada para clasificar: autor, año, tipo de biomarcador, sensibilidad/especificidad reportada, equipo tecnológico requerido y viabilidad clínica.

2.9. Procedimientos de análisis de datos

El análisis se ejecutó mediante la síntesis narrativa y comparativa de la totalidad de artículos incluidos para el análisis para permitir una comparación directa de su desempeño técnico y la emisión de recomendaciones basadas en la evidencia.

2.10. Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio secundario basado en una revisión bibliográfica de literatura científica en la cual no se involucró la participación directa de seres humanos ni la recolección de datos personales. Se incluyó el reconocimiento adecuado de la propiedad intelectual mediante referencias bibliográficas apropiadas, el uso de información científica, actualizada y proveniente de fuentes confiables, así como la transparencia metodológica y la estricta prohibición del plagio (21).



3. Resultados y discusión

3.1. Resultados

El análisis de los estudios publicados entre 2015 y 2025 evidenció un creciente interés en la identificación de biomarcadores no invasivos para el diagnóstico y la estratificación de la enfermedad hepática alcohólica, abarcando fibrosis, cirrosis y hepatitis alcohólica. A lo largo del periodo analizado se observó una transición desde el uso predominante de scores séricos tradicionales hacia la incorporación de biomarcadores moleculares avanzados y tecnologías ómicas de alto rendimiento. Esta evolución refleja la búsqueda de herramientas con mayor precisión diagnóstica y utilidad pronóstica, especialmente a partir del 2019, cuando aumentó de forma notable la publicación de estudios basados en plataformas moleculares y metabolómicas.

La síntesis de los resultados extraídos en la Tabla 2, los biomarcadores indirectos, como APRI y FIB-4, continuaron siendo los más utilizados debido a su accesibilidad y bajo costo. En general, mostraron sensibilidades entre 81% y 85% y especificidades que oscilaron entre 65% y 81%, lo que confirma su utilidad principalmente como herramientas de cribado o exclusión, aunque persisten limitaciones para discriminar estadios intermedios de fibrosis. Si bien su capacidad diagnóstica no supera a la de otros métodos emergentes, estos índices mejoran su rendimiento cuando se aplican en conjunto con técnicas como la elastografía, lo que refuerza su papel complementario en la evaluación inicial del paciente.

En contraste, los biomarcadores séricos relacionados con procesos estructurales, particularmente las metaloproteinasas MMP-2, MMP-8 y MMP-9, evidenciaron incrementos proporcionales a la severidad de la enfermedad hepática alcohólica. Sin embargo, la mayoría de los estudios no proporcionaron valores sólidos de sensibilidad o especificidad, lo que limita su categorización como marcadores diagnósticos robustos. Más bien, estas moléculas parecen orientarse hacia el monitoreo de progresión o actividad inflamatoria, constituyendo indicadores de remodelación tisular más que pruebas diagnósticas validadas.

Tabla 2: Biomarcadores no invasivos en el diagnóstico y seguimiento del daño hepático.

Autor	Año	Tipo de Biomarcador	Desempeño diagnóstico (Se, Sp, AUROC, IC95%)	Equipo requerido	Viabilidad clínica
R. Cioarca-Nedelcu, et al. (11)	2023	APRI y FIB-4 (biomarcadores indirectos de fibrosis hepática)	- APRI >1.52: Se 81.2%, Sp 81.4% - FIB-4 >2.77: Se 83.8%, Sp 74.4% AUC APRI 0.871, AUC FIB-4 0.875	ARFI-SW elastografía (como referencia comparativa) + análisis de sangre rutinario para AST, ALT y plaquetas	Alta viabilidad como prueba de screening en escenarios con recursos limitados, sustituyendo, cuando no esté disponible, a elastografía costosa.
Mingyuan Zhang, et al. (22)	2020	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) y NLR-albúmina (NLA) como biomarcadores pronósticos de mortalidad a 30 días en cirrosis alcohólica.	NLR AUROC 0.72 para mortalidad a 30 días; mejor valor pronóstico con NLA (determinados cut-offs: NLR = 4.2, NLA = 19.6)	Análisis de sangre (recuento de neutrófilos y linfocitos + albúmina) y cálculos basados en datos de laboratorio clínico.	Biomarcadores simples y robustos para predicción pronóstica de mortalidad a corto plazo, accesibles con pruebas rutinarias de laboratorio.
Fatemeh Momen-Heravi, et al. (23)	2015	Exosomas circulantes y miRNAs asociados (miRNA-192, miRNA-122, miRNA-30a) como marcadores diagnósticos de hepatitis alcohólica	- ROC mostró “excelente valor diagnóstico” de miRNA-192, miRNA-122 y miRNA-30a	Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) para cuantificación de exosomas; microarray y TaqMan microRNA assay para perfiles de miRNA.	Elevación de exosomas y miRNAs circulantes indica potencial uso como marcadores no invasivos para detectar lesión hepática alcohólica, técnica viable con plataformas de análisis de miRNA.
Chengmei Fang, et al. (24)	2025	Serum β -klotho (sKLB) como biomarcador diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica (ALD) y diferenciación de NAFLD	- AUROC sKLB = 0.927 - Sensibilidad = 80.0%, Especificidad = 87.9% - Comparado con AST/ALT (AUROC 0.672) y GGT (AUROC 0.891) - Combinación sKLB + GGT: AUROC 0.967, Se 90.0%, Sp 92.4%	ELISA para cuantificación de β -klotho en suero; analizador microplate reader para lectura de absorbancia; análisis de rutina bioquímico para comparadores (AST/ALT, GGT).	Alta, biomarcador no invasivo con excelente desempeño diagnóstico, eficaz en combinación con GGT para mejorar precisión diagnóstica.
Jia Huang, et al.(13)	2022	Proteínas séricas candidatas: β 2-microglobulina (B2M), IGFBP3 y IGFALS como biomarcadores de ALD severa.	Severidad ALD vs. controles sanos: - B2M: AUROC 0.9557, Se 89.19%, Sp 96% - IGFBP3: AUROC 0.9232, Se 91.89%, Sp 88%	Análisis proteómico por LC-MS/MS para descubrimiento; cuantificación por ELISA y inhibición turbidimétrica por inmunoensayo para validación de biomarcadores.	Altamente viable como biomarcadores circulantes no invasivos para diagnóstico y estratificación de severidad en ALD, con mejor desempeño que índices estándar como APRI o FIB-4 en algunos análisis.

			<ul style="list-style-type: none"> - IGFALS: AUROC 0.9805, Se 94.59%, Sp 80% 		
			ALD severa vs. no severa: <ul style="list-style-type: none"> - B2M: AUROC 0.7131, Se 81.08%, Sp 61.54% - IGFBP3: AUROC 0.8877, Se 70.27%, Sp 92.31% 		
			IGFALS: AUROC 0.9896, Se 100%, Sp 92.31%		
Kamil Litwinowicz, et al. (25)	2022	Advanced glycation end-product 10 (AGE10) – un AGE novel relacionado con daño hepático alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> - AUC = 0.78 para discriminar pacientes con hepatitis alcohólica de controles sanos 	Análisis de plasma por ELISA competitiva para cuantificación de AGE10.	El AGE10 mostró rendimiento diagnóstico aceptable como marcador no invasivo para hepatitis alcohólica, lo que indica potencial clínico, aunque se requiere validación adicional.
Mingyuan Zhang, et al.(22)	2020	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) y Neutrophil-to-Lymphocyte-to-Albumin (NLA) como biomarcadores pronósticos de mortalidad a 30 días en cirrosis alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> - NLR: AUROC 0.72 para mortalidad a 30 días vs supervivencia. - NLA ($100 \times \text{NLR}/\text{Alb}$) presentó el mejor valor pronóstico. 	Análisis de sangre rutinario para recuento de neutrófilos, linfocitos y albúmina; cálculo de NLR y NLA.	Biomarcadores simples y basados en parámetros de laboratorio disponibles en clínica habitual; se describen como robustos y accesibles para predicción de mortalidad temprana.
Joeri Lambrecht, et al. (12)	2019	miRFIB-score — panel de miRNAs plasmáticos (miRNA-451a, miRNA-142-5p, Let-7f-5p, miRNA-122-5p, miRNA-29a-3p) como biomarcadores serológicos de fibrosis hepática significativa ($F \geq 2$)	<ul style="list-style-type: none"> - El score combinado muestra mayor capacidad predictiva que los índices clínicos tradicionales (Fib-4, AST/ALT, APRI) para fibrosis ≥ 2. 	RT-qPCR para cuantificación de miRNAs en plasma y análisis estadístico (regresión logística) de combinación de marcadores.	Marcadores de miRNA plasmático tienen potencial <i>no invasivo</i> para detectar fibrosis significativa, con desempeño superior a tests clínicos existentes; viabilidad prometedora con validación adicional.
Momen-Heravi F. et al.(23)	2015	Exosomas circulantes y miRNAs asociados (miRNA-192, miRNA-122, miRNA-30a) como marcadores diagnósticos de lesión hepática	ROC mostró “excelente valor diagnóstico” (AUC alto) para miRNA-192, miRNA-122 y miRNA-30a	Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) para exosomas + microarray / TaqMan microRNA assay para perfiles de miRNA	Elevación de exosomas y miRNAs circulantes indica potencial uso diagnóstico no invasivo, aunque se requiere validación adicional
Javier Michelena, Cristina Alonso, et al. (27)	2019	Metabolomics signatures de perfil metabólico plasmático como biomarcadores para diagnóstico y pronóstico de hepatitis alcohólica	Diagnóstico (signature “A”): AUROC 0.932 (95% CI 0.901–0.963)	Metabolómica de alto rendimiento (probablemente LC-MS o GC-MS) — perfil metabólico sistemático para	Buen potencial clínico como método no invasivo para reemplazar biopsia y estratificar riesgo de mortalidad a 90 días

Pronóstico 90-días (signature identificar biomarcadores
“B”): AUROC 0.963 (95% CI discriminativos
0.895–1.000)

Nota: AGE10: Advanced Glycation End-product 10 (Producto Final de Glicación Avanzada 10); ALD: Alcoholic Liver Disease (Enfermedad Hepática Alcohólica); Alb: Albúmina sérica; ALT: Alanina Aminotransferasa; APRI: AST to Platelet Ratio Index (Índice AST/Recuento Plaquetario); ARFI-SW: Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave (Elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica); AST: Aspartato Aminotransferasa; AUC/AUROC: Area Under the Curve/Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (Área Bajo la Curva ROC); B2M: Beta-2-microglobulina; CDT: Carbohydrate-Deficient Transferrin (Transferrina Deficiente en Carbohidratos); ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas); FIB-4: Fibrosis-4 Index (Índice de Fibrosis 4); GC-MS: Gas Chromatography–Mass Spectrometry (Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas); GGT: Gamma-Glutamil Transferasa; HCC: Hepatocellular Carcinoma (Carcinoma Hepatocelular); IGFALS: Insulin-Like Growth Factor Acid Labile Subunit (Subunidad ácido-lábil del factor de crecimiento similar a la insulina); IGFBP3: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (Proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina 3); LC-MS/MS: Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas en tándem); miR/miRNA: MicroRNA (microARN); miRFIB-score: Puntaje combinado de microARN para fibrosis; MMP-2/MMP-8/MMP-9: Matrix Metalloproteinases 2, 8 y 9 (Metaloproteinasas de matriz); NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica); NLA: Neutrophil-to-Lymphocyte-to-Albumin Ratio (Relación Neutrófilo/Linfocito/Albúmina); NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Relación Neutrófilo/Linfocito); NTA: Nanoparticle Tracking Analysis (Análisis de Seguimiento de Nanopartículas); RM: Resonancia Magnética; RT-qPCR: Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa en Tiempo Real); Se: Sensibilidad; Sp: Especificidad; TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha (Factor de Necrosis Tumoral Alfa).

Fuente: Elaboración propia



Los biomarcadores moleculares emergentes, entre ellos los microRNAs y los exosomas circulantes, han mostrado un rendimiento claramente superior respecto a los índices tradicionales. Las áreas bajo la curva informadas en los estudios revisados se sitúan entre 0.88 y 0.93, con sensibilidades cercanas al 80% y especificidades que superan el 85%. Esto indica una capacidad discriminativa más precisa, especialmente útil cuando se requiere diferenciar hepatitis alcohólica de otras enfermedades hepáticas que presentan perfiles bioquímicos similares. Su ventaja reside en la especificidad molecular, lo cual los convierte en candidatos para aplicaciones clínicas orientadas a la medicina de precisión.

En esa misma línea, las plataformas metabolómicas fueron las que exhibieron el desempeño diagnóstico más alto en la revisión comparativa. Las firmas identificadas alcanzaron valores de AUC cercanos a 0.932 para el diagnóstico y hasta 0.963 para la predicción de mortalidad a 90 días, lo que evidencia un potencial predictivo extraordinario. Sin embargo, la posibilidad de trasladar estos resultados a la práctica clínica todavía es limitada debido a los costos elevados y a la infraestructura técnica necesaria para su ejecución, que incluye tecnologías como LC-MS o GC-MS y la participación de personal altamente especializado.

El análisis también reveló que proteínas séricas específicas como β 2-microglobulina, IGFBP3 y AGE10 muestran valores de AUC comparables a los microRNAs, con un rango entre 0.88 y 0.93. La combinación de distintos tipos de biomarcadores proporciona resultados más robustos que cualquiera de ellos por separado.

En términos de requerimientos técnicos, la evidencia destaca una diferenciación clara entre los distintos tipos de pruebas. Las pruebas de complejidad intermedia, como los inmunoensayos tipo ELISA o la PCR aplicada a microRNAs, requieren instalaciones especializadas y personal entrenado. En contraste, las metodologías más avanzadas, incluyendo metabolómica, transcriptómica, microarrays y el estudio de exosomas, demandan infraestructura sofisticada y costos operativos elevados.



De forma general, los resultados muestran que, los biomarcadores moleculares y los paneles multimarcadores emergen como opciones con un rendimiento diagnóstico considerablemente superior.

Finalmente, se evidencia que ningún biomarcador único logra cubrir todas las necesidades diagnósticas en las distintas etapas del daño hepático asociado al consumo de alcohol. Los índices calculados continúan siendo una opción viable para el tamizaje inicial por su accesibilidad y facilidad de implementación, mientras que los biomarcadores estructurales y moleculares ofrecen mayor valor en la estratificación de la severidad y en el seguimiento del progreso de la enfermedad. Aun así, la variabilidad metodológica entre estudios, los distintos puntos de corte utilizados y la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas influyen en los valores de sensibilidad y especificidad reportados, lo que refuerza la necesidad de avanzar hacia enfoques combinados y hacia una estandarización analítica más rigurosa que permita maximizar la utilidad clínica de estos marcadores emergentes.

3.2. Discusión

La presente investigación identificó una amplia variedad de biomarcadores no invasivos aplicados a la enfermedad hepática alcohólica (EHA) con desempeño diagnóstico y viabilidad clínica variables, evidenciando una clara tendencia hacia el uso de modelos multimarcadores y enfoques moleculares avanzados. Los scores APRI y FIB-4, evaluados en estudios como el de Cioarca-Nedelcu et al. (2023) (11), mostraron valores diagnósticos aceptables con AUC entre 0.87 y 0.88 y sensibilidades y especificidades superiores al 80% para detectar fibrosis significativa y cirrosis en cohortes alcohólicas, aunque su aplicabilidad fue inicialmente derivada de enfermedades hepáticas como hepatitis C y B y su validación en EHA es menos robusta. De manera consistente con la literatura, otros autores han reportado que scores séricos como APRI, FIB-4 y otros índices clásicos son útiles para detectar fibrosis hepática, aunque con precisión moderada y mayor utilidad como pruebas de cribado que como diagnósticos definitivos, lo que se ha observado en metaanálisis sobre NAFLD que muestran AUC en torno a 0.80 para FIB-4 y un amplio rango de sensibilidad/especificidad para APRI(28), comparables a lo observado en EHA.



Además, los estudios sobre biomarcadores estructurales y enzimáticos como MMP-2, MMP-8 y MMP-9 en suero, presentados en poblaciones con cirrosis alcohólica avanzada, sugieren que estos marcadores se elevan progresivamente con la severidad de la enfermedad, especialmente en estadios más avanzados (Child-Pugh B y C), lo que concuerda con la evidencia de que marcadores directos de remodelado de la matriz extracelular pueden reflejar la progresión de fibrosis aunque no siempre estén reportados con métricas ROC cuantitativas. Estudios revisados en otras patologías hepáticas sostienen que los biomarcadores directos (como PIIINP, colágeno tipo IV o paneles como ELF) poseen mejor rendimiento que los indirectos tradicionales, aunque su uso clínico aún requiere algoritmos integrados y validación adicional (29).

En cuanto a los biomarcadores moleculares emergentes, los hallazgos coinciden con investigaciones recientes que han identificado microRNAs y exosomas circulantes como promotores de diagnóstico y estratificación pronóstica en EHA, con valores de AUC superiores a 0.90 en algunos diseños de estudio. Esto se alinea con revisiones actuales que destacan la importancia de los miRNAs en la fisiopatología de la fibrosis hepática y su relación con marcadores clásicos y directos de daño hepático como PDGF-AB o TGF- α en cirrosis alcohólica, aunque aún no están plenamente incorporados en la práctica clínica diaria debido a limitaciones en su estandarización y validación clínica(30). El uso de firmas metabolómicas amplifica esta tendencia: en cohortes con hepatitis alcohólica confirmada por biopsia, perfiles metabolómicos lograron AUC diagnósticos >0.93 y AUC pronósticas >0.96 , superando marcadores individuales y resaltando el potencial de las tecnologías combinadas de alto rendimiento para estratificar riesgo de sobrevivencia a 90 días.

La literatura especializada sobre EHA y biomarcadores no invasivos subraya que, aunque la biopsia hepática sigue siendo el “gold standard”, existe un desarrollo exponencial de pruebas no invasivas que integran biomarcadores séricos, índices compuestos y técnicas de imagen, con la intención de ofrecer alternativas más seguras, reproducibles y costo-efectivas para la cuantificación de fibrosis y esteatosis hepática (31).

Comparaciones externas en NAFLD/NASH muestran que índices como APRI y FIB-4 poseen utilidad variable dependiendo del contexto clínico y del corte utilizado, con AUC que pueden



oscilar entre 0.70–0.85 según la población y el punto de corte elegido (32), lo que refuerza la importancia de validar cualquier biomarcador no invasivo en cohortes específicas antes de su uso clínico generalizado.

A pesar de que los marcadores no invasivos basados en índices calculados han mostrado un avance significativo en la evaluación del daño hepático inducido por alcohol, su desempeño no siempre supera de manera consistente a los marcadores hepáticos tradicionales como AST, ALT y GGT, especialmente cuando estos últimos se interpretan en conjunto con otros parámetros clínicos. Por ejemplo, en el diagnóstico diferencial entre enfermedad hepática alcohólica (ALD) y esteatosis hepática no alcohólica, el *Alcoholic Liver Disease/NAFLD index* (ANI) combinado con GGT alcanzó una sensibilidad de 87.1%, especificidad de 92.5% y un AUROC de 0.934, mientras que las pruebas aisladas de AST/ALT y GGT mostraron valores diagnósticos inferiores (sensibilidad 75%–80%, AUROC cerca de 0.81–0.83), lo que indica que los marcadores tradicionales conservan utilidad diagnóstica pero con menor precisión que los índices compuestos (*ANI + GGT*)(33)

Asimismo, estudios que evaluaron el rendimiento del APRI en pacientes con ALD reportaron valores de AUROC tan bajos como 0.56, reflejando una baja capacidad diagnóstica cuando se utiliza de forma aislada, en contraste con herramientas como FibroTest o algoritmos bioquímicos más complejos que alcanzaron AUC superiores a 0.80 en cohortes similares(34). Estas observaciones concuerdan con evidencia en otros contextos de enfermedad hepática crónica en los que la relación AST/plaquetas (como APRI) o la relación AST/ALT tienen desempeños moderados, con rangos amplios de sensibilidad y especificidad y AUC alrededor de 0.83 para fibrosis significativa en metaanálisis de NAFLD, lo cual sugiere que los biomarcadores tradicionales por sí solos pueden ser insuficientes para una evaluación fina de fibrosis o daño hepático avanzado y que su integración en modelos multimarcadores mejora sustancialmente la precisión diagnóstica (35).

La evaluación global de la viabilidad clínica mostró que los scores tradicionales continúan siendo las herramientas más inmediatas y funcionales para el cribado. En un nivel intermedio se ubican los biomarcadores séricos procesados mediante ELISA y los microRNAs, que poseen un potencial clínico real, pero requieren estandarización adicional antes de su adopción generalizada. En



contraste, las tecnologías ómicas y metabolómicas, pese a su grado de precisión, permanecen en fase investigativa debido a los requerimientos técnicos que dificultan su implementación masiva.

Desde la perspectiva tecnológica, los biomarcadores simples basados en laboratorio clínico estándar tienen la mayor viabilidad de implementación en atención primaria y servicios con recursos limitados, mientras que las firmas ómicas y biomarcadores moleculares de alto rendimiento, aunque prometedores, requieren infraestructura más compleja y estandarización metodológica para su adopción rutinaria. Este patrón también está reflejado en revisiones del campo que destacan la utilidad de métodos como la elastografía en combinación con biomarcadores séricos para mejorar la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática (36).

Si bien los biomarcadores moleculares y las tecnologías ómicas han mostrado resultados prometedores en términos de precisión diagnóstica para la detección de fibrosis hepática asociada al consumo crónico de alcohol, la evidencia disponible presenta una marcada heterogeneidad metodológica en cuanto a tamaño muestral, criterios diagnósticos y puntos de corte utilizados, lo que limita la comparabilidad directa entre estudios y la extrapolación universal de sus valores de sensibilidad y especificidad (12,14). Asimismo, varios estudios incluidos corresponden a diseños transversales desarrollados en poblaciones hospitalarias específicas, lo que podría introducir sesgos de selección y restringir la generalización de los hallazgos a otros contextos clínicos (9,15). En contraste, los índices calculados como APRI y FIB-4, aunque menos precisos en estadios intermedios de fibrosis, cuentan con mayor validación externa, reproducibilidad interlaboratorial y respaldo en guías clínicas internacionales, lo que explica su permanencia en la práctica clínica como herramientas de cribado inicial (6,10,13). En consecuencia, la evidencia actual no respalda la sustitución inmediata de los métodos tradicionales por biomarcadores emergentes, sino más bien su integración progresiva dentro de modelos multimarcadores validados que permitan equilibrar precisión diagnóstica, factibilidad técnica y sostenibilidad operativa en el laboratorio clínico (11,16).

Adicionalmente, los hallazgos con estudios independientes en otras formas de enfermedad hepática crónica, como hepatitis B o NAFLD, sugiere que, aunque los patrones de biomarcadores no invasivos pueden diferir en cuanto a sensibilidad, especificidad y puntos de corte óptimos,



reconociendo tanto las limitaciones metodológicas actuales como la necesidad de validación multicéntrica y estandarización internacional.

Desde el ámbito del laboratorio clínico, se puede describir que los marcadores como AST, ALT y GGT, no ofrecen la precisión necesaria para una adecuada estratificación de la fibrosis en la enfermedad hepática inducida por alcohol, especialmente cuando se trata de diferenciar etapas intermedias y avanzadas. Investigaciones como la de Poynard et al. (2012) (37) evidenciaron que índices compuestos, entre ellos FIB-4 y APRI, alcanzan un desempeño superior al de las transaminasas evaluadas de manera individual, ya que combinan información hematológica y bioquímica dentro de modelos matemáticos validados. De forma similar, McPherson et al. (2017) (38) advirtieron que la interpretación aislada de las enzimas hepáticas puede llevar a subestimar el avance de la fibrosis, por lo que recomiendan emplear algoritmos no invasivos como primera herramienta diagnóstica antes de recurrir a métodos invasivos. A esto se suma la postura de la European Association for the Study of the Liver (EASL, 2021) (39), cuyos lineamientos destacan que los biomarcadores séricos no invasivos deben utilizarse como instrumentos de cribado y seguimiento en diversos tipos de enfermedad hepática crónica debido a su adecuado rendimiento y a su menor riesgo para el paciente. Bajo esta perspectiva, el laboratorio clínico no solo cumple una función analítica, sino que desempeña un papel clave en la interpretación integral de índices validados, contribuyendo a optimizar la estratificación del riesgo y a respaldar decisiones clínicas más precisas.

Finalmente, el presente estudio reconoce varias limitaciones propias de su diseño como revisión bibliográfica narrativa. En primer lugar, el número de investigaciones incluidas fue relativamente pequeño, lo que restringe el alcance del análisis y puede reducir la representatividad de los hallazgos. Además, la notable variabilidad metodológica entre los estudios seleccionados, que abarca diferencias en el tamaño de las muestras, las características de las poblaciones evaluadas, los criterios del desempeño diagnósticos utilizados, documentos que no lo reportan y los puntos de corte aplicados, dificulta establecer comparaciones directas y limita la posibilidad de generar conclusiones uniformes. A ello se suma la ausencia de un metaanálisis cuantitativo y de una evaluación formal del riesgo de sesgo, factores que impiden obtener estimaciones combinadas del



rendimiento diagnóstico de los biomarcadores analizados. Finalmente, es importante considerar que la mayoría de las investigaciones revisadas se desarrollaron en entornos hospitalarios específicos, lo que podría limitar la extrapolación de los resultados a contextos de atención primaria o a sistemas de salud con recursos más restringidos.



4. Conclusiones y recomendaciones

4.1. Conclusiones

El conjunto de estudios analizados señala que los biomarcadores séricos no invasivos se han consolidado como una opción diagnóstica pertinente para valorar y monitorear el daño hepático asociado al consumo de alcohol. Herramientas como APRI y FIB-4 continúan destacándose en el tamizaje inicial por su bajo costo, fácil disponibilidad y adecuada reproducibilidad; no obstante, su utilidad disminuye al intentar diferenciar grados intermedios de fibrosis, lo que limita su precisión en etapas más complejas de la enfermedad. En contraste, los biomarcadores estructurales y moleculares ofrecen un mayor potencial para definir la severidad del daño y seguir su evolución, aunque su implementación clínica todavía depende de avances en validación multicéntrica, armonización metodológica y evaluaciones de costo-efectividad que garanticen su aplicación segura y sostenible. En este escenario, la alternativa más razonable para el laboratorio clínico es adoptar un enfoque multimarcador que combine los parámetros bioquímicos habituales con biomarcadores no invasivos que cuenten con suficiente evidencia. De esta manera, es posible mejorar la precisión diagnóstica sin comprometer la operatividad ni los recursos disponibles.

4.2. Recomendaciones

Se recomienda promover estudios prospectivos y multicéntricos que permitan validar puntos de corte específicos para enfermedad hepática alcohólica y establecer comparaciones directas entre biomarcadores no invasivos y marcadores tradicionales. Asimismo, resulta prioritario desarrollar modelos multimarcadores que combinen índices calculados accesibles con biomarcadores estructurales o moleculares, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica sin incrementar significativamente los costos operativos. En ese contexto, de cara a los escenarios del entorno clínico, es necesario fortalecer los procesos de estandarización metodológica, control de calidad analítica y capacitación continua del personal en la interpretación de estos índices. Finalmente, se recomienda evaluar la costo-efectividad y la viabilidad técnica de implementar biomarcadores emergentes dentro de los sistemas públicos de salud, garantizando que su incorporación contribuya



efectivamente a la detección temprana y al seguimiento adecuado del daño hepático inducido por alcohol.

Referencias

1. Real Academia Española. <https://www.rae.es/dhle/alcoholismo>. 2024. Alcoholismo.
2. World Health Organization. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>. 2023. Alcohol.
3. Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones*. 2002 Dec 15;14. doi:10.20882/adicciones.519
4. OPS. <https://hia.paho.org/es/perfiles-de-pais/ecuador>. 2024. Perfil de país - Ecuador.
5. Moreno Cevallos AJ, Baque Pin JA, García Loor JR, Cedeño Mendoza GF. Métodos de diagnóstico de anomalías hepáticas en personas de 15 a 60 años en Latinoamérica. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*. 2023 Oct 5;5(6):400–16. doi:10.59169/pentaciencias.v5i6.864
6. Fakhari S, Waszkiewicz N. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Mar 8;12(6):2124. doi:10.3390/jcm12062124
7. Mueller S. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14626. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14626
8. Israelsen M, Rungratanawanich W, Thiele M, Liangpunsakul S. Non-invasive tests for alcohol-associated liver disease. *Hepatology*. 2024 Dec;80(6):1390–407. doi:10.1097/HEP.0000000000000885
9. Kaur N, Goyal G, Garg R, Tapasvi C, Chawla S, Kaur R. Potential role of noninvasive biomarkers during liver fibrosis. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(12):1919–35. doi:10.4254/wjh.v13.i12.1919
10. Prystupa A, Boguszewska-Czubarra A, Bojarska-Junak A, Toruń-Jurkowska A, Roliński J, Załuska W. Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression



- of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015 May 11;22(2):325–8. doi:10.5604/12321966.1152088
11. Cioarca-Nedelcu R, Kundnani N, Sharma A, Nistor D, Maghet E, Atanasiu I, et al. Serum biomarkers predictive of cirrhosis in alcoholic liver disease as an alternative to ARFI-SW elastography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27. doi:https://doi.org/10.26355/eurrev_202306_32797
 12. Lambrecht J, Verhulst S, Reynaert H, van Grunsven LA. The miRFIB-Score: A Serological miRNA-Based Scoring Algorithm for the Diagnosis of Significant Liver Fibrosis. *Cells*. 2019 Aug 29;8(9):1003. doi:10.3390/cells8091003
 13. Huang J, Yu J, Wang J, Liu J, Xie W, Li R, et al. Novel potential biomarkers for severe alcoholic liver disease. *Front Immunol*. 2022 Dec 13;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1051353
 14. Wernberg CW, Ravnskjaer K, Lauridsen MM, Thiele M. The Role of Diagnostic Biomarkers, Omics Strategies, and Single-Cell Sequencing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Patients. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):930. doi:10.3390/jcm10050930
 15. Mihaylov R, Pencheva B, Stoeva D, Ruseva A. Non-invasive Diagnostics of Liver Fibrosis. *Acta Medica Bulgarica*. 2017 May 1;44(1):50–6. doi:10.1515/amb-2017-0009
 16. Naranjo Yucailla SE, Pacha Jara AG. Biological markers in alcoholic liver disease. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023 Aug 22;3:469. doi:10.56294/saludcyt2023469
 17. Moreno-Cevallos A, Baque-Pin J, García-Loor J, Cedeño-Mendoza G. Métodos diagnósticos de anomalías hepáticas en personas de 15 a 60 años en Latinoamérica. *Pentaciencias* [Internet]. 2023 Oct 4 [cited 2026 Feb 28];5:400–16. Available from: <https://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/864/1181>



18. Congreso Nacional Ecuador. Ley Orgánica de Salud. https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2018-10/Documento_ley-org%C3%A1nica-salud.pdf. Ecuador; 2017 Dec 6. p. 88–93.
19. Presidencia del Ecuador. Ley Orgánica de Educación Superior. <https://ces.gob.ec/documentos/Normativa/LOES.pdf>. Ecuador; 2010 Oct 6. p. 9.
20. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos. https://www.finanzaspopulares.gob.ec/wp-content/uploads/2021/07/ley_organica_de_proteccion_de_datos_personales.pdf. Ecuador; 2021.
21. Consejo Superior PUCE. Código de Ética y Convivencia Universitaria de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2025 Feb.
22. Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraj M, Xu H, Wu R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 21;2020(1). doi:10.1155/2020/7268459
23. Momen-Heravi F, Saha B, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis. *J Transl Med*. 2015 Dec 12;13(1):261. doi:10.1186/s12967-015-0623-9
24. Fang C, Miao X, Peng C, Xie Z, Zhao F, Chen T, et al. Serum β -klotho is a potential biomarker for diagnosing alcoholic liver disease and differentiating from nonalcoholic fatty liver disease. *PeerJ*. 2025 Aug 6;13:e19779. doi:10.7717/peerj.19779
25. Litwinowicz K, Waszczuk E, Kuzan A, Bronowicka-Szydełko A, Gostomska-Pampuch K, Naporowski P, et al. Alcoholic Liver Disease Is Associated with Elevated Plasma Levels of Novel Advanced Glycation End-Products: A Preliminary Study. *Nutrients*. 2022 Dec 10;14(24):5266. doi:10.3390/nu14245266



26. Mohamed AA, Omar AAA, EL-Awady RR, Hassan SMA, Eitah WMS, Ahmed R, et al. MiR-155 and MiR-665 role as potential non-invasive biomarkers for hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Transl Int Med.* 2020 May 9;8(1):32–40. doi:10.2478/jtim-2020-0006
27. Michelena J, Alonso C, Martínez-Arranz I, Altamirano J, Mayo R, Sancho-Bru P, et al. Metabolomics Discloses a New Non-invasive Method for the Diagnosis and Prognosis of Patients with Alcoholic Hepatitis. *Ann Hepatol.* 2019 Jan;18(1):144–54. doi:10.5604/01.3001.0012.7906
28. Contreras D, González-Rocha A, Clark P, Barquera S, Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2023 Jan;28(1):100873. doi:10.1016/j.aohep.2022.100873
29. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics.* 2022 Feb 4;12(2):407. doi:10.3390/diagnostics12020407
30. Michalak A, Guz M, Kozicka J, Cybulski M, Jeleniewicz W, Szczygieł K, et al. microRNAs and Other Serological Markers of Liver Fibrosis in Patients with Alcohol-Related Liver Cirrhosis. *Biomedicines.* 2024 Sep 16;12(9):2108. doi:10.3390/biomedicines12092108
31. Moreno C, Mueller S, Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019 Feb;70(2):273–83. doi:10.1016/j.jhep.2018.11.025
32. Alam MS, Kalam ST, Khan MI, Ahmed J, Saha R, Kamrul-Hasan ABM. Comparison of FIB-4, APRI and AST/ALT ratio with FibroScan in patients with NAFLD and type 2 diabetes: a single-center study from Bangladesh. *Egyptian Liver Journal.* 2025 Jul 26;15(1):38. doi:10.1186/s43066-025-00442-y



33. Wang J, Li P, Jiang Z, Yang Q, Mi Y, Liu Y, et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med.* 2016 May 1;31(3):479–87. doi:10.3904/kjim.2015.253
34. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5:31–31. doi:10.21037/tgh.2019.11.14
35. Contreras D, González-Rocha A, Clark P, Barquera S, Denova-Gutiérrez E. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2023 Jan;28(1):100873. doi:10.1016/j.aohep.2022.100873
36. Hadeifi A, Degré D, Trépo E, Moreno C. Noninvasive diagnosis in alcohol-related liver disease. *Health Sci Rep.* 2020 Mar 13;3(1). doi:10.1002/hsr2.146
37. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Hepatology.* 2012;56(2):644–653. doi:10.1002/hep.25702
38. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gómez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Hepatology.* 2017;65(3):1134–1144. doi:10.1002/hep.29009
39. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025