



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**“FACTORES METABÓLICOS RELACIONADOS A RIESGO DE PRESENTAR FIBROSIS
HEPÁTICA SIGNIFICATIVA DE ACUERDO CON EL NAFLD SCORE”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**MIGUEL FUSTER MENDOZA
RESIDENTE MEDICINA INTERNA**

**NOMBRE DE LOS ASESORES DE TESIS
Dr. ALFREDO SERVÍN CAAMAÑO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Dra. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA
MAESTRIA EN CIENCIAS
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA:
Dr. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

Ciudad Universitaria, Cd. México 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Índice

Contenido

Abreviaturas.....	2
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	3
1.- Planteamiento del problema:	3
2.- Objetivos.....	3
3.- Hipótesis	3
4.- Metodología.....	3
5.- Análisis de Resultados.....	4
6.- Palabras Clave.....	4
Marco Teórico:.....	5
II.- Planteamiento del problema:	14
III Justificación:.....	14
IV Hipótesis	14
V.- Objetivos.....	14
VI.- Metodología	14
Tipo y diseño del estudio	14
Población y tamaño de la muestra.....	15
Criterios de inclusión y exclusión	15
Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	15
VII.- Procedimiento	16
VIII.- Cronograma de actividades	16
IX.- Análisis de resultados.....	16
X Aspectos éticos	17
XI Relevancia y Expectativas.....	17
XII Recursos disponibles.....	17
Resultados.....	17
Discusión:.....	19
Bibliografías.....	22





Abreviaturas

- EHGNA:** Enfermedad hepática grasa no asociada con alcohol
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica
NAFLD score: Índice de Enfermedad hepática grasa no asociada con alcohol
HCC: Carcinoma hepatocelular
DM: Diabetes Mellitus
IMC: Índice de Masa corporal
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
DHL: Lipoproteína de alta densidad
LDL: Lipoproteína de baja densidad
TG: Triglicéridos
CT: Colesterol total
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
FA: Fosfatasa Alcalina
Hba1c: Hemoglobina glucosilada
FNTa: Factor de necrosis tumoral alfa
HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar resistencia Insulina
PPAR: Receptor activado proliferador de peroxisomas
IL-6: Interleucina 6
PIK-3: Fosfatidil inositol 3-quinasa
MAPK: proteína – quinasa activada por mitógenos

RESUMEN ESTRUCTURADO

1.- Planteamiento del problema:

Durante el siglo pasado, las modificaciones en el estilo de vida han cambiado radicalmente las prioridades de salud en la mayoría de las áreas del mundo. La nueva epidemia en la enfermedad hepática crónica está relacionada con la carga de esteatosis hepática, paralela al aumento mundial de la obesidad. La prevalencia global de Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se estima actualmente en 24%, y su fenotipo histológico la Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es considerada la segunda indicación más común para trasplante de hígado en Estados Unidos. Además, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular son las causas de morbilidad más comunes asociadas a EHGNA. Por lo tanto, es fundamental identificar a los pacientes con mayor riesgo de NASH y fibrosis avanzada para optimizar su manejo. La biopsia de hígado es necesaria para identificar a los pacientes con NASH y fibrosis temprana. Sin embargo, dada su naturaleza invasiva, alto costo y variabilidad inter e intra observador la hacen menos adecuada para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad en la práctica clínica, y no es adecuada para la detección a nivel de población.

Durante la última década, se han desarrollado y validado varios biomarcadores no invasivos para descartar pacientes con NASH o fibrosis avanzada dentro de los cuales el NAFLD score posee una exactitud de hasta 90% en predecir fibrosis hepática avanzada o Descartarla. La resistencia a la insulina se ha caracterizado como el factor fisiopatológico crucial en la EHGNA, sin embargo, además de esta, los lípidos, la función mitocondrial, la inmunidad innata, la microbiota intestinal, los determinantes genéticos, los factores nutricionales y el estilo de vida están involucrados en el proceso de la enfermedad. El presente estudio pretende conocer los factores metabólicos relacionados a mayor riesgo de presentar Fibrosis hepática significativa o mayor (F2-F4) de acuerdo con el NAFLD score.

2.- Objetivos

1. Identificar factores de riesgo clínicos, bioquímicos y metabólicos para presentar fibrosis hepática significativa o mayor (F2-F4) mediante un biomarcador no Invasivo validado en pacientes con EHGNA (NAFLD score) en el servicio de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital General de México.

3.- Hipótesis

Los pacientes con EHGNA que presentan obesidad o diabetes tienen mayor riesgo de presentar fibrosis significativa o mayor (F2-F4) en comparación con pacientes con EHGNA que no presentan estos factores metabólicos.

4.- Metodología

Estudio observacional transversal descriptivo y analítico (revisión de expedientes clínicos). En el período de Julio 2018 a noviembre 2018, se analizaron expedientes pertenecientes al servicio de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con EHGNA y que tuvieran perfil hepático completo, química sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada.

Se excluyeron pacientes con consumo riesgoso de alcohol, definido como: varones que consumían más de 30 gramos de alcohol por día y mujeres con consumo mayor a 20 gramos de alcohol por día. Se excluyeron los pacientes con enfermedad coexistente de hígado como hepatitis viral crónica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α 1-antitripsina, obstrucción biliar y enfermedad hepática inducida por fármacos.



5.- Análisis de Resultados

Se realizará estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se realizará análisis multivariado con regresión logística con variable de salida dicotómicas (la presencia o no de fibrosis significativa) y la presencia de factores de riesgo descrito

6.- Palabras Clave

Obesidad, hígado Graso no alcohólico, Esteatohepatitis, Resistencia a la Insulina, Diabetes, Insuficiencia Hepática, Fibrosis Hepática



Marco Teórico:

La obesidad es uno de los problemas más importantes a nivel mundial, Actualmente el 39 % de la población mundial es obesa o tiene sobrepeso, esta prevalencia traduce un costo global en salud equivalente al 2.8% del producto interno bruto mundial o aproximadamente a la cantidad de 2 trillones de dólares, por lo que implementar una estrategia para frenar esta pandemia es prioritario.

En el 2014 la OMS estimaba que más de 2.1 billones de adultos eran obesos o tenían sobrepeso, de los cuales 1.5 billones de personas presentan sobrepeso y 650 millones tenían algún grado de obesidad.

La prevalencia de edad estandarizada de obesidad estimada en el 2014 fue de 10.8% en adultos hombres y 14.9% para mujeres adultas, lo cual asocia al sexo femenino como un factor de riesgo importante de obesidad, mientras que el sobrepeso es más prevalente en el sexo masculino. El porcentaje de adultos con un IMC mayor de 25kg/m² se incrementó de 1980 al año 2013 del 28.8 al 36.9% en hombres y del 29.8% al 38% en mujeres. Para el 2030 se estima que el 57.8% de la población mundial (3.3 billones de personas) tendrá un IMC de 25 kg/m² o más. [1]

La obesidad es el resultado de la interacción de factores genéticos, ambientales, y psicosociales asociados a un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, generando un exceso de energía el cual es almacenado como grasa principalmente en el tejido adiposo blanco, el cual es el más abundante en adipocitos y se consideró durante mucho tiempo como un lugar de almacenamiento de energía, sin embargo en los últimos estudios se sabe que dichos adipocitos funcionan como un tejido endocrino el cual secreta diversas sustancias como adipocinas cuyas diversas funciones mantienen al organismo en un constante ambiente inflamatorio. [2]

Es importante reconocer que la obesidad per se incrementa y exacerba diversas patologías y además se asocia a un incremento en el riesgo cardiovascular, diabetes mellitus y enfermedad hepática no alcohólica la cual se caracteriza por una acumulación progresiva de lípidos en forma de triglicéridos en los hepatocitos, no asociado a consumo de alcohol y que abarca un espectro amplio de manifestaciones, desde simple esteatosis hepática hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Durante el pasado siglo, los dramáticos cambios en los estilos de vida han modificado radicalmente las prioridades de salud en la mayor parte del mundo. La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) previamente considerado una entidad benigna se he vuelto la enfermedad hepática crónica más común a nivel mundial, siendo paralela con el incremento de la obesidad; reconociéndola actualmente como la principal causa de cirrosis a nivel mundial, y puede progresar en ciertos casos a insuficiencia hepática o hepatocarcinoma.

La EHGNA es altamente prevalente en todos los continentes, pero las tasas más altas han sido registradas en Sudamérica con un 31% y el oriente medio hasta un 32%, seguidos por Asia con un 27%, estados Unidos 24% y Europa 23%, siendo menos prevalente en África con reportes del 14%.

La prevalencia de EHGNA se incrementa constantemente ya que en el 2005 se estimaba en un 15% y en el 2010 fue del 25%, similarmente la incidencia de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) por sus siglas en ingles. [3]



Durante el mismo periodo se ha multiplicado, de un 33% hasta el 59.1%, considerándose ahora la esteatohepatitis la segunda causa de trasplante hepático después de la infección por virus de hepatitis C. Imagenológicamente se ha reportado una prevalencia de 20-50 % en estudios ultrasonográficos o tomografía computarizada.

La prevalencia de EHGNA puede variar entre poblaciones, debido a diversos factores ambientales, genéticos, acceso a los sistemas de salud, enfermedades crónico-degenerativas. Un estudio de la encuesta nacional de salud y nutrición en estados unidos reporto que el síndrome metabólico fue la principal patología que condujo al desarrollo de hígado graso no alcohólico en población mexicana-estadounidense, así como pacientes de raza negra no hispanos, mas no fue así para pacientes americanos de raza blanca lo cual sugiere que la asociación del síndrome metabólico con EHGNA se ve influenciada por la diversidad de la etnia. No es de sorprenderse que el 40-80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentó EHGNA, y del 30-90% de pacientes obesos presento la afección hepática. [4]

En contraste, otro estudio de la clínica de investigación de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) comparó pacientes latinos con EHNA, contra pacientes no latinos con EHNA, observando que la población latina descrita con EHNA fue más joven, realizaba menor actividad física sin embargo presentaba mayor ingesta de carbohidratos que los pacientes no Latinos, y se observó que el efecto de la resistencia a la insulina representada por el modelo homeostático para evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) no fue factor de riesgo para desarrollo de EHNA en pacientes latinos , más no así en población blanca americana no latina, presentando una razón de momios de 1.06 con Intervalos de confianza del 95% confirmando que los factores asociados con la EHGNA pueden ser influenciados por las características étnicas de cada paciente.[5]

Por lo tanto, sexo, edad y etnia, cada uno han sido identificados como factores de riesgo para EHGNA. Numerosos estudios han demostrado que esta patología es más común en hombres. En mujeres la incidencia en enfermedad hepática grasa no asociada a alcohol incrementa con la edad, se considera esta relación con los cambios hormonales asociados a la postmenopausia.

Ya que los estudios imagenológicos solo pueden detectar grasa en el hígado, y no la presencia de necrosis o fibrosis la prevalencia de EHNA y la asociación con fibrosis en la población no está del todo clara. Estudios histopatológicos sugieren que 6-55% de los pacientes con EHGNA presentan EHNA, con forme la enfermedad avanza a fibrosis y cirrosis, también incrementa la mortalidad. La incidencia anual de hepatocarcinoma en pacientes con EHNA ronda en un 2%.

Por todo lo antes mencionado es de suma importancia encontrar estrategias para su pronto diagnóstico y tratamiento y evitar la progresión hacia estadios más crónicos.

Fisiopatológicamente el desarrollo de EHGNA se basaba en la teoría del doble "golpe", en el cual el primer golpe traducía la acumulación de triglicéridos en hepatocitos, produciendo esteatosis, mientras que el segundo golpe es atribuido a la producción de radicales libres y mediadores inflamatorios que producen afección directa dando lugar a la progresión de EHNA. Sin embargo, al día de hoy se sabe que el desarrollo de la enfermedad es secundario a la afección producida por "múltiples golpes" simultáneos que el tejido adiposo, función mitocondrial, la microbiota intestinal, factores nutricionales y genéticos y la resistencia a la insulina producen en el hígado, generando un proceso constante de inflamación local. [6]

Actualmente se ha considerado a la resistencia a la insulina a nivel hepático como "el factor" crucial para el desarrollo de EHGNA.



Estudios con ratones que carecen específicamente del receptor de insulina en el hígado desarrollaron resistencia a la insulina hepática asociada a hiperglucemia, lo que sugiere que la función hepática es fundamental para controlar la sensibilidad periférica a la insulina. Además, esta resistencia a la insulina conduce a una función hepática alterada. Por lo tanto, se podría proponer que la resistencia a la insulina hepática es el primer paso en el desarrollo de resistencia a la insulina periférica y EHGNA.

Se asocia una fuerte relación entre EHGNA y DM tipo 2, en la que más del 70% de los pacientes con diabetes presentan la enfermedad. Ergo no solo la resistencia a la insulina se asocia con EHGNA sino también la DM2 y su consecuencia EHNA.

Todas las formas de afección hepática grasa no alcohólica se correlacionan con la presencia de resistencia a la insulina tanto a nivel hepático como periférico. En el hígado la resistencia a la insulina es definida como una "deficiente supresión de glucosa mediada por insulina, lo cual resulta en incremento del gluconeogénesis y la disminución de la síntesis de glucógeno a nivel hepático. En pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, la presencia de EHGNA se asocia con gados más severos de hiperinsulinemia, dislipidemia y resistencia a la insulina a nivel hepático, así como en tejido adiposo. [7]

Tanto los ácidos grasos libres y el glicerol contribuyen a la síntesis hepática de triglicéridos, por medio de la vía de ácidos grasos de cadena larga unidos a una coenzima A.

Un 25% de los ácidos grasos libres que ingresan al hígado se obtienen por medio de reservas de adipocitos en el tejido subcutáneo. En general la resistencia a la insulina a nivel de tejido adiposo es la clave que contribuye el exceso en el almacenamiento de triglicéridos a nivel hepático; en pacientes con obesidad y EHGNA los ácidos grasos libres circulando, la dieta alta en grasas y la lipogénesis de novo generan el 59%, 15% y 26% de los triglicéridos a nivel hepatocelular respectivamente. Lambert et al reporto que la lipogénesis de Novo es 3 veces mayor en pacientes con EHGNA. La lipogénesis de novo puede ser estimulada por insulina, glucosa, así como por proteínas de unión a elementos de respuesta a carbohidratos y esterol, ergo los niveles altos de insulina y las dietas altas en grasas y carbohidratos contribuirán a una mayor lipogénesis de novo en pacientes obesos con EHGNA [8]

Tras una ingesta de alimentos, las personas con resistencia a la insulina exhiben una menor síntesis de glucógeno en musculo, duplicando la lipogénesis de novo y la concentración de triglicéridos a nivel hepático sin cambios en los adipocinas circulantes, lo cual indica que la resistencia a la insulina desplaza el almacenamiento de energía postprandial del glucógeno a nivel de musculo hacia el almacenamiento de lípidos en el hígado

Un incremento en la disponibilidad de ácidos grasos produce resistencia a la insulina a nivel hepático. Estudios en ratones han demostrado el papel importante que tienen las lipotoxinas en especial el Diacilglicerol, el cual inhibe la señalización de insulina y estimula el depósito de triglicéridos en el hígado. En biopsias hepáticas se encontraron niveles elevados de Diacilglicerol hepático el cual se asocia directamente a resistencia a la insulina en pacientes con obesidad y se correlaciona negativamente en aquellos pacientes con EHGNA y Obesidad.

Los lípidos a nivel hepático también sufren oxidación, principalmente a nivel mitocondrial. Los ácidos grasos entran en dicha estructura vía carnitina- palmitotransferasa que activa el receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR) el cual estimula la B oxidación de los ácidos grasos, y a su vez dicha enzima es inhibida por la insulina- malonil coenzima A, así como por una coenzima de ácidos grasos. Por lo que una reducción de la función mitocondrial a nivel de musculo se correlaciona positivamente con el contenido grasa en el hígado.

Sin embargo estudios en biopsias hepáticas en el 2015 demostraron que la función mitocondrial no está uniformemente afectada en la obesidad y en la EHGNA, sin embargo no es así en pacientes con fibrosis hepática en los que se demostró una menor producción de ATP a nivel hepático, el cual fue dependiente al grado de fibrosis, sugiriendo que la mitocondria en el hígado se adapta al aumento de la concentración de lípidos a nivel hepático incrementando su capacidad de oxidación, sin embargo dicha función se pierde conforme se incrementa la resistencia a la insulina y progresa el grado de fibrosis.

Adicionalmente a lo descrito se ha estudiado los efectos de ciertas adipocinas inflamatorias provenientes de los macrófagos del tejido subcutáneo, como la interleucina 6 (IL -6), la cual activa factor nuclear Kappa B, inhibiendo la señalización de insulina y a cambio incrementa la gluconeogénesis, así como la lipólisis en el tejido adiposo blanco, con lo cual incrementa el envío de ácidos grasos y glicerol al hígado perpetuando el daño. Similarmente los pacientes obesos con resistencia a la insulina muestran un mayor aumento en la interleucina-6 del tejido adiposo que los individuos delgados.

Disfunción del tejido adiposo

Como se comentó previamente, el tejido adiposo tiene una función endocrina y secreta adipocinas como la leptina y adiponectina. La hipertrofia del adipocito relacionada a la obesidad y/o a la resistencia a la insulina produce un desequilibrio de dichas adipocinas que afectan al mismo tejido adiposo y al hígado, el tejido adiposo hipertrófico produce un estado proinflamatorio crónico, del cual la presencia de la interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa son característicos en el sujeto obeso; y disminuyen gradualmente con la pérdida de peso. La activación de macrófagos en el tejido celular subcutáneo de pacientes obesos con EHGNA se correlaciona con la progresión de esteatosis a EHNA y fibrosis.

La leptina es una hormona anorexigénica con acción proinflamatoria que previene la acumulación de lípidos en sitios fuera del tejido adiposo, sin embargo, dicha hormona se incrementa en el paciente con obesidad como consecuencia de la resistencia propia a la leptina, activando posteriormente a las células estrelladas del hígado por vía mTor. Se sugiere que las células de Kupffer son blanco de la leptina y son estimuladas para producir factor de crecimiento transformante B1 activando las células estrelladas. Las dosis bajas de endotoxina derivadas del intestino inducen una respuesta excesiva a la señalización de leptina promoviendo la regulación positiva de CD14 y acelerando la fibrosis en EHNA. [9]

Resistencia a la insulina y EHGNA

La resistencia a la insulina, definida como la incapacidad de la insulina para estimular el transporte de la glucosa a las células diana, juega un papel etiológico importante en el síndrome metabólico y tiene un papel perjudicial en el hígado, ya que promueve el desarrollo de EHGNA. A pesar de la franca asociación entre EHGNA y resistencia a la insulina, estudios del genoma han identificado variantes genéticas asociadas con la severidad de EHGNA la cual no correlacionan directamente con el grado de resistencia insulínica.

La mutación del gen "PNPLA3" conocido como adiponutrina, modifica la progresión de la EHGNA y conduce a la disfunción en la hidrólisis hepática de triglicéridos, pero no se asocia con resistencia a la insulina. Otro ejemplo es la variante GLU-167 Lys una proteína, de la familia transmembrana 6 que modifica el contenido graso a nivel hepático, los portadores de esta variante tienen un 34% más de esteatosis hepática que los que carecen de esta variante, con una sensibilidad a la insulina preservada. [10]

La insulina es una prohormona pleiotrópica que regula diversas funciones celulares entre las cuales se encuentra la estimulación al transporte de glucosa, factores de crecimiento celular, balance de energía y la regulación de la expresión genética. Se sabe que la insulina actúa en las células al unirse a su receptor específico desencadenando una activación intracelular de eventos que llevan a la autofosforilación del

receptor y a múltiples miembros de la familia del sustrato receptor de insulina principalmente las isoformas 1 y 2 (IRS 1 , IRS-2) las cuales son los principales mediadores de la señalización de insulina en el hígado controlando la sensibilidad a la insulina. El receptor modula dos vías de señalización: fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK-3) - vía proteína quinasa B (PKB/AKT), promueve las acciones metabólicas de la insulina y la proteína – quinasa activada por mitógenos (MAPK), que regula la expresión de genes implicados en el crecimiento y la diferenciación celular.[11]

Por lo tanto, la alteración en estas vías de señalización por diversos factores podría llevar a la resistencia a la insulina, entre estos, los ácidos grasos libres son reconocidos como un factor de riesgo importante que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina en varios órganos, en particular la resistencia hepática a la insulina se correlaciona con mayor contenido de grasa en el hígado, este último procede principalmente de ácidos grasos libres en plasma procedentes del tejido graso blanco resultado del aumento de lipólisis lo que conduce a altos niveles de ácidos grasos circulantes.

Un incremento en la disponibilidad de ácidos grasos produce resistencia a la insulina a nivel hepático. En biopsias hepáticas se encontraron niveles elevados de Diacilglicerol hepático el cual se asocia directamente a resistencia a la insulina en pacientes con obesidad y se correlaciona negativamente en aquellos pacientes con EHGNA y Obesidad. Más aún en pacientes obesos no diabéticos con EHGNA la presencia de diacilglicerol en el hígado es el mejor predictor de resistencia a la insulina cuando se mide con el índice HOMA, sin embargo, sea que la resistencia a la insulina promueva la acumulación hepática de lípidos o que la EHGNA promueva resistencia a la insulina sigue siendo tema de debate.

Influencia de la Microbiota:

En los últimos años se ha reconocido el papel que tiene la microbiota intestinal en la patogénesis y progresión de la EHGNA por medio del llamado eje intestino-hepático. El microbioma del paciente obeso ha demostrado una mayor capacidad para guardar energía de la dieta. En modelos de roedores la colonización con microbioma de animales obesos resulto en un incremento en el total de la grasa corporal.

La microbiota intestinal produce enzimas que catalizan la conversión de la colina proveniente de la dieta en componentes tóxicos, principalmente metilaminas las cuales son captadas por el hígado y son transformadas a N-óxido de trimetilamino el cual induce inflamación y lesión hepática. Como se mostró en un reciente estudio la disbiosis del microbioma puede promover EHGNA tanto por la reducción de los niveles de colina o incrementando los niveles de metilaminas.[12]

Factores Dietéticos

Los factores dietéticos, en términos de cantidad e ingesta calórica pero también de nutrientes específicos, contribuyen al desarrollo de EHGNA y EHGNA. Un estudio de 18 individuos sanos que doblaron la ingesta calórica regular a base de comida rápida, resulto en elevación marcada de ALT y esteatosis en menos de 4 semanas. La fructuosa es un factor dietario lipogénico pro inflamatorio que resulta en el estrés oxidativo y regulación positiva de Factor de necrosis Tumoral alfa (TNF- α). es aclarado en el hígado en un 90 % por quinazas específicas, independiente de la acción de insulina a fructuosa 1 fosfato. Este metabolito es convertido en fosfato de triosa el cual entra en la vía de glucólisis generando substratos para la lipogénesis de novo. [13]

Los Modelos en ratones con EHGNA inducida por fructuosa se asocian a sobreproducción bacteriana e incremento de la permeabilidad intestinal.



LA fructuosa puede inducir deficiencia de cobre en ratones y subsecuente desarrollar EHGNA. La ingesta diaria de fructuosa es asociada con incremento en fibrosis hepática y se ha sugerido que puede ser secundario a derivados industriales de fructuosa en lugar de los obtenidos por frutas. Inversamente el café ha demostrado ser factor protector en pacientes con EHGNA cuya acción se debe a presencia de antioxidantes y a la cafeína per se.[14]

Diagnostico

La mayoría de los pacientes con EHGNA son asintomáticos, o refieren sintomatología no específica como fatiga, alteraciones del sueño, o dolor en cuadrante superior derecho.

La hepatomegalia es el signo más comúnmente encontrado, y en los estadios más avanzados se encuentran signos de hipertensión portal. Alteraciones asociadas a hiperandrogenismo como el síndrome de ovarios poliquísticos se deben buscar en pacientes diagnosticadas con EHGNA.

Los síndromes de apnea obstructiva del sueño, y psoriasis se pueden asociar con la enfermedad.

La deficiencia parcial de apolipoproteína B y la lipasa ácida lisosomal son causas raras familiares de EHGNA y se deben sospechar en ausencia clara de asociaciones con componente de síndrome metabólico.

El diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica está apoyado mediante la evidencia de esteatosis hepática por estudios de imagen o biopsia junto con la exclusión del consumo de alcohol menor a 30 gr de etanol en hombres y 20 gr de etanol al día en mujeres.

Al no existir un marcador específico disponible, el diagnóstico de EHGNA requiere la exclusión de cualquier causa de daño hepático, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, así como otras causas de esteatosis como medicamentos, consumo elevado de alcohol, hepatitis viral (Especialmente hepatitis C), enfermedad de Wilson entre otras. Otro criterio importante es que la EHGNA está altamente asociada a síndrome metabólico y resistencia a insulina en hígado, músculo y tejido adiposo. La EHGNA debe sospecharse en todos los individuos con uno o más componentes del síndrome metabólico, definido por la presencia de 3 de las siguientes características clínicas y bioquímicas: perímetro abdominal en Hombres mayor a 110cm y en Mujeres mayor 88cms, Triglicéridos: mayor a 150 mg/dl, HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg o glucosa sérica en ayuno mayor de 100mg/dl. [15]

Dentro de los parámetros de sangre, la pruebas de función hepática pueden mostrar elevaciones moderadas de los niveles de ALT, sin embargo hasta el 80% de las personas con EHGNA puede tener estudios normales, aunque la proporción de AST: ALT es menor a 1, en contraste con la enfermedad hepática inducida por alcohol en la cual la proporción de AST:ALT es 2:1. Una cohorte retrospectiva de pacientes con EHGNA diagnosticada por biopsia hepática del centro médico de la universidad de Chicago cuyo objetivo fue determinar el valor de ALT que predijera con mayor precisión la presencia de EHGNA y fibrosis avanzada demostró que no hay un nivel óptimo de ALT para predecir dichas patologías ya que influyeron diversos factores de riesgo metabólicos que no se evaluaron en la selección de pacientes para biopsia de hígado. Aunque el grado de elevación se ha correlacionado con una mayor probabilidad de fibrosis hepática, estos valores no son fiables y no deben ser considerados como una herramienta independiente de tamizaje en pacientes clínicamente indicados. [16]

Niveles elevados de gamma glutamil transferasa (GGT) también se han encontrado en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, y se ha informado que se asocia con un incremento en mortalidad. Aunque el aumento de GGT se asocia con fibrosis avanzada en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, el diagnóstico no se puede realizar utilizando tan solo este parámetro. Recientemente, se describieron cuatro fracciones de GGT en humanos (grande- "b", mediana- "m", pequeña- "s", libre- "f") por lo que un estudio de casos y controles buscó determinar que fracción de GGT se asocia mayormente con la presencia de EHGNA, enrolando 90 pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de EHGNA y 70 sujetos sanos,

encontrando una elevación sérica de los niveles de GGT total, así como de todas sus fracciones. La fracción “b” mostró la precisión diagnóstica más alta para el diagnóstico de EHGNA con una sensibilidad de 74% y especificidad de 81% para un valor de cohorte de 2.6U/L. [17]

Otro marcador relacionado con la enfermedad es la ferritina, que puede estar incrementada hasta en un 60% en los pacientes ya que la sobrecarga de hierro no es común en pacientes con EHGNA, y se cataloga como un marcador de inflamación subclínica, sin embargo, los niveles altos de ferritina si se asocian a estados de enfermedad más avanzada. [18]

Una vez que se sospecha clínicamente EHGNA, la infiltración grasa del hígado se puede confirmar imagenológicamente. El ultrasonido se usa ampliamente como estudio de primera línea para la esteatosis hepática ya que proporciona una evaluación cualitativa de la infiltración grasa del hígado. El ultrasonido es muy efectivo en el diagnóstico de esteatosis hepática, cuando más del 33% de los hepatocitos son esteatósicos, y aunque es fácil de realizar y económicamente accesible, es operador dependiente y sujeto a dependencia y variabilidad interobservador, sin embargo, no proporciona información sobre la presencia de fibrosis. La tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear pueden identificar esteatosis hepática con una precisión adecuada pero no son estudios que se utilicen de rutina o como primera instancia.[19]

Entre los biomarcadores no invasivos utilizados en el diagnóstico de EHGNA, los basados en imágenes se están convirtiendo en los candidatos principales en el desarrollo clínico, los más prometedores y ampliamente utilizados son aquellos que realizan elastografía transitoria, es decir, la medición de la rigidez del hígado equiparada al grado de fibrosis.

Se han evaluado cuatro dispositivos que realizan elastografía hepática en estudios de cohorte de pacientes con EHGNA los cuales son la elastografía transitoria controlada por vibración (ETCV), elastografía de onda de corte (EOC), imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica y elastografía de resonancia magnética (ERM), cada modalidad varía en términos de evidencia en contexto del EHGNA. De las modalidades elastográficas disponibles, la ETCV es la más estudiada, la más accesible en cuanto a costos de estudio, con pocas limitaciones y confusores como son el grado de obesidad, mayor grado de inflamación o esteatosis hepática, o congestión por otras causas, sin embargo, es la que presenta el mayor número de estudios para su validación y estandarización. [20]

Mediante un transductor de mano, se introduce una onda de corte mecánica (un “disparo”) en el hígado a través de la pared torácica desde el interior del espacio intercostal. La propagación de la onda luego es evaluada por un receptor en el transductor o “sonda” a una distancia fija, la velocidad de la onda de corte se convierte luego en unidades de rigidez hepática representadas en kilopascal (kPa). En estudios realizados por Cassinoto et al. proporcionaron unidades de corte para medir la rigidez hepática y proporcionar una sensibilidad y especificidad del 90%, que son 8.2 kPa y 12.5 kPa, respectivamente para estadios F3-F4 de fibrosis.[21]

La elastografía por resonancia magnética es la más precisa; la elastografía basada en ultrasonido es prometedora, pero carece de criterios definidos de calidad del examen. Se necesitan investigaciones futuras para establecer la secuencia óptima de modalidades para el uso en la clínica y la definición de cambios clínicamente significativos en la rigidez del hígado.

Por lo tanto, el diagnóstico de EHGNA se deriva del conjunto de los factores de riesgo asociado a cambios bioquímicos y exámenes de imagen, pero el reto diagnóstico es diferenciar entre EHGNA y EHNA, porque los pacientes con esta última enfermedad tienen un riesgo mayor de progresión hacia la fibrosis.

El diagnóstico de EHNA requiere evaluación histopatológica por medio de toma de biopsia, observando la llamada constelación del esteatosis: balonización de los hepatocitos e inflamación lobular típica en la zona acinar 3, (la unidad de microcirculación por donde la sangre egresa del hígado). La biopsia también evalúa el grado de fibrosis, proporcionando pronóstico y puede influir en el manejo clínico, además de descartar otras posibilidades diagnósticas, como hepatotoxicidad inducida por fármacos, enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmune. [22]

Los criterios de Brunt son los más comúnmente utilizados para hacer el diagnóstico de EHGNA. El grado histológico indica la actividad de la esteatohepatitis mientras que la fase refleja el grado de fibrosis. Esteatosis microvesicular se observa en 10% de las biopsias hepáticas obtenidas de pacientes con EHGNA y se ha demostrado que se correlaciona con una característica histológica más avanzada de EHGNA (mayor grado de esteatosis y fibrosis); por lo tanto la biopsia hepática es fuertemente confiable para evaluar la severidad de la EHGNA, seleccionar pacientes candidatos a tratamiento farmacológico, monitorear la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento y desarrollar nuevos fármacos, sin embargo la biopsia es un procedimiento invasivo con un riesgo de complicaciones mínimas como hemorragia. [23]

A pesar de que pueda ser aceptado el realizar múltiples biopsias en los ensayos clínicos, no es seguro que sea aceptada globalmente en el mundo real. También se sabe que una muestra tomada por biopsia representa solo el 1/50000 del volumen del hígado, por lo tanto, puede subestimarse la severidad de la patología; estudios han demostrado consistentemente variabilidad interobservador en la evaluación de EHNA, es por eso que se debe buscar con urgencia un modelo para la evaluación de pacientes con EHGNA.

Por lo tanto, como la biopsia de hígado es imperfecta, incluso un biomarcador perfecto parecería imperfecto sobre la base de la discordancia entre los dos. Una posible solución es comparar sus correlaciones con los resultados clínicos, como el Hepatocarcinoma, las complicaciones cirróticas y la muerte relacionada insuficiencia hepática; después de todo, identificar a los pacientes que desarrollarán estas complicaciones es la razón principal para las evaluaciones hepáticas. [24]

Es por eso que actualmente las pruebas no invasivas son de gran beneficio para identificar EHGNA en una etapa temprana con o sin fibrosis temprana, modalidades de diagnóstico en la actualidad incluyen pruebas radiográficas o indicadores que combinan información clínica y de laboratorio
El diagnóstico de EHGNA se base en la detección de esteatosis en el hígado (esteatosis en más de 5%, de los hepatocitos por histología o contenido intra hepático de triglicéridos mayor al 5.5%, por lo que realizar el diagnóstico es el primer paso en la evaluación de la severidad de la enfermedad.

A pesar de que algunos biomarcadores pueden cuantificar la esteatosis hepática con exactitud variable, la cantidad absoluta de esteatosis puede desaparecer conforme la enfermedad grasa hepática no alcohólica progresa a cirrosis, y este concepto de "burn out" EHNA es la principal etiología subyacente de muchas causas de cirrosis criptogénica.

Existen modelos para predecir EHGNA/ EHNA con un área bajo la curva de 0.76-0.80 y algunos con valores predictivos negativos de 80-93% para la exclusión de EHNA. Dentro de los índices y scores predictivos de esteatosis hepática se encuentra el índice de hígado graso (FLI) por sus siglas en inglés, el cual comprende el IMC, circunferencia abdominal, niveles séricos de triglicéridos, GGT, y tiene una exactitud moderada en diagnóstico de hígado graso determinando con ultrasonido presentando un área bajo la curva 0.84). El FLI se asocia de forma independiente con mortalidad relacionada con el hígado. También se asocia mortalidad por todas las causas, así como mortalidad cardiovascular y cáncer, pero estas asociaciones parecen estar estrechamente interconectadas con el riesgo que conlleva el estado de resistencia a la insulina correlacionado.[25]

Otro índice conocido es el índice de esteatosis hepática (HSI) que es derivado y validado de una cohorte de más de 10 000 individuos que se sometieron a chequeos médicos. Dicho índice incluye 5 componentes (el índice AST/ALT, el IMC, presencia de diabetes, y el género) teniendo una exactitud diagnóstica moderada determinada por ultrasonido con un área bajo la curva del operador o (curva ROC) de 0.81, la limitación de los índices comentados tanto FLI, HSI es el uso subóptimo de referencias estándar, como diagnóstico de hígado graso por ultrasonido el cual puede ser operador dependiente y poco sensible para esteatosis leve. [24]

La EHNA se asocia a un progreso más rápido de fibrosis que la EHGNA, los pacientes con EHNA son más susceptibles a desarrollar cirrosis, morir por causas cardiovasculares y hepáticas. Dentro de los biomarcadores individuales predictivos y pronósticos de EHNA esta la citokeratina 18, la cual aparece posterior a la apoptosis de los hepatocitos; presentando una sensibilidad del 66% y especificidad de 82%, sugiriendo que no es suficiente precisa para el uso clínico. Es importante mencionar el estado inflamatorio crónico de los pacientes con EHGNA, y por tanto muchas citosinas inflamatorias están elevadas a nivel sérico en dicha patología, incluyendo proteína C, factor necrosis tumoral, IL-6, IL-8, IL-1, y han tenido una correlación con el diagnóstico, sin embargo, dichos biomarcadores no son específicos de la enfermedad. [26]

Puesto que el estadio de la fibrosis hepática es un determinante mayor de la mortalidad hepática y mortalidad por cualquier causa, la evaluación no invasiva del grado de fibrosis es crucial en el manejo de los pacientes con EHGNA. diversos algoritmos no invasivos basados en parámetros clínicos y bioquímicos se han desarrollado para detectar individuos con EHGNA y fibrosis avanzada, sin embargo, muchos inconvenientes incluyen una menor precisión a la hora de detección de fibrosis en estadios tempranos y también altos resultados de pacientes con fibrosis indeterminada. Algunos ejemplos de índices de fibrosis predictivos de Enfermedad hepática grasa no alcohólica comprenden el NAFLD score, diseñado por Paul Angulo y cols, el índice AST/plaquetas, el score de BARD, el índice FIB-4, los cuales tienen un alto valor predictivo negativo pero bajos índices de valor predictivo positivo, sugiriendo que dichos algoritmos son usados para excluir pacientes con fibrosis hepática avanzada y por lo tanto evitar biopsias innecesarias.[27], .

De los índices comentados, el NAFLD score fue especialmente derivado y validado en pacientes cuya biopsia hepática reporto EHGNA.[28]Un total de 733 pacientes con biopsia hepática positiva para EHGNA fueron divididos en 2 grupos de los cuales 253 pacientes fueron utilizados para hacer la validación del índice de fibrosis hepática, utilizando para el algoritmo factores como la edad, diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, índice de masa corporal (IMC) , cuenta plaquetaria, albumina y la relación entre la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Un total de 733 pacientes fueron divididos en 2 grupos de los cuales 253 pacientes fueron utilizados para hacer la validación del índice de fibrosis hepática demostrando un área bajo la curva de 0.88. Para un puntaje del límite inferior menor a -1.455 es posible excluir fibrosis avanzada con alta exactitud con un valor predictivo negativo de 93%, al aplicar el corte con resultado mayor 0.676 la presencia de fibrosis avanzada puede ser diagnosticada con una exactitud elevada observando valor predictivo positivo de 90%, por lo tanto, al aplicar este modelo, se pudo evitar realizar biopsia de hígado en 549 de los 733 pacientes representando el 75% con una predicción acertada del 90%. [29].

Un estudio japonés también validó el NAFLD score y encontró valores de sensibilidad del 100%, con especificidad del 83%, valor predictivo positivo del 63%, y valor predictivo negativo hasta del 100%, [30]. Es por eso que al día de hoy se busca aplicar alguno de los índices predictivos de EHGNA y EHNA para evitar estudios invasivos que pongan en riesgo al paciente.

II.- Planteamiento del problema:

Durante el siglo pasado, las modificaciones en el estilo de vida han cambiado radicalmente las prioridades de salud en la mayoría de las áreas del mundo. La nueva epidemia en la enfermedad hepática crónica está relacionada con la carga de esteatosis hepática, paralela al aumento mundial de la obesidad. La prevalencia global de EHGNA se estima actualmente en 24%, y su fenotipo histológico EHNA es considerada la segunda indicación más común para trasplante de hígado en Estados Unidos. Además, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular son las causas de morbilidad más comunes asociadas a EHGNA. Por lo tanto, es fundamental identificar a los pacientes con mayor riesgo de EHNA y fibrosis avanzada para optimizar su manejo. La biopsia de hígado es necesaria para identificar a los pacientes con EHNA y fibrosis temprana. Sin embargo, dada su naturaleza invasiva, alto costo y variabilidad inter e intra observador la hacen menos adecuada para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad en la práctica clínica, y no es adecuada para la detección a nivel de población. Durante la última década, se han desarrollado y validado varios biomarcadores no invasivos para descartar pacientes con EHNA o fibrosis avanzada dentro de los cuales el NAFLD score posee una exactitud de hasta 90% en predecir fibrosis hepática avanzada o descartarla. La resistencia a la insulina se ha caracterizado como el factor fisiopatológico crucial en la EHGNA, sin embargo, además de esta, los lípidos, la función mitocondrial, la inmunidad innata, la microbiota intestinal, los determinantes genéticos, los factores nutricionales y el estilo de vida están involucrados en el proceso de la enfermedad. El presente estudio pretende asociar los factores metabólicos relacionados a presentar fibrosis hepática significativa o mayor de acuerdo con el NAFLD score.

III Justificación:

Se pretende aplicar el NAFLD score a un grupo de pacientes con diversas comorbilidades para asociar cual es la que tiene mayor impacto para desarrollar fibrosis hepática grave. Así mismo al determinar el grado de fibrosis en el hígado por medio de índices predictivos, se puede excluir a los pacientes de bajo riesgo, y no someterlos a procedimientos diagnósticos invasivos como biopsia hepática.

IV Hipótesis

Los pacientes con EHGNA que presentan obesidad o diabetes tienen mayor riesgo de presentar fibrosis significativa o mayor (F2-F4) en comparación con pacientes con EHGNA que no presentan estos factores metabólicos.

V.- Objetivos

1. Identificar factores de riesgo clínicos, bioquímicos y metabólicos para presentar fibrosis hepática significativa o mayor (F2-F4) mediante un biomarcador no Invasivo validado en pacientes con EHGNA (NAFLD score) en el servicio de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital General de México

VI.- Metodología

Tipo y diseño del estudio. Estudio observacional transversal descriptivo y analítico

Población y tamaño de la muestra

En el período de Julio 2018 a noviembre 2018, se analizaron expedientes de todos los pacientes identificados con diagnóstico de EHNA referidos a los servicios de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con EHNA y que tuvieran perfil hepático completo, química sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada.

Se excluyeron pacientes con consumo riesgoso de alcohol, definido como: varones que consumían más de 30 gramos de alcohol por día y mujeres con consumo mayor a 20 gramos de alcohol por día. Se excluyeron los pacientes con enfermedad coexistente de hígado como hepatitis viral crónica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α -1-antitripsina, obstrucción biliar y enfermedad hepática inducida por fármacos.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE	TIPO	UNIDAD	DEFINICION
Edad	Cuantitativa continua	Años	Edad cumplida en años al momento del estudio
Género	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Características de los seres humanos que lo definen como hombre o mujer
IMC	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Índice de masa corporal: Kg/m ²
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Cantidad de masa que contiene el cuerpo de una persona
AST	Cuantitativa Continua	U/L	Concentración sérica de AST en sangre
ALT	Cuantitativa Continua	U/L	Concentración sérica de ALT en sangre
Plaquetas	Cuantitativa Continua	10 ³ /mcl	Número total de plaquetas en unidad de volumen
Albumina	Cuantitativa Continua	gr/dl	Concentración sérica de albúmina
Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal	Si No	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica como resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina
Prediabetes	Cualitativa nominal	Si No	Enfermedad Metabólica caracterizada por hiperglucemia sin alcanzar valores diagnósticos de DM
Hemoglobina A1c	Cuantitativa Continua	mg/dl	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas
Glucosa ayunas	Cuantitativa Continua	mg/dl	Concentración de glucosa libre en sangre e ayuno
Trigliceridos	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de Triglicéridos
Colesterol Total	Cuantitativa Continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol

HDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol de alta densidad
Categorías de obesidad según la OMS	Categorías de obesidad según la OMS	Sobrepeso Grado I Grado II Grado III	IMC 25-30 (kg/m ²) IMC 30-35 (Kg/m ²) IMC 35-40 (Kg/m ²) IMC > 40 (kg(m ²))

VII.- Procedimiento

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes adultos con EHGNA en los servicios de medicina interna /gastroenterología (clínica de hígado) del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período de julio 2018 a noviembre 2018.

Se recabaron datos clínicos, bioquímicos y demográficos de los pacientes, como: edad, índice de masa corporal, alanino aminotransferasa sérica, aspartato aminotransferasa sérica, albúmina sérica, plaquetas y el antecedente si cuenta con el diagnóstico de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa en ayunas o no corroborado mediante glucosa en ayunas o hemoglobina glucosilada. A todos los pacientes se les calculó el “NAFLD score” un resultado < 1.455 representa ausencia fibrosis, 1.455 – 0.675 valor indeterminado y > 0.675 se considera predictor de la presencia de fibrosis significativa

VIII.- Cronograma de actividades

ETAPA	Diciembre-enero 2019	Enero 2019	Febrero 2019	Febrero-Marzo 2019
Diseño del proyecto y autorización por comité de Investigación y Bioética	+++			
Captura de información		+++		
Análisis			+++	
Resultados y Redacción de Artículo				+++

IX.- Análisis de resultados

Para resumir los datos se empleó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución paramétrica o no paramétrica de cada variable. Para estimar factores de riesgo asociados a presencia o desarrollo de fibrosis significativa o mayor en pacientes con EHGNA, se empleó regresión logística binaria y se realizaron análisis uni y multivariados. Un valor de $P \leq 0.01$ fue considerado significativo.

X Aspectos éticos

- De acuerdo a lo asentado en la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, se consideró como investigación categoría I sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.
- De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado

XI Relevancia y Expectativas

Los resultados ayudarán a determinar los factores metabólicos más asociados al riesgo de esteatohepatitis no asociada a alcohol y su asociación con fibrosis hepática, patología cada vez más frecuente en nuestro medio y una de las principales causas de insuficiencia hepática. se podrá identificar oportunamente que paciente presenta alto riesgo de fibrosis, para ser candidato a procedimiento invasivo como toma de biopsia de hígado y mantener en vigilancia clínica a los pacientes que presenten un riesgo bajo.

El proyecto será presentado como tesis de posgrado para obtener la especialidad de Medicina Interna.

XII Recursos disponibles

- Recurso Humano: Grupo de Investigadores.
- Recursos materiales: expedientes clínicos, formatos de captura de información.
- Recursos Financieros: Aportado por el grupo de investigadores
- Recursos a solicitar: Ninguno

Resultados

Se incluyeron 210 pacientes con diagnóstico de EHGNA 150 (71.5%) fueron mujeres, la media de edad fue de 46 ± 13 años. De acuerdo al NAFLD score, 161 pacientes (76.7%) resultaron clasificados con riesgo de fibrosis, y 49 (23.3%) se clasificaron sin riesgo de fibrosis significativa o mayor (F2-F4). Respecto a las categorías de disglucemia, 72 pacientes (34.3%) se encontraban con glucosa normal, 68 (32.4%) fueron prediabéticos, 70 (33.3%) tenían diagnóstico establecido como diabéticos tipo 2. De acuerdo con las diferentes categorías en cuanto al índice de masa corporal (IMC), solo 6 pacientes (2.9%) tenían un IMC en rango de peso normal, 26 (12.4%) tuvieron sobrepeso, 36 (17.1%) padecían obesidad grado I, 43 (20.5%) obesidad grado II, y 99(47.1%) obesidad grado III. Según la presencia de alguna anomalía en el perfil lipídico, 151 pacientes (71.9%) presentaron colesterol-HDL bajo (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres), 54 (25.7%) presentaron hipercolesterolemia total (colesterol total > 200 mg/dL), y 106 (50.5%) padecían hipertrigliceridemia (TGC > 150 mg/dL). Las características bioquímicas basales de la cohorte se muestran en la Tabla 1.

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est.
Alanino aminotransferasa, UI/L	9.00	186.00	36.5200	27.12448
Aspartato aminotransferasa, UI/L	12.00	255.00	33.2200	24.66126
Triglicéridos, mg/dL	48.00	1368.00	170.0952	109.69074
Colesterol total, mg/dL	90.00	286.00	176.1333	37.55457
Albúmina, mg/dL	2.06	5.14	3.8759	.42409
Plaquetas 10 ³ /mcl	35.00	621.00	239.7190	90.05284
Glucosa en ayuno, mg/dL	49.00	336.00	122.1152	44.86315
Hemoglobina glucosilada, %	3.27	14.46	6.2470	1.52964
Índice de masa corporal, kg/m ²	20.78	66.70	39.4788	9.20422
Colesterol-HDL, mg/dL	19.00	93.00	39.7876	10.92403

Los pacientes con alto riesgo de fibrosis significativa o mayor de acuerdo al NAFLD score tuvieron mayor edad, menores cifras de albúmina sérica, menor también la cuenta plaquetaria, mayores cifras de glucosa en ayuno y de hemoglobina glucosilada, mayor índice de masa corporal, siendo particularmente elevada la proporción de pacientes con obesidad grado III, de pacientes prediabéticos y de diabéticos tipo 2. Ver Tabla 2.

Variable	Pacientes sin riesgo de fibrosis n=49	Pacientes con riesgo de presentar fibrosis significativa o mayor n=161	P
Edad, años	39.5 ± 13.9	47.9 ± 12.7	<0.0001
Sexo femenino, n (%)	31 (63.3)	119 (73.9)	0.15
ALT, UI/L	39 ± 31	35 ± 26	0.42
AST, UI/L	27 ± 12	35 ± 27	0.005
Triglicéridos, mg/dL	187 ± 181	164 ± 75	0.21
Colesterol total, mg/dL	182 ± 39	174 ± 37	0.23
Albúmina, mg/dL	4.1 ± 0.4	3.8 ± 0.4	<0.0001
Plaquetas x 10 ³ /mcl	305 ± 82	219 ± 82	<0.0001
Glucosa, mg/dL	104 ± 40	127 ± 44	0.001
Hb glucosilada, %	5.7 ± 1.3	6.4 ± 1.5	0.004
IMC, Kg/m ²	37.2 ± 7.3	40 ± 9.6	0.02
Colesterol-HDL, mg/dL	40 ± 12	39 ± 10	0.51
Categoría de disglucemia			
Normal, n (%)	37 (75.5)	35 (21.7)	<0.0001
Prediabetes, n (%)	5 (10.2)	63 (39.1)	
Diabetes tipo 2, n (%)	7 (14.3)	63 (39.1)	

Categoría de acuerdo al IMC			
Normal, n (%)	3 (6.1)	3 (1.9)	<0.0001
Sobrepeso, n (%)	5 (10.2)	21 (13.0)	
Obesidad grado I, n (%)	8 (16.3)	28 (17.4)	
Obesidad grado II, n (%)	15 (30.6)	28 (17.4)	
Obesidad grado III, n (%)	18 (36.7)	81 (50.3)	
ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; IMC, índice de masa corporal; NAFLD score, non-alcoholic fatty liver disease score.			

En el análisis de regresión logística multivariado, los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de fibrosis significativa o mayor en pacientes con síndrome metabólico y EHGNA, fueron el grado de obesidad y la presencia de diabetes; también se asoció importantemente la cuenta plaquetaria menor a $220 \times 10^3/\text{mcl}$. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Análisis multivariado* para evaluar factores de riesgo para presentar fibrosis significativa o mayor en pacientes con síndrome metabólico y EHGNA				
Variable	P	RM	IC al 95%	
			Inferior	Superior
Albúmina < 3.5 mg/dL	0.1	0.2	0.02	1.4
Plaquetas < 220,000	<0.0001	12.5	3.3	46.6
Categorías de disglucemia	<0.0001			
Prediabetes	<0.0001	22.2	6.5	76.1
Diabetes tipo 2	<0.0001	23.2	4.9	109.3
Categorías de acuerdo al IMC	0.001			
Sobrepeso	0.2	6.8	0.4	121.0
Obesidad grado I	0.2	5.3	0.5	57.1
Obesidad grado II	0.01	30.4	2.2	426.7
Obesidad grado III	0.001	86.7	6.5	1163.7
Constante	0.06	0.05		
EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; RM, razón de momios * Regresión logística binaria.				

Discusión:

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una enfermedad extremadamente compleja que representa la convergencia de muchas vías, factores de riesgo e influencias externas que no son uniformes en todos los pacientes. Por lo tanto, se reconoce que la EHGNA representa una constelación de varios fenotipos que requiere de un estudio desde muchos ángulos, a su vez también es altamente prevalente, pero solo un subconjunto menor de pacientes progresa a una enfermedad hepática avanzada como fibrosis hepática significativa (F2-F4), o carcinoma hepatocelular

La fisiopatología subyacente de la EHGNA y, en particular la EHNA está fuertemente vinculada a las disglucemias, pero también al alterado metabolismo de los lípidos hepáticos, a la adiposidad visceral y los estados inflamación. Sin embargo, varios otros moduladores importantes de la enfermedad, como el medio ambiente y la dieta, pueden modificar aún más los desencadenantes de las vías inmunes extrahepáticas e intrahepáticas crónicas y los roles patogénicos de la disbiosis intestinal. Una caracterización adicional de tales vías es importante para el desarrollo de nuevos marcadores no invasivos de EHNA y fibrosis, y para tratamientos farmacológicos dirigidos, de los cuales el NAFLD score es un sistema validado no invasivo compuesto de variables clínicas y de laboratorio fácilmente medidas y disponibles para discriminar entre la presencia o ausencia de fibrosis hepática significativa o mayor (F2-F4) en pacientes con EHGNA. [31]

El presente estudio determinó que la presencia de disglucemias es un factor metabólico de riesgo fuertemente asociado a la presencia de fibrosis hepática significativa en pacientes con EHGNA de acuerdo al NAFLD score, presentándose en el 78% de los pacientes, no habiendo diferencia entre ser pre diabético o presentar diabetes mellitus, ya que los pacientes que presentaron fibrosis hepática significativa tuvieron un valor promedio de hemoglobina glicada de 6.4%, lo cual demuestra el papel que tiene la resistencia a la insulina con la asociación a EHGNA y enfermedad hepática avanzada, y es debido a esta relación tan estrecha que la presencia de esteatosis requiere una investigación clínica inmediata de las características del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la Diabetes mellitus tipo 2.

En Japón se estudió también la asociación entre los factores metabólicos y la gravedad histológica de la fibrosis hepática en una gran cohorte que incluyó un total de 1,365 pacientes con diagnóstico histopatológico de EHGNA. En el grupo de diabetes mellitus se encontró una prevalencia de 32.8, 53.7 y 65.8 % para estadios de fibrosis correspondientes a grados 2,3,4 en hombres y 45.2 ,60.9, 64.7 (%) en mujeres respectivamente.

En el grupo de obesidad para cada etapa de fibrosis (F1,2,3,4) la prevalencia fue de 73,80,86 y 80% en hombres y 73,74,76, 74% en mujeres respectivamente. La dislipidemia estuvo presente en el 65,7% de los pacientes; hipertrigliceridemia, 45%; aumento del LDL 37,5%; disminución del HDL en un 19,5% de los pacientes, lo cual traduce los resultados reportados en el presente estudio sobre la asociación de la obesidad y diabetes mellitus en la progresión y grado de fibrosis. [32]

Por otro lado, la presencia de obesidad juega un papel muy importante en el desarrollo de EHGNA, observado en este estudio que el 97 % de los pacientes presenta sobrepeso y obesidad en sus diferentes estadios de los cuales el 77% presento fibrosis significativa o mayor siendo los pacientes con categoría tipo II y III de acuerdo a la OMS los más propensos a presentar fibrosis hepática avanzada, lo cual concuerda con estudios realizados en Francia, donde se demostró la asociación entre el aumento del tejido adiposo y la fibrosis hepática en un estudio que incluyo 404 pacientes con obesidad y EHNA en Paris. Tomando biopsias de hígado y tejido adiposo observaron que hay una correlación positiva histopatológica y elastográfica entre el grado de fibrosis hepática y la rigidez del tejido adiposo blanco, demostrando que el incremento de panículo adiposo es un factor de riesgo mayor para presentar fibrosis hepática avanzada. [33]

La plaquetopenia es actualmente un marcador valioso para enfermedades hepática avanzadas, siendo en conjunto con la relación ALT y AST una herramienta diagnostica pronostica útil en el seguimiento de los pacientes con fibrosis hepática, observando en el presente estudio que una cuenta menor a 220 000 resultado ser uno de los factores de riesgo más importantes en los pacientes con EHGNA para el desarrollo de la misma. Se investigó la asociación entre EHGNA y trombocitopenia en una cohorte china. Después de cinco años de seguimiento, los recuentos de plaquetas se redujeron notablemente de 220.6 ± 42.22 al inicio del estudio a 208.41 ± 40.70 en el grupo EHGNA (P <0.0001) sugiriendo que dichos individuos tienen un riesgo incrementado de plaquetopenia. [34]

En un estudio transversal coreano, se determinó que el aumento del volumen plaquetario medio se asoció significativamente con la prevalencia de EHGNA en 842 pacientes con obesidad. [35]

El uso actual de biomarcadores no invasivos para diagnosticar o descartar fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA es cada vez más empleado en el abordaje y evaluación integral de los pacientes, el NAFLD score es una herramienta que por su fácil reproducibilidad y elevado valor predictivo negativo nos permite descartar con gran exactitud a los pacientes con bajo riesgo de presentar fibrosis significativa, así mismo en conjunto con otras pruebas de imagen es posible predecir la presencia y el grado de fibrosis hepática de un paciente con factores de riesgo metabólicos y disminuir la necesidad de someter a los pacientes a toma de biopsia hepática, y con la ventaja de realizar un seguimiento dinámico en vivo de la enfermedad. [36]

En un metanálisis de 13 estudios con 3,064 pacientes con EHGNA, el NAFLD score tuvo un área bajo la curva operativa del receptor de 0,85 para predecir la fibrosis avanzada es decir F3-F4, cirrosis. Una puntuación <-1.455 tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para excluir la fibrosis avanzada, mientras que una puntuación >0.676 tuvo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% para identificar la presencia de fibrosis avanzada.

En base a esto se estableció un algoritmo para el diagnóstico de fibrosis, el cual establece que se deberá calcular el NAFLD score en todos los pacientes con EHGNA, si el resultado da puntuación menor a -1.455 se podrá continuar con vigilancia de la enfermedad ambulatoriamente y tratando los factores de riesgo cardiovascular, y apoyo nutricional. Aquellos pacientes con una puntuación indeterminada, deberán continuar con el protocolo diagnóstico asociando otros estudios no invasivos de imagen como elastografía transitoria o resonancia magnética, y los pacientes con puntuación mayor de 0.676 deberán ser protocolizados para toma de biopsia. [37]

Un estudio prospectivo que reclutó 162 pacientes de la clínica de hígado en un hospital de Hong Kong, realizó biopsia hepática y calculó el NAFLD score a aquellos pacientes con presencia de esteatosis hepática demostrada por estudios de imagen, elevación persistente de ALT, obesidad, diabetes u otros factores de riesgo para fibrosis, excluyendo pacientes con afección hepática por otras causas como alcohol. Definiendo como presencia de fibrosis los estadios F3-F4, encontrando fibrosis avanzada en 18 pacientes (11%), solo 11 de 128 pacientes con NAFLD score menor al límite inferior (-1.455) fueron catalogados erróneamente sin fibrosis, resultando en un alto valor predictivo negativo del 91% para descartar la patología. Solo 2 pacientes que sobrepasaron el límite superior (>0.676) fueron catalogados erróneamente con fibrosis. Por lo tanto, si el NAFLD score se hubiera implementado en la población china, se podría evitar el 79% de las biopsias hepáticas. [38]

En conclusión, se ha descrito en este estudio la importancia que tienen las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus, en pacientes con EHGNA y su impacto en el riesgo de presentar fibrosis hepática. En consecuencia, las disglucemias y obesidad deben evaluarse y tratarse adecuadamente para prevenir la progresión de EHGNA en EHNA, y fibrosis hepática.

Bibliografías

- [1] F. B. Hu, Y. Matsuzawa, R. J. F. Loos, L. A. Moreno, and J. A. Martinez, “1–3,11,” 2017.
- [2] R. Article, “Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity,” 2017.
- [3] Z. Younossi *et al.*, “Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 1, pp. 11–20, 2018.
- [4] M. M. Smits, G. N. Ioannou, E. J. Boyko, and K. M. Utzschneider, “Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome : Results of a US national survey in three ethnic groups,” *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, pp. 664–670, 2013.
- [5] K. Bambha *et al.*, “Ethnicity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Kiran,” *Natl. institutes Heal.*, vol. 55, no. 3, pp. 769–780, 2013.
- [6] M. Asrih and F. R. Jornayvaz, “Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link?,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 418, pp. 55–65, 2015.
- [7] H. Tilg, A. R. Moschen, and M. Roden, “NAFLD and diabetes mellitus,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 32–42, 2017.
- [8] J. E. Lambert, M. A. Ramos-roman, J. D. Browning, and E. J. Parks, “Increased de novo Lipogenesis is a Distinct Characteristic of Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” *Gastroenterology.*, vol. 146, no. 3, pp. 726–735, 2018.
- [9] E. Buzzetti, M. Pinzani, and E. A. Tsochatzis, “The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),” *Metabolism*, pp. 1–11, 2016.
- [10] S. He *et al.*, “A Sequence Variation (I148M) in PNPLA3 Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Disrupts Triglyceride Hydrolysis,” *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 9, pp. 6706–6715, 2010.
- [11] M. P. Czech, “perspective Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes,” *Nat. Publ. Gr.*, vol. 23, no. 7, pp. 804–814, 2017.
- [12] M. D. Spencer, T. J. Hamp, R. W. Reid, L. M. Fischer, S. H. Zeisel, and A. A. Fodor, “Association Between Composition of the Human Gastrointestinal Microbiome and Development of Fatty Liver With Choline Deficiency,” *Gastroenterology*, vol. 140, no. 3, pp. 976–986, 2011.
- [13] J. B. Moore, P. J. Gunn, and B. A. Fielding, “The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease,” *Nutrients*, vol. 6, no. 12, pp. 5679–5703, 2014.
- [14] P. Vitaglione *et al.*, “Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: The underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins,” *Hepatology*, vol. 52, no. 5, pp. 1652–1661, 2010.
- [15] E. M. Brunt *et al.*, “Nonalcoholic fatty liver disease,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, no.



December, pp. 1–22, 2015.

- [16] S. Verma, D. Jensen, J. Hart, and S. R. Mohanty, “Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),” *Liver Int.*, vol. 33, no. 8, pp. 11–13, 2013.
- [17] M. Franzini, I. Fornaciari, V. Fierabracci, H. A. Elawadi, and V. Bolognesi, “Accuracy of b-GGT fraction for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease,” *Liver Int.*, no. 7, pp. 629–634, 2012.
- [18] K. V Kowdley *et al.*, “Serum Ferritin Is an Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” *Hepatology*, vol. 55, no. 1, pp. 77–85, 2011.
- [19] J. K. Dyson, Q. M. Anstee, and S. Mcpherson, “Non-alcoholic fatty liver disease : a practical approach to diagnosis and staging,” *Frontline Gastroenterol.*, vol. 5, pp. 211–218, 2014.
- [20] E. B. Tapper and R. Loomba, “Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 274–282, 2018.
- [21] CASSINOTTO ET AL., “Liver Stiffness in Nonalcoholic Fatty,” *Hepatology*, vol. 63, no. 6, pp. 1817–1827, 2016.
- [22] N. T. Gunn and M. L. Shiffman, “T h e U s e o f L i v e r B i o p s y i n N o n a l c o h o l i c F a t t y L i v e r D i s e a s e : W h e n t o B i o p s y a n d i n W h o m ,” *Clin. Liver Dis.*, vol. 22, no. 1, pp. 109–119, 2018.
- [23] E. M. B. David E. Kleiner, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical,” *Semin. Liver Dis.*, vol. 32, no. 1, pp. 3–13, 2012.
- [24] V. W.-S. Wong, L. A. Adams, V. de Lédinghen, G. L.-H. Wong, and S. Sookoian, “Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018.
- [25] G. Calori *et al.*, “Fatty Liver Index and Mortality: The Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up,” *Hepatology*, vol. 54, no. 1, pp. 145–152, 2011.
- [26] A. Eguchi, A. Wree, and A. E. Feldstein, “Review Biomarkers of liver cell death,” *J. Hepatol.*, vol. 60, no. 5, pp. 1063–1074, 2014.
- [27] E. Vilar-gomez and N. Chalasani, “Review Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease : Clinical prediction rules and blood-based biomarkers,” *J. Hepatol.*, vol. xxx, 2017.
- [28] J. Bazick *et al.*, “Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 7, pp. 1347–1355, 2015.
- [29] P. Angulo *et al.*, “The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD,” *Hepatology*, vol. 45, no. 4, pp. 846–854, 2007.
- [30] S. Treeprasertsuk, E. Björnsson, F. Enders, S. Suwanwalaikorn, and K. D. Lindor, “NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 8, pp. 1219–1229, 2013.



- [31] N. Chalasani *et al.*, “The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases,” *Hepatology*, vol. 67, no. 1, pp. 328–357, 2018.
- [32] T. Nakahara, H. Hyogo, M. Yoneda, Y. Sumida, Y. Eguchi, and H. Fujii, “Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients,” *J. Gastroenterol.*, vol. 49, pp. 1477–1484, 2014.
- [33] M. Abdenmour *et al.*, “Association of Adipose Tissue and Liver Fibrosis With Tissue Stiffness in Morbid Obesity : Links With Diabetes and BMI Loss After Gastric Bypass,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. November, pp. 898–907, 2016.
- [34] F. Liu *et al.*, “Risk of reduced platelet counts in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a prospective cohort study,” pp. 1–7, 2018.
- [35] S. A. Madan, F. John, and C. S. Pitchumoni, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume A Systemic Review and Meta-analysis,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 50, no. 1, pp. 69–74, 2016.
- [36] S. G. Pearce, N. C. Thosani, and J. Pan, “Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD,” *Biomark. Res.*, vol. 1, no. April, pp. 1–11, 2014.
- [37] G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, and G. Pagano, “Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity,” *Ann. Med.*, vol. 43, no. 2011, pp. 617–649, 2011.
- [38] V. W.-S. et al. Wong, “Validation of the NAFLD Fibrosis Score in a Chinese Population With Low Prevalence of Advanced Fibrosis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, pp. 1682–1688, 2008.



**Dr. ALFREDO SERVÍN CAAMAÑO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS**

**Dra. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA
MAESTRIA EN CIENCIAS
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA:
Dr. ANTONIO CRUZ ESTRADA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

