



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO MEDICO  
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS TITULADA**

**PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA DETERMINADA POR MÉTODOS NO  
INVASIVOS EN PACIENTES CON ALTERACIÓN METABÓLICA EN EL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA  
DRA. KATHERINE GISSELLE PEÑA GENAO**

**ASESOR DE TESIS  
DRA. ELIZABETH BUGANZA TORIO**

**CIUDAD DE MEXICO, SEPTIEMBRE 2022.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

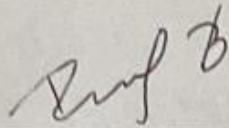
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

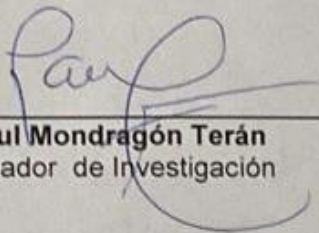
PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA DETERMINADA POR MÉTODOS NO  
INVASIVOS EN PACIENTES CON ALTERACIÓN METABÓLICA EN EL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Folio RPI "De registro de Protocolo"  
388.2021



---

**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



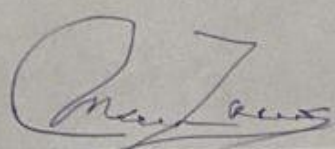
---

**Dr. Paul Mondragón Terán**  
Coordinador de Investigación



---

**Dr. José Luis Aceves Chimal**  
Encargado de Coordinación de Enseñanza



---

**Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez**  
Jefa del Servicio y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología



---

**Dra. Elizabeth Buganza Torio**  
Asesora de tesis  
Encargada de la División de Cirugía IV

## DEDICATORIA

A mi familia, mi mayor regalo, a quien amo y significa todo para mí. A mis padres: *María B. Genao Gómez* y *José A. Peña Blanco*, gracias por confiar y luchar conmigo durante todo este trayecto. A mis hermanas: *Geraldine Peña Genao* y *Stefany J. Peña Genao*. A cada uno de mis tíos y primos, gracias por apostar a mí y siempre estar a mi lado de manera incondicional, en especial a *Helenny Peña* y *Anny Raquel Peña Genao*.

A mis *maestros* y *compañeros* de la especialidad que estuvieron conmigo en todo este proceso de formación y aprendizaje.

A mis hermanos de la vida, *Elin Capellan*, *Víctor Valdez*, *Polibia Hernández*, *Paula Fernández*, *Melissa Rodríguez*, *Eliana Pérez*, *Emely Soriano*, gracias por ser reflejo de Dios en mi vida.

De manera especial, a mi amigo *José Manuel Bentura Ramírez*, gracias por apoyarme en todo este trayecto.

*Katherine Gisselle Peña Genao*

## AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a Dios por ser mi razón de ser, por su misericordia inagotable, que permitió que este trabajo fuera el resultado del esfuerzo armónico de un verdadero equipo y que pudiera ser llevado a cabo sin mayores contratiempos.

Agradecer de manera especial a *Alejandra Núñez Venzor*, *Norma Patricia Cruz*, *Martha Vera Cienfuego*, sin ustedes no hubiera sido posible alcanzar la meta.

A mis compañeros de especialidad, en especial a *Maddy Narváez*, *José Luis Hernández* e *Indhira Ferreras*, gracias por su apoyo incondicional durante todo este trayecto.

A todos mis maestros, *Mayra Ramos*, *Miriam Reyes*, *Gerardo López*, *Tomas Cortes* y en especial a mi asesora, *Elizabeth Buganza*, por confiar en mí, por tener siempre un espacio y estar dispuesta a ayudarme aún en los momentos más difíciles.

A todos lo que de una manera u otra aportaron su granito de arena para culminar este proyecto de investigación, entre ellos *Lucia Farfan*, *Diego Cafaggi*, *Enoc Goudet*.

Gracias a cada uno de ustedes por brindarme las herramientas necesarias para realizar esta obra.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| TITULO DEL PROYECTO .....                      | 1  |
| AUTORIZACIONES .....                           | 2  |
| DEDICATORIAS .....                             | 3  |
| AGRADECIMIENTOS .....                          | 4  |
| 1. RESUMEN .....                               | 7  |
| 2. ABREVIATURAS .....                          | 8  |
| 3. INTRODUCCIÓN .....                          | 9  |
| 4. ANTECEDENTES .....                          | 10 |
| 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....            | 15 |
| 6. JUSTIFICACIÓN .....                         | 15 |
| 7. HIPÓTESIS .....                             | 15 |
| 8. OBJETIVO GENERAL .....                      | 15 |
| 9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                 | 16 |
| 10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....      | 16 |
| 10.1 Diseño y tipo de estudio. ....            | 16 |
| 10.2 Población de estudio. ....                | 16 |
| 10.3 Universo de trabajo .....                 | 16 |
| 10.4 Tiempo de ejecución. ....                 | 16 |
| 10.5 Esquema de selección. ....                | 16 |
| 10.5.1 Definición del grupo control. ....      | 16 |
| 10.5.2 Definición del grupo a intervenir. .... | 17 |
| 10.5.3 Criterios de inclusión. ....            | 17 |
| 10.5.4 Criterios de exclusión. ....            | 17 |
| 10.5.5 Criterios de eliminación. ....          | 18 |
| 10.6 Tipo de muestreo. ....                    | 18 |

|  |    |
|--|----|
| 10.6.1 Muestreo probabilístico.....  | 18 |
| 10.6.2 Muestreo no probabilístico.....   | 18 |
| 10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra... .. | 18 |
| 10.8 Descripción operacional de las variables.....                                     | 18 |
| 10.9 Técnicas y procedimientos a emplear. ....   | 22 |
| 10.10 Procesamiento y análisis estadístico.....  | 22 |
| 11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).....   | 22 |
| 12. ASPECTOS ÉTICOS.....   | 23 |
| 12.1 Consentimiento informado.....   | 23 |
| 12.2 Conflicto de intereses.....   | 23 |
| 13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD .....  | 23 |
| 14. RECURSOS.....  | 24 |
| 14.1 Recursos humanos .....  | 24 |
| 14.2 Recursos materiales.....  | 24 |
| 14.3 Recursos financieros.....   | 24 |
| 15. RESULTADOS.....  | 25 |
| 16. DISCUSIÓN .....  | 31 |
| 17. CONCLUSIONES .....   | 33 |
| 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 34 |

## **Prevalencia de fibrosis hepática determinada por métodos no invasivos, en pacientes con alteración metabólica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.**

**Autores:** K.G. Peña Genao, E. Buganza Torio, M.V. Ramos Gómez, A. Núñez Venzor

### **Antecedentes:**

Más de 2 mil millones y 400 millones de personas en el mundo son afectados por la epidemia de la obesidad y la diabetes mellitus, lo cual ha generado un aumento de la incidencia de la enfermedad de hígado graso y sus complicaciones. En pacientes con hígado graso no alcohólico el riesgo de progresión a cirrosis es del 3.1% en un promedio de 7.6 años. Actualmente, a nivel mundial, la cirrosis hepática es la undécima causa de muerte. En los pacientes diabéticos que presentan enfermedad por hígado graso no alcohólico, se ha descrito un mayor riesgo de fibrosis y progresión a cirrosis hepática. Tanto la obesidad como la diabetes mellitus son consideradas como una pandemia global, afectando cada vez más a personas jóvenes. (Mansour D et al., 2021). La deficiencia de las hormonas tiroideas se ha asociado al desarrollo de la EHGNA, ya que representa uno de los principales promotores del metabolismo del colesterol y las grasas. (Gor R et al., 2021).

### **Material y Métodos:**

Estudio observacional, analítico transversal y retrospectivos en pacientes con diagnóstico de alteraciones metabólicas en pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Los resultados fueron analizados para las variables continuas media y desviación estándar o mediana y rango intercuantil dependiendo de su distribución. Para las variables categóricas se expresarán en frecuencia y porcentajes. Para efectuar la comparación para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada.

### **Resultados:**

El 59.8% de los pacientes con esteatosis hepática. En el análisis de los estudios paraclínicos se encontró que los niveles de ALT  $p = 0.025$ , péptido C  $p = 0.022$ , e insulina  $p = 0.013$  fueron significativamente mayores en el grupo con fibrosis. Un valor de albúmina mayor de 4.35 representa un factor protector. Para la escala de FIB-4 se encontró un valor de chi-cuadrado de 22.62 (grados de libertad 1;  $p = 0.000$ ), mientras que para el NALFD score se encontró un valor de chi-cuadrado de 7.850 (grados de libertad 1;  $p = 0.005$ ).

### **Conclusión:**

La prevalencia de fibrosis hepática fue del 18.1% en pacientes con alteraciones metabólicas.



## ABREVIATURAS

|                   |  |
|-------------------|--|
| EHNA              | Esteatohepatitis no alcohólica                               |
| NAFLD             | Enfermedad del hígado graso no alcohólico (siglas en ingles) |
| IMC               | Índice de masa corporal                                      |
| Kg/m <sup>2</sup> | Kilogramo/metro cuadrado                                     |
| DM 2              | Diabetes mellitus tipo 2                                     |
| HbA1C             | Hemoglobina glucosilada                                      |
| FIB-4             | Índice de Fibrosis 4   |
| APRI              | AST to Platelet Ratio Index                                  |
| kPa               | Kilo pascales  |

### 3. INTRODUCCIÓN

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad que arroja cada vez más a la población mundial, siendo capaz de progresar a la cirrosis hepática. (Lizardi-Cevera J et al., 2006). A nivel del occidente, es considerada como la principal causa de afección hepática. (Mansour D et al., 2021). En la población adulta, se estima una prevalencia del 25% a 30%. (Vernon G, Baranova A, Younossi ZM, 2011). Se manifiesta hasta 4.6 veces más frecuente en la población con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. En los Estados Unidos, representa la enfermedad hepática más común; se estima una prevalencia de aproximadamente 5% en la población general y en la población obesa y con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) de 25% a 75% aproximadamente. A lo largo del tiempo se han empleado diversos términos para referirse a esta entidad, tales como hígado graso no alcohólico, hepatitis grasa, hepatitis diabética y enfermedad de Laënnec no alcohólica. (Lizardi-Cevera J et al,2006)

La EHNA integra diversas patologías que van desde esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis hasta la cirrosis hepática. (Zamora-Alvizo E, 2013). Se presenta en pacientes que no ingieren alcohol o tienen un consumo mínimo de alcohol (<40 gramos/semana). Su patogenia se basa principalmente en el acúmulo de triglicéridos a nivel de los hepatocitos, acompañándose de una resistencia periférica a la insulina, por lo general integrándose en lo que se conoce como síndrome metabólico. De acuerdo al Adult Treatment Panel III (ATP III), el síndrome metabólico está integrado por la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad. (Zamora-Alvizo E, 2013) (Lai L-L et al. 2019).

La EHNA se define histológicamente como “la presencia de esteatosis hepática en más de 5% de los hepatocitos, con o sin la presencia de inflamación y fibrosis, en un paciente con una ingesta alcohólica menor de 40 g a la semana e idealmente, sin otras causas de daño hepático crónico”. (Araya A et al, 2006)

La historia natural de la EHNA no está bien definida a pesar del seguimiento con biopsias y elevación de las enzimas hepáticas que presentan estos pacientes. Considerada actualmente como la causa más común de la cirrosis criptogénica. Comparándose el riesgo de hepatocarcinoma en la cirrosis por EHNA con la cirrosis presente en pacientes con hepatitis C y hepatitis por alcohol. (Ekstedt M et al., 2006).

#### 4. ANTECEDENTES

##### **Diabetes mellitus tipo 2, EHNA y fibrosis hepática.**

Más de 2 mil millones y 400 millones de personas en el mundo son afectados por la epidemia de la obesidad y la diabetes mellitus, lo cual ha generado un aumento de la incidencia de la enfermedad de hígado graso y sus complicaciones. En pacientes con hígado graso no alcohólico el riesgo de progresión a cirrosis es del 3.1% en un promedio de 7.6 años. Actualmente, a nivel mundial, la cirrosis hepática es la undécima causa de muerte. En América Latina, representa el 2.7% de las muertes totales. (García-Compeán D et al., 2020)

En los pacientes diabéticos que presentan enfermedad por hígado graso no alcohólico, se ha descrito un mayor riesgo de fibrosis y progresión a cirrosis hepática. Tanto la obesidad como la diabetes mellitus son consideradas como una pandemia global, afectando cada vez más a personas jóvenes. (Mansour D et al., 2021). La fibrosis hepática se clasifica en etapas: sin fibrosis [F0], cirrosis [F4] y fibrosis avanzada o significativa [ $>F2$ ]. (García-Compeán D et al., 2020)

La posibilidad del papel etiológico que tiene la diabetes mellitus tipo 2 en la enfermedad hepática crónica y riesgo de desarrollar hepatocarcinoma es independientemente de los virus B y C y el alcohol. En un estudio de casos y controles que contó con 465 pacientes, encontraron que el 31% de los pacientes con hepatocarcinoma tenía diabetes mellitus en comparación con el grupo control donde la prevalencia fue de 12.7%. Los pacientes con hepatocarcinoma presentan una alta prevalencia de anormalidades glucometabólicas, dentro de ellas la intolerancia a la glucosa en más del 40% y diabetes mellitus en más del 17%. (García-Compeán D et al., 2009).

A lo largo del tiempo se ha determinado que la diabetes mellitus incrementa la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. (Holstein A et al., 2002). Existe una asociación establecida entre la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la cirrosis hepática se presentan en un 85% de los casos de esteatohepatitis hepática. (Willner I et al., 2001) Sin embargo, se ha visto que la proporción de manifestar una enfermedad

hepática significativamente clínica es baja, a pesar de los diversos factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la misma. (Mansour D et al., 2021)

Por otro lado, basado en los resultados encontrados en el estudio de Trombetta et al, donde incluyó más de 7000 individuos con diabetes mellitus tipo 2, el riesgo de muerte a los 5 años fue 2.52 veces que la población general. Siendo la mortalidad más alta en pacientes con diabetes mellitus y hepatocarcinoma en comparación con aquellos pacientes sin diabetes mellitus. (Trombetta M et al., 2005)

Dentro de los resultados de su estudio, las alteraciones de la tolerancia a la glucosa se presentaron en más del 70% de su población con EHNA, incluso en aquellos sin obesidad y con valores normales de glicemia en ayuno. Además se comprobó en el grupo de intolerantes a la glucosa y diabéticos hubo una mayor prevalencia de EHNA que en comparación con el grupo sano. De igual forma hubo una relación entre los niveles de triglicéridos aumentados con HDL bajo con mayor riesgo de esteatohepatitis y fibrosis hepática. Encontrando que el 65% de los pacientes con EHNA tenían síndrome metabólico. Contrario a lo publicado en otros artículos, no hubo relación significativa entre el IMC y la esteatohepatitis, es decir a mayor IMC mayor severidad de la esteatohepatitis. (Araya A et al., 2006)

La progresión de la fibrosis hepática en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica se asocia fuertemente a la resistencia a la insulina y al aumento significativo de peso. A largo plazo, los pacientes con esta afección hepática van a desarrollar diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa. Se ha establecido que la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta entidad, sin embargo no es un requisito previo para la misma. (Ekstedt M et al., 2006)

La mayoría de los pacientes con EHNA de manera inicial van a cursar de forma asintomática, lo cual retrasa su diagnóstico. (Mansour D et al., 2021) Por lo general se diagnostica de manera incidental, ya sea por alteración de las pruebas de función hepática o una ecografía de rutina, posterior a la exclusión de otras patologías hepáticas. (Teran A, Crespo J, 2011)

Es de vital importancia identificar aquellas patologías fuertemente asociadas a esta entidad, tal como es la diabetes mellitus. De acuerdo a la guía de diabetes publicada por la Asociación Americana de Diabetes, se puede hacer el diagnóstico de diabetes de acuerdo a varios criterios, puede ser el valor de una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), con un ayuno de 8 horas o el valor de una glucosa plasmática de 2 horas  $\geq 200$  mg/dL durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g o una hemoglobina glucosilada A1C  $\geq 6.5\%$  o un paciente con los síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa plasmática al azar  $\geq 200$ mg/dL. En cuanto a las alteraciones de tolerancia a la glucosa, los criterios diagnósticos son los siguientes: una glicemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl o una glicemia a las dos horas de la sobrecarga de glucosa entre 141 y 199 mg/dl. (Classification and Diagnosis of Diabetes, 2020)

Se recomienda investigar de manera intencional alteraciones hepáticas en los pacientes con diabetes mellitus y sobrepeso/obesidad. Se ha visto que más de la mitad de los pacientes con una enfermedad hepática avanzada van a cursar con niveles de enzimas hepáticas normales, por lo que un gran grupo será diagnosticado por alguna descompensación de la cirrosis hepática o desafortunadamente por un hepatocarcinoma. (Mansour D et al., 2021)

### **Hipotiroidismo, EHNA y fibrosis.**

La deficiencia de las hormonas tiroideas se ha asociado al desarrollo de la EHGNA, ya que representa uno de los principales promotores del metabolismo del colesterol y las grasas. (Gor R et al., 2021)

Debido al aumento de la grasa visceral, se genera un estado lipotóxico producido por los elementos metabólicos, la resistencia a la insulina (RI) y la intolerancia a la glucosa, son considerados como la causa o la consecuencia del síndrome metabólico provocado por EHGNA. Se habla de que estos factores también están involucrados con el hipotiroidismo. Se ha visto una relación entre los niveles séricos bajos de las hormonas tiroideas con el favorecimiento de padecer obesidad, síndrome metabólico, arritmias cardíacas y la formación de cáncer. (Tanase D et al., 2020)

El hipotiroidismo tiene una mayor incidencia en la población adulta, así como en la neonatal, representando un problema de salud a nivel global, generando una tasa metabólica disminuida reflejándose con una disminución en la secreción hormonal por la glándula tiroidea. Diversos estudios han evidenciado que aquellos pacientes con disfunción tiroidea por más de diez años de diagnósticos tienen una mayor probabilidad de desarrollar hepatocarcinoma. De igual manera, se ha visto que los pacientes con hepatitis B y con EHGNA, tienen mayor alteración a nivel tiroideo que la población en general. (Tanase D et al., 2020)

El hipotiroidismo es considerado el ejemplo idóneo para hablar de EHGNA secundario a un trastorno endocrinológico, principalmente provocada por el hipotiroidismo. Reconociéndose actualmente como una entidad independiente, siendo capaz de mejorar la condición clínica hepática al dar tratamiento al déficit hormonal tiroideo, con una mejoría notable en el hipertiroidismo. Actualmente se habla del reemplazo hormonal como tratamiento para EHGNA. (Tanase D et al., 2020)

### **Obesidad, EHNA y fibrosis.**

Hoy en día la obesidad representa una pieza angular como factor de riesgo tanto para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus y del cáncer. El depósito de grasa a nivel hepático contribuye a la progresión de hepatopatía independientemente de su etiología. La enfermedad hepática no asociada a alcohol se ha vinculado fuertemente al índice de masa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ , contribuyendo a la progresión de la cirrosis hepática. Bajo situaciones inflamatorias el tejido adiposo es capaz de secretar una serie de adipoquinas que conllevan a la inflamación y al depósito de los triglicéridos a nivel hepático (Miquilena M y García C, 2010)

### **Diagnóstico de Fibrosis en EHNA.**

En vista a que no existen pruebas confiables para la detección de EHNA en pacientes con diabetes mellitus, tanto La Asociación Estadounidense para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD) y el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) en el Reino Unido, no recomiendan un abordaje de rutina, además de ser una patología que cursa principalmente de manera benigna. (Mansour D et al., 2021)

### **Biopsia Hepática.**

La biopsia hepática es considerada como el estándar por excelencia para la evaluación de la fibrosis hepática, sin embargo es un procedimiento invasivo con riesgos y complicaciones inevitables. Por esta razón, el desarrollo de pruebas no invasivas para evaluar la inflamación y la fibrosis hepáticas se ha convertido en un área de frecuente investigación (Fierbinteanu-Braticevici C et al., 2010). En aquellos pacientes con alteración de las pruebas de función hepática, se ha planteado el abordaje clínico para identificar fibrosis o cirrosis avanzada en dos pasos a través de métodos no invasivos, inicialmente calcular el Fib-4 y posteriormente la realización de una elastografía transitoria. (Mansour D et al., 2021)

### **Marcadores serológicos.**

Se han diseñado y validado diversos métodos no invasivos para discriminar la presencia de fibrosis hepática por medio de marcadores serológicos y técnicas de imagen. Dentro de ellos, Fib-4, APRI, FibroTest, cociente AST/ALT, Fibrometer, Hepacore; los cuales en un inicio fueron diseñados para su valoración en pacientes con hepatitis C, pero que posteriormente fueron rediseñados para ser utilizados en pacientes con hígado graso. Son considerados como biomarcadores útiles como test de abordaje de primera línea para identificar fibrosis avanzada, contando con un valor predictivo negativo de > 90%. (Fierbinteanu-Braticevici C et al., 2010).

### **Elastografía hepática.**

En cuanto a las técnicas de imagen, el FibroScan® o elastografía hepática ha sido de gran utilidad. Es una técnica ultrasonografía, sencilla y rápida, que mide la velocidad de propagación de las ondas elásticas a través del hígado. La onda elástica de baja frecuencia (50Hz) que se emite a través de la sonda del FibroScan® por medio el pulso mecánico, se propaga a través del tejido hepático. Se expresa en kilopascales (kPa), siendo normal valores aproximadamente de 5,5 kPa. Tiene una capacidad diagnóstica de fibrosis avanzada con una sensibilidad y especificidad  $\geq 82\%$  (valor de corte, 8-10,4 kPa) y cirrosis con una sensibilidad y una especificidad del  $\geq 92\%$  (valor de corte, 10,3- 17,5) kPa (Fierbinteanu-Braticevici C et al., 2010).

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La principal problemática radica en el aumento progresivo de las enfermedades metabólicas que están ligadas al hígado graso no alcohólica, provocando un aumento en su prevalencia y el riesgo de degenerar en cirrosis hepáticas y todas sus complicaciones. En México, la prevalencia de diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad ha ido en aumento. En los últimos 8 años, aumentó un 2.8% el sobrepeso y obesidad, con una prevalencia del 74.1% en el 2020. Respecto a la diabetes hubo un aumento del 9.2% al 10.6%, del 2012 al 2020, respectivamente. Con una prevalencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia del 49% y 26.1%, respectivamente.

## **6. JUSTIFICACIÓN**

La biopsia hepática constituye el estándar de oro para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis en pacientes con enfermedad hepática no alcohólica, sin embargo es un método invasivo, no exento de complicaciones. Por tal motivo el seguimiento en la progresión de la fibrosis en los pacientes con alteraciones metabólicas resulta complejo.

El presente trabajo pretende determinar la prevalencia de fibrosis hepática por medio de pruebas no invasivas como es el NAFLD fibrosis score, FIB-4 y FibroScan® en los pacientes con alteraciones metabólicas.

## **7. HIPÓTESIS**

La prevalencia de fibrosis hepática medida con métodos no invasivos es mayor o igual al 15% en los pacientes con alteraciones metabólicas.

## **8. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de fibrosis hepática por medio de métodos no invasivos en pacientes con alteraciones metabólicas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.



## **9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir características demográficas de la población estudiada.
2. Determinar correlación entre NAFLD fibrosis score, FIB-4, APRI con el FibroScan®.
3. Determinar factores de riesgos asociados a fibrosis hepática más prevalentes.
4. Determinar las anomalías bioquímicas más frecuentes.

## **10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **10.1 Diseño y tipo de estudio.**

Estudio observacional, analítico transversal y retrospectivo.

### **10.2 Población de estudio.**

Pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE en la consulta de endocrinología entre los años 2019 al 2021 y que cuenten con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso, obesidad e hipotiroidismo.

### **10.3 Universo de trabajo**

Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E en seguimiento en la consulta de endocrinología.

### **10.4 Tiempo de ejecución.**

Junio 2021 a Febrero 2022

### **10.5 Esquema de selección.**

#### **10.5.1 Definición del grupo control.**

No se requirió grupo control por ser un estudio observacional.

### **10.5.2 Definición del grupo a intervenir.**

Pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, que cumplan criterios diagnósticos de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso, obesidad e hipotiroidismo, comprendidos entre el año 2019 al 2021 que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **10.5.3 Criterios de inclusión.**

- Pacientes con criterios diagnósticos de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso, obesidad e hipotiroidismo entre 01 de enero 2019 y 31 de Julio 2021.
- Edad de 18 a 99 años de ambos sexos.
- Expediente clínico completo.
- Pacientes con laboratorios (pruebas de función hepática, perfil lipídico, perfil tiroideo, insulina, glucosa, péptido C, biometría hemática).
- Pacientes con estudio de FibroScan®

### **10.5.4 Criterios de exclusión**

- Pacientes con ingesta de alcohol > de 20 g por día en mujeres y > de 30 g por día en hombres.
- Presencia de índice de masa corporal < 18kg/m<sup>2</sup>
- Pacientes con infección por virus de hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria.
- Pacientes con uso de nutrición parenteral total.
- Pacientes en programas de pérdida de peso.
- Pacientes con cirugía bariátrica.
- Pacientes embarazadas/lactando.
- Pacientes en consumo de medicamentos tales como glucocorticoides, estrógenos sintéticos, aspirina, calcio antagonistas, amiodarona, tamoxifeno, tetraciclinas, metotrexato, ácido valproico, cocaína, diltiazem o nifedipina, zidovudina, didanosina.
- Pacientes con VIH.

### 10.5.5 Criterios de eliminación.

- Expediente clínico incompleto o no disponible en el sistema hospitalario.
- Historia de fibrosis hepática previo al periodo que comprende el estudio.

### 10.6 Tipo de muestreo.

#### 10.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica

#### 10.6.2 Muestreo no probabilístico.

Se realizó un muestro a conveniencia de acuerdo a la disponibilidad de los expedientes y datos de laboratorio que fueron recolectados en el periodo de tiempo designado para el estudio.

### 10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se utilizó la fórmula para cálculo de tamaño de muestra para estimar una proporción. Empleando un nivel de confianza del 95%, basándonos en el estudio de Lee-Lee La y colaboradores, donde se reporta una prevalencia de fibrosis del 21%, con un margen de error calculado de 8% se obtiene un tamaño muestral de 100 pacientes.

### 10.8 Descripción operacional de las variables.

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE             | DEFINICIÓN OPERACIONAL  |
|----------|------------------------------|---|
| Edad     | Cuantitativa continua (Años) | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento; la edad se suele expresar en años.  |
| Sexo     | Nominal (Hombre, Mujer)      | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos y animales, y estará definido por los gametos que produce. |

|                           |                                  |   |
|---------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Plaquetas</b>          | Cuantitativa<br>continua (u/mcl) | Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Se encuentran en concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10 <sup>9</sup> /L y tienen un tamaño de 0.5 a 2.5µm.   |
| <b>Albúmina Sérica</b>    | Cuantitativa<br>continua (g/dL)  | Proteína sérica fundamental para múltiples funciones homeostáticas incluyendo presión osmótica del compartimiento vascular. Compone más del 50% de las proteínas séricas totales.   |
| <b>Bilirrubina Total</b>  | Cuantitativa<br>continua (mg/dL) | Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina. La degradación se produce en el bazo y se conjuga en el hígado. La bilirrubina total sérica es la suma de la bilirrubina directa e indirecta.  |
| <b>AST</b>                | Cuantitativa<br>continua (UI/L)  | Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que pueden ser utilizadas para identificar daño hepático y cardíaco (no tan específica para tejido hepático). |
| <b>ALT</b>                | Cuantitativa<br>continua (UI/L)  | Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. También conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una aminotransferasa más específicamente hepática. Se tomara del expediente clínico.  |
| <b>Fosfatasa Alcalina</b> | Cuantitativa<br>continua (UI/L)  | Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.   |
| <b>Triglicéridos</b>      | Cuantitativa<br>continua (mg/dL) | Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos. Niveles elevados se relacionan con infarto al miocardio, obesidad y enfermedades metabólicas.   |
| <b>Colesterol</b>         | Cuantitativa<br>continua (UI/L)  | Es un lípido que se encuentra en plasma sanguíneo. Niveles elevados se relacionan con infarto al miocardio, obesidad y enfermedades metabólicas.  |
| <b>HDL</b>                | Cuantitativa<br>continua (UI/L)  | Las lipoproteínas de alta densidad son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos, lípidos no polares y por proteínas llamadas apolipoproteínas. Bajos niveles correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria.                          |

|                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| <b>LDL</b>                     | Cuantitativa<br>continua (UI/L)           | Lipoproteínas de baja densidad, también denominadas betalipoproteínas. Producto de la acción de la lipoproteína lipasa sobre las VLDL. Poseen un alto contenido de colesterol y son la fracción más aterogénica de las lipoproteínas.   |
| <b>INR</b>                     | Cuantitativa<br>continua (seg)            | Tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Este parámetro permite medir la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de la coagulación.  |
| <b>GLUCOSA</b>                 | Cuantitativa<br>continua (mg/dl)          | Es un monosacárido y una aldohexosa. Es la fuente primaria de síntesis de energía de las células, mediante oxidación catabólica.  |
| <b>INSULINA</b>                | Cuantitativa<br>continua (UI/ml)          | Hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.   |
| <b>PEPTIDO C</b>               | Cuantitativa<br>continua (UI/ml)          | Es un péptido de 31 aminoácidos, liberado por la célula beta junto a la insulina en cantidades equimoleculares. La proinsulina es clivada en insulina. Evaluar la reserva insulínica de las células beta, la función de la célula beta residual.  |
| <b>TSH</b>                     | Cuantitativa<br>continua<br>( $\mu$ UI/L) | Hormona que produce la glándula pituitaria. Estimula la liberación de la hormona tiroidea a partir de la tiroglobulina.   |
| <b>T3</b>                      | Cuantitativa<br>continua<br>(ng/dl)       | Triyodotironina, hormona producida por la glándula tiroides. Junto a la T4 trabajan en conjunto para controlar la tasa de utilización de la energía por el organismo.   |
| <b>T4</b>                      | Cuantitativa<br>continua<br>( $\mu$ g/dl) | Tirotoxina, hormona producida por la glándula tiroides. Junto a la T3 trabajan en conjunto para controlar la tasa de utilización de la energía por el organismo.  |
| <b>T3L</b>                     | Cuantitativa<br>continua<br>(pg/ml)       | Pequeña fracción se encuentra libre y es la forma biológicamente activa de la hormona T3.   |
| <b>T4L</b>                     | Cuantitativa<br>continua<br>(ng/dl)       | Pequeña fracción se encuentra libre y es la forma biológicamente activa de la hormona T4  |
| <b>Hemoglobina glucosilada</b> | Cuantitativa<br>continua<br>(porcentaje)  | Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glicosilación. Se utiliza como un parámetro analítico que estima el control metabólico de la diabetes mellitus en las cuatro semanas anteriores a la extracción de sangre. Las cifras de hemoglobina A1c, superiores a 7,5%, son consideradas como indicativas de un control glucémico no óptimo. |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>IMC</b>                                   | Cualitativa<br>Categorica<br>(bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad I, obesidad II, obesidad III) | Índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula con el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ).   |
| <b>HOMA-IR</b>                               | Cualitativa<br>categorica<br>(No insulinoresistencia, Insulinoresistencia)                              | Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. Utiliza dos simples parámetros de laboratorio, la glucosa y la insulina en ayunas. Valora si existe un "bloqueo o resistencia" periférica a la acción de la insulina y evalúa indirectamente la función de las células beta del páncreas.   |
| <b>NALFD Score</b>                           | Cuantitativa<br>categorica (F0- F1, F2, F3, F4)   | Escala de gravedad de la fibrosis. F0 = sin fibrosis. F1 = fibrosis leve. F2 = fibrosis moderada. F3 = fibrosis grave. F4 = cirrosis<br>NALFD Score: $-1.675 + (0.037 \cdot \text{edad [años]}) + (0.094 \cdot \text{IMC [kg/m}^2]) + (1.13 \cdot \text{IFG/diabetes [sí = 1, no = 0]}) + (0.99 \cdot \text{relación AST/ALT}) - (0.013 \cdot \text{recuento de plaquetas } [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 \cdot \text{albúmina [g/dl]})$ |
| <b>Índice de Fibrosis-4</b>                  | Cuantitativa<br>continua (<1.45; 1.45-3.25; >3.25)  | Índice de Fibrosis basado en 4 factores: Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas, edad, AST y ALT para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 81% y especificidad de 97%. $(\text{Edad} \cdot \text{AST}) / (\text{Plaquetas} \cdot \sqrt{\text{ALT}})$   |
| <b>Medición de rigidez hepática</b>          | Cualitativa<br>categorica (F0- F1, F2, F3, F4)  | Fibroscan o elastografía transitoria es un estudio no invasivo que se utiliza para evaluar la fibrosis hepática, mediante la medición de la elasticidad o rigidez del hígado mediante ondas de ultrasonido.  |
| <b>Diabetes Mellitus 2 (DM2)</b>             | Nominal (Presente, Ausente)   | Estado patológico en donde existe una anomalía metabólica en la producción de insulina, llevando a aumentos dañinos de la glucosa sérica que culminan en complicaciones micro y macrovasculares con daño a órganos blanco.   |
| <b>Diabetes Mellitus 1 (DM1)</b>             | Nominal (Presente, Ausente)   | Es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.  |
| <b>Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)</b> | Nominal (Presente, Ausente)   | Estado patológico cardiovascular en donde la cifras de tensión arterial superan los límites superiores definidos como normales. Mismas cifras que con llevan a daños a órganos blanco.   |

|                       |                                   |   |
|-----------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Hipotiroidismo</b> | Nominal<br>(Presente,<br>Ausente) | Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides y el descenso de secreción de hormonas tiroideas; provoca disminución del metabolismo basal, cansancio, sensibilidad al frío y, en la mujer, alteraciones menstruales. |
|-----------------------|-----------------------------------|---|

### **10.9 Técnicas y procedimientos a emplear.**

Se llevó a cabo la revisión de los expedientes electrónicos comprendidos en el periodo de enero 2019 a julio 2021, de aquellos pacientes que cuenten con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso, obesidad e hipotiroidismo.

En la hoja de recolección de datos se registró la edad del paciente, talla, peso, índice de masa muscular, comorbilidades asociadas. Se registraron los datos de los últimos estudios de laboratorio del paciente: Plaquetas, niveles de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol (HDL), triglicéridos, glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, péptido C, niveles de TSH, T3, T4, T4 L y T3L. Así mismo se recabó estudio de imagen tipo FibroScan.

Los datos se encuentran integrados en la base de datos tipo archivo de Excel.

### **10.10 Procesamiento y análisis estadístico.**

Se llevó a cabo la estadística descriptiva utilizando para las variables continuas media y desviación estándar o mediana y rango intercuantil dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes.

Así mismo se realizó una estadística analítica, para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Finalmente se realizó un análisis univariable y aquellas variables que resultaron significativas se analizaron posteriormente con un análisis multivariable. Se consideró significancia con un valor de  $p = 0.05$ .

### **11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).**

No se requirió prueba piloto.

## **12. ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Basados la Declaración de Helsinki.

### **12.1 Consentimiento informado.**

No se requirió del consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo. Los datos fueron obtenidos del expediente del paciente, así como del archivo clínico digital del hospital, sin ser necesario entrevistar o contactar al paciente.

### **12.2 Conflicto de intereses.**

No existió conflicto de intereses para la realización del estudio.

## **13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

No se aplicó ningún tipo de intervención en el presente estudio.



## **14. RECURSOS**

### **14.1 Recursos humanos**

- Dra. Katherine Gisselle Peña Genao, residente de tercer año de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre quien realizó la recopilación de la información del expediente clínico y formulación del Protocolo de Investigación.
- Dra. Alejandra Núñez, maestra en ciencias, quien realizó el análisis estadístico.
- Dra. Elizabeth Buganza Torio, encargada de la División de Cirugía IV del CMN 20 de Noviembre. Asesora del trabajo de investigación.

### **14.2 Recursos materiales**

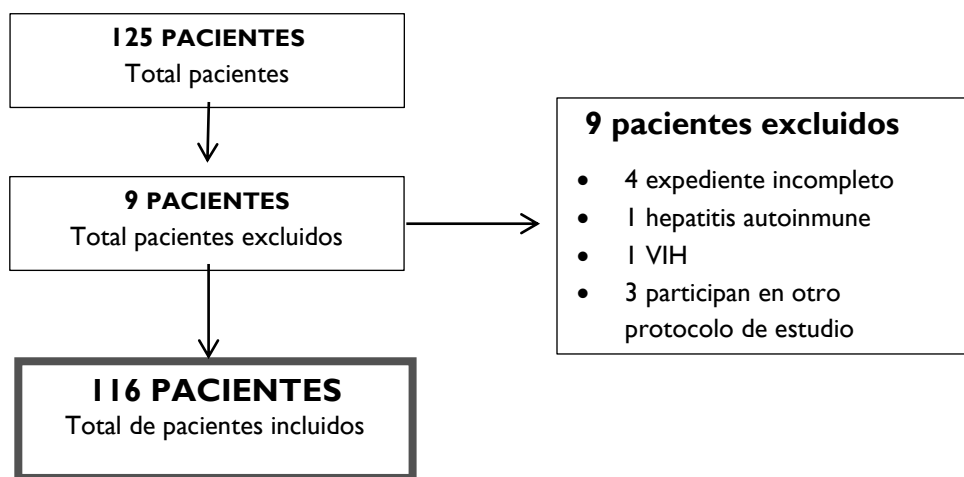
- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente

### **14.3 Recursos financieros.**

No requirió recursos financieros.

## 15. RESULTADOS.

El estudio incluyó con un total de 125 pacientes, de los cuales 9 pacientes fueron eliminados por los criterios de exclusión. Se analizaron un total de 116 pacientes (Fig. No.1)



**Figura No. 1:** Selección de la muestra

En la población estudiada se encontró una mediana de edad de 53 años con un rango Inter cuantil 45 – 61 años. Se tuvo predominancia de sujetos de sexo femenino con un 76.6% contra 23.3% de sexo masculino. La media de IMC fue de  $29.34 \pm 4.36$ . En cuanto a las comorbilidades estudiadas, se encontró que 38.8% tuvieron hipertensión arterial sistémica, 17.3% diabetes tipo 2, 24.1% hipertrigliceridemia y 21.6% hipotiroidismo. (Tabla 1)

**Tabla 1. Variables Demográficas.**

| Variable                  | Media/DE           | Mediana/RIQ           | Valor P |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Edad (años)               | 51.73 $\pm$ 11.84  | 53 (45 – 61)          | 0.451   |
| Peso (kg)                 | 76.50 $\pm$ 15.27  | 75.65 (66 – 85)       | 0.476   |
| Talla (cm)                | 162.18 $\pm$ 33.39 | 160 (154 – 166.75)    | 0.010*  |
| IMC (cm <sup>2</sup> /kg) | 29.34 $\pm$ 4.36   | 29.05 (26.82 – 31.87) | 0.006*  |
| Sexo (%)                  |                    |                       |         |
| Femenino                  | 89 (76.7)          |                       | 0.152   |
| Masculino                 | 27 (23.3)          |                       |         |

|                                  |            |       |
|----------------------------------|------------|-------|
| <b>Hipertensión arterial (%)</b> |            |       |
| Si                               | 45 (38.8)  | 0.459 |
| No                               | 71 (61.2)  |       |
| <b>Prediabetes (%)</b>           |            |       |
| Si                               | 15 (12.9)  | 0.470 |
| No                               | 101 (87.1) |       |
| <b>DM tipo 1 (%)</b>             |            |       |
| Si                               | 1 (0.9)    | 1     |
| No                               | 115 (99.1) |       |
| <b>DM tipo 2 (%)</b>             |            |       |
| Si                               | 20 (17.3)  | 0.118 |
| No                               | 96 (82.8)  |       |
| <b>Hipertrigliceridemia (%)</b>  |            |       |
| Si                               | 28 (24.1)  | 0.779 |
| No                               | 88 (75.9)  |       |
| <b>Hipotiroidismo (%)</b>        |            |       |
| Si                               | 25 (21.6)  | 0.559 |
| No                               | 90 (77.6)  |       |

Para la recopilación de los datos se realizó mediante un cuestionario como instrumento y el acceso a los expedientes clínicos mediante el sistema expediente clínico del hospital SIAH

Los pacientes con  $\leq 8$  kPa fueron denominados como F1 o fibrosis temprana, de 8.1 a 9.6 kPa como F2 o fibrosis significativa, de 9.7 a 13.5 como F3 y un kPa  $\geq 13.6$  como F4, fibrosis avanzada.

La prevaecía de fibrosis por FibroScan® (F2 a F4) con valores de kilopascal (kPa)  $> 8.2$  fue de 18.1% (21 pacientes), ligeramente superior a lo esperado. La prevalencia por NALFD score fue de 4.3%, por FIB-4 un 26.7% y por APRI un 7.8%.

Dentro de los resultados se evidenció que tan solo 17 pacientes (14.5%) de 116 no tenían resistencia a la insulina [HOMA-IR por debajo de 2]. El 85.5% de los pacientes con resistencia a la insulina, el 57.3% (67) tenían esteatosis hepática y el 20.5% (24) ya tenían fibrosis significativa. Dentro del grupo de pacientes que no presentaron resistencia a la insulina, el 17.6% (3) cursaban con esteatosis hepática, sin embargo contaban con alteraciones metabólicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad grado I.

Además se evidenció en el grupo de pacientes con fibrosis por FibroScan (21 pacientes) que un 90.5% tienen un IMC  $> 24.9$  (19) y correspondiendo al sexo femenino (19), alrededor del 30% presentaron hipotiroidismo (6) e hipertrigliceridemia (6), un 47.6% presentaron hipertensión arterial sistémica (10). Sorprendentemente sólo 4.8% fueron portadores de diabetes mellitus tipo 2 (1). (Tabla 2.)

**Tabla 2. Resumen escalas categóricas.**

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Grado Obesidad (%)         |             |
| Normal                     | 22 (18.9)   |
| Sobrepeso                  | 46 (39.7)   |
| Grado I                    | 36 (31.0)   |
| Grado II                   | 12 (10.3)   |
| Esteatosis (%)             |             |
| S0                         | 46 (39.7)   |
| S1                         | 18 (15.5)   |
| S2                         | 18 (15.5)   |
| S3                         | 34 (29.3)   |
| Fibrosis por FibroScan (%) |             |
| F0                         | 4 (3.4)     |
| F1                         | 90 (77.5)   |
| F2                         | 6 (5.2)     |
| F3                         | 10 (8.6)    |
| F4                         | 5 (4.3)     |
| NALFD Score (%)            |             |
| F0-F2                      | 58 (50)     |
| F3-F4                      | 5 (4.3)     |
| Indeterminado              | 53 (45.7)   |
| FIB 4 (%)                  |             |
| F0-F1                      | 85 (73.3)   |
| F2-F3                      | 27 (23.3)   |
| F3-F4                      | 4 (3.4)     |
| APRI (%)                   |             |
| Fibrosis significativa     | 5 (4.31)    |
| Fibrosis severa/cirrosis   | 4 (3.44)    |
| Cirrosis                   | 3 (2.58)    |
| No sensible                | 104 (89.65) |

Para la recopilación de los datos se realizó mediante un cuestionario como instrumento y el acceso a los expedientes clínicos mediante el sistema expediente clínico del hospital SIAH

Dentro del grupo de pacientes con hipotiroidismo, 24 pacientes en total, el 37.5% (9) presentó esteatosis hepática y el 12.5% (3) presentó fibrosis.

El estudio arrojó que 60.3% (70) de los pacientes con esteatosis hepática, el 100% tenía al menos una alteración metabólica (sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia o hipotiroidismo) y dentro del grupo de fibrosis hepática el 95.2% (20) tenía alguna alteración metabólica.

En el análisis de los estudios paraclínicos se encontró que los niveles de ALT  $p = 0.025$ , péptido C  $p = 0.022$ , e insulina  $p = 0.013$  fueron significativamente mayores en el grupo con fibrosis. Al dicotomizar las variables, para ALT  $>38.5$  se encontró un OR de 2.91 (IC 95% 1.099 – 7.73); Insulina  $> 17.75$  el OR fue de 3.199 (IC 95% 1.20 – 8.5); y para el péptido C  $> 945$  OR 4.049 (IC 95% 1.42 – 11.51). Los puntos de corte fueron encontrados posteriores a realizar curvas ROC y determinar la sensibilidad y especificidad de cada valor. Por el contrario, y de manera esperada el nivel de albúmina fue significativamente menor en este grupo  $p = 0.041$ , con un OR 0.29 (IC 95% 0.104 – 0.815), por lo que un

valor mayor de 4.35 representa un factor protector. En el resto de las variables estudiadas no se encontró una diferencia estadística significativa.

En el grupo de pacientes con fibrosis (21 pacientes) se encontró que un 90.5% tiene un IMC > 24.9 (19), siendo mujeres (19), alrededor del 30% presentan hipotiroidismo (6) e hipertrigliceridemia (6), un 47.6% presentaron hipertensión arterial sistémica (10). Sorprendentemente sólo 4.8% fueron portadores de diabetes mellitus tipo 2 (1). (Tabla 3 y 4)

**Tabla 3. Resúmenes paraclínicos**

|                       | Media/ DE       | Mediana/ RIQ           | Valor P |
|-----------------------|-----------------|------------------------|---------|
| ALT                   | 43 ± 37.81      | 33 (24 – 46)           | 0.025*  |
| AST                   | 37.69 ± 32.36   | 30 (25 – 38)           | 0.051   |
| Fosfatasa alcalina    | 101 ± 38.60     | 90.5 (75 – 117.25)     | 0.338   |
| Bilirrubina total     | 1.36 ± 6.85     | 0.66 (0.51 - 0.87)     | 0.393   |
| Bilirrubina directa   | 0.20 ± 0.115    | 0.18 (0.13 – 0.25)     | 0.145   |
| Bilirrubina indirecta | 0.52 ± 0.22     | 0.48 (0.36 – 0.61)     | 0.512   |
| Albúmina              | 4.38 ± 0.28     | 4.40 ( 4.20-4.60)      | 0.041*  |
| Triglicéridos         | 163.48 ± 80.49  | 145.5 (107 – 189.5)    | 0.991   |
| Colesterol            | 193.12 ± 44.45  | 189 (167.25 – 219)     | 0.904   |
| HDL                   | 50.96 ± 12.57   | 47.95 (41.55 – 58.75)  | 0.688   |
| LDL                   | 129.35 ± 39.03  | 129.20 (102.57-151.62) | 0.829   |
| Plaquetas             | 272 ± 65        | 271 ( 225 – 307)       | 0.264   |
| INR                   | 0.93 ± 0.16     | 0.90 (0.90 – 1)        | 0.89    |
| Glucosa               | 97.71 ± 23.82   | 91 ( 86 – 103)         | 0.094   |
| Insulina              | 17.87 ± 10.03   | 14.35 (11.37 – 22.5)   | 0.013*  |
| Peptido C             | 902.86 ± 444.76 | 890 (596 – 1186.5)     | 0.022*  |
| TSH                   | 2.69 ± 3.77     | 1.89 (1.19 – 2.99)     | 0.083   |
| T3T                   | 92.35 ± 30.63   | 94 (78.75 – 103.75)    | 0.430   |
| T3F                   | 3.69 ± 1.27     | 3.53 (3.06 – 4.03)     | 0.395   |
| T4T                   | 8.44 ± 6.11     | 7.66 (6.56 – 8.82)     | 0.331   |
| T4F                   | 1.39 ± 1.31     | 1.16 (1.04 – 1.28)     | 0.454   |
| HbA1c                 | 5.99 ± 1.10     | 5.80 (5.50 – 6.10)     | 0.882   |
| HOMA                  | 4.32 ± 2.72     | 3.40 ( 2.60- 5.37)     | 0.062   |

Para la recopilación de los datos se realizó mediante un cuestionario como instrumento y el acceso a los expedientes clínicos mediante el sistema expediente clínico del hospital SIAH

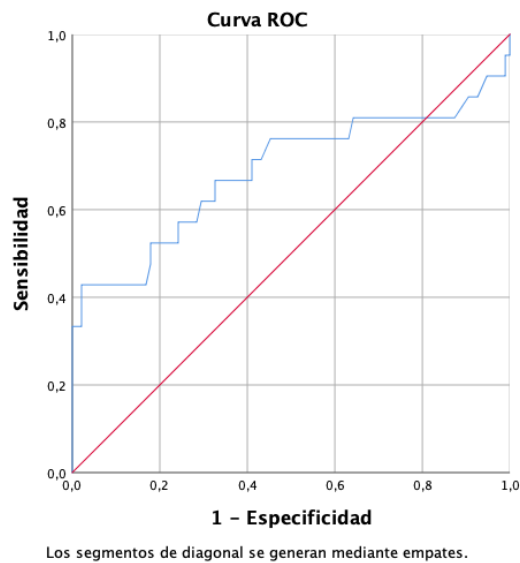
**Tabla 4. Análisis de riesgo**

| Variable             | OR    | IC 95%         |
|----------------------|-------|----------------|
| Sexo                 | 3.39  | 0.737 – 15.62  |
| Hipertensión         | 1.55  | 0.601 – 4.04   |
| DM 2                 | 0.20  | 0.025 – 1.58   |
| Prediabetes          | 1.79  | 0.51 – 6.31    |
| Hipertrigliceridemia | 1.32  | 0.46 – 3.83    |
| Hipotiroidismo       | 1.57  | 0.54 – 4.61    |
| IMC > 24.9           | 2.37  | 0.508 - 11.09  |
| ALT > 38.5           | 2.91  | 1.099- 7.73*   |
| Albúmina > 4.35      | 0.29  | 0.104 – 0.815* |
| Insulina > 17.75     | 3.199 | 1.20 – 8.50    |
| Peptido C >945       | 4.049 | 1.42 – 11.51*  |

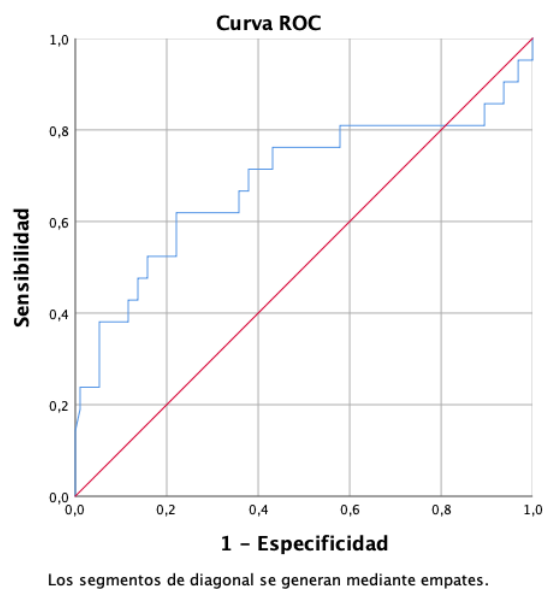
Para la recopilación de los datos se realizó mediante un cuestionario como instrumento y el acceso a los expedientes clínicos mediante el sistema expediente clínico del hospital SIAH

Se tomaron los valores de las escalas de FIB-4 y NALFD score y se construyeron curvas ROC, para determinar su capacidad predictiva de fibrosis, tomando como gold standard el FibroScan®. En cuanto a FIB-4 9 (fig. 2) se encontró un área bajo la curva de 0.688 con punto de corte de 1.1900 con sensibilidad de 66% y especificada de 68%. Para el NALFD (fig. 3) score se encontró un área bajo la curva de 0.687 con un punto de corte de -1.350 con sensibilidad del 71% y especificidad del 62%.

**Figura No. 2.** Curva de ROC para FIB-4



**Figura No. 3.** Curva de ROC para NALFD



Basándonos en los puntos de corte encontrados en nuestra población de estudio, se dicotomizaron las variables de la siguiente manera: FIB-4 < 1.1900 (sin fibrosis significativa) y > 1.1900 (con fibrosis significativa) y NALFD score < -1.3050 (sin fibrosis significativa) y > -1.3050 (con fibrosis significativa). En cuanto al FibroScan® se tomó como fibrosis significativa > F2.

Para la escala de FIB-4 se encontró un valor de chi-cuadrado de 22.62 (grados de libertad 1; p = 0.000), mientras que para el NALFD score se encontró un valor de chi-cuadrado de 7.850 (grados de libertad 1; p = 0.005). (tabla 5 y 6)

**Tabla 5. Prueba de chi-cuadrado para FibroScan® y FiB-4**

| <b>Prueba de chi-cuadrado (FIB-4)</b> |                     |    |                                      |                                  |                                   |
|---------------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                       | Valor               | df | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson               | 22,622 <sup>a</sup> | 1  | ,000                                 |                                  |                                   |

**Tabla 6. Prueba de chi-cuadrado para FibroScan® y NALFD**

| <b>Prueba de chi-cuadrado (NALFD)</b> |                    |    |                                      |                                  |                                   |
|---------------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                       | Valor              | df | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson               | 7,850 <sup>a</sup> | 1  | ,005                                 |                                  |                                   |

Por lo tanto, se puede concluir que en esta población de estudio tanto la escala FIB-4 como el NALFD score están relacionadas con grado de fibrosis medida mediante FibroScan®

## 16. DISCUSIÓN

La EHNA es una entidad que arroja cada vez más a la población mundial, siendo capaz de progresar a la cirrosis hepática. (Lizardi-Cevera J et al., 2006). En la población adulta, se estima una prevalencia del 25% a 30%. (Vernon G, Baranova A, Younossi ZM, 2011). En los Estados Unidos, representa la enfermedad hepática más común; se estima una prevalencia de aproximadamente 5% en la población general y en la población obesa y con DM 2 de 25% a 75% aproximadamente.

La prevalencia de fibrosis hepática fue de un 18.1%, siendo ligeramente superior a los encontrados en otros estudios donde se ha reportado una prevalencia de fibrosis de un 15% en pacientes con alteraciones metabólicas.

El estudio arrojó que el 59.8% (70) de los pacientes estudiados tenían esteatosis hepática y el 100% de ellos tenía al menos una alteración metabólica (sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia o hipotiroidismo) y dentro del grupo de fibrosis hepática el 95.2% (20) tenía alguna alteración metabólica, apoyando lo establecido por Mansour D et al de que la obesidad y la diabetes mellitus representan dos pilares en el aumento de la incidencia de la enfermedad de hígado graso y sus complicaciones, en los cuales se ha descrito un mayor riesgo de fibrosis y progresión a cirrosis hepática.

El 85.5% de los pacientes estudiados presentaban resistencia a la insulina, distribuyéndose en un 57.3% en los pacientes con esteatosis hepática y un 20.3% en los pacientes con una fibrosis significativa. Concordando con lo planteado por Willner et al en su estudio, donde establece una asociación entre la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la cirrosis hepática, reportándose en el 85% de los casos de esteatosis hepática. Similares a lo encontrado por Trombetta et al donde más del 70% de su población con EHNA presentó alteración de la tolerancia a la glucosa.

De acuerdo a lo planteado por Gor R et al, la deficiencia de las hormonas tiroideas se ha asociado al desarrollo de la EHGNA, representado uno de los principales promotores del metabolismo del colesterol y las grasas. El 20.5% de la población de estudio correspondió



al pacientes con hipotiroidismo, donde el 37.5% (9) presentó esteatosis hepática y el 12.5% (3) presentó fibrosis.

El 40.2% de la población estudiada tuvo un índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup> y dentro de este grupo, el 89.4% presentaron esteatosis hepática. Apoyando a lo expuesto por Miquilena M y García C, 2010, que la enfermedad hepática no asociada a alcohol se vincula fuertemente al índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, contribuyendo a la progresión de la cirrosis hepática y bajo situaciones inflamatorias el tejido adiposo es capaz de secretar una serie de adipocinas que conllevan a la inflamación y al depósito de los triglicéridos a nivel hepático.

La biopsia hepática es considerada como el estándar por excelencia para la evaluación de la fibrosis hepática, sin embargo es un procedimiento invasivo con riesgos y complicaciones inevitables. Así como lo plantea Fierbinteanu-Braticevici C et al., 2010, el desarrollo de pruebas no invasivas para evaluar la inflamación y la fibrosis hepáticas se ha convertido en un área de frecuente investigación. En aquellos pacientes con alteración de las pruebas de función hepática, se ha planteado el abordaje clínico en dos pasos a través de métodos no invasivos, inicialmente calcular el FIB-4 y posteriormente la realización de una elastografía transitoria.

## 17. CONCLUSION

La prevalencia de fibrosis hepática determinada por FibroScan® fue del 18.1%, por NALFD score fue de 4.3%, por FIB-4 un 26.7% y por APRI un 7.8%.

Tanto la escala FIB-4 como el NALFD score están relacionadas con el grado de fibrosis medida mediante FibroScan®

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Araya A, Valera J, Contreras J, Csenders A, Diaz J, Burdiles P, Rojas J Maluenda F, Smal G, Piniachik J. (2006). *Tolerancia a la glucosa y de síndrome metabólico en pacientes con EHGNA*. Rev Méd Chile 2006; 134: 1092-1098

----- (2020). *Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UI, Thorelius I, Holmqvist M, Bodemar G et al. (2006). *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. Hepatology. 2006;44:865-73

Fierbinteanu-Braticevici C et al. (2010). *Noninvasive strategies for NAFLD*. October 14, 2010. Volume 16, Issue 38

García-Compeán D et al. (2020). *Prevalence of liver fibrosis in an unselected general population with high prevalence of obesity and diabetes mellitus. Time for screening?* Annals of Hepatology 19 (2020) 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.01.003>

Gor R, Siddiqui N A, Wijeratne Fernando R, et al. (2021) *Unraveling the Role of Hypothyroidism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis: Correlations, Conflicts, and the Current Stand*. Cureus 2021, 13(5): e14858. doi:10.7759/cureus.14858

Mansour D, Grapes A, Herscovitz M, Cassidy P, Vernazza, Broad A, Anstee Q, McPherson S.(2021). *Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care*. JHEP Reports 2021

Miquilena M y García C. (2010). *Obesidad y enfermedad hepática*. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(8):591–604

Lai L-L et al. (2019). *Fatty liver and type 2 diabetes mellitus*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 34 (2019) 1396–1403

Lizardi-Cervera J et al (2006). *Hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico*. Rev Gastroenterol Mex, Vol 71, Num 4.

Lomonaco R, Godinez Leiva E, Brill F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang KL, Samraj G, Malaty J, Huber K, Bedossa P, Kalavalapalli S, Marte J, Barb D, Poulton D, Fanous N, Cusi K. (2021). *Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening*. Diabetes Care. 2021 Feb;44(2):399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.

Tanase D, Gosav E, Neculae E, Costea C, Ciocoiu M, Hurjui L, Tarniceriu C, Floria M. (2020). *Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options* Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5927; doi:10.3390/ijms21165927

Terán A, Crespo J. (2011). *Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quién*. Gastroenterol Hepatol. 2011;34(4):278—288

Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M (2005). *Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study*. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl 2: 24-27

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. (2011). *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274–285.

Zamora-Alvizo EL, Gómez-Gómez C, Muñoz-Espinosa LE, Martínez-Lazcano F, Ramírez-Aranda JM, Rodríguez-Garza CY (2013). *Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico*. Aten Fam. 2013;20(1):16-20.