



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL MÉDICA SUR S.A.B. DE C. V.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO CON TRANSAMINASAS NORMALES”

TESIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JORGE EDUARDO AQUINO MATUS

ASESOR:

DR. NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MÉDICA SUR S.A.B. DE C. V.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2022

HOSPITAL MÉDICA SUR S.A.B. DE C. V.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 GENERAL

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	6
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	12
REFERENCIAS	13
ANEXOS	15

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) afecta al 25% de la población mundial. El EGHNA puede pasar inadvertido por varios años debido a que hasta el 30% tienen transaminasas normales (ALT o AST <40 UI/L) y la fibrosis hepática es el factor pronóstico más importante.

Objetivo: Describir la prevalencia y comparar las características clínicas de riesgo asociadas a EHGNA con fibrosis hepática avanzada por elastografía transitoria (FibroScan®) y transaminasas normales contra los pacientes con EHGNA con fibrosis hepática y transaminasas alteradas, además de comparar y correlacionar los modelos serológicos para detectar fibrosis hepática (NAFLD-FS, FIB-4, BARD, APRI y razón AST/ALT) contra Fibroscan® en pacientes con EHGNA con transaminasas normales y alteradas.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrolectivo y transversal de pacientes que acudieron a “check-up” médico sin consumo significativo de alcohol y obtuvieron diagnóstico de EHGNA por FibroScan®. Se utilizó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y para las variables continuas media y desviación estándar. Los grupos de transaminasas normales y alteradas se compararon con prueba t de Student o ANOVA. Los valores de P se calcularon a dos colas (significancia menor a 0.05). Para la correlación entre FibroScan® y los modelos serológicos se utilizó correlación de Pearson y gráficos de calor. Se realizaron curvas ROC para comparar los modelos serológicos contra FibroScan® como estándar de oro para fibrosis hepática significativa en pacientes con EHGNA con transaminasas normales y alteradas.

Resultados: Se recabaron datos de 976 expedientes, la media de edad fue de 48.9 años, de los cuales 552 (56.6%) fueron hombres y la media de IMC fue de 26.32 kg/m². La frecuencia de dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 fue del 28.5%, 16.9% y 3.1% respectivamente. La prevalencia de esteatosis hepática por FibroScan® (CAP >232 dB/m) fue de 63% y de fibrosis hepática significativa (LSM >7.0 kPa) fue de 1.74%. De los 17 pacientes con EHGNA y fibrosis hepática significativa, 9 tenían transaminasas normales (0.92%) y 8 transaminasas alteradas (0.82%). El grupo con transaminasas normales presentó mayor IMC (30 vs. 37 kg/m², p<0.006) y mayor circunferencia de cadera (103 vs. 120 cm, p<0.001) en comparación con el grupo con transaminasas alteradas. En los pacientes con EHGNA se observó una correlación positiva baja de los modelos serológicos NAFLD-FS (r=0.291; p<0.001) y BARD (r=0.210; p<0.001) y positiva muy baja de APRI (r=0.184; p<0.001) con fibrosis hepática significativa. El modelo serológico NAFLD-FS reportó un área bajo la curva de 0.838 (IC95% 0.76-0.91) y el APRI de 0.797 (IC95% 0.68-0.92) comparado contra FibroScan®. En el grupo de pacientes con transaminasas normales, el NAFLD-FS reportó un área bajo la curva de 0.881 (IC95% 0.80-0.96), el APRI de 0.749 (IC95% 0.56-0.93), el BARD de 0.732 (IC95% 0.59-0.88) y el FIB-4 de 0.506 (IC95% 0.46-0.76)

Discusión: En la práctica diaria, las transaminasas tienen a dar la falsa idea de un hígado sano. En este estudio se reportó menor prevalencia a la reportada de fibrosis hepática significativa con transaminasas normales y se asoció con mayor IMC y circunferencia de cadera. Los modelos serológicos reportaron buen rendimiento diagnóstico en comparación con FibroScan® tanto en pacientes con transaminasas normales como alteradas.

Conclusión: Las transaminasas normales no excluyen enfermedad hepática avanzada.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) afecta a una cuarta parte de la población mundial¹ y se proyecta como la principal etiología asociada a trasplante hepático en 2020.² El 90% de los pacientes con EHGNA presentan un curso benigno; sin embargo, del 10 a 30% de los pacientes desarrollarán esteatohepatitis, de los cuales el 25-40% progresarán a fibrosis y el 20-30% a cirrosis hepática.³ En México se reportó una prevalencia de EHGNA del 14.3% en población asintomática que acudió a check-up en un hospital privado de la Ciudad de México en 2006.⁴ La esteatohepatitis no alcohólica afecta del 3 a 6% de la población de Estados Unidos y entre los factores asociados se encuentran la obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.³

En la práctica diaria, los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica se diagnostican a través de check-up o estudios indicados por otras patologías (p.ej. ultrasonido hepático) y en un grupo particular de pacientes, la elevación asintomática de transaminasas es el indicio para abordar una enfermedad hepática subyacente, ya que en la mayoría de casos, la exploración física es normal o únicamente revela obesidad central.³ Los niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT) por sí solos no excluyen un diagnóstico de EHGNA o esteatohepatitis no alcohólica.³

En la actualidad, la biopsia hepática es el estándar de oro para caracterizar las alteraciones histológicas en pacientes con EHGNA o esteatohepatitis no alcohólica.⁵ Sin embargo, realizar una biopsia hepática en todos los pacientes no es factible, costo-efectiva ni necesario.³

La fibrosis es el factor pronóstico más importante a largo plazo para los desenlaces de EHGNA y no es un requisito para el diagnóstico. Se ha estimado que el 5% de los pacientes tienen fibrosis F2 o más al momento del diagnóstico y que el 40% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen una progresión de la fibrosis a una tasa de 1 grado por cada 10 años.³

Existen varios métodos de imagen no invasivos para su evaluación entre los que destacan la elastografía transitoria por ultrasonido (FibroScan®) y la elastografía por resonancia magnética. El FibroScan® tiene una sensibilidad del 85% para detectar fibrosis avanzada y de 92% para detectar cirrosis.⁶ Por su parte la elastografía por resonancia magnética tiene una sensibilidad del 86% para detectar fibrosis avanzada,⁷ sin embargo, es más costosa, consume más tiempo en su realización y no se encuentra ampliamente disponible, además que requiere un software especial. Se han descrito múltiples modelos serológicos no invasivos para estimar el riesgo de esteatosis y fibrosis hepática, con alto rendimiento predictivo. Desafortunadamente tienen la desventaja de utilizar los niveles de

ALT para el cálculo, y por estudios previos se estima que del 11 al 30% de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica confirmado por biopsia hepática tienen niveles normales de ALT.³

Las dos herramientas más utilizadas son el NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS) y el índice FIB-4, aunque existen otros como el BARD, APRI, razón AST/ALT, entre otros. El NAFLD-FS puede excluir fibrosis avanzada con sensibilidad del 90% y especificidad del 64% para etapas F0 a F2.⁸ El índice FIB-4 se ha validado para EHGNA y esteatohepatitis no alcohólica y al igual que el NAFLD-FS score tienen rendimiento diagnóstico similar que la elastografía por resonancia magnética para detectar fibrosis avanzada.⁵

Recientemente el grupo de Gawrieh y colaboradores⁹ desarrollaron un modelo predictivo no invasivo de esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis F2-F3 y cirrosis en pacientes con EHGNA demostrada por biopsia hepática y ALT normal. El modelo LACSNA reportó un área bajo la curva (ABC) de 0.70 (IC95% 0.65-0.76) para detectar esteatohepatitis no alcohólica F2-F3 con valor predictivo positivo (VPP) de 35% y valor predictivo negativo (VPN) de 88% y ABC de 0.85 (IC95% 0.77-0.92) para detectar cirrosis con VPP de 30% y VPN de 98%.

La prevalencia exacta de los pacientes con EHGNA o esteatohepatitis no alcohólica y transaminasas normales no se ha descrito, principalmente porque en la mayoría de los pacientes el abordaje inició por alteración de enzimas hepáticas. Además, el grado de elevación de transaminasas no se correlaciona con la severidad de fibrosis ni inflamación. Sin embargo, en el más reciente meta-análisis que incluyó 11 estudios y 4084 pacientes con ALT normal, Ma y colaboradores¹⁰ reportaron una proporción del 25% (IC95% 20-31%) de pacientes con EHGNA y de 19% (IC95% 13-27%) con esteatohepatitis no alcohólica.

En este estudio se planteó que los pacientes con EHGNA y fibrosis hepática con transaminasas normales mostrarán factores de riesgo diferentes a los pacientes con transaminasas alteradas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, comparativo, retrolectivo y transversal de expedientes de pacientes sin consumo significativo de alcohol con diagnóstico de esteatosis hepática por FibroScan® 502 Touch (Echosens, Paris, Francia). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V. identificado con la clave 2020-EXT-483.

Se revisó los expedientes de pacientes que acudieron a “check-up” al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) del 1 de enero de 2019 al 31 de febrero de 2019. Se incluyó los expedientes de pacientes mayores de 18 años que contaron con reporte de FibroScan® y con resultados de laboratorio para calcular los modelos serológicos no invasivos (NAFLD-FS,¹¹ FIB-4,¹² razón AST/ALT, APRI¹³ y BARD¹⁴). Se excluyó expedientes con diagnóstico previo de EHGNA, esteatohepatitis no alcohólica o cirrosis hepática, expedientes con reporte de consumo de alcohol (mayor a una bebida al día en mujeres y dos bebidas al día en hombres) y reporte de FibroScan® con IQR/M \geq 30%.¹⁵

Las mediciones de fibrosis hepática por FibroScan® se realizaron por un solo operador y se consideraron válidas 10 mediciones con in IQR/M $<$ 30%. Se definió el grado de fibrosis de acuerdo con los siguientes puntos de corte: F0 $<$ 5.5 kPa, F1 de 5.5-6.9 kPa, F2 de 7.0-8.7 kPa, F3 de 8.8-10.3 kPa y F4 $>$ 10.3 kPa. Se definió fibrosis hepática significativa a partir de F2 (\geq 7.0 kPa).

El grado de esteatosis se definió de acuerdo con la medición del parámetro de atenuación controlada (CAP) con los siguientes puntos de corte: S0 $<$ 232 dB/m, S1 de 232-256 dB/m, S2 de 256-291 dB/m, S3 $>$ 291 dB/m, y se definió EGHNA a partir de S1 (CAP \geq 232 dB/m).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, para las dimensionales de la muestra total medias y desviación estándar dada la distribución de los datos. Para comparar las frecuencias de las variables cualitativas entre los grupos fue utilizada la prueba de chi cuadrada de Pearson (χ^2) o prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias fueron menores a cinco.

Se corroboró normalidad en los datos por medio de la prueba de Shapiro-Wilk y el uso de histogramas. Posteriormente para la comparación entre pacientes con HGNA y fibrosis con y sin transaminasas normales se emplearon pruebas paramétricas *t* de Student o ANOVA en el caso de más de dos grupos, para los datos en donde se rechazó la hipótesis nula de normalidad se utilizaron pruebas no paramétricas de Wilcoxon-Mann-Whitney en la comparación de medianas entre dos grupos o Kruskal-Wallis en el caso de más de dos grupos. Todos los valores de *p* para las comparaciones se calcularon a dos colas y se consideraron como significativos cuando fueron menores a 0.05.

Para la correlación entre los resultados de FibroScan® y los diferentes modelos predictivos no invasivos de HGNA se utilizó correlación de Pearson y gráficos de calor. Se realizaron curvas ROC comparando contra FibroScan® como estándar de oro para medir la sensibilidad y especificidad de los modelos serológicos no invasivos en obtener el resultado de fibrosis y fibrosis hepática significativa.

Todos los valores de *p* para las comparaciones se calcularon a dos colas y se consideraron significativos cuando posterior al ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples la *p* fue <0.006.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico R (R Core Team, 2018) y STATA 17 (Metrika Consulting AB, Estocolmo, Suecia, 2021).

RESULTADOS

Se recabaron los datos de 1136 pacientes sin consumo de alcohol a quienes se les realizó Fibroscan en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2019 en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT). Se eliminaron 26 registros por no tener datos completos sobre transaminasas, 113 sin datos sobre el FibroScan® y 2 por no cumplir criterios de calidad de FibroScan®.

Características generales de la población

La muestra total se conformó con 976 pacientes, la media de edad fue de 48.9 ± 10.8 años cumplidos, de los cuales 552 (56.6%) correspondieron al sexo masculino y 424 (43.4%) al femenino. El peso medio fue de 71.94 ± 14.91 kg, la estatura media de 1.65 ± 0.09 m y el IMC medio de 26.32 ± 4.31 kg/m². Se encontró peso normal en 392 (40.2%) y sobrepeso en 389 (39.9%). En los antecedentes reportados, se encontró tabaquismo actual en 99 (10.1%), hipertensión arterial en 165 (16.9%) y Diabetes Mellitus tipo 2 en 30 (3.1%). Dentro de los estudios de laboratorio se encontró una AST media de 27.83 ± 21.30 UI/L, ALT media de 30.50 ± 23.75 UI/L, glucosa media de 95.30 ± 23.72 mg/dL y HbA1c media de $5.56 \pm 0.85\%$. El resto de las características basales de la población se reportan en la Tabla 1.

Prevalencia de esteatosis hepática

La prevalencia de esteatosis hepática por FibroScan® (CAP >232 dB/m) fue de 63%. El CAP medio fue de 254.27 ± 56.95 dB/m con un IQR/M medio de $26.15 \pm 9.11\%$. Se encontró esteatosis grado 3 en 263 (26.9%).

Prevalencia de fibrosis hepática

La prevalencia de fibrosis hepática significativa (LSM >7.0 kPa) fue de 1.74%, de los cuales se encontró F2 en 5 (0.5%), F3 en 4 (0.4%) y F4 en 8 (0.8%). De los 17 pacientes con esteatosis y fibrosis hepática, 9 (0.92%) tenían transaminasas normales y 8 (0.82%) transaminasas alteradas.

Los modelos serológicos reportaron un NAFLD-FS medio de -2.22 ± 1.11 correspondiente a F0-F2 en 742 (77.5%) y F3-F4 en 10 (1.0%). El FIB-4 medio fue de 1.26 ± 0.62 correspondiente a F0-F1 en 700 (72.0%), a F2-F3 en 267 (27.5%) y a F4-F6 en 5 (0.5%). La razón ALT/AST media fue de 1.01 ± 0.31 y el APRI medio fue de 0.31 ± 0.35 , correspondiente a F0-F1 en 950 (97.5%), a F2-F4 en 10 (1.0%) y a F3-F4 en 14 (1.4%). Por último, el BARD correspondió a F2-F4 en 200 (22.5%).

Pacientes con EGHNA y fibrosis hepática avanzada

En total 17 pacientes cumplieron con ambos criterios diagnósticos para EGHNA y fibrosis hepática significativa siendo el 64.7% (n=11) de las pacientes mujeres y el 35.3% (n=6) hombres, con una edad media de 55.29 ± 10.74 años. En la tabla 2 se resumen las características clínicas de la muestra de interés.

Se realizó un análisis univariado en los pacientes con EGHNA y fibrosis hepática divididos por transaminasas normales y alteradas. El grupo con transaminasas normales presentó mayor IMC (30 vs. 37 kg/m², $p < 0.006$), mayor circunferencia de cadera (103 vs. 120 cm, $p < 0.001$) y tendencia a menor cifra de triglicéridos (194 vs. 131 mg/dL, $p = 0.082$) en comparación con el grupo con transaminasas alteradas. No se encontró diferencia entre comorbilidades ni otros resultados de laboratorio.

Exactitud diagnóstica de los modelos serológicos no invasivos

En el modelo de correlación de Pearson para fibrosis hepática significativa entre los modelos serológicos no invasivos y el FibroScan[®] (n=603) se observó una correlación positiva baja de NAFLD-FS ($r = 0.291$; $p < 0.001$) y BARD ($r = 0.210$; $p < 0.001$) y positiva muy baja APRI ($r = 0.184$; $p < 0.001$) (figura 1). No se observó correlación con FIB-4 ($r = -0.003$; $p = 0.943$) ni con la razón AST/ALT ($r = -0.039$; $p = 0.336$). El NAFLD-FS reportó un área bajo la curva de 0.838 (IC95% 0.76-0.91) y el APRI de 0.797 (IC95% 0.68-0.92) comparado contra FibroScan[®] para fibrosis hepática significativa (Tabla 3 y Figura 2).

En total 455 pacientes presentaron transaminasas normales y el NAFLD-FS reportó un ABC de 0.880 (IC95% 0.80-0.95), el APRI de 0.749 (IC95% 0.56-0.93), el BARD de 0.732 (IC95% 0.59-0.87) y el FIB-4 de 0.506 (IC95% 0.46-0.76) comparado contra FibroScan[®] para fibrosis hepática significativa. (Tabla 4 y Figura 3).

DISCUSIÓN

Desde hace varios años el paradigma de alteración de transaminasas como predictor de fibrosis hepática avanzada ha ido descartándose debido a la baja especificidad de dichas alteraciones en el contexto de múltiples enfermedades hepáticas y pocos estudios han abordado los factores de riesgo asociados a EHGNA con transaminasas normales.

En el estudio italiano de Fracanzani y colaboradores,¹⁶ se revisaron las biopsias hepáticas de 458 pacientes con EHGNA cuya indicación fue alteración de enzimas hepáticas en el 86% de los casos; por tanto, el 14% de los pacientes con EHGNA tenían transaminasas normales. Los pacientes con ALT normal fueron significativamente mayores, con menor índice de masa corporal, menor nivel de triglicéridos, menor resistencia a la insulina (HOMA-IR) pero mayor prevalencia de hipertensión arterial.

En nuestro estudio se reportó el IMC significativamente mayor en pacientes con transaminasas alteradas que apoya la teoría de la obesidad como síndrome inflamatorio sistémico. En el grupo particular de pacientes obesos mórbidos, el estudio de Ulitsky y colaboradores¹⁷ reportó por biopsia hepática en 253 pacientes sometidos a cirugía bariátrica sin evidencia de enfermedad hepática o consumo de alcohol, una prevalencia de 45.8% de esteatosis hepática y 20.6% de esteatohepatitis no alcohólica, de los cuales el 70% tenían ALT normal. En nuestro estudio la prevalencia de hígado graso fue del 63%, mayor que la reportada en obesos mórbidos por biopsia hepática.

Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y transaminasas normales tienen un retraso en el diagnóstico, lo que conlleva a vivir con una enfermedad hepática silente que incrementa el riesgo de cirrosis en 11%¹⁸, de carcinoma hepatocelular hasta 12 veces más¹ y mortalidad por cualquier causa hasta de 1.7 veces más que en pacientes con EHGNA.¹ En nuestro estudio se determinó una prevalencia de fibrosis hepática avanzada por FibroScan® en 1.74% de la población y debido a que no se realizó biopsia hepática, dicha prevalencia es la más cercana con las herramientas disponibles actuales.

Los modelos serológicos no invasivos, por su parte, tienen la gran ventaja de calcularse con estudios de laboratorio de rutina en lugares donde no se dispone del FibroScan®. En un estudio en 145 pacientes con biopsia hepática se reportó al FIB-4 con un área bajo la curva de 0.86 (IC95% 0.78-0.94), la razón AST/ALT con 0.83 (IC95% 0.74-0.91) y al NAFLD-FS con 0.81 (IC95% 0.71-0.91), sin embargo, no logran discriminar a pacientes con esteatosis hepática y esteatohepatitis.¹⁹ En nuestro estudio el NAFLD-FS y el APRI reportaron la mejor área bajo la curva, a diferencia del FIB-4y la razón AST/ALT. Previamente, Pérez-Gutiérrez y colaboradores²⁰ validaron los modelos serológicos en población mexicana con área bajo la curva ROC para NAFLD-FS de 0.72 (IC95% 0.60-0.83),

para FIB-4 de 0.74 (IC95% 0.65-0.84) y para APRI de 0.66 (IC95% 0.55-0.77). En el contexto de población mexicana recomendamos el NAFLD-FS y FIB-4 para el abordaje de fibrosis hepática.

Los modelos serológicos han demostrado su utilidad en la población particular de pacientes con transaminasas normales. En un estudio de 1102 pacientes con biopsia hepática, se reportó un área bajo la curva para FIB-4 de 0.878, para NAFLD-FS de 0.843 y para la razón AST/ALT de 0.794,²¹ incluso proponen nuevos puntos de corte para incrementar la sensibilidad y especificidad para fibrosis avanzada. Nuestro estudio confirma la utilidad de los modelos serológicos en población mexicana.

Los pacientes con obesidad y transaminasas normales deben ser estudiados de manera intencionada a través de modelos serológicos no invasivos para fibrosis hepática (NAFLD-FS, FIB-4 o BARD) o con elastografía transitoria por FibroScan® para diagnosticarlos de manera oportuna.

CONCLUSIONES

La prevalencia de esteatosis hepática por FibroScan® fue de 63% y de fibrosis hepática significativa fue de 1.74%. En pacientes con transaminasas normales, la obesidad y la circunferencia de cadera se asoció con menor prevalencia de fibrosis hepática avanzada. El NAFLD-FS y APRI fueron los modelos serológicos no invasivos que mostraron el mejor rendimiento diagnóstico para estimar fibrosis hepática significativa y deben utilizarse en la práctica diaria, especialmente cuando no se dispone de FibroScan®.

REFERENCIAS

- 1 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; **64**: 73–84.
- 2 Canbay A, Sowa JP, Syn WK, Treckmann J. NASH Cirrhosis - The New Burden in Liver Transplantation: How Should It Be Managed? *Visc Med* 2016; **32**: 234–238.
- 3 Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020; **323**: 1175–1183.
- 4 Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia N, Ramos-Ostos M, Uribe-Esquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; **71**: 453–459.
- 5 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M *et al*. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; **67**: 328–357.
- 6 Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E *et al*. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011; **54**: 1082–1090.
- 7 Idilman IS, Keskin O, Celik A, Savas B, Elhan AH, Idilman R *et al*. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta radiol* 2016; **57**: 271–278.
- 8 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617–649.
- 9 Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, Clark JM, Loomba R, Hameed B *et al*. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. *Am J Gastroenterol* 2019; **114**: 1626–1635.
- 10 Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M *et al*. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; **20**: 10.
- 11 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC *et al*. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846–854.
- 12 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J *et al*. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; **43**: 1317–1325.
- 13 Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS *et al*. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 518–526.
- 14 Harrison S, Oliver D, Arnold H, Gogia S, Neuschwander-Tetri B. Development and

- validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; **57**: 1441–1447.
- 15 Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M *et al*. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; **63**: 237–264.
- 16 Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E *et al*. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; **48**: 792–798.
- 17 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Komorowski R, Wallace J, Surapaneni SN, Franco J *et al*. A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2010; **20**: 685–691.
- 18 Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; **51**: 373–375.
- 19 McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; **59**: 1265–1269.
- 20 Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benítez C, Brizuela-Alcántara DC *et al*. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013; **12**: 416–424.
- 21 Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H *et al*. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol* 2013; **48**: 1051–1060.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, laboratorio y FibroScan® de los pacientes en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT), 1 de enero a 31 de diciembre de 2019

Variable	Resultados (n=976)
Características demográficas	
Edad (años), media ± D.E.	48.90 ± 10.80
Mujeres (%)	424 (43.4%)
Peso (kg), media ± D.E.	771.94 ± 14.91
Estatura (m), media ± D.E.	1.65 ± 0.09
IMC (kg/m ²), media ± D.E.	26.32 ± 4.31
Infrapeso (%)	10 (1.0%)
Normal (%)	392 (40.2%)
Sobrepeso (%)	389 (39.9%)
Obesidad grado 1 (%)	139 (14.2%)
Obesidad grado 2 (%)	27 (2.8%)
Obesidad grado 3 (%)	19 (1.9%)
Circunferencia de cintura (cm), media ± D.E.	90.86 ± 11.91
Circunferencia de cadera (cm), media ± D.E.	101.21 ± 7.95
Índice cintura-cadera, media ± D.E.	0.90 ± 0.08
Antecedentes patológicos	
Tabaquismo (%)	99 (10.1%)
Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	30 (3.1%)
Hipertensión arterial (%)	165 (16.9%)
Dislipidemia (%)	278 (28.5%)
Laboratorios	
Plaquetas (x10 ³ /μL), media ± D.E.	240.70 ± 58.31
Glucosa (mg/dL), media ± D.E.	95.30 ± 23.72
Creatinina (mg/dL), media ± D.E.	0.86 ± 0.21
Albúmina (g/dL), media ± D.E.	4.19 ± 0.29
AST (UI/L), media ± D.E.	27.83 ± 21.30
ALT (UI/L), media ± D.E.	30.50 ± 23.75
Fosfatasa alcalina (UI/L), media ± D.E.	70.48 ± 41.44
Colesterol (mg/dL), media ± D.E.	197.53 ± 37.64
Colesterol HDL (mg/dL), media ± D.E.	49.31 ± 14.10
Colesterol LDL (mg/dL), media ± D.E.	122.58 ± 32.18
Triglicéridos (mg/dL), media ± D.E.	129.19 ± 82.34
PCR ultrasensible (mg/L), media ± D.E.	3.26 ± 9.74
HbA1c (%), media ± D.E.	5.56 ± 0.85
Esteatosis hepática	
Parámetro de atenuación controlada (dB/m), media ± D.E.	254.27 ± 56.95
Grado de esteatosis hepática	
S0 (%)	361 (37.0%)
S1 (%)	158 (16.2%)
S2 (%)	194 (19.9%)
S3 (%)	263 (26.9%)
Fibrosis hepática	

Rigidez hepática (kPa), media ± D.E.	4.34 ± 1.30
Grado de fibrosis hepática	
F0 (%)	856 (87.7%)
F1 (%)	103 (10.6%)
F2 (%)	5 (0.5%)
F3 (%)	4 (0.4%)
F4 (%)	8 (0.8%)
Modelos serológicos no invasivos	
NAFLD-FS, media ± D.E.	-2.22 ± 1.11
FIB-4, media ± D.E.	1.26 ± 0.62
Razón AST/ALT, media ± D.E.	1.01 ± 0.31
APRI, media ± D.E.	0.31 ± 0.35
BARD (%)	
0	122 (12.5%)
1	634 (65.0%)
2	201 (20.6%)
3	19 (1.9%)

Tabla 2. Características demográficas, clínicas, laboratorio y FibroScan® de los pacientes en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) con EHGNA y fibrosis hepática significativa ($\geq F2$), 1 de enero a 31 de diciembre de 2019

Variable	Transaminasas normales (n=8)	Transaminasas alteradas (n=9)	p
Características demográficas			
Edad (años), media \pm D.E.	59.25 \pm 10.67	51.75 \pm 10.07	0.158
Mujeres (%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	1.000
Peso (kg), media \pm D.E.	86.95 \pm 19.28	106.14 \pm 19.30	0.059
Estatura (m), media \pm D.E.	1.70 \pm 0.10	1.68 \pm 0.13	0.806
IMC (kg/m ²), media \pm D.E.	30.09 \pm 5.48	37.33 \pm 3.67	0.006
Circunferencia de cintura (cm), media \pm D.E.	103.62 \pm 17.45	119.58 \pm 10.18	0.070
Circunferencia de cadera (cm), media \pm D.E.	105.19 \pm 8.04	120.50 \pm 4.68	0.001
Índice cintura-cadera, media \pm D.E.	0.98 \pm 0.11	0.99 \pm 0.05	0.838
Antecedentes patológicos			
Tabaquismo (%)	2 (25.0%)	2 (22.2%)	1.000
Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	1.000
Hipertensión arterial (%)	2 (25.0%)	6 (66.7%)	0.218
Dislipidemia (%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	1.000
Laboratorios			
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), media \pm D.E.	216.50 \pm 48.64	196.11 \pm 38.57	0.351
Glucosa (mg/dL), media \pm D.E.	112.12 \pm 39.94	118.89 \pm 46.41	0.753
Creatinina (mg/dL), media \pm D.E.	0.88 \pm 0.19	0.87 \pm 0.13	0.842
Albúmina (g/dL), media \pm D.E.	4.04 \pm 0.53	4.14 \pm 0.24	0.590
AST (UI/L), media \pm D.E.	70.88 \pm 27.73	26.33 \pm 6.06	<0.001
ALT (UI/L), media \pm D.E.	82.75 \pm 59.59	29.11 \pm 5.75	<0.001
Fosfatasa alcalina (UI/L), media \pm D.E.	74.25 \pm 29.59	69.22 \pm 23.66	0.703
Colesterol (mg/dL), media \pm D.E.	204.75 \pm 53.80	197.22 \pm 44.04	0.755
Colesterol HDL (mg/dL), media \pm D.E.	43.75 \pm 11.6	48.33 \pm 18.30	0.553
Colesterol LDL (mg/dL), media \pm D.E.	121.75 \pm 40.57	122.33 \pm 39.32	0.976
Triglicéridos (mg/dL), media \pm D.E.	194.62 \pm 87.68	131.89 \pm 47.82	0.082
PCR ultrasensible (mg/L), media \pm D.E.	5.95 \pm 6.94	7.53 \pm 10.49	0.723
HbA1c (%), media \pm D.E.	5.89 \pm 0.88	6.48 \pm 1.37	0.340

Esteatosis hepática			
Parámetro de atenuación controlada (dB/m), media ± D.E.	323.50 ± 58.61	332.89 ± 38.14	0.698
Grado de esteatosis hepática			0.540
S1 (%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	
S2 (%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	
S3 (%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	
Fibrosis hepática			
Rigidez hepática (kPa), media ± D.E.	10.95 ± 4.19	10.39 ± 2.11	0.727
Grado de fibrosis hepática			0.725
F2 (%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	
F3 (%)	2 (25.0%)	2 (22.2%)	
F4 (%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	
Modelos serológicos no invasivos			
NAFLD-FS, media ± D.E.	-0.78 ± 1.37	-0.51 ± 0.99	0.654
FIB-4, media ± D.E.	0.94 ± 0.29	1.52 ± 0.63	0.031
Razón AST/ALT, media ± D.E.	0.94 ± 0.46	0.91 ± 0.14	0.819
APRI, media ± D.E.	0.85 ± 0.45	0.35 ± 0.13	0.005
BARD (%)			0.076
1	5 (62.5%)	2 (22.2%)	
2	1 (12.5%)	6 (66.7%)	
3	2 (25.0%)	1 (11.1%)	

Tabla 3. Análisis ROC de los modelos serológicos no invasivos comparados contra FibroScan® en pacientes con fibrosis hepática significativa (n=603)

Modelo serológico	Área ROC	Error estándar	χ^2	IC95%
FibroScan® (referencia)	–	–	–	–
NAFLD-FS	0.8381	0.0381	18.0737	0.7634 – 0.9127
APRI	0.7974	0.0620	10.6942	0.6759 – 0.9188
BARD	0.6915	0.0596	26.7639	0.5747 – 0.8084
FIB-4	0.5086	0.0690	50.6568	0.3733 – 0.6439
Razón AST/ALT	0.4629	0.0656	67.0593	0.3344 – 0.5915

Tabla 4. Análisis ROC de los modelos serológicos no invasivos comparados contra FibroScan® en pacientes con fibrosis hepática significativa y transaminasas normales (n=455)

Modelo serológico	Área ROC	Error estándar	χ^2	IC95%
FibroScan® (referencia)	–	–	–	–
NAFLD-FS	0.8807	0.0388	9.4582	0.8046 – 0.9567
APRI	0.7493	0.0936	7.1726	0.5657 – 0.9328
BARD	0.7324	0.0728	13.5228	0.5898 – 0.8750
FIB-4	0.5064	0.6146	25.4281	0.4648 – 0.7644
Razón AST/ALT	0.3575	0.0727	78.0573	0.2148 – 0.5000

Figura 1.

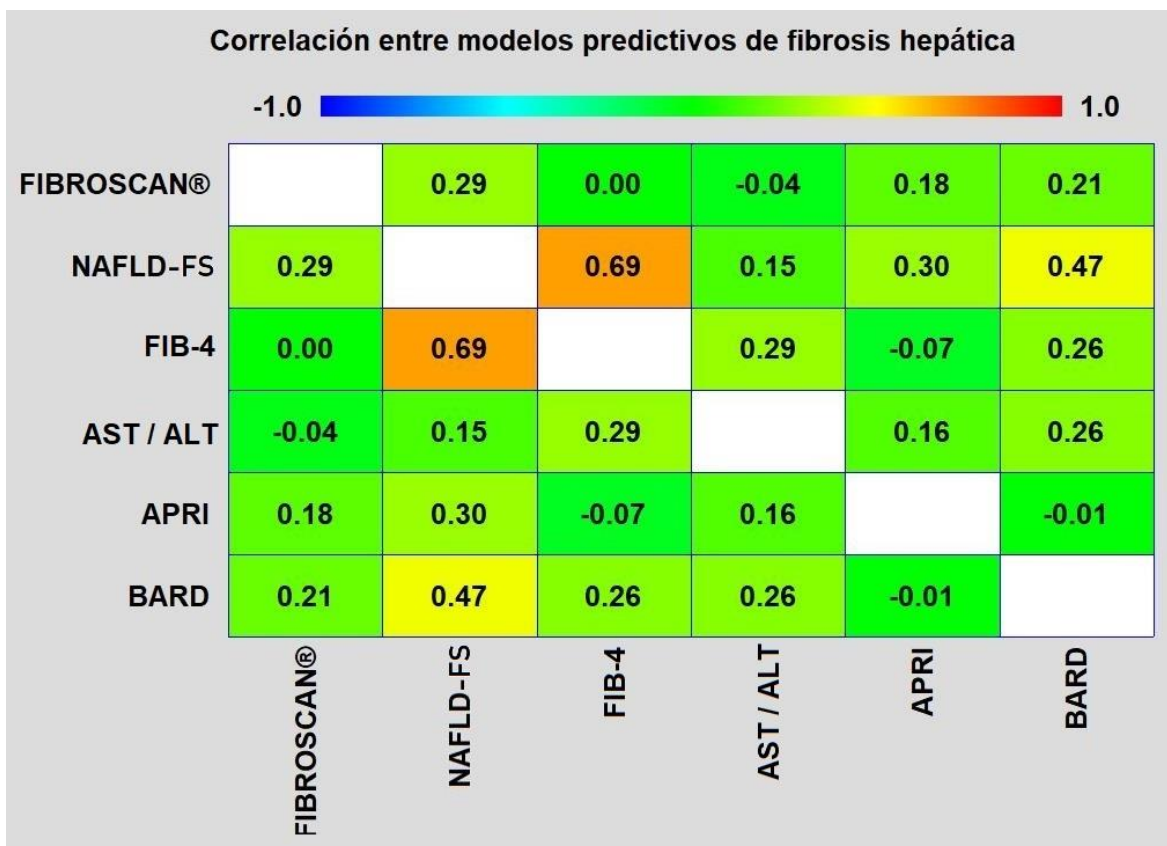


Figura 2.

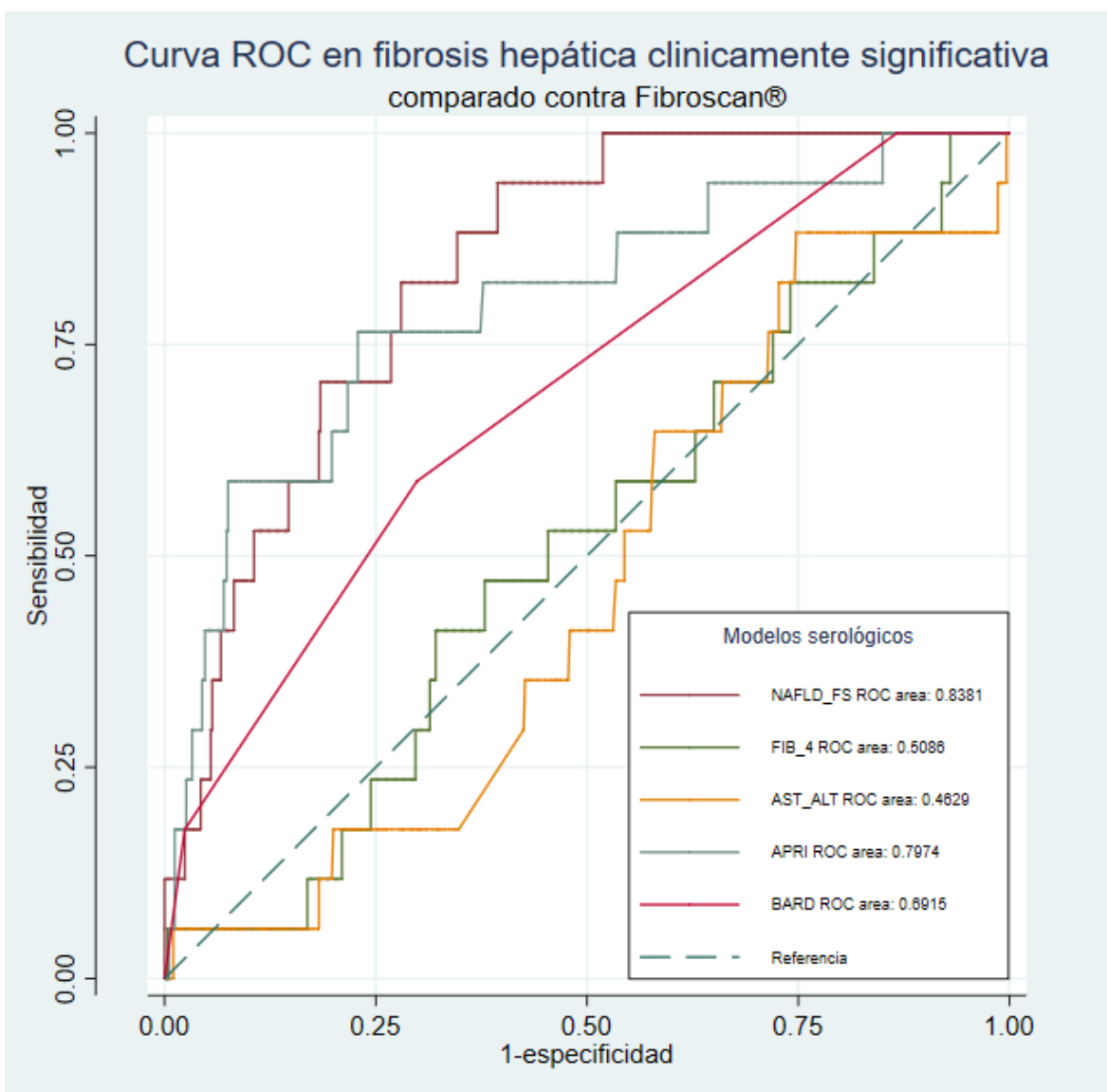
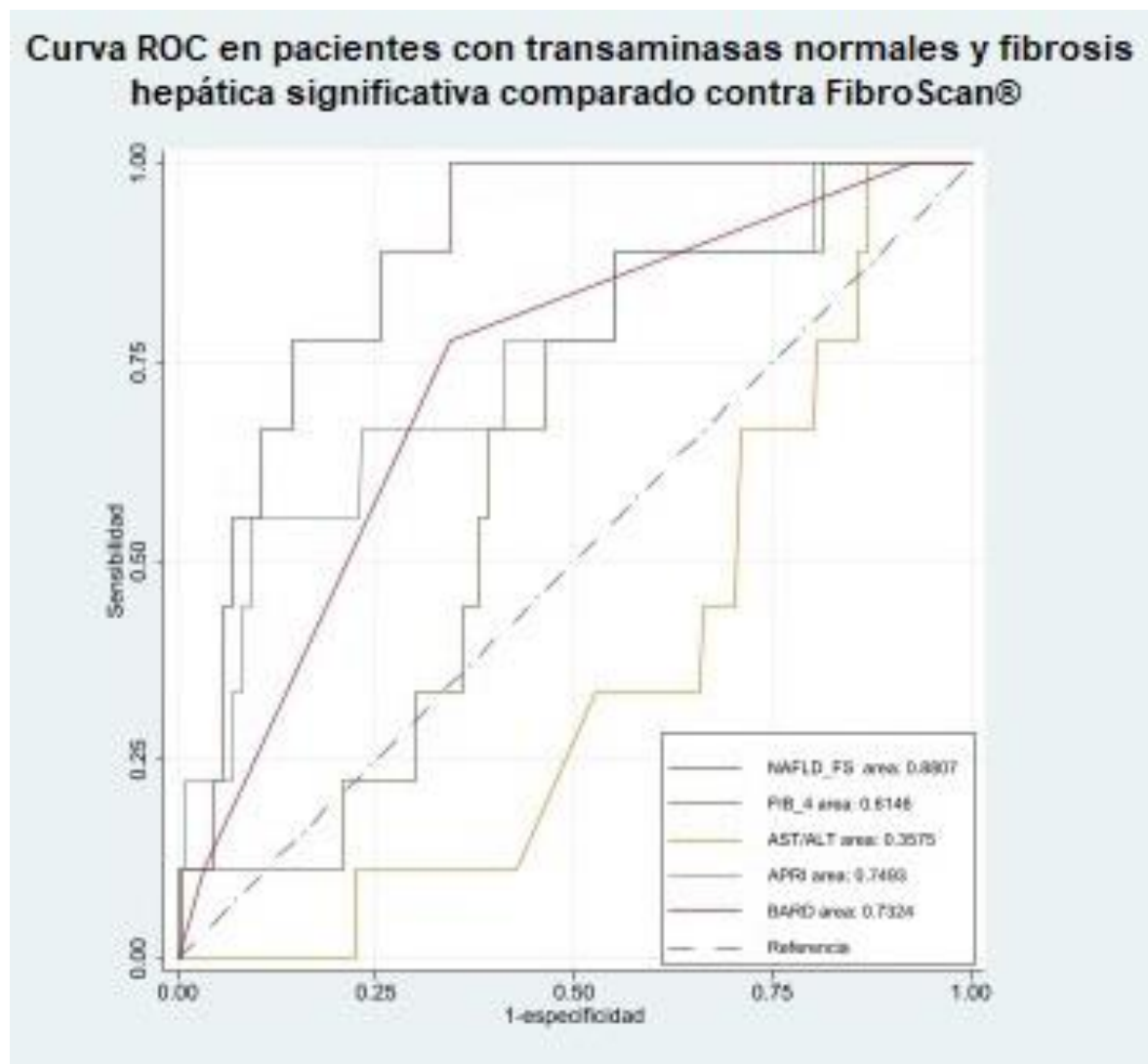


Figura 3.



Ciudad de México, 06 de julio de 2020.

Dr. Jorge Eduardo Aquino Matus.
Investigador Principal.

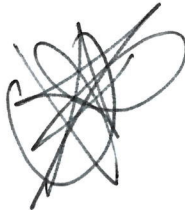
P r e s e n t e.

Estimado Dr. Aquino Matus.

En relación al protocolo de investigación titulado “**Factores de Riesgo asociado a enfermedad por Hígado graso No alcohólico con Transaminasas normales en México (FRHiNT)**”. Estudio identificado con la clave **2020-EXT-483**, después de revisar la documentación presentada, le informo que el Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V. ha decidido dictaminar como **Aprobado** el protocolo antes mencionado.

Adicionalmente le recordamos que una vez concluido el proyecto, debe entregar a este Comité un reporte final con los resultados obtenidos.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la presente para enviarle un cordial saludo.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia".

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
Presidente del Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V.
Comité de Ética e investigación para Estudios en Humanos.