



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital Ángeles Lomas**

”Comparación de marcadores no invasivos con FibroScan para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. ARIEL JASQUI BUCAY

ASESORES DE TESIS
DRA. ELIZABETH BUGANZA TORIO
DR. IGNACIO AIZA HADDAD



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2024



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.

Comparación de marcadores no invasivos con FibroScan para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Autor: Ariel Jasqui Bucay

Dr. Manuel García Velazco
Director de Enseñanza
Hospital Ángeles Lomas

Dr. Alejandro Díaz Borjón
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna
Hospital Ángeles Lomas

Dra. Elizabeth Buganza Torio
Médico Subespecialista en Gastroenterología y Hepatología
Hospital Ángeles Lomas

Dr. Ignacio Aiza Haddad
Médico Especialista en Medicina Interna y Subespecialista en Gastroenterología y
Hepatología
Hospital Ángeles Lomas

Índice

Resumen	3
Introducción.....	4
Epidemiología.....	5
Fisiopatología.....	6
Diagnóstico y relevancia de pruebas no invasivas	8
Detección temprana y tamizaje.....	11
Limitación de pruebas no invasivas.....	12
Tratamiento.....	15
Justificación	16
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación.....	17
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología	18
Criterios de selección	19
Definición de las variables a evaluar.....	19
Aspectos éticos de la investigación.....	22
Análisis estadístico.....	23
Resultados	24
Discusión	28
Conclusiones	29
Referencias	30

Resumen

Introducción: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (MASLD) puede llevar a fibrosis y cirrosis. Los métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática incluyen biomarcadores en sangre y técnicas de imagen como la elastografía transitoria (FibroScan). Estas pruebas son útiles en ausencia de la biopsia hepática debido a su seguridad, facilidad de uso y precisión.

Objetivo: Comparar la eficacia diagnóstica y desempeño de marcadores no invasivos (FIB4, SAFE, APRI, AST/ALT) y su correlación con la elastografía de transición controlada por vibración para determinar la presencia de fibrosis hepática secundaria a MASLD.

Material y métodos: Retrospectivo, observacional, multicéntrico, comparativo y transversal. Se incluyeron pacientes con estudios completos de laboratorio realizados en un intervalo no mayor de dos meses antes o después del FibroScan sin diagnóstico previo de hepatitis viral crónica, enfermedad colestásica, hepatitis autoinmune o hepatitis alcohólica.

Resultados: La muestra de estudio consistió en 143 individuos con una edad media de 53.1 años (DE = 12.8), un 39.2% de la muestra se categorizó como obesa. El 36.4% de los participantes presentaron un estadio de fibrosis F0, el 10.5% F1, el 15.4% F2, el 7.7% F3, y el 30.1% F4. Todos los índices de fibrosis (FIB4, APRI, AST/ALT y SAFE) fueron significativamente mayores en el grupo F3-F4. En términos de áreas bajo la curva (AUC), SAFE presentó el mayor rendimiento diagnóstico con una AUC de 0.792 (IC95%: 0.702, 0.882, $p < 0.001$), mostrando una sensibilidad del 84.8% y una especificidad del 61.1%

Conclusión: El mejor índice para valorar presencia de fibrosis avanzada es SAFE, comparado con APRI, FIB-4 y AST/ALT. Este índice posee la mayor área bajo la curva y mejor correlación con FibroScan

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico también conocida como enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica, NAFLD o MASLD por sus siglas en inglés, se distingue por la acumulación significativa de grasa en el hígado.¹ Esta condición se define por la presencia de esteatosis, que se identifica cuando más del 5% de los hepatocitos muestran acumulación de grasa según análisis histológicos, o cuando la fracción de grasa de densidad protónica supera el 5,6%, de acuerdo con la espectroscopía de resonancia magnética protónica (1H-MRS) o mediante técnicas cuantitativas de resonancia magnética selectiva para grasa y agua.²

El diagnóstico se establece cuando hay 5% o más de hepatocitos con esteatosis macrovesicular sin causas alternativas evidentes, como ciertos medicamentos, inanición, trastornos genéticos, o consumo significativo de alcohol (más de 20 g diarios en mujeres y más de 30 g en hombres).^{2,3}

La MASLD no solo incide en el hígado sino que también se asocia a problemas extrahepáticos significativos como enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular y algunos cánceres no hepáticos, lo cual eleva la morbimortalidad asociada a la enfermedad.⁴

Se prevé que en el futuro próximo, las complicaciones hepáticas derivadas de la MASLD se conviertan en la principal causa de trasplante hepático. La enfermedad cardiovascular es actualmente la causa predominante de muerte en pacientes con MASLD, seguida de cánceres no hepáticos y hepatopatías.¹⁻⁴

Se proyecta un incremento de dos a tres veces en la incidencia de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular (HCC por sus siglas en inglés) y muertes relacionadas con la cirrosis causada por MASLD para el año 2030.²

Los factores de riesgo para el desarrollo de HCC en pacientes con EHGNA incluyen edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, el polimorfismo PNPLA3 I148M, hábitos alimenticios poco saludables y ciertos medicamentos, con una incidencia anual estimada de CHC en estos pacientes de 0.44 por cada 1,000 personas al año.^{4,5}

Epidemiología

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (MASLD) representa un desafío importante de salud pública a nivel mundial, afectando aproximadamente al 24% de la población global. Esta condición es la más común de las enfermedades hepáticas a nivel internacional, con una tendencia al alza, estimándose una prevalencia del 25% en la población occidental.^{4,6}

Cerca del 5% de la población mundial sufre de esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Se prevé que un 15% de los pacientes con NASH y un 5% de aquellos con MASLD progresarán a cirrosis. Se proyecta que aproximadamente 6 millones de personas en los Estados Unidos están en riesgo de desarrollar cirrosis derivada de MASLD en las siguientes dos décadas.⁷

Un análisis proyectivo indica que la prevalencia de MASLD en ocho países clave podría aumentar un 18.3% desde 2016, alcanzando un 28.4% para el año 2030. También se anticipa que los casos de NASH con fibrosis avanzada podrían más que duplicarse hacia el año 2030.²

En el Reino Unido, la enfermedad hepática crónica ocupa el quinto lugar como causa de muerte y es la única entre las cinco principales que muestra una tendencia ascendente. Con factores de riesgo como la diabetes y la obesidad, la prevalencia de MASLD puede elevarse hasta el 75%.⁶

MASLD es la razón más frecuente de anomalías en las pruebas de función hepática detectadas en atención primaria. De estos casos, sólo un 5% avanza hacia una enfermedad hepática con relevancia clínica, pero la fibrosis hepática emerge como el factor clave en la determinación de la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad.⁸

La fibrosis se ha establecido como el indicador pronóstico más crítico en MASLD, vinculada estrechamente con complicaciones hepáticas y la supervivencia del paciente. La presencia de fibrosis es el principal indicador de morbimortalidad en la enfermedad hepática no alcohólica. Se ha calculado que la progresión de la enfermedad ocurre a un ritmo de un estadio de fibrosis cada 14 años para aquellos con NAFL y cada 7 años para los pacientes con NASH, cifra que aumenta con la presencia de hipertensión arterial.³

Fisiopatología

La lipotoxicidad impulsa la inflamación progresiva, el estrés oxidativo y la fibrosis en el organismo. Cuando la energía consumida supera la capacidad de los depósitos de grasa subcutáneos y viscerales, predeterminada genéticamente para almacenar grasa, el tejido adiposo se sobrecarga y daña. Este daño provoca resistencia a la insulina e inflamación del tejido adiposo, alterando la liberación de adipocinas y otros mediadores inflamatorios, lo que lleva a una inflamación sistémica de bajo grado y a una resistencia a la insulina extendida a músculos y al hígado, alterando así la homeostasis del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Este proceso incrementa la concentración de ácidos grasos libres que el hígado debe procesar y que circulan en la sangre.^{4, 5}

La grasa que se acumula en el hígado, en un 40% proviene de la dieta y el 60% restante del tejido adiposo disfuncional. Este exceso de ácidos grasos libres tiene un impacto tóxico en el hígado, exacerbando la resistencia a la insulina.⁹

El hígado, al verse afectado por la acumulación anormal de grasa, responde con un proceso inflamatorio que incluye la infiltración de células inmunitarias y la secreción de citocinas, lo que conduce a la esteatohepatitis no alcohólica o NASH, precursora de la fibrosis hepática. La activación de las células estrelladas hepáticas y su transdiferenciación en miofibroblastos que producen colágeno, junto con la activación de los progenitores de estas células y la apoptosis de los hepatocitos, inicia la liberación de patrones asociados al daño (DAMP), activando a su vez más células progenitoras hepáticas. La secuencia de estos eventos, que empieza con la acumulación de grasa, seguida de la infiltración de células inmunitarias, desencadena la fibrosis hepática.¹⁰

La cirrosis es el estadio final de este proceso de fibrogénesis continuo, caracterizado histológicamente por septos fibrosos que conectan los tractos portales con las venas centrales, encapsulando el tejido hepático lesionado en una cicatriz colágena.⁹

La cantidad y severidad de MASLD y NASH están principalmente determinadas por factores que controlan el manejo de los ácidos grasos y otros lípidos intrahepáticos como los diacilgliceroles, ceramidas, colesterol y fosfolípidos. Tanto el suministro excesivo de energía como la limitada expansión del tejido adiposo son contribuyentes clave a la resistencia a la insulina y a las enfermedades metabólicas asociadas.²

La distribución de grasa en la región abdominal incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular y fibrosis hepática, independientemente del índice de masa corporal. La diabetes tipo 2 emerge como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de MASLD, la progresión de la fibrosis y el carcinoma hepatocelular.¹¹

Existen al menos cinco variantes genéticas, incluidas PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, GCKR y HSD17B13, estrechamente asociadas con MASLD. Los

individuos portadores de las variantes PNPLA3 I148M y TM6SF2 E167K muestran un mayor contenido graso hepático y un riesgo elevado de desarrollar NASH.⁵

Los pacientes con MASLD son más propensos a presentar anomalías en los lípidos plasmáticos, con subfracciones de lípidos en suero más aterogénicas, en comparación con aquellos sin la enfermedad.²

Además, los valores de referencia de alanina aminotransferasa (ALT) deberían ajustarse en el contexto de MASLD, siendo un rango más adecuado entre 29 y 33 U/L para hombres y entre 19 y 25 U/L para mujeres, en lugar de los valores más elevados comúnmente proporcionados por los laboratorios.²

Diagnóstico y relevancia de pruebas no invasivas

La biopsia hepática es el estándar de oro para determinar la histología hepática. Sin embargo, debido a su naturaleza invasiva, se asocia con un potencial de complicaciones. Existen también preocupaciones relativas al error de muestreo y la variabilidad entre observadores, así como dentro de la misma evaluación por un único observador, lo cual puede afectar la interpretación de los resultados.⁹ El proceso de fibrosis hepática es complejo y no lineal, lo que conduce a variabilidad en las muestras de biopsia, que pueden mostrar diferentes etapas de fibrosis incluso dentro del mismo hígado. Informes han indicado que entre el 10 y el 30% de los casos de cirrosis podrían no ser detectados mediante biopsia.⁸ Incluso una biopsia de tamaño adecuado, que contenga de 5 a 11 tractos portales completos, sólo representa aproximadamente 1/50000 del volumen total del hígado, por lo que no necesariamente refleja la condición fibrosa del órgano en su totalidad.¹²

Existen distintas pruebas no invasivas que se clasifican en: pruebas que utilizan datos de laboratorio y clínicos rutinarios para calcular un puntaje de riesgo (como el índice FIB-4 y el índice de fibrosis MASLD), herramientas de imagen para cuantificar la rigidez hepática como la elastografía por ultrasonido, la más utilizada,

además de la elastografía de onda de corte bidimensional y la elastografía por resonancia magnética, y biomarcadores en sangre para la fibrosis hepática (como la prueba Enhanced Liver Fibrosis).¹³

A su vez, las pruebas sanguíneas de biomarcadores se clasifican en simples y complejas. Los biomarcadores simples, como la Puntuación de Fibrosis 4 (FIB-4), el Índice de Relación AST-Plaquetas (APRI) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), utilizan marcadores indirectos de fibrosis hepática como las aminotransferasas, y a menudo incluyen parámetros clínicos como edad y sexo para aumentar la precisión.¹³ Por otro lado, las pruebas complejas, como la Puntuación de Fibrosis Hepática Mejorada (ELF), Hepascore y Fibrospect II, emplean marcadores directos de fibrogénesis y fibrinólisis, tales como metaloproteinasas de tejido sérico y ácido hialurónico, y requieren evaluaciones en laboratorios especializados, pero generalmente son más precisas en predecir fibrosis avanzada y cirrosis.¹²

APRI fue desarrollado específicamente para pacientes con infección crónica por hepatitis C (CHC), utilizando parámetros fácilmente disponibles como AST y recuento de plaquetas. Este test demuestra una buena precisión para la detección de fibrosis avanzada con un área bajo la curva (AUC) de 0.80 en esta población, aunque su eficacia es más modesta en MASLD con un AUC de 0.77. Por su parte, FIB-4, que también se basa en niveles de aminotransferasa y plaquetas, fue desarrollado para pacientes coinfectados con CHC/VIH y ha sido validado tanto en CHC como en MASLD.^{13,14}

En situaciones en las que los marcadores no invasivos usados de manera inicial resultan indeterminados, se recomienda realizar una segunda prueba no invasiva, ya sea índice con parámetros de laboratorio o estudio de imagen. La combinación secuencial de pruebas minimiza la cantidad de casos indeterminados y mejora la precisión del diagnóstico.⁶

Las ventajas de las pruebas no invasivas incluyen su fácil realización, disponibilidad general, la ausencia de complicaciones y la posibilidad de llevarse a cabo en un entorno ambulatorio. No requieren entrenamiento especializado, proporcionan homogeneidad gracias a las mediciones automatizadas, cuentan con aplicaciones para el cálculo automatizado de puntuaciones y pueden repetirse a intervalos frecuentes.¹³

El test no invasivo ideal para la evaluación de fibrosis hepática sería aquel que es sensible, específico, accesible y aplicable a todas las enfermedades crónicas del hígado. En el contexto de MASLD, también debería distinguir entre hígado graso simple y esteatohepatitis. Sin embargo, ninguno de los tests disponibles actualmente cumple con todos estos criterios y la búsqueda de un marcador óptimo continúa.¹²

Los objetivos de los marcadores no invasivos incluyen la identificación de riesgo de MASLD en atención primaria en individuos con riesgo metabólico elevado; en atención secundaria y terciaria, identificar aquellos con pronóstico más grave, como NASH avanzado; monitorear la progresión de la enfermedad y predecir la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Alcanzar estos objetivos podría disminuir la necesidad de biopsias hepáticas.^{6,12,14}

En el contexto de MASLD, biomarcadores séricos como NFS, FIB-4 y APRI muestran una precisión de pobre a modesta (AUC <0.75) para predecir la respuesta de la fibrosis hepática al tratamiento farmacológico o a las intervenciones en el estilo de vida, y no se recomiendan para monitorizar respuestas a tratamientos a corto plazo (≤ 1 año). Estas pruebas son más eficaces para confirmar la ausencia de progresión de la enfermedad, con valores predictivos negativos del 89% al 90%, que para diagnosticar la progresión hacia una fibrosis avanzada, con valores predictivos positivos del 44% al 49%.¹³

Detección temprana y tamizaje

Aunque la MASLD es un problema emergente con un impacto significativo en los sistemas de salud, en muchos países aún no se han establecido planes o modelos de atención específicos para abordar esta condición crónica, y hay una brecha en el diagnóstico y registro en la atención primaria a lo largo del mundo.¹⁵

El hecho de que MASLD sea ahora la condición más prevalente en las listas de espera para trasplantes hepáticos en la red UNOS subraya la importancia de la detección temprana y la intervención. La detección anticipada y mejorada de la enfermedad hepática crónica en atención primaria es fundamental para mejorar los resultados de salud y reducir costos.^{15,16}

El uso de pruebas no invasivas para la fibrosis hepática puede mejorar la capacidad de los médicos de atención primaria para estadiaje de la enfermedad y optimizar las prácticas de derivación. No obstante, falta evidencia económica en salud que oriente a médicos, responsables de la gestión de servicios de salud y formuladores de políticas sobre el valor de estas estrategias.^{11,15}

No se aconseja el cribado en población general para MASLD. Los pacientes con esteatosis hepática o sospecha clínica de MASLD basada en obesidad y factores de riesgo metabólicos deben someterse a una evaluación de riesgo primaria con el índice FIB-4, el cual utiliza un algoritmo simple y es eficaz para identificar a aquellos con baja probabilidad de fibrosis avanzada.^{16, 17}

En contextos con baja prevalencia de fibrosis avanzada, el objetivo es excluir la fibrosis significativa mediante pruebas con un alto valor predictivo negativo. Si el índice FIB-4 es menor de 1.3, los pacientes pueden permanecer en atención primaria con reevaluaciones periódicas. Pacientes sin prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 y con 1 o 2 factores de riesgo metabólicos pueden reevaluarse cada 2-3 años. A quienes tengan prediabetes/diabetes o dos o más factores de riesgo metabólicos se les debe monitorizar más frecuentemente.^{7, 17}

Para pacientes con un FIB-4 mayor o igual a 1.3, se recomienda una evaluación secundaria con métodos como la elastografía de transición controlada por vibración (VCTE) o elastografía por resonancia magnética. Se puede considerar derivar al paciente al servicio de gastroenterología/hepatología cuando las aminotransferasas estén elevadas persistentemente o cuando el FIB-4 supera 2.67, indicando un riesgo mayor de fibrosis significativa.⁷

Se recomienda tamizar a pacientes con factores de riesgo para MASLD, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico, mediante ecografía abdominal y pruebas de función hepática, seguido de una evaluación del grado de fibrosis usando índices biológicos y/o estudios de elastografía por ultrasonido o resonancia magnética.⁵

El Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico subraya la importancia de cribar a la población mexicana con riesgo de MASLD, incluyendo pacientes con síndrome metabólico, obesidad o diabetes mellitus tipo 2.¹⁸

Limitación de pruebas no invasivas

Muchos de los paneles de biomarcadores séricos existentes y las herramientas de imagen fueron desarrollados basándose en una evaluación transversal y binaria de los puntajes histopatológicos categóricos en la hepatitis C crónica (CHC), y no para reflejar la naturaleza variable y dinámica de la fibrogénesis hepática o la etiología subyacente de la enfermedad hepática crónica.^{17, 19}

Además, muchas de las pruebas no invasivas (NITs) para la fibrosis se validaron inicialmente en hepatitis viral, aunque cada vez hay más estudios sobre su utilidad para diagnóstico de fibrosis hepática relacionada con MASLD, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol, enfermedades hepáticas autoinmunes y colestásicas.^{19,20}

Históricamente, la biopsia hepática se usaba para diferenciar entre las etiologías de la enfermedad hepática más que como herramienta de estadiaje para la fibrosis, lo que limita su precisión debido a la heterogeneidad en la distribución de la fibrosis y la interpretación. Aumentar la longitud de la biopsia a 25 mm es considerado óptimo para evaluar las etapas de fibrosis no cirróticas, aunque 15 mm con un número adecuado de tractos portales se considera suficiente. También es crucial considerar el diámetro de la muestra; una aguja de calibre 16 con un diámetro interno de 1.2 mm es adecuada.¹²

Los parámetros de elastografía por imagen, que se reportan en m/s o kPa, varían según factores técnicos del dispositivo como la frecuencia de la onda de corte, la adquisición de la señal y el software. Esto impide comparar los umbrales de medición de rigidez hepática (LSM) entre diferentes plataformas de elastografía. La elastografía transitoria controlada por vibración monodimensional por ultrasonido (VCTE) fue la primera técnica basada en ultrasonido introducida. VCTE, un procedimiento rápido, seguro y reproducible, permite la evaluación de LSM directamente al lado de la cama del paciente con resultados inmediatos, siendo la técnica más frecuentemente usada, así como ampliamente validada para la evaluación de imagen no invasiva de la fibrosis hepática.^{1,21}

Las medidas de calidad establecidas para VCTE requieren al menos 10 mediciones validadas y un rango intercuartil (IQR) que refleje variaciones entre LSM menor al 30% del valor mediano ($IQR/LSM < -30\%$). La mayor precisión para el estadiaje de fibrosis se obtiene cuando el IQR/LSM es inferior al 10%. Sin embargo, la precisión de VCTE disminuye con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, y la sonda XL todavía está asociada con tasas de LSM poco fiables del 15–25% en cohortes de MASLD no asiáticas. Un aumento en ALT superior a 120 IU/L, o una actividad necroinflamatoria significativa, eleva el LSM, y podría categorizar erróneamente a pacientes con fibrosis F0-2 en el rango "cirrótico". Asimismo, una comida de 600 Kcal puede aumentar el LSM durante 1–2 horas, colocando a un paciente con fibrosis moderada-avanzada en el rango cirrótico. Por

lo tanto, se recomienda realizar VCTE en pacientes en ayunas, tomando en cuenta los niveles de ALT, el IMC, la ingesta de alcohol y otras comorbilidades.^{21,22}

La velocidad de onda de la VCTE puede verse afectada por condiciones como ascitis, presión venosa central elevada y obesidad. La sonda XL ha sido desarrollada para superar las limitaciones en pacientes obesos, permitiendo mediciones más confiables de la rigidez hepática y la atenuación controlada.^{21,22}

La concordancia intraobservador para VCTE es excelente, con un coeficiente de correlación intraclase de 0.98, aunque ésta disminuye con menores grados de fibrosis, un aumento de la esteatosis y un mayor IMC. Además, el aumento del IMC disminuye la precisión de la VCTE, con valores de AUC para la detección de fibrosis avanzada cayendo por debajo de 0.80 en casos de obesidad mórbida (IMC ≥ 35 kg/m²).^{16, 22}

A pesar de estas limitaciones, el valor predictivo de VCTE mejora a medida que aumenta el LSM, siendo lecturas superiores a 20kPa altamente indicativas de cirrosis y aumentando la posibilidad de hipertensión portal significativa. Según el consenso actual de Baveno VII, se sugiere un umbral de LSM de 20kPa o un recuento de plaquetas inferior a 150 para la detección endoscópica de varices.²³

Se desconoce el punto de corte óptimo para medir la rigidez hepática y el parámetro de atenuación controlada (CAP) en poblaciones obesas generales, lo que podría llevar a una estimación errónea de la enfermedad.¹⁶

Como se mencionó previamente, la puntuación de fibrosis de NAFLD (NFS) y la puntuación FIB-4 son los estudios no patentados más validados y, debido a su simplicidad y a la disponibilidad de calculadoras gratuitas en línea, se consideran herramientas útiles para identificar a pacientes con un mayor riesgo de fibrosis avanzada.¹⁴

Sin embargo, estas pruebas presentan resultados en un rango "indeterminado" en al menos el 30% de los casos. NFS y FIB-4 muestran una especificidad reducida en pacientes mayores, y se han propuesto nuevos umbrales para aquellos de más de 65 años. La medición de CAP puede ayudar a ajustar los umbrales de LSM de VCTE para reducir el riesgo de sobrestimar el estadio de fibrosis inducido por la esteatosis hepática.¹³

Tratamiento

No existe un tratamiento cuya efectividad haya sido definida plenamente. Sin embargo, se han propuesto múltiples opciones terapéuticas, una de ellas es la vitamina E. Ésta, debido a sus propiedades antioxidantes, puede ser una alternativa de bajo costo para tratar pacientes con MASLD. La vitamina E tiene varios mecanismos que la posicionan como un tratamiento útil en esta patología. Limita el daño que generan especies reactivas de oxígeno a la membrana de los hepatocitos y reduce la acumulación hepática de triglicéridos al inhibir lipogénesis de novo.²⁴

El estudio más importante realizado en este ámbito es el ensayo clínico aleatorizado PIVENS que comparó la eficacia del uso de vitamina E (800 UI cada 24 horas), pioglitazona (30 mg cada 24 horas) o placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica durante 96 semanas. Se analizó la mejoría documentada por biopsia así como disminución de esteatosis, inflamación, enzimas hepáticas, fibrosis y alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y dislipidemia. Un análisis post hoc del estudio PIVENS demostró la existencia de correlación entre disminución en transaminasas y mejoría en fibrosis, particularmente en el grupo de pacientes tratados con vitamina E.²⁵

Cabe mencionar que la suplementación prolongada, durante tres años, con vitamina E se ha asociado estrechamente a aumento en el riesgo de cáncer de próstata, es por ello que los esquemas modernos de suplementación deben ser por períodos cortos, particularmente en pacientes susceptibles.^{24,25}

Justificación

La alta prevalencia de MASLD ha convertido a esta patología en la principal causa de cirrosis a nivel mundial, superando al consumo de alcohol y las infecciones por virus de hepatitis B y C. Además a nivel global, particularmente en el mundo occidental, las cifras de pacientes con sobrepeso y obesidad van aumentando año con año, lo cual supone un incremento de la población susceptible a presentar esta patología.

Lo anterior implica una carga cada vez mayor en términos de costos para los sistemas de salud del mundo, por lo cual es necesario implementar medidas y políticas públicas destinadas a diagnosticar MASLD y fibrosis secundaria de manera temprana, para de tal manera poder revertir el daño hepático y prevenir la aparición de cirrosis.

Es por ello que es de suma importancia encontrar una forma sencilla, barata y confiable para poder diagnosticar y realizar tamizajes de fibrosis secundaria a hígado graso en la población susceptible. La detección temprana de fibrosis permite implementar tratamiento de manera más efectiva mediante intervenciones oportunas, lo cual se traduce en mejores desenlaces para los pacientes y disminución en los costos de atención.

Planteamiento del problema

MASLD es la enfermedad hepática crónica más prevalente a nivel mundial y se ha convertido en la principal causa de cirrosis hepática. Se proyecta que al final de esta década la mayoría de trasplantes de hígado en pacientes con hepatopatías crónicas van a ser por MASLD. No obstante, la ausencia de tratamiento específico, la progresión asintomática de la enfermedad y el poco conocimiento que tiene la población general de esta patología complican el diagnóstico y tratamiento temprano.

México es de los primeros países a nivel mundial en obesidad en adultos e infantil per cápita, por lo cual es de suma relevancia establecer estrategias de detección temprana y tamizaje en población de riesgo. En el Hospital Ángeles Lomas existe un servicio de medicina preventiva, sin embargo no se realizan marcadores no invasivos para fibrosis hepática.

La fibrosis en MASLD puede permanecer sin diagnosticar, reduciendo las opciones de tratamiento se desconoce la utilidad de los marcadores no invasivos basados en una simple combinación de resultados de laboratorio para estratificar el riesgo de fibrosis hepática. Es por ello que el uso de estas herramientas en los servicios de atención primaria y medicina preventiva puede optimizar la derivación adecuada de pacientes con MASLD en riesgo de fibrosis.

Por lo anterior se considera que implementar medidas de tamizaje en pacientes de riesgo permitirá detectar casos tempranos y poder canalizar a los pacientes con especialistas para que reciban tratamiento de manera oportuna.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias significativas en la precisión diagnóstica y la correlación con la elastografía por FibroScan entre los diferentes marcadores no invasivos para la detección de fibrosis hepática?

Hipótesis

Hipótesis

Existen diferencias significativas en la precisión diagnóstica y la correlación con la elastografía por FibroScan entre los diferentes marcadores no invasivos para la detección de fibrosis hepática.

Hipótesis nula

No existen diferencias significativas en la precisión diagnóstica y la correlación con la elastografía por FibroScan entre los diferentes marcadores no invasivos para la detección de fibrosis hepática.

Objetivos

Objetivo primario

Comparar la eficacia diagnóstica y desempeño de marcadores no invasivos (FIB4, SAFE, APRI, AST/ALT) y su correlación con la elastografía de transición controlada por vibración para determinar la presencia de fibrosis hepática secundaria a MASLD.

Objetivos secundarios

1. Determinar el marcador no invasivo con mejor rendimiento diagnóstico.
2. Comparar la eficacia diagnóstica y desempeño de marcadores no invasivos en pacientes obesos y pacientes sin obesidad.

Metodología

Diseño del estudio

Retrospectivo, observacional, multicéntrico, comparativo y transversal en una clínica privada de atención en Mexicali y un hospital privado de tercer nivel en la zona metropolitana de la Ciudad de México.

Grupo de estudio

Se consideró a todos los pacientes a los cuales se les realizó elastografía por Fibroscan en el Hospital Ángeles Lomas y en la clínica SIMNSA de Mexicali, Baja California.

Tiempo de reclutamiento

Estudios realizados desde enero del 2018 hasta enero del 2024.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Adultos mayores de 18 años.
2. Ausencia de consumo significativo de alcohol (más de 20 g diarios en mujeres y más de 30 g en hombres).
3. Contar con laboratorios completos que permitan el cálculo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática realizados en un intervalo no mayor de dos meses antes o después del FibroScan.

Criterios de exclusión

1. Información demográfica o clínica incompleta.
2. Diagnóstico de hepatitis viral crónica, enfermedad colestásica, hepatitis autoinmune o hepatitis alcohólica.

Al ser un estudio transversal, no se cuenta con criterios de eliminación.

Definición de las variables a evaluar

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDADES DE MEDICIÓN
Variables independientes				
Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica.	Masculino: 1 Femenino: 2	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta.	No aplica	Años
Talla	Medida antropométrica	Cuantitativa continua	No aplica	Metros

Peso	Medida antropométrica	Cuantitativa discreta	No aplica	Kilogramos
IMC	Peso en kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado	Cuantitativa continua	<18.5: Bajo peso 18.6-24.9: Normal 25.0- 29.9: Sobrepeso >30.0: Obesidad	Kg/m ²
Origen	Lugar donde se realizó el Fibroscan	Cualitativa discreta.	Hospital Ángeles Lomas: 1 Hospital COYOACÁN: 2 Centro Médico SIMNSA Mexicali: 3	No aplica
Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Si	No aplica
Hemoglobina	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	g/dL
Plaquetas	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	10 ⁹ /L
Glucosa	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
Colesterol total	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
Colesterol de alta densidad (HDL)	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
Triglicéridos	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
HbA1c	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	Porcentaje
Bilirrubina total	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL

Bilirrubina directa	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
Bilirrubina indirecta	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	mg/dL
Proteínas totales	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	g/dL
Albúmina	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	g/dL
Globulina	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	g/dL
Fosfatasa alcalina	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	U/L
Deshidrogenasa láctica	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	U/L
Gamaglutamil transpeptidasa	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	U/L
Aspartato amino transferasa	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	U/L
Aspartato alanino transferasa	Valor de laboratorio	Cuantitativa continua	No aplica	U/L
VII.4.2. Variables dependientes				
CAP	Parámetro de atenuación controlada, marcador de esteatosis hepática.	Cuantitativa discreta	S0 <232 dB S1 232-256 dB S2 257-290 dB S3 290-326 dB	dB / m
SD CAP	Desviación estándar del parámetro de atenuación controlada	Cuantitativa discreta	No aplica	No aplica
Elasticidad (kPa)	Medida de rigidez hepática que traduce fibrosis	Cuantitativa continua	No aplica	kPa

IQR	Rango intercuartil, refleja la variabilidad entre las medidas realizadas.	Cuantitativa discreta	No aplica	No aplica
IQR/med	Razón entre el rango intercuartil y la mediana de 10 mediciones válidas	Cuantitativa continua	Debe ser menor a 30%	Porcentaje
Sonda	Tipo de sonda utilizada	Cualitativa	M: Mediana XL: Grande	No aplica
Grado de fibrosis	Determinado por la rigidez hepática, va desde hígado normal a cirrosis.	Cualitativa	F0: 1-6 kPa F1: 6.1- 7 kPa F2: 7.1-9 kPa F3: 9.1-10.3 kPa F4 ≥10.4 kPa	No aplica
FIB4	Marcador no invasivo de fibrosis hepática	Cuantitativa continua	F0-F1 <1.45 F2 entre 1.45 - 3.25 F3-F4 >3.25	No aplica
APRI	Marcador no invasivo de fibrosis hepática	Cuantitativa continua	Fibrosis significativa 0.7 Fibrosis severa entre 0.7 y 1.0 Cirrosis >1	No aplica
AST/ALT	Marcador no invasivo de fibrosis hepática	Cuantitativa continua	Fibrosis mínima o sin fibrosis <1 Fibrosis moderada o avanzada >1	No aplica
SAFE	Marcador no invasivo de fibrosis hepática	Cuantitativa continua	Sin fibrosis <0 Fibrosis intermedia 0-100 Fibrosis clínicamente significativa ≥100	No aplica

Aspectos éticos de la investigación

Este trabajo toma en consideración los siguientes marcos legales:

1. Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares
2. Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud:

Que en virtud del Decreto por el que se adicionó el Artículo 4to Constitucional, publicado en el Diario Oficial de la Federación en 1983, consagrando como

garantía social, el Derecho a la Protección de la Salud, siendo publicada la Ley General de Salud y entrando en vigencia en 1984, en donde se establecen lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica destinada a la Salud, atendiendo aspectos éticos que garanticen bienestar y dignidad de las personas sujetas a investigación.

-De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo 1.

-Título quinto, de las Comisiones Internas en las Instituciones de Salud, capítulo único

-Título sexto, de la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la Salud, capítulo único

3. Ley de protección de datos que ampara el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI).

4. Estar al tanto de la llamada “Ética de la prescripción farmacológica”; A la hora de prescribir, el médico se ve a merced y puede ser influenciado por la industria farmacéutica, la disponibilidad de recursos materiales y económicos, sin embargo, existe un deber deontológico ineludible de prescribir con responsabilidad y racionalidad además de los principios de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia en términos de utilización equitativa de recursos.

Análisis estadístico

El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 25.0. Para describir los resultados, se emplearon la media, la desviación estándar, la mediana, el rango intercuartílico (IQR), la frecuencia y los porcentajes. La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se determinó mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Las características seleccionadas se compararon de acuerdo al grado de fibrosis ($\leq F2$ vs $F3-F4$) utilizando las pruebas X^2 de Pearson, t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la naturaleza de las variables.

Adicionalmente se hizo la comparación de los índices de fibrosis de acuerdo con el estado de obesidad. Se trazaron curvas características operativas del receptor

(ROC) para determinar el rendimiento diagnóstico de FIB4, APRI, AST/ALT y SAFE para diferenciar los estadios \leq F2 de F3-F4 (medidos por FibroScan). Se calculó el área bajo la curva ROC y sus respectivos intervalos de confianza al 95% para cada índice no invasivo y se estratificó de acuerdo con el estado de obesidad. También se determinó el punto de corte óptimo de los tres índices. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para estos puntos de corte. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La muestra de estudio consistió en 143 individuos con una edad media de 53.1 años (DE = 12.8). De estos, el 59.4% eran hombres y el 40.6% mujeres. El índice de masa corporal (IMC) mediano fue de 28.4 kg/m² (IQR: 26.0, 33.4), con un 39.2% de la muestra categorizada como obesa. En cuanto a los resultados del FibroScan, el 36.4% de los participantes presentaron un estadio de fibrosis F0, el 10.5% F1, el 15.4% F2, el 7.7% F3, y el 30.1% F4 (Tabla 1).

Tabla 1. Características seleccionadas de la muestra de estudio y su comparación de acuerdo al grado de fibrosis

Característica	Total (n=143)	≤F2 (n=89)	F3-F4 (n=54)	Valor p
Edad, años [media ± DE]	53.1 ± 12.8	50.4 ± 12.0	57.4 ± 13.1	0.001 ^{b*}
Sexo [%]				
Masculino	59.4	70.8	40.7	<0.001 ^{c*}
Femenino	40.6	29.2	59.3	
IMC, kg/m ² [median (IQR)]	28.4 (26.0, 33.4)	27.8 (25.4, 32.2)	32.1 (27.3, 36.1)	0.003 ^{d*}
Obesidad, sí [%]	39.2	32.2	52.8	0.016 ^{c*}
Hemoglobina, g/dL [median (IQR)]	15.0 (13.9, 16.0)	15.3 (14.1, 16.1)	14.3 (13.0, 15.0)	0.001 ^{d*}
Plaquetas, x10 ⁹ /L [media ± DE]	204.3 ± 88.1	224.3 ± 81.0	172.1 ± 90.4	0.001 ^{b*}
Glucosa, mg/dL [median (IQR)]	100.0 (91.8, 117.0)	97.0 (90.7, 108.8)	106.5 (97.0, 137.0)	0.001 ^{d*}
Colesterol, mg/dL [media ± DE]	171.3 ± 45.3	175.3 ± 44.2	163.5 ± 46.9	0.171 ^b
Triglicéridos, mg/dL [median (IQR)]	120.0 (90.3, 188.0)	120.0 (91.0, 193.0)	118.0 (84.0, 187.0)	0.657 ^d
Bilirrubina, mg/dL [median (IQR)]	0.8 (0.5, 1.2)	0.8 (0.5, 1.0)	0.8 (0.5, 1.2)	0.410 ^d
Albúmina, g/dL [median (IQR)]	4.3 (4.0, 4.6)	4.4 (4.2, 4.6)	4.3 (3.8, 4.6)	0.027 ^{d*}
Fosfatasa alcalina, UI/dL [median (IQR)]	81.0 (65.0, 117.0)	80.0 (64.4, 105.5)	87.0 (66.0, 145.0)	0.099 ^d
DHL, UI/dL [median (IQR)]	168.7 (145.5, 211.0)	164.7 (145.0, 195.0)	183.4 (151.8, 245.0)	0.127 ^d
GGT, UI/dL [median (IQR)]	46.0 (28.0, 87.5)	39.7 (25.0, 76.0)	54.8 (32.6, 146.6)	0.020 ^{d*}
AST, UI/dL [median (IQR)]	33.0 (24.7, 48.0)	28.0 (20.3, 38.6)	43.5 (30.5, 61.0)	<0.001 ^{d*}
ALT, UI/dL [median (IQR)]	39.0 (25.2, 62.5)	37.0 (25.7, 54.2)	43.6 (25.0, 73.0)	0.245 ^d
CAP, dB/M [media ± DE]	277.2 ± 60.4	276.9 ± 60.1	277.8 ± 61.3	0.925 ^b
FibroScan, kPa [median (IQR)]	7.6 (5.0, 12.9)	5.5 (4.4, 7.0)	17.0 (11.3, 23.0)	<0.001 ^{d*}
Resultado [%]				
F0	36.4			
F1	10.5			
F2	15.4			
F3	7.7			
F4	30.1			
FIB4 [median (IQR)]	1.38 (0.88, 3.05)	1.07 (0.73, 1.86)	2.41 (1.40, 5.59)	<0.001 ^{d*}
APRI [median (IQR)]	0.51 (0.32, 1.07)	0.40 (0.27, 0.68)	0.80 (0.46, 1.78)	<0.001 ^{d*}
AST/ALT [median (IQR)]	0.83 (0.63, 1.20)	0.75 (0.60, 1.04)	1.07 (0.69, 1.41)	<0.001 ^{d*}
SAFE ^a [media ± DE]	71.5 ± 142.9	25.4 ± 122.2	172.2 ± 144.3	<0.001 ^{d*}

DE: Desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartílico; ^a estimación con la información disponible de 105 pacientes; ^b prueba t de Student; ^c prueba X² de Pearson; ^d prueba U de Mann-Whitney; * p<0.05

Se observaron diferencias significativas entre los individuos con fibrosis avanzada (F3-F4) y aquellos con fibrosis temprana o ausente (≤F2). La edad media fue significativamente mayor en el grupo F3-F4 (57.4 ± 13.1 años) en comparación con el grupo ≤F2 (50.4 ± 12.0 años, p = 0.001). Los hombres fueron predominantes en el grupo ≤F2 (70.8%) mientras que las mujeres predominaban

en el grupo F3-F4 (59.3%, $p < 0.001$). El IMC también fue significativamente mayor en el grupo F3-F4 (mediana de 32.1 kg/m²) en comparación con el grupo \leq F2 (mediana de 27.8 kg/m², $p = 0.003$). Asimismo, el porcentaje de obesidad fue mayor en el grupo F3-F4 (52.8%) en comparación con el grupo \leq F2 (32.2%, $p = 0.016$). Todos los índices de fibrosis (FIB4, APRI, AST/ALT y SAFE) fueron significativamente mayores en el grupo F3-F4. El recuento de plaquetas y las concentraciones de hemoglobina y albúmina fueron significativamente menores en el grupo de F3 y F4, mientras que la glucosa, GGT y AST fueron significativamente mayores (Tabla 1).

El análisis de los datos mostró que tanto el CAP como el FibroScan fueron significativamente mayores entre los individuos obesos en comparación con los no obesos (CAP: 295.5 \pm 53.5 dB/M vs 264.1 \pm 62.0 dB/M, $p = 0.005$; FibroScan: mediana de 9.0 kPa vs 6.4 kPa, $p = 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los índices de fibrosis (FIB4, APRI, AST/ALT y SAFE) entre los individuos obesos y no obesos (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los índices de fibrosis y obesidad ^a

Índice	Obesidad (n=56)	Sin obesidad (n=84)	Valor p
CAP, dB/M [media \pm DE]	295.5 \pm 53.5	264.1 \pm 62.0	0.005 ^{c*}
FibroScan, kPa [median (IQR)]	9.0 (6.7, 17.1)	6.4 (4.6, 10.3)	0.001 ^{d*}
FIB4 [median (IQR)]	1.26 (0.68, 2.42)	1.43 (0.92, 3.11)	0.256 ^d
APRI [median (IQR)]	0.58 (0.34, 0.90)	0.44 (0.30, 1.11)	0.651 ^d
AST/ALT [median (IQR)]	0.80 (0.59, 1.06)	0.87 (0.68, 1.27)	0.075 ^d
SAFE ^b [media \pm DE]	99.5 \pm 138.8	56.9 \pm 143.0	0.149 ^d

*DE: Desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; ^a información de obesidad disponible de 140 pacientes; ^b estimación con la información disponible de 103 pacientes; ^c prueba t de Student; ^d prueba U de Mann-Whitney; * $p < 0.05$*

La figura 1 muestra las curvas ROC de APRI, FIB-4, AST/ALT y SAFE para la detección de fibrosis hepática en estadios F3 y F4. En términos de áreas bajo la curva (AUC), SAFE presentó el mayor rendimiento diagnóstico con una AUC de 0.792 (IC95%: 0.702, 0.882, $p < 0.001$), mostrando una sensibilidad del 84.8% y una especificidad del 61.1%.

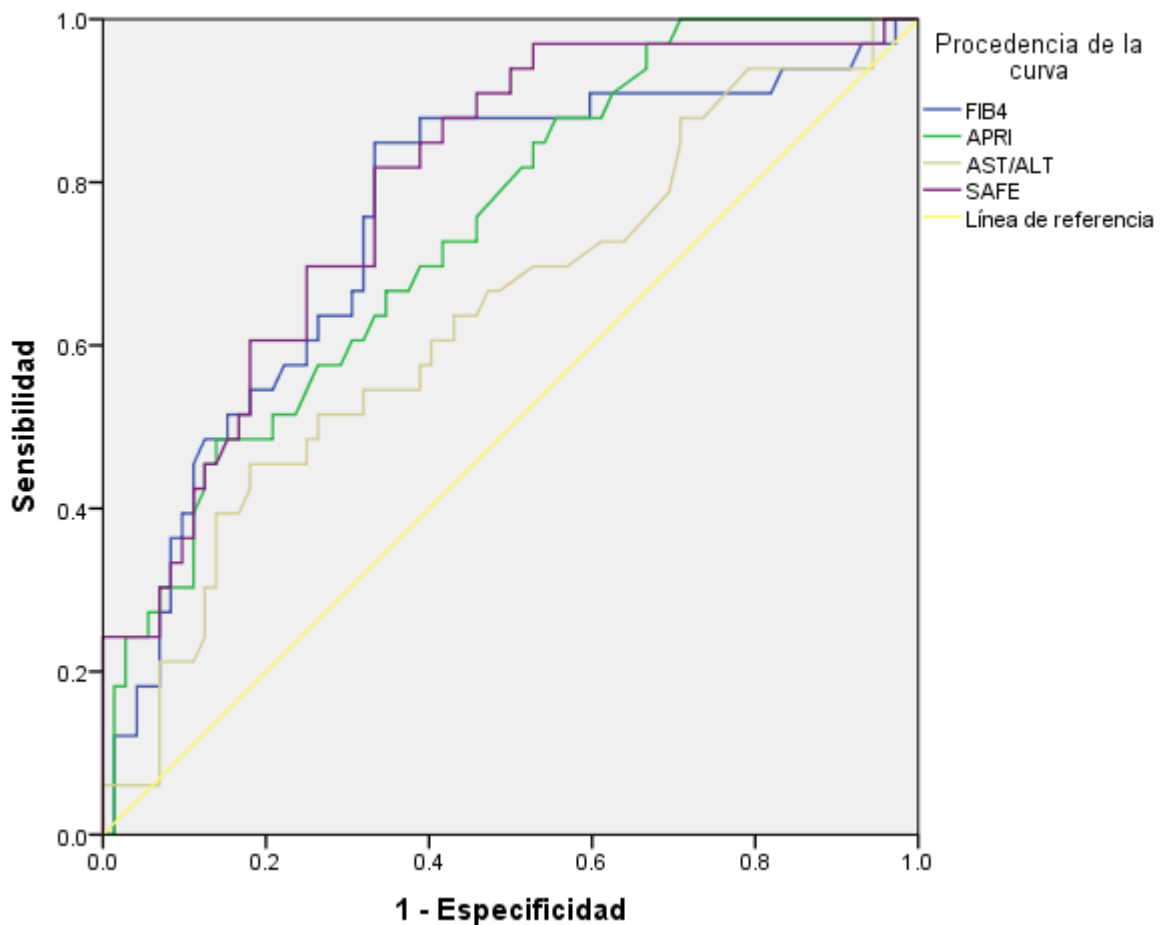


Figura 1. Curvas ROC de FIB4, APRI, AST/ALT y SAFE para la detección de fibrosis hepática F3 y F4 de estadios menores

Este índice mantuvo un rendimiento estable entre los estratos de obesidad, a diferencia de APRI y AST/ALT que perdieron significancia entre los individuos obesos (Tabla 3).

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de los índices para identificar F3 y F4 de estadios más bajos, y su diferencia con respecto a obesidad

Índice	AUC (IC95%)	Valor p	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
FIB4	0.755 (0.652, 0.858)	<0.001*	1.315	81.5	65.5	59.5	85.1
Obesidad	0.712 (0.533, 0.890)	0.028*		67.9	74.1	73.1	69.0
Sin obesidad	0.830 (0.731, 0.929)	<0.001*		96.0	62.1	52.2	97.3
APRI	0.739 (0.642, 0.837)	<0.001*	0.335	87.0	41.4	48.0	83.7
Obesidad	0.646 (0.465, 0.828)	0.128		85.7	37.0	58.5	71.4
Sin obesidad	0.820 (0.713, 0.926)	<0.001*		88.0	44.8	40.7	89.7
AST/ALT	0.637 (0.521, 0.754)	<0.024*	0.635	85.2	32.6	43.4	78.4
Obesidad	0.655 (0.471, 0.839)	0.107		78.6	46.4	59.5	68.4
Sin obesidad	0.646 (0.493, 0.800)	0.074		92.0	25.4	34.3	88.2
SAFE^a	0.792 (0.702, 0.882)	<0.001*	50.0	84.8	61.1	50.0	89.9
Obesidad	0.744 (0.578, 0.910)	0.011*		81.3	50.0	54.2	78.6
Sin obesidad	0.836 (0.739, 0.933)	<0.001*		88.2	66.7	48.4	94.1

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; * $p < 0.05$

Discusión

En este estudio se compararon cuatro marcadores no invasivos para calcular fibrosis hepática y se calculó el área bajo la curva ROC tomando como referencia la elastografía con Fibroscan. Se cumplió la hipótesis, ya que existen diferencias entre los distintos índices. Se observó que las cuatro escalas pronostican significativamente el desarrollo de fibrosis de acuerdo a Fibroscan, tanto en pacientes obesos como en no obesos. El marcador no invasivo con mejor rendimiento diagnóstico fue SAFE, ya que fue el que tuvo mayor AUC y VPN, lo cual es óptimo en una prueba de tamizaje. La utilidad de estas herramientas radica en que al no ser invasivas, resultan fáciles de utilizar y no suponen costos adicionales de atención. Al tener un valor predictivo negativo alto, es posible evitar realizar elastografías innecesarias.

En este estudio se consideraron cuatro índices no invasivos de fibrosis, de los cuales el que resultó con mayor área bajo la curva fue SAFE, un índice no invasivo realizado explícitamente para valorar presencia de fibrosis en pacientes con

MASLD. Nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura internacional.

Las principales limitaciones de este estudio son que al ser un análisis retrospectivo, no todos los pacientes analizados contaban con estudios completos. Particularmente se encontró que no todos contaban con medición de globulina y/o proteínas totales, lo anterior imposibilitó el cálculo del SAFE. Por otro lado, el estándar de oro para valorar fibrosis hepática es la biopsia hepática, sin embargo no resulta factible realizar biopsias hepáticas como tamizaje a pacientes sin sospecha diagnóstica de hepatopatías.

Los estudios de Fibroscan fueron elaborados por dos hepatólogos distintos, no obstante para mitigar la variable interobservador, está estandarizado que un estudio de Fibroscan adecuado debe tener un IQR/med <30%, lo cual cumplían todos los estudios realizados a los pacientes de la muestra.

Es interesante que en nuestro hospital, el conocimiento y elaboración de Fibroscan recae principalmente en hepatólogos, a pesar de contar con internistas, endocrinólogos e incluso un servicio de medicina preventiva. Este esquema no es el ideal, ya que son éstas las especialidades que tienen el contacto inicial con los pacientes de riesgo. Existen reportes publicados en literatura internacional que recalcan la importancia de establecer estrategias eficientes de cribado y detección temprana en estos servicios y especialidades. Las herramientas analizadas en este estudio suponen un recurso ideal para utilizarse en atención de primer contacto y servicios de medicina preventiva.

Conclusiones

Se encontró que el mejor índice para valorar presencia de fibrosis avanzada es SAFE, comparado con APRI, FIB-4 y AST/ALT. Este índice posee la mayor área bajo la curva y mejor correlación con FibroScan, por lo cual en caso de no contar con FibroScan, SAFE es la mejor alternativa. Esto permite realizar programas de tamizaje efectivos para referir a los pacientes que lo requieran con médicos especializados y detectar pacientes en riesgo que puedan beneficiarse de intervenciones oportunas.

Referencias

1. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020 Feb 17;69(7):1343–52. doi:10.1136/gutjnl-2018-317593
2. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. Aasld Practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 Mar 17;77(5):1797–835. doi:10.1097/hep.0000000000000323
3. Marchesini G, Roden M, Vettor R. EASL–EASD–Easo Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016 Apr 7;64(6):1388–402. doi:10.1007/s00125-016-3902-y
4. Maier S, Wieland A, Cree-Green M, Nadeau K, Sullivan S, Lanaspa MA, et al. LEAN NAFLD: An underrecognized and challenging disorder in medicine. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021 Jan 3;22(2):351–66. doi:10.1007/s11154-020-09621-1
5. Zhang S, Mak L-Y, Yuen M-F, Seto W-K. Screening strategy for non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023 Feb 28;29(Suppl). doi:10.3350/cmh.2022.0336
6. Dietrich CG, Rau M, Geier A. Screening for nonalcoholic fatty liver disease-when, who and how? *World Journal of Gastroenterology*. 2021 Sept 21;27(35):5803–21. doi:10.3748/wjg.v27.i35.5803
7. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Oct;7(10):1104–12. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033
8. Srivastava A, Jong S, Gola A, Gailer R, Morgan S, Sennett K, et al. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2019 Jul 11;19(1). doi:10.1186/s12876-019-1039-4
9. Heyens LJ, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: From liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment. *Frontiers in Medicine*. 2021 Apr 14;8. doi:10.3389/fmed.2021.615978
10. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10290):2212–24. doi:10.1016/s0140-6736(20)32511-3

11. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA clinical practice update: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review. *Gastroenterology*. 2022 Sept;163(3). doi:10.1053/j.gastro.2022.06.023
12. Fallatah HI. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: An overview. *Advances in Hepatology*. 2014 Apr 15;2014:1–15. doi:10.1155/2014/357287
13. Rungta S, Kumari S, Verma K, Akhtar G, Deep A, Swaroop S. A comparative analysis of the APRI, FIB4, and fibroscan score in evaluating the severity of chronic liver disease in chronic hepatitis B patients in India. *Cureus*. 2021 Nov 7; doi:10.7759/cureus.19342
14. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, Apri, and AST/ALT ratio compared to fibroscan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterology*. 2021 Dec;21(1). doi:10.1186/s12876-021-02038-3
15. Miele L, Grattagliano I, Lapi F, Dajko M, De Magistris A, Liguori A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of fibrosis in Italian Primary Care Services. *Liver International*. 2022 Oct 18;42(12):2632–45. doi:10.1111/liv.15443
16. Avcu A, Kaya E, Yilmaz Y. Feasibility of fibroscan in assessment of hepatic steatosis and fibrosis in obese patients: Report from a General Internal Medicine Clinic. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021 Aug 3;32(5):466–72. doi:10.5152/tjg.2021.20498
17. 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(6):1317–25. doi:10.1002/hep.21178
18. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso Mexicano de la Enfermedad Por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019 Jan;84(1):69–99. doi:10.1016/j.rgm.2018.11.007
19. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Reports*. 2020 Apr;2(2):100067. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100067
20. Sripongpun P, Kim WR, Mannalithara A, Charu V, Vidovszky A, Asch S, et al. The steatosis-Associated Fibrosis Estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology*. 2022 May 24;77(1):256–67. doi:10.1002/hep.32545

21. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US Elastography. *Abdominal Radiology*. 2021 Oct 23;47(9):3037–50. doi:10.1007/s00261-021-03269-4
22. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Feb 21;15(5):274–82. doi:10.1038/nrgastro.2018.10
23. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2022 Apr;76(4):959–74. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
24. Perumpail B, Li A, John N, Sallam S, Shah N, Kwong W, et al. The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018;6(4):86.
25. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675–85.
26. De Diputados C, Congreso De DH, Unión LA. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud [Internet]. Gob.mx. [citado el 10 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf