

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

**DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE
RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR
FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA
MEDIANTE IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN
ACUSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA
MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO**

PRESENTADA POR

JOSUÉ RAMIRO ESPARZA MALDONADO

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

ASESORES

**DR. MIGUEL ÁNGEL GALINDO LÓPEZ/DR. FLAVIO
CUELLAR ROQUE/DRA. KARLA GUADALUPE BAZÁN
IBÁÑEZ**

AGUASCALIENTES, AGS, NOVIEMBRE DEL 2023

APROBACIONES



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

CEI-CI/104/23

Aguascalientes, Ags., a 19 de Septiembre de 2023

**DR. JOSUÉ RAMIRO ESPARZA MALDONADO
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 22 de Junio del presente año, sometió a revisión el protocolo con número de registro **2023-R-35** y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA MEDIANTE IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



**DR. JOSÉ MANUEL ARREGLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN S.- JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHMH.

JALV/JMAG/cmva*



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimado Dr. Flores Parkman:

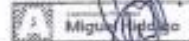
En respuesta a la petición hecha al médico residente Josue Ramiro Esparza Maldonado, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA MEDIANTE IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que cumple los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento, aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

Dr. Miguel Angel Galindo López
Medicina Interna



Ced. Prof. 3979285 U.D.G.
Ced. Esp. 1199051 U.D.G.

Dr. Miguel Angel Galindo López.

Tutor de Tesis

Dra. Karla Guadalupe Bazán Ibáñez

Asesor clínico de Tesis

Dr. Flavio Cuéllar Raque
Asesor metodológico de Tesis

c.c.p. Coordinación de la Investigación CHMH.

c.c.p. Secretaría de Investigación y postgrado del centro de Ciencias de la Salud. BUA

c.c.p. Archivo



Aguascalientes
Genia de trabajo y soluciones
El espíritu de México
SERVICIOS DEL ESTADO 2002-2007



CARTA DE IMPRESION



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Dr. Jeshua Andre Muneton Arellano
Dependencia Atención y del Diagnóstico en Estado Crítico
Calle Prof. 4038242 U.A.Z.
Miguel Hidalgo, Coahuila de Zaragoza, México
C.P. 2701242 U. de G.

DR. JESHUA ANDRÉ MUNETÓN ARELLANO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

DRA. KARLA GUADALUPE BAZÁN IBÁÑEZ

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA/ASESOR CLINICO DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Medicina Interna
C.P. 2701255 U. D.G.
Miguel Hidalgo, Coahuila de Zaragoza, México

DR. MIGUEL ÁNGEL GALINDO LÓPEZ
TUTOR DE TESIS

DR. FLAVIO CUELLAR ROQUE

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **TUTOR** designado del estudiante **JOSUÉ RAMIRO ESPARZA MALDONADO** con ID 288695 quien realizó la tesis titulado: **DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA MEDIANTE IMPULSO FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 10 de enero de 2024.

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Medicina Interna

Ced. Prof. 89790285 U.D.G.
Ced. Prof. 23009051 U.D.G.

Miguel Ángel Galindo López
Tutor de tesis

El nombre completo que aparece en el Voto Aprobatorio debe coincidir con el que aparece en el documento.pdf. No se puede abreviar, ni omitir nombres

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **Miembros del Comité Tutorial** designado del estudiante **JOSUÉ RAMIRO ESPARZA MALDONADO** con ID **288695** quien realizó la tesis titulada: **DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA MEDIANTE IMPULSO FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia damos nuestro consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 10 de enero de 2024.

Dr. Miguel Angel Galindo López

Medicina Interna

Ced. Prof. 8079285 U.A.G.

Ced. Esp. 11999051 U.D.G.



Miguel Angel Galindo López

Tutor de tesis

Dr. Karla G. Bazán Ibañez
Médica Internista
Ced. Prof. 846136 U.A.G.
Ced. Esp. 1000187 U.A.G.
Ced. Esp. 11999051 U.D.G.



Karla Guadalupe Bazán Ibañez
Asesor clínico de tesis

Flavio Cuellar Roque
Asesor metodológico de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 30/01/24

NOMBRE: ESPARZA MALDONADO JOSUE RAMIRO **ID** 288695
ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA **LGAC (del posgrado):** ENFERMEDADES CRONICAS Y/O METABOLICAS DEL ADULTO
TIPO DE TRABAJO: () Tesis () Trabajo práctico
TITULO: DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4, PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA MEDIANTE IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN ACUSTICA EN LA POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA LA DETECCIÓN DE FIBROSOS SIGNIFICATIVA MEDIANTE MÉTODO NO INVASIVO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- SI Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales


Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí X
No _____

FIRMAS


Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:


MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:


DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ



Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

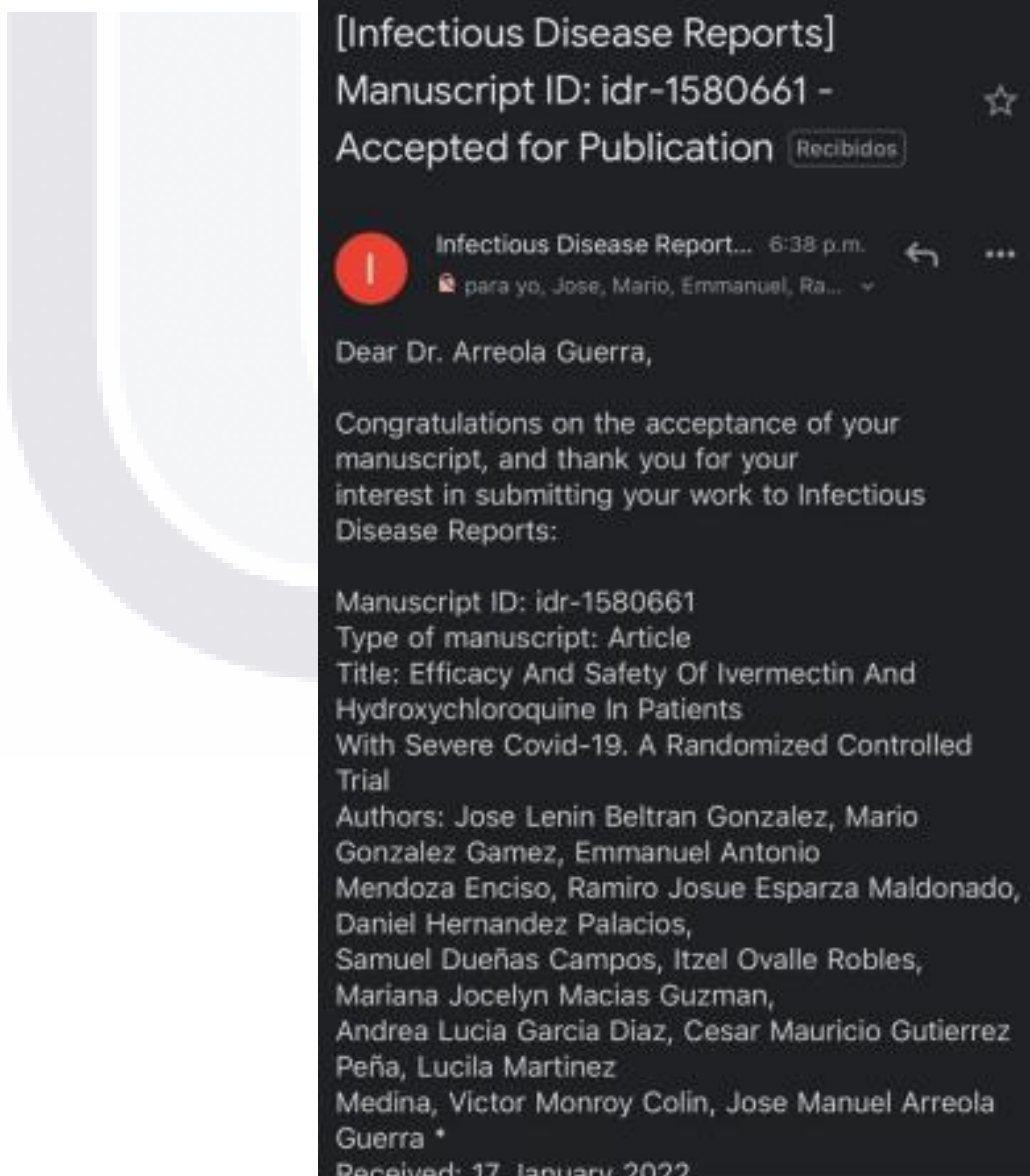


Article

Efficacy and Safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial

Jose Lenin Beltran Gonzalez ¹, Mario González Gámez ^{1,*}, Emanuel Antonio Mendoza Enciso ¹, Ramiro Josue Esparza Maldonado ¹, Daniel Hernández Palacios ¹, Samuel Dueñas Campos ¹, Itzel Ovalle Robles ¹, Mariana Jocelyn Macías Guzmán ¹, Andrea Lucia García Díaz ¹, César Mauricio Gutiérrez Peña ¹, Lucila Martinez Medina ², Victor Antonio Monroy Colin ²  and Jose Manuel Arreola Guerra ^{1,*} 

- ¹ Internal Medicine Department Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes 20259, Mexico; dr.jlbg@gmail.com (J.L.B.G.); emmanuel.m.enciso@gmail.com (E.A.M.E.); josue_esparza@hotmail.com (R.J.E.M.); blue.daniel3@gmail.com (D.H.P.); medintsc@gmail.com (S.D.C.); itzel.ovrob@gmail.com (I.O.R.); marianamaguz@gmail.com (M.J.M.G.); diazandylucy@gmail.com (A.L.G.D.); mauriciogtz94@gmail.com (C.M.G.P.)
- ² Pediatrics Department Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes 20259, Mexico; lucymar61@hotmail.com (L.M.M.); vmonroy@yahoo.com.mx (V.A.M.C.)
- * Correspondence: mariogz@hotmail.com (M.G.G.); dr.jmag@gmail.com (J.M.A.G.)



AGRADECIMIENTOS

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por darme las herramientas necesarias para desenvolverme como médico y por el aprendizaje obtenido durante esta bella etapa de mi formación.

A mis médicos adscritos doctor Felipe de Jesús Flores Parkmann Sevilla y doctor Samuel Dueñas Campos que más allá de ser un gran internista nos enseñaron a ser grandes personas, tener un trato cálido y con humanidad siempre tanto con los pacientes como con mis compañeros residentes.

Al doctor Miguel Ángel Reyes Amador especialmente porque siempre ha demostrado ser un gran médico internista, un ejemplo a seguir como médico internista, ofreciendo con cada paciente un gran análisis recabado de un adecuado interrogatorio y exploración, me hizo entender que un buen internista es aquel que no deshace la medicina.

A la Dra. María Guadalupe Velázquez Bárcena, medico endocrinólogo del hospital, quien estuvo apoyándome demasiado enviando pacientes para participar en el protocolo.

A mis amigos y compañeros residentes que siempre durante los días difíciles hicieron que los días fueran más llevaderos con una sonrisa y algún tema interesante del cual platicar, los considero parte de mi familia y nunca los olvidare.

A mi esposa y mis padres que siempre me han apoyado y que siempre han estado para mí, sin ellos no habría podido llegar hasta donde estoy.

Sobre todo, a Dios y a mí mismo por siempre decirme que es un día nuevo, una oportunidad nueva de salir adelante y mejorar como médico y como persona.

EQUIPO DE TRABAJO

Investigador principal

Nombre: Josué Ramiro Esparza Maldonado

Grado académico: residente de cuarto año de Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 378 70 95 326

Correo electrónico: josue_esparza_@hotmail.com

Tutor

Nombre: Miguel Ángel Galindo López

Grado académico: especialidad – posgrado en Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 348 132 8582

Correo electrónico: miguel.angel.galindo.1504@gmail.com

Asesor clínico de tesis

Nombre: Karla Guadalupe Bazán Ibañez

Grado académico: especialidad – posgrado en Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 449 769 3944

Correo electrónico: bazan_karla@hotmail.com

Asesore metodológico

Nombre: Flavio Cuellar Roque

Grado académico: especialidad – posgrado en Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 449 148 0060

Correo electrónico: falviocuellarroque@gmail.com

Colaboradores

Nombre: María Guadalupe Velázquez Bárcena

Grado académico: especialista en endocrinología

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Nombre: Héctor David Calzada Gallegos

Grado académico: especialista en imagenología diagnóstica y terapéutica

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Nombre: Daniela Alejandra Chávez García

Grado académico: residente de tercer año de medicina interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Nombre: Verónica Yoseline Campos Sánchez

Grado académico: residente de segundo año de medicina interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Nombre: Noé Misael Frausto Ramírez

Grado académico: residente de segundo año de imagenología diagnóstica y terapéutica

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo



ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	10
CAPÍTULOS	13
4. ANTECEDENTES	13
4.1 <i>Evaluación no invasiva de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica</i>	13
4.2 <i>Elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica y puntajes de riesgo de fibrosis hepática</i>	15
4.3 <i>Elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica en comparación con elastografía transitoria y biopsia hepática en pacientes con hepatopatías crónicas</i>	17
5. MARCO TEÓRICO	20
5.1 <i>Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica</i>	20
5.2 <i>Esteatohepatitis y fibrosis hepática asociada a disfunción metabólica</i>	21
5.3 <i>Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2</i>	23
5.4 <i>Factores genéticos y de género</i>	24
5.5 <i>Dieta, tabaquismo y estilo de vida</i>	24
5.6 <i>MASLD y su asociación con otras patologías</i>	25
5.7 <i>Patogénesis</i>	26
5.8 <i>Escalas de riesgo para predecir fibrosis en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica</i>	27
5.9 <i>Técnicas de medición de rigidez hepática</i>	29
5.10 <i>Diagnóstico y tamizaje</i>	33
5.11 <i>Tratamiento</i>	33
5.12 <i>Valor de la elastografía de imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica para la evaluación no invasiva de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica</i>	34
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	35
7. HIPÓTESIS	35
7.1 <i>Hipótesis de investigación</i>	35
7.2 <i>Hipótesis nula</i>	35

8. OBJETIVOS.....	35
8.1 <i>Objetivo principal.....</i>	35
8.2 <i>Objetivos secundarios.....</i>	35
9. METODOLOGÍA.....	36
9.1 <i>Tipo de diseño.....</i>	36
9.2 <i>Universo de trabajo.....</i>	36
9.3 <i>Criterios de selección.....</i>	36
9.3.1 <i>Criterios de inclusión.....</i>	37
9.3.2 <i>Criterios de exclusión.....</i>	37
9.3.3 <i>Criterios de eliminación.....</i>	38
9.4 <i>Definición de variables.....</i>	38
9.5 <i>Cálculo de la muestra.....</i>	40
9.6 <i>Metodología de elastografía impulso fuerza de radiación acústica (instrumento de medición).....</i>	40
9.7 <i>Análisis de datos.....</i>	41
9.8 <i>Aspectos éticos.....</i>	42
9.9 <i>Recolección de datos.....</i>	42
9.10 <i>Recursos.....</i>	42
9.10.1 <i>Recursos humanos.....</i>	42
9.10.2 <i>Recursos materiales.....</i>	43
9.11 <i>Cronograma de actividades.....</i>	43
10. RESULTADOS.....	44
11. DISCUSIÓN.....	50
12. CONCLUSIONES.....	54
13. GLOSARIO.....	55
14. BIBLIOGRAFÍA.....	56
15. ANEXOS.....	59
<i>Anexo A. Carta de consentimiento informado.....</i>	59
<i>Anexo B. Instrumento de recolección de datos.....</i>	70

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables..... 45



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Ilustración 1. Gráfica 1	47
Ilustración 2. Gráfica 2	48
Ilustración 3. Gráfica 3	49



ACRÓNIMOS

MASL - Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
MASH - Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica
CHC – Carcinoma hepatocelular
NAFLD – Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NASH – Esteatohepatitis no alcohólica
APRI – AST to Platelet Ratio Index)
FIB-4 – The Fibrosis 4
SSI - cizallamiento supersónico
ARFI – impulso fuerza de radiación acústica
FibroScan – elastografía transitoria
KPa – kilopascales
NSF – NAFLD fibrosis score
ALT – alanino aminotransferasa
AST – aspartato aminotransferasa
IMC – índice de masa corporal
HDL – lipoproteínas de alta densidad
PAS – presión arterial sistólica
PAD – presión arterial diastólica
CHMH – Centenario Hospital Miguel Hidalgo
AUROC – área bajo la curva características operativa del receptor
Se - sensibilidad
Sp - especificidad
VPP – valor predictivo positivo
VPN – valor predictivo negativo
VIH – virus de inmunodeficiencia humana
VHC – virus de hepatitis C

RESUMEN

Introducción: La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es un trastorno metabólico debido a la acumulación de grasa en el hígado, conocida como esteatosis, acompañado en ocasiones de una respuesta inflamatoria que desencadena esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), fibrosis y finalmente cirrosis, con una mayor asociación además a complicaciones. Logrando convertirse en la causa número 1 de enfermedad hepática crónica en el mundo, su incidencia es de hasta 20 al 30% y la prevalencia de MASH puede afectar a un 1.5% a 6.5% de la población mundial. MASLD significa cerca del 10.4% de las causas de cirrosis en México y se estima que puede llegar a ser hasta el 60% de las causas de cirrosis criptogénica. Objetivo: determinar el desempeño de la escala FIB-4 para identificar fibrosis significativa ($\geq F2$) en la población de riesgo para MASLD del Hospital Hidalgo. Materiales y métodos; estudio de evaluación de rendimiento de una prueba diagnóstica, unicéntrico, observacional – comparativo, transversal, prospectivo. Resultados: se incluyeron un total de 48 pacientes, 6 de ellos (12.5%) dieron positivo a fibrosis (F2), 42 de ellos (87.5%) dieron negativo a fibrosis mediante ARFI. El análisis de las características operativas del receptor para las puntuaciones de FIB-4 mostró un AUROC de 0.7222 (IC del 95%: 0,5125 - 0,9319) con un buen rendimiento para el diagnóstico de fibrosis significativa. Se realizó un modelo de regresión logística de la curva de ROC de la cual se puede concluir que el mejor punto de corte es de 0.72, lo que resultó en una Se del 66.67%, Sp del 76.19%, VPP del 17% y VPN del 94% Conclusión: nuestra hipótesis de investigación se comprobó, la herramienta pronostica FIB-4 tiene un buen desempeño en la población con factores de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con un AUROC de 0.7222, el mejor punto de corte para FIB-4 para identificar fibrosis significativa, establecido según el modelo de regresión logística es de > 0.72 puntos.

Palabras clave: esteatosis hepática, FIB-4, elastografía.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a metabolic disorder due to fat accumulation in the liver, known as steatosis, sometimes accompanied by an inflammatory response that triggers metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), fibrosis and ultimately cirrhosis. with an increased association of complications. Managing to become the leading cause of chronic liver disease in the world, its incidence is up to 20-30% and the prevalence of MASH can affect 1.5-6.5% of the world's population. MASHLD accounts for about 10.4% of the causes of cirrhosis in Mexico and is estimated to account for up to 60% of the causes of cryptogenic cirrhosis. Objective: determine the performance of the FIB-4 scale to identify significant fibrosis ($\geq F2$) in the population at risk for MASLD at Hospital Hidalgo. Materials and methods; study to evaluate the performance of a diagnostic test, single-center, observational – comparative, cross-sectional, prospective. Results: A total of 48 patients were included, 6 of them (12.5%) tested positive for fibrosis (F2), 42 of them (87.5%) tested negative for fibrosis by ARFI. Receiver operating characteristic analysis for FIB-4 scores showed an AUROC of 0.7222 (95% CI: 0.5125 - 0.9319) with good performance for the diagnosis of significant fibrosis. A logistic regression model of the ROC curve was performed from which it can be concluded that the best cut-off point is 0.72, which resulted in a Se of 66.67%, Sp of 76.19%, PPV of 17% and NPV of 94%. Conclusion: our research hypothesis was proved, the FIB-4 prognostic tool has a good performance in the population with risk factors for MASLD of the Hospital Centenario Miguel Hidalgo, with an AUROC of 0.7222, the best cut off point for identifying FIB-4. Significant fibrosis, established according to the logistic regression model is >0.72 points.

Key words: hepatic steatosis, FIB-4, elastography.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es un trastorno metabólico debido a la acumulación de grasa en el hígado, conocido como esteatosis, cursando con una progresión de la misma, acompañado en ocasiones de una respuesta inflamatoria que desencadena hepatitis, fibrosis y finalmente cirrosis, con una mayor asociación además a carcinoma hepatocelular (CHC) y trombosis portal. (1)

Se caracteriza por acumulación de grasa (esteatosis) macrovesicular, en más del 5% de los hepatocitos de individuos sin consumo significativo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos u otras causas conocidas de esteatosis. MASLD está compuesto por dos entidades; hígado graso con esteatosis simple y esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). (1)

Esteatosis simple o blanda es la esteatosis hepática sin evidencia de lesión hepatocelular o fibrosis, tiene un riesgo mínimo de progresión a cirrosis e insuficiencia hepática. MASH; es la esteatosis hepática con inflamación y lesión de hepatocitos (balonización) con o sin fibrosis que tiene riesgo de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. MASLD ha logrado convertirse en la causa número 1 de enfermedad hepática crónica en el mundo, 1 de cada 3 estadounidenses y 1 de cada 4 italianos adultos padecen MASLD, esto ha desarrollado una fuerte preocupación al punto de nombrarlo la nueva epidemia ya que incluso poblaciones antes conocidas como de bajo riesgo como China y Japón hoy en día presentan prevalencias del 15% y 14% respectivamente. (2)

Las estimaciones en cuanto a la incidencia de MASLD es de hasta 20 al 30% en países de occidente y 5 a 18% en Asia, mientras que hay datos de que puede ser entre 60 a 72% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, estudios sugieren que la prevalencia de MASH puede afectar a un 1.5% a 6.5% de la población mundial y hasta un 37% de personas con diabetes mellitus tipo 2. (2)

México es uno de los países cuya población reúne varios factores de riesgo para esta enfermedad y su prevalencia podría superar el 50% y hasta 82% en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. MASLD significa cerca del 10.4% de las causas de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cirrosis en México y se estima que puede llegar a ser hasta el 60% de las causas de cirrosis criptogénica. (3)

La biopsia sigue siendo el método de elección o estándar para los trastornos hepáticos, aunque es invasiva y costosa, con complicaciones en un 1 a 3% de los casos y mortalidad de 0.01%. También es susceptible de la variabilidad entre observadores, muestra insuficiente o desigualdad de distribución de la enfermedad en la misma, generando diagnósticos erróneos hasta en 27% de los casos. (4)

Múltiples herramientas bioquímicas e instrumentales predictores de fibrosis se han propuesta hasta la fecha, sin embargo, no se ha optimizado una estrategia ideal para identificar pacientes con MASLD con alto riesgo de desarrollar complicaciones. (5)

Una de estas herramientas predictores es la puntuación de fibrosis-4 (FIB-4), que incluye mediciones de plaquetas, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y edad, entre los métodos de imagen, la elastografía basada en impulso fuerza de radiación acústica es un método opcional a la elastografía transitoria (FibroScan) para evaluar la elasticidad - fibrosis del hígado. (6)

Recientemente se ha demostrado a la técnica ARFI como una alternativa prometedora para identificar fibrosis en pacientes con riesgo de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. (7)

En este estudio de evaluación de rendimiento de una prueba diagnóstica, pretendemos identificar si la herramienta de predicción de fibrosis FIB-4 tiene buen desempeño para la detección de fibrosis significativa >F2 en pacientes de riesgo de MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la dieta y el estilo de vida adoptada en la mayoría de países actualmente es esperado que la prevalencia de MASLD aumente en todo el mundo al transcurrir de los años, esto sobre todo ante la evidencia actual del aumento lineal de MASLD con el de síndrome metabólico y diabetes mellitus.

Asimismo, se describe una incidencia de hasta 10% más en pacientes con sobrepeso u obesidad en relación a personas con IMC normal. Se espera que entre 2030 y 2040 la prevalencia de MASLD aumente en un 63% y esta sea la principal causa de mortalidad y morbilidad asociada con el hígado, además de convertirse en la indicación número uno de trasplante hepático.

Las bases de datos arrojan que para 2030 la cantidad de pacientes con fibrosis F3 o F4 asociada a MASH aumentará un 200% lo que resultará en alrededor de 800 000 muertes relacionadas con enfermedad hepática.

La prevalencia de la MASLD aumenta a la vez que lo hace la de los componentes del síndrome metabólico, muy particularmente la obesidad, seguido de la diabetes mellitus y dislipidemias. Además, MASLD incrementa la probabilidad de muerte de 34% al 69% en los próximos 15 años debido a enfermedad cardiovascular, realizar un adecuado tamizaje, detección y tratamiento a tiempo es elemental para disminuir derivaciones innecesarias y crear estrategias de prevención de complicaciones asociadas a la enfermedad hepática.

3. JUSTIFICACIÓN

Para el paciente con MASLD la presencia de MASH es la principal impulsora de fibrosis, la cual es la principal determinante histopatológica más relacionada a resultados adversos tanto hepáticos como generales, específicamente aquellos pacientes con estadio de fibrosis 2 o superior tienen mayor riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad relacionada al hígado, riesgo que aumenta a medida que avanza la fibrosis hasta llegar a cirrosis.

Las cifras en México revelan que la prevalencia de MASLD puede ser de 56 a 72%, en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica la prevalencia de MASLD es del 82%.

De los pacientes con diabetes tipo 2, MASH se confirmó con biopsia en el 18.5%, mientras que la prevalencia a nivel mundial oscila entre 1.8 a 6.5%.

Una adecuada detección y diagnóstico a tiempo de MASLD puede evitar la progresión a MASH y sus complicaciones, en aquellos pacientes considerados de riesgo es importante una evaluación y estratificación en función de su riesgo de fibrosis, para poder hacer las derivaciones y manejos adecuados. Entre los pacientes de riesgo para los cuales se considera oportuno la detección de MASH y fibrosis se encuentran aquellos con obesidad, síndrome metabólico, mayores de 50 años, personas con diabetes mellitus tipo 2 de más de 10 años de diagnóstico, pacientes con prediabetes o diabetes con esteatosis o ALT elevada.

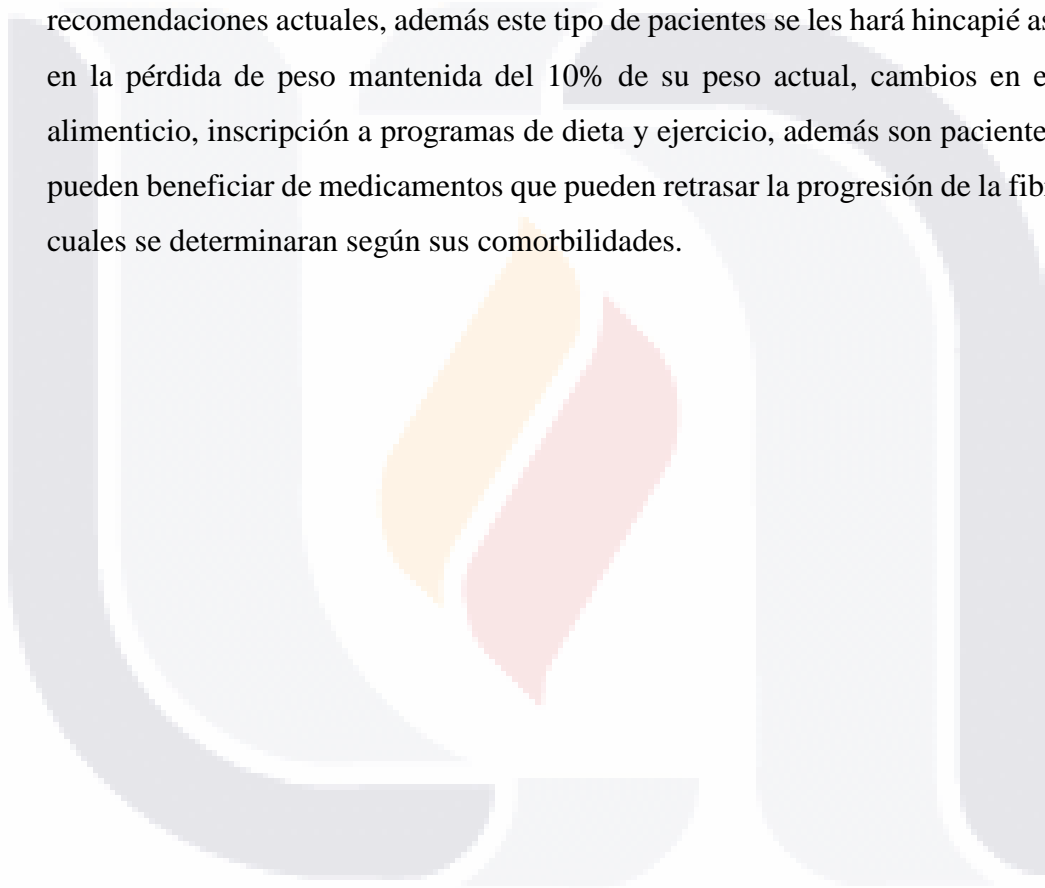
MASLD es uno de los motivos principales de enzimas hepáticas anormales, aunque específicamente AST y ALT pueden permanecer normales incluso en pacientes con fibrosis avanzada, una adecuada detección es importante ya que la esteatosis simple y fibrosis significativa son reversibles con adecuadas intervenciones.

Estudios en países de América latina como Brasil que tienen características más parecidas a nuestra población, los puntos de corte para fibrosis significativa en escalas de riesgo son menores al punto de corte establecido en el resto de la literatura, por lo que es muy probable que en nuestra población estas escalas también tengan un punto de corte menor para identificar pacientes de riesgo de fibrosis significativa, los métodos de medición de rigidez hepática tienen una alta sensibilidad y especificidad a un bajo costo, evitando así métodos invasivos como la biopsia hepática.

En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo se cuenta con métodos de medición de rigidez hepática no invasiva como el impulso de fuerza de radiación acústica, por lo que identificar pacientes de riesgo de fibrosis significativa ayudara a crear estrategias de prevención y tratamiento, así como dar el seguimiento de estos pacientes y evitar complicaciones asociadas a largo plazo, así como disminuir número de ingresos y recursos en nuestro hospital.

De esta manera se pretende identificar a los pacientes de riesgo de fibrosis, aquellos que no se identifique fibrosis, pero si esteatosis hepática simple continuaran con su manejo para control de diabetes, hipertensión, dislipidemia e hipotiroidismo, asimismo se hará hincapié en la importancia de la pérdida de peso de al menos 5 a 10%

mantenida, así como derivarse a nutrición clínica ya que estas medidas son las más efectivas para revertir el hígado graso. Por otro lado los pacientes con fibrosis significativa o avanzada se realizara la referencia oportuna a gastroenterología de nuestro hospital para dar el seguimiento y monitoreo de las progresión de la fibrosis y complicaciones asociadas, dicho seguimiento será en 1 año con nueva elastografía y determinación de FIB-4 para pacientes con fibrosis F2, para aquellos con fibrosis F3 deberá de ser cada 6 meses así como detección de varices y hepatocarcinoma según las recomendaciones actuales, además este tipo de pacientes se les hará hincapié asimismo en la pérdida de peso mantenida del 10% de su peso actual, cambios en el hábito alimenticio, inscripción a programas de dieta y ejercicio, además son pacientes que se pueden beneficiar de medicamentos que pueden retrasar la progresión de la fibrosis los cuales se determinaran según sus comorbilidades.



CAPÍTULOS

4. ANTECEDENTES

4.1 Evaluación no invasiva de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

El ultrasonido hepatovesicular es el método diagnóstico de imagen más utilizado para identificar y diagnosticar esteatosis hepática de moderada a grave, aunque tiene la desventaja de ser operador dependiente y tener una menor precisión para esteatosis leve. (8)

El grado de fibrosis es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad en el paciente con enfermedad hepática esteatósica, las recomendaciones sobre el uso de puntuaciones o escalas no invasivas para descartar fibrosis avanzada (>F3) incluyen utilizar las herramientas APRI, FIB-4, NFS, BARD, todos ellos utilizan parámetros de laboratorio simples, diferentes estudios y metanálisis mostraron que tenían un AUROC de 0.76, 0.82, 0.73 y 0.70 para identificar pacientes con fibrosis avanzada con un mayor rendimiento para FIB-4. (8)

Los métodos no invasivos como medición de la rigidez del hígado se han convertido en métodos bastante rentables debido a su bajo costo, no invasión y que tienen buen rendimiento diagnóstico, se han propuesto diferentes puntos de corte para el diagnóstico de las diferentes enfermedades hepáticas crónicas. (8)

Tras el incremento de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica a la par del incremento de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, se intentaron realizar estratificación de riesgo, inicialmente se utilizó el enfoque de dos pasos, donde se utilizó la herramienta NFS seguido de la medición de rigidez hepática en pacientes con NFS intermedia o alta, aunque en los estudios se ha observado también que el uso de NFS y medición de la rigidez hepática para todos los pacientes resultó en una mayor proporción de pacientes con resultados indeterminados

o discordantes debido a la gran cantidad de pacientes con NFS baja que tenían medición elevada de la rigidez hepática >8 kPa. (8)

Posteriormente el enfoque de dos pasos fue refinado y validado, en primer lugar, se cambió a la puntuación FIB-4, en segundo lugar, se utilizaron puntos de corte de 10 kPa y 15 kPa para identificar ausencia y presencia de fibrosis hepática avanzada respectivamente. Entre los pacientes con diabetes mellitus y rigidez hepática >8 kPa que fueron sometidos a biopsia se encontró que la mayoría tenía MASH y algún grado de fibrosis hepática. (8)

El enfoque de dos pasos sugiere el uso de FIB-4 como herramienta de tamizaje, con punto de corte de 1.3, si es menor a este se considera baja probabilidad de fibrosis avanzada, y se deberá repetir la escala en 2 años, si el punto de corte es mayor a 1.3 se deberá realizar la medición de rigidez hepática, un promedio de <10 kPa sugiere poco probable fibrosis avanzada, el puntaje de 10 a 15 kPa sugiere que el paciente puede tener fibrosis hepática avanzada, se deberá monitorizar en 1 año nuevamente con medición de rigidez hepática y considerar la referencia a hepatología o gastroenterología, un promedio de >15 kPa y menos de 20 kPa se considera muy probable fibrosis hepática avanzada por lo que se deberá realizar detección de CHC y derivar a gastroenterología/hepatología, un promedio de >20 kPa se considera probable tener hipertensión portal, se deberá realizar detección de CHC y detección de varices esofágicas. (8)

En un metanálisis de 5735 pacientes se observó que la combinación de FIB-4 (<1.3) y un promedio de kPa <8 kPa tenían una tasa de falsos negativos del 9% para fibrosis $>F3$, por otro lado pacientes con FIB-4 >1.3 y <2.67 y un promedio de kPa de >8 kPa se consideró que requerían de biopsia hepática para confirmar fibrosis avanzada, los puntos de corte de FIB-4 superiores a >3.48 y una rigidez hepática >20 kPa tienen una especificidad del 95% para diagnosticar cirrosis y evitar la necesidad de una biopsia hepática. (8)

4.2 Elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica y puntajes de riesgo de fibrosis hepática

La biopsia hepática es el único medio seguro de estadificación de fibrosis, aunque es costoso e invasivo, además la morbilidad puede incrementarse en un 0.3 a 0.6%, con mortalidad de 0.05%, también tiene en su contra que cerca del 10 al 20% de los casos hay discrepancias inter e intraobservador. (9)

La proporción de AST y plaquetas (APRI) y el puntaje de fibrosis FIB-4 inicialmente no fueron diseñados para pacientes con MASLD, el desempeño de estos puntajes no ha sido fuertemente validado en obesidad severa. Los métodos de imagen más utilizados actualmente es la elastografía transitoria, por otro lado, la elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica es una nueva técnica que mide la rigidez de los tejidos de manera rápida y efectiva. (9)

En el estudio realizado por Gomes da Silva, Roberto et al; en Brasil, se evaluó el desempeño de las puntuaciones de escalas de riesgo para fibrosis, como APRI, FIB-4, NFS, BARD con las puntuaciones de elastografía por ARFI. (9)

Se realizó un estudio unicéntrico en 108 pacientes con obesidad grado II o mayor que iban a ser sometidos a cirugía bariátrica, excluyendo pacientes con antecedente de otras enfermedades hepáticas diferentes a MASLD, se realizó biopsia hepática intraoperatoriamente en los pacientes, la fibrosis se clasificó según el sistema NASH clinical research network, la actividad de la enfermedad se cuantificó mediante la puntuación de la actividad NAFLD (NAS), y el grado de esteatosis según Kleiner y cols. (9)

Las imágenes mediante ARFI se realizaron 4 semanas previo a la cirugía, con el sistema ACUSON S2000 que utiliza sonda convexa multifrecuente de 4-1 MHz, por el mismo radiólogo, la evaluación fue del lóbulo hepático derecho, a través de los espacios intercostales en decúbito dorsal, la medición fue en el segmento 8 a unos 2 cm de la capsula hepática, a una profundidad de 4 a 6 cm, obteniendo diez mediciones o adquisiciones de velocidad de onda de corte, adquiridos en apnea, los estudios

realizados con menos de 6 mediciones válidas o un rango intercuartílico (IQR) >30% del valor medio de la medición se consideraron inválidas.(9)

Para la correlación entre escalas y medición de la rigidez se calculó el coeficiente de correlación de rangos de Spearman, se midió las curvas AUROC así como cálculo de especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo y se establecieron valores de corte óptimos para diferenciar fibrosis de F2-F4 mediante índices de Youden. (9)

Del total de los 108 pacientes sometidos a cirugía bariátrica, 62% tenían obesidad grado III, 25% súper obesidad, en el 80% de los casos la AST estaba normal y ALT normal en 67% de los casos, la prevalencia de MASLD fue del 80.6%, la prevalencia de algún grado de fibrosis de F1 a F4 fue identificado en el 42.6%, la fibrosis significativa que va desde F2 a F4 se identificó en el 19.4% de los casos, en el 8.3% de los casos se encontró fibrosis avanzada F3-F4, en el 25.9% de los casos presentaron un NAS >5 lo que se consideró indicativo de MASH, mientras que el 23.1% de los casos tenían un NAS de 3-4 limítrofe. (9)

La correlación de los marcadores no invasivos con las biopsias hepáticas se identificó partiendo de la división en dos grupos; fibrosis nula/mínima (F0-F1) que significó el 80.6% de los casos y el segundo grupo en fibrosis significativa (F2-F4) 19.4% de los casos, las variables que difirieron significativamente fueron AST, plaquetas, edad y diabetes mellitus. (9)

El punto de corte de ARFI para estos pacientes fue de 1.32 m/s para fibrosis significativa, con 75% de sensibilidad, 58.7% de especificidad, 31.6% de VPP y 90.2% de VPN, la elastografía mediante ARFI tuvo éxito en el 73.1% de los pacientes, el fracaso de ARFI fue relacionado al aumento del IMC, con un 10% para un IMC <42 kg/m² y 36.8% para un IMC >42 kg/m², en pacientes con IMC <42 kg/m² las mediciones ARFI mostraron una sensibilidad del 92.3% y especificidad del 82.6% para fibrosis significativa, con AUROC de 0.86 con valor de corte de 1.32 m/s. (9)

En este estudio se identificó la precisión de los puntajes para predecir fibrosis significativa es decir F2-F4, el AUROC para FIB-4 tuvo una capacidad moderada de

diferenciar fibrosis significativa con AUROC 0.78, p 0.001, el resto de puntuaciones tuvo AUROC más bajo, entre ellas APRI, NFS y BARD. Según los umbrales estándar las sensibilidades de las escalas fueron bajas, al modificar los umbrales para optimizar fibrosis significativa con punto de corte de 1.32 m/s en ARFI, los puntos de corte en las escalas fueron significativamente más baja que los estándares en la literatura. (9)

El punto de corte para FIB-4 de 3.25 en la literatura y 1.3 en el enfoque de dos pasos de la población japonesa, disminuyó a 0.85 para este estudio en la población brasileña con obesidad grado III y súper obesidad los cuales significaron la mayoría de la población de este estudio, con el punto de corte de 0.85 propuesto para la población brasileña de este estudio de observo un AUROC de 0.78 para FIB-4 con sensibilidad de 76.2%, especificidad de 75.9%, VVP de 34.5% y VPN de 96.2% para fibrosis significativa F2-F4. (9)

Una simple modificación de los valores de corte mejoró la precisión para diferenciar F2-F4 en la población brasileña con obesidad severa en este estudio. La variabilidad en los valores de ARFI demostró que no aportó beneficio diagnóstico en pacientes con IMC >42 kg/m², asimismo los valores discordantes se asocian a un IMC mayor e incremento en la esteatosis hepática, estos hallazgos se presumen debido a que el desplazamiento del tejido adiposo no se puede inducir efectivamente como consecuencia de la amortiguación del pulso acústico a través de las capas de grasa, una posible limitación de este estudio pudo haber sido el reclutamiento de un gran porcentaje de pacientes con obesidad grado III y súper obesidad, lo que pudo haber infra estimado el número de pacientes con fibrosis significativa F2-F4. (9)

4.3 Elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica en comparación con elastografía transitoria y biopsia hepática en pacientes con hepatopatías crónicas.

En un ensayo realizado por Sirli RL, Deleanu A et al; compararon métodos no invasivos de medición de rigidez hepática, como elastografía transitoria e impulso fuerza de radiación acústica con el estándar de diagnóstico para identificar fibrosis en pacientes con diferentes causas de hepatopatía crónica. (10)

Un total de 114 pacientes fueron incluidos, 38 sanos, 76 pacientes con hepatopatía crónica, 23 de ellos tenían ya cirrosis diagnosticada (F4), 53 de ellos se sometieron a biopsia hepática, 7 resultaron con fibrosis F1, 24 con F2 y 22 con F3. (10)

La elasticidad/rigidez hepática se evaluó mediante FibroScan y ARFI, este último realizando mediciones a diferente profundidad de la capsula hepática, 0-1 cm, a 1-2 cm y a 2-3 cm, se realizaron al menos 10 mediciones y se integraron a los resultados a pacientes con al menos 6 mediciones validas, calculando la mediana en m/s. (10)

Los resultados arrojaron lo siguiente, la correlación entre fibrosis por FibroScan y el estadio de fibrosis mediante biopsia fue muy buena, con un Spearman rho de 0.848; $p < 0.001$, asimismo, se encontró una fuerte correlación entre ARFI medidas a 1-2 cm y 2-3 cm por debajo de la capsula hepática y el estadio de fibrosis mediante biopsia hepática con Spearman rho de 0.675 y 0.714 respectivamente. (10)

El mejor método para predecir fibrosis significativa $>F2$ fue elastografía transitoria por FibroScan con un AUROC de 0.908, mayor a las medidas por ARFI aunque estas últimas mostraron un mayor valor predictivo a 1-2 cm y 2-3 cm debajo de la capsula hepática con AUROC de 0.767 y 0.731 respectivamente. (10)

Para predecir fibrosis no significativa F1, FibroScan tuvo el mejor valor predictivo con punto de corte de 5.65 kPa para un AUROC de 0.898, aunque con alta sensibilidad este punto de corte tiene baja especificidad, ARFI por otro lado los valores para predecir fibrosis no significativa F1 se establecieron con puntos de corte de 1.4 m/s a 1-2 cm con AUROC de 0.747 y 1.26 m/s a 2-3 cm con AUROC 0.721. (10)

Para predecir fibrosis F4 los puntos de corte con mayor sensibilidad, pero una especificidad baja fueron 12.9 kPa para FibroScan con un AUROC de 0.994, y 1.78 m/s para ARFI a 2-3 cm subcapsular con un AUROC de 0.951. (10)

Posterior a esto en 2015 Christophe Cassinotto et al; publicaron un ensayo comparando SSI, ARFI y FibroScan con biopsia hepática en pacientes únicamente con MASLD, un total de 291 pacientes desde noviembre de 2011 a febrero de 2015 en 2 hospitales franceses, fueron sometidos a evaluación de rigidez hepática por los 3 metodos de

imagen no invasivos, dos semanas posterior se sometieron a biopsia, posterior a evaluar el valor predictivo comparado con biopsia se establecieron los mejores AUROC para los tres métodos no invasivos, para identificar fibrosis significativa F2, fue de 0.86, 0.82 y 0.77 para SSI, FibroScan y ARFI, para identificar fibrosis avanzada F3 fueron de 0.89, 0.86 y 0.84 para SSI, FibroScan y ARFI, para identificar F4 o cirrosis fue de 0.88, 0.87 y 0.84 para SSI, FibroScan y ARFI con $p < 0.004$. (11)

Los puntos de corte establecidos con la mayor sensibilidad y especificidad para FibroScan fueron los siguientes; fibrosis F2; 6.2 kPa S90%, E45%, 9.8 kPa S60% E90%, fibrosis F3; 8.2 kPa S90%, E61%, 12.5 kPa S57%, E90%, fibrosis F4; 9.5 kPa S92%, E65%, 16.1 kPa S65%, E90%. (11)

Los puntos de corte establecidos con mayor sensibilidad y especificidad para ARFI fueron los siguientes; fibrosis F2; 0.95 m/s S90%, E56%, 1.32 m/s S56%, E91%, fibrosis F3; 1.15 m/s S90%, E59%, 1.53 m/s S59%, E90%, fibrosis F4; 1.3 m/s S90%, E67%, 2.04 m/s S44%, E90%. (11)

Los factores clínicos asociados a más fallas en la medición de la rigidez hepática fueron perímetro abdominal mayor a 102 cm, incremento en la grasa parietal, IMC > 35 kg/m². (11)

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

La esteatosis simple se caracteriza por acumulación de grasa >5%, en los hepatocitos de personas sin consumo de alcohol de manera significativa, es decir hombres >210 gramos por semana y mujeres >140 gramos por semana, así como aquellos que no tiene causas conocidas de esteatosis secundaria o consumo de medicamentos hepatotóxicos. (3)

Para considerar una esteatosis primaria asociada a disfunción metabólica se debe excluir causas secundarias como; alcohol con consumo >30 gramos/día en hombres y >20 gramos/día en mujeres, hepatitis C, enfermedad de Wilson, lipodistrofia, ayuno prolongado, cirugía bariátrica, nutrición parenteral, fármacos como amiodarona, metrotexate, tamoxifeno, esteroides. (3)

El punto de corte para definir esteatosis hepática es una afección de más del 5% del parénquima hepático, en la cual no se tenga evidencia de daño a los hepatocitos. Por otra parte, esteatohepatitis es un diagnostico histopatológico en el cual hay un proceso necroinflamatorio activo de las células del parénquima hepático debido a una esteatosis. (1)

Actualmente MASLD figura la causa número 1 de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. (3)

Dada la dieta y el estilo de vida adoptados en la mayoría de países es esperado que la prevalencia de MASLD aumente en todo el mundo al transcurrir de los años, esto sobre todo ante la evidencia actual del aumento lineal de MASLD con el de síndrome metabólico y diabetes mellitus, asimismo se describe una incidencia de hasta 10% más en pacientes con sobrepeso u obesidad en relación a personas con IMC normal. (1)

El fenotipo clínico más comúnmente asociado a MASLD es la obesidad, sin embargo, pacientes no obesos también pueden desarrollarla en el 3 al 30% de los casos. (3)

Se espera que entre 2030 y 2040 la prevalencia de MASLD aumente en un 63% y esta sea la principal causa de mortalidad y morbilidad asociada con el hígado, además de

convertirse en la indicación número uno de trasplante hepático, tan solo hoy en día figura la segunda indicación de trasplante hepático en países de primer mundo, la indicación número 1 en mujeres y mayores de 54 años, las bases de datos arrojan que para 2030 la cantidad de pacientes con fibrosis F3 o F4 asociada a MASH aumentará un 200% lo que resultará en alrededor de 800 000 muertes relacionadas con enfermedad hepática. (2)

MASLD tiene una fuerte asociación con incremento de la morbimortalidad hasta un 200% debido a enfermedad cardiovascular, siendo esta última el motivo de muerte más que de enfermedad hepática propiamente. (1)

5.2 Esteatohepatitis y fibrosis hepática asociada a disfunción metabólica

Para el paciente con MASLD la presencia de MASH es la principal impulsora de fibrosis, la cual es la principal determinante histopatológica más relacionada a resultado adversos tanto hepáticos como generales, específicamente aquellos pacientes con estadio de fibrosis 2 o superior tienen mayor riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad relacionada al hígado, riesgo que aumenta a medida que avanza la fibrosis hasta llegar a cirrosis. (2)

El proceso de fibrogenesis puede ser progresivo sin embargo también puede ser regresivo, específicamente en estadios de fibrosis 3 o inferior, es decir la progresión no siempre es lineal desde esteatosis simple asociada a disfunción metabólica, pasando por la esteatohepatitis, fibrosis y finalmente cirrosis, sin embargo, en la mayoría de los casos cuando no hay una adecuada detección, diagnóstico y tratamiento es así hasta en el 30% de los pacientes en un periodo promedio de 5 años, aunque dependiendo de si se encuentra en MASH o esteatosis simple puede ser hasta de 7 a 14 años respectivamente. (2)

La esteatosis simple a menudo nunca progresa en muchos de los pacientes, es decir permanece estable varios años, por otro lado, el subgrupo de pacientes con fibrosis significativa, es decir, F2 en adelante, son los que tienen el mayor riesgo de progresar a cirrosis descompensada, hipertensión portal, carcinoma hepatocelular (CHC) o muerte, esto sino se propone trasplante hepático como tratamiento. (12)

A diferencia de pacientes que solo son portadores de esteatosis simple, aquellos con fibrosis hepática significativa requieren un seguimiento estrecho, en el que se vigilara el desarrollo de varices esofágicas y CHC así como la pronta inscripción a programas de tratamiento. (12)

Factores asociados a una mayor progresión en la fibrosis son, obesidad visceral, diabetes mellitus, hipertensión arterial y edad avanzada, por otro lado, la correlación del grado de esteatosis con la progresión a fibrosis sigue sin estar del todo clara ya que tiene una correlación modesta con la severidad histológica. (2)

En la evaluación de los pacientes se realiza una búsqueda de situaciones alternativas o coexistentes de enfermedad hepática como hepatitis viral, ingesta de alcohol significativa (>14 tragos/semana en mujeres, >21 tragos/semana en hombres), además es suma importancia recordar que hasta en el 21% de los casos de pacientes con MASLD presentan elevaciones de autoanticuerpos, sin presencia de hepatitis autoinmune, y en hasta un 20% de pacientes pueden presentar niveles elevados de ferritina sérica (marcador que se encuentra asociado a fibrosis hepática avanzada) sin presencia de fibrosis hepática avanzada. (2)

En MASLD la esteatosis simple rara vez se identifica como el único hallazgo, comúnmente se acompaña de inflamación crónica, más a menudo mononuclear, con gravedad variable, además de células plasmáticas y monocitos. La densidad de los macrófagos en MASLD se correlaciona con la actividad necroinflamatoria, la lesión y el grado de fibrosis. Se ha llegado a estipular que los macrófagos en el hígado desempeñan un papel en la regulación del almacenamiento de triglicéridos a nivel hepático, la mediación inflamatoria y la lesión de los hepatocitos que incluye la fibrosis parenquimatosa. (2)

Algunos casos leves de MASLD se presentan con fibrosis leve sobre todo en el área portal o zona 3, sin presentar hepatocitos balonizados además de esteatosis e inflamación, por lo que han llegado a considerarse como no MASH, no está claro si estos pacientes con MASLD y un componente leve de inflamación y fibrosis, presentan

un curso benigno similar a aquellos con esteatosis simple o si estos casos pueden evolucionar a una enfermedad grave, a un ritmo lento. (2)

La esteatohepatitis se caracteriza por hepatocitos balonzados, típicamente en la zona 3 de la microanatomía del hígado, los mecanismos mediante el cual los hepatocitos adquieren la balonización no están del todo dilucidado, entre ellos se plantean; alteraciones del estrés oxidativo de los microtúbulos, alteración del citoesqueleto, dilatación del retículo endoplásmico y retención de líquidos, otras características vistas en esteatohepatitis son los cuerpos de Mallory-Denk, núcleos glucogenados, lipogranulomas acinares, fibrosis pericelular. (2)

Wong et al, mediante estudios de cohorte prospectivo, longitudinal, encontraron que cerca del 39% de pacientes con esteatosis simple presentaron esteatohepatitis limítrofe, el 23% desarrollo esteatohepatitis completa, en general parece que el 33% de pacientes con esteatosis simple y esteatohepatitis progresaran a algún grado de fibrosis, en hasta 20% de los casos puede haber una regresión de la enfermedad. Algunas mutaciones en los nucleótidos único, PNPLA3 están relacionados a una mayor gravedad histológica de la esteatohepatitis y cirrosis. (2)

5.3 Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

El síndrome metabólico se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, actualmente se presenta en una persona que padece 3 de los 5 factores de riesgo; triglicéridos en 150 mg/dl o más, colesterol HDL menor a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres, hiperglucemia en ayuno mayor a 100 mg/dl o recibir tratamiento para control de la misma, hipertensión (PAS >130 mmHg, PAD >85 mmHg) o recibir tratamiento para control de tensión arterial, circunferencia de la cintura >88 cm en mujeres y >102 cm en hombres. La incidencia de MASLD va en incremento junto con el aumento en la incidencia de los componentes del síndrome metabólico, específicamente la obesidad, sin embargo, se ha observado que conforme más criterios

se cumplen de síndrome metabólico, el incremento en la incidencia de MASLD es mayor. (13)

A diferencia de los pacientes sin diabetes, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (emparejados con la edad, peso y sexo) tienen un contenido de infiltración grasa mayor en hasta el 80%. Además, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener transaminasas normales lo que ha llevado a creer que la prevalencia de MASLD es mayor de lo que se cree en esta población. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de presentar MASH hasta en dos a cuatro veces más complicaciones asociadas a hepatopatía esteatótica. (13)

5.4 Factores genéticos y de género

Dentro de las diferencias de la presentación de MASLD se ha visto que la velocidad de presentación y desarrollo es mayor entre la población hispana tanto para esteatosis simple como esteatohepatitis, algunas alteraciones genéticas vinculadas a un mayor contenido de grasa en los hispanos que se han asociado son alteraciones en el alelo homocigoto PNPLA3, se ha vinculado las alteraciones de estos genes con afección del metabolismo de lípidos, mayor contenido de grasa hepática así como mayor reservas de triglicéridos e inflamación. (13)

Las conclusiones sobre el papel del género en MASLD son contradictorias, mientras algunos estudios sugieren una mayor prevalencia en hombres, otros por lo contrario proponen una mayor prevalencia en mujeres, sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia en hombres de mediana edad con disminución de la prevalencia después de los 50 a 60 años mientras que en las mujeres por otro lado se da un aumento en aquellas que son premenopáusicas y después de los 60 a 69 años, además de que se ha observado que la esteatohepatitis es histológicamente más grave en mujeres que en hombres. (13)

5.5 Dieta, tabaquismo y estilo de vida

La dieta se ha asociado como un factor de riesgo independiente del desarrollo de MASLD, una dieta rica en grasas, alto consumo de carne roja, bebidas azucaradas, se

han asociado a una mayor probabilidad de presentar MASLD. El consumo de cigarrillos asimismo se ha asociado a una mayor resistencia periférica a la insulina y es un factor de riesgo independiente para presentar síndrome metabólico y MASLD. (13)

En cuanto al estilo de vida, el estilo de vida sedentario y el desacondicionamiento físico, predispone al desarrollo de MASLD y MASH, de echo la gravedad de MASLD se intensifica a menor grado de actividad física, tanto así que de la investigación y asociación de estos antecedentes se han realizado recomendaciones en cuanto a dieta, actividad física, abandono del tabaquismo y recomendaciones en pérdida de peso sostenida que han arrojado resultados abrumadores en los que se observa mejoría de las enzimas hepáticas, disminución de la inflamación a nivel hepático y reversibilidad del grado de fibrosis hepática. (13)

La pérdida de peso en pacientes con esteatohepatitis y esteatosis simple se ha vinculado a la resolución de MASH en el 25% de los casos, con mejoría de la puntuación NAS en el 47% de los casos, en el caso de esteatosis simple; hasta 48% presento mejoría en la esteatosis, 39% disminuyo la cantidad de hepatocitos balonizados y cerca de la mitad de los casos disminuyo de la inflamación lobulillar. (13)

La recomendación habitual es la pérdida de peso en un 5% para disminuir el grado de esteatosis y una reducción del 10% para reducir la necroinflamación hepática. (13)

5.6 MASLD y su asociación con otras patologías

El síndrome de ovario poliquístico es una condición común endocrina en mujeres en edad reproductiva, típicamente caracterizada por resistencia periférica a la insulina y diferentes grados de obesidad, es decir, las mujeres con dicho trastorno tienen mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2, cada vez es mayor la asociación y la prevalencia entre mujeres con síndrome de ovario poliquístico y MASLD en comparación con mujeres sanas emparejadas con el mismo IMC. La hiperandrogenemia subsiguiente al síndrome de ovario poliquístico y la resistencia periférica a la insulina ponen en riesgo de desarrollar MASLD a este grupo de pacientes en comparación con sus controles sanos según las diferentes investigaciones. (13)

La apnea obstructiva del sueño, en la que se presenta una obstrucción parcial o total de las vías respiratorias debido al colapso faríngeo durante el sueño se ha encontrado fuertemente relacionada a diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y recientemente se ha observado que en pacientes con obstrucción total o parcial grave se tiene una mayor resistencia a la insulina y un mayor porcentaje de esteatosis hepática, así como fibrosis y necrosis en las biopsias hepáticas en comparación con los pacientes sin apnea obstructiva del sueño y un IMC similar, el sustento fisiopatológico de esta asociación es debido a la hipoxia intermitente crónica que puede conducir a incremento en liberación de citoquinas inflamatorias, disfunción endotelial, desregulación metabólica y resistencia periférica a la insulina, se ha vinculado la presencia de apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para promover la evolución de esteatosis simple a MASH. (13)

La esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica es el tercer factor de riesgo para desarrollo de carcinoma hepatocelular, la aparición de CHC es de 0.2% en pacientes con esteatosis simple, mientras que en MASH y cirrosis es del 2.4% y el 12.8% durante un periodo de 3.2 y 7.2 años, la supervivencia de CHC debido a MASLD y MASH suele ser menor que en aquellos con CHC debido a infección por virus de hepatitis C. (13)

5.7 Patogénesis

El cumulo de grasa dentro del hígado, puntualmente, la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos, son el sustento fisiopatológico de la resistencia a la insulina y la obesidad, aunque los componentes patogénicos de MASLD en general son complejos y multifactoriales, los modelos de dos hits propuestos describen; número 1 la acumulación de lípidos hepáticos, estilo de vida sedentario, dieta rica en azúcares, número 2 se activa un evento de fibrogénesis asociada. (13)

La resistencia a la insulina genera una lipogénesis hepática de novo y reducción de lipólisis del tejido adiposo, con el aumento de ácidos grasos en el hígado, el desequilibrio de producción y secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias son debido a la disfunción del tejido adiposo, debido a la resistencia a la insulina, además

se da un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno secundario al cumulo de triglicéridos. (13)

5.8 Escalas de riesgo para predecir fibrosis en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Por el momento no se define una estrategia óptima en cuanto la estratificación de MASLD/MASH en clínicas especializadas y de atención primaria se refiere, se ha optado por detectar y descartar fibrosis significativa mediante puntuaciones de fibrosis en pacientes de riesgo, métodos no invasivos como lo son; puntuación de fibrosis de NAFLD, APRI y FIB-4. (2)

MASLD y sus espectros; esteatosis hepática simple y esteatohepatitis son más prevalentes en ciertos grupos de riesgo como pacientes con síndrome metabólico, resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, así como en pacientes con presencia de transaminasas elevadas o esteatosis en estudios de imagen, la detección temprana es fundamental para la prevención de cirrosis y sus complicaciones. (12)

Hasta el momento no se ha determinado un enfoque de detección adecuado y la mayoría utiliza una combinación de características clínicas y químicas de rutina, entre estos, las escalas de predicción de riesgo de fibrosis hepática avanzada como FIB-4, APRI y NFS ya que estos son bastante económicos de realizar, son simples y tienen un buen valor predictivo negativo para descartar fibrosis avanzada. (12)

El índice FIB-4 realiza el cálculo de fibrosis hepática en base al cálculo de transaminasas, particularmente ALT, el recuento de plaquetas y el cálculo de la edad, la fórmula es $FIB-4 = (edad \text{ en años} \times AST) / (plaquetas \times \sqrt{ALT})$. (12)

Si bien tiene una zona indeterminada entre la baja y alta probabilidad de enfermedad avanzada o cirrosis, estudios recientes sugieren que FIB-4 predice exitosamente la probabilidad de cirrosis o fibrosis avanzada. Un índice FIB-4 <1.3 se clasifica como de bajo riesgo de fibrosis avanzada, por otro lado, un índice FIB-4 >2.67 se considera de alto riesgo de fibrosis avanzada, la recomendación estándar es que pacientes con índice

>1.3 sean enviados a hepatología o gastroenterología para continuar el abordaje con otros estudios no invasivos en busca de fibrosis hepática. (12)

En el caso particular de NFS se considera que puede clasificar erróneamente más la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. (12)

En un estudio reciente donde se evaluó el rendimiento de biomarcadores para fibrosis avanzada en personas obesas, se comparó FIB-4, NFS, APRI, BARD puntuación de fibrosis hepática y puntajes patentados más nuevos que combinan ciertos biomarcadores, con el uso de variables clínicas y metabólicas. El rendimiento de los marcadores se probó para identificar estadios de fibrosis >F2. Los resultados comprobaron y respaldaron el uso de FIB-4 como la mejor manera para identificar fibrosis F2 o mayor, los marcadores como NFS, BARD, FIB3 tuvieron deterioro en su probabilidad de predicción en función del empeoramiento de la obesidad del paciente, es decir, tener un IMC >30 kg/m² afecta negativamente los resultados del desempeño de NFS. (12)

En aquellos pacientes de riesgo intermedio a alto la evaluación adicional se realiza con pruebas de segunda línea como la medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria, imágenes de cizallamiento supersónico e impulso de fuerza de radiación acústica, también existen pruebas de marcadores séricos de medidas directas de fibrogénesis los cuales limitan su uso en la práctica ya que no están aprobadas en algunos países. El uso secuencial de pruebas no invasivas aumenta los casos de detección de fibrosis significativa, por lo cual se considera rentable, además reduce las derivaciones innecesarias a especialistas. (2)

El fin y la practicidad de diagnosticar y estratificar pacientes de riesgo de fibrosis significativa es establecer información más precisa sobre pronóstico, necesidad de iniciar una terapia, modificar el estilo de vida, realizar detección de varices y carcinoma hepatocelular. (2)

5.9 Técnicas de medición de rigidez hepática

Previo al desarrollo de una cirrosis descompensada, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para determinar la gravedad de la fibrosis y el pronóstico del paciente, sin embargo, es un proceso costoso e invasivo, a menudo asociado a complicaciones y propenso a errores de muestreo, por ello se realizaron esfuerzos en base a indicadores no invasivos, para identificar fibrosis hepática en pacientes de riesgo de MASLD, los enfoques no invasivos incluyen características clínicas y de laboratorio, sin embargo aún no se ha desarrollado o validado un modelo que utilice variables clínicas de rutina que prediga con precisión la gravedad de la fibrosis en pacientes con MASLD, hasta el momento se han podido desarrollar sistemas de puntuación para identificar pacientes con o sin fibrosis hepática significativa mediante variables clínicas y bioquímicas en pacientes con MASLD. (11)

La sensibilidad y especificidad altas, a un bajo precio de los estudios de imagen que utilizan ondas de ultrasonido para medición de rigidez hepática ha hecho que se realicen múltiples estudios de comparación de la rentabilidad de estos dispositivos con la biopsia hepática con la finalidad de evitar procedimientos invasivos como este último que pueden llevar a serias complicaciones en un porcentaje de la población. (11)

La biopsia hepática, la cual continua siendo el estándar de oro para evaluar y reportar el grado de fibrosis, a menudo es un método doloroso y que se asocia a complicaciones raras pero graves, lo cual ha obligado al desarrollo de herramientas no invasivas para la evaluación del grado de fibrosis hepática basado en métodos de medición de la rigidez hepática como cizallamiento supersónico (SSI), elastografía transitoria (FibroScan), impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI), los cuales cuantifican fibrosis mediante la medición de propagación de ondas mecánicas o ultrasónicas a través del parénquima hepático. (11)

MASLD se ha convertido en un desafío para estas técnicas ya que el tejido graso en pacientes obesos conduce a una peor transmisión de las ondas ultrasónicas o haz mecánico, lo que en ocasiones pudiera traducir resultados poco confiables. (11)

Estudios comparativos en hospitales franceses realizados en un periodo de 4 años donde compararon biopsia hepática como estándar de referencia frente a métodos no invasivos de medición de rigidez hepática realizados 2 semanas previo a la biopsia entre pacientes de riesgo de MASLD en los cuales se excluyó pacientes con causas asociadas de enfermedad hepática como alcohólica, viral, autoinmune, infecciosas, compararon el estadio histopatológico y grado de esteatosis según el sistema de clasificación NASH Clinical Research Network contra los métodos no invasivos, los criterios de calidad de la muestra fueron longitud de biopsia >10 mm, más de 6 espacios porta y/o más de 2 fragmentos, la estadificación se dio en 4 estadios de fibrosis; estadio 0 (F0); ausencia de fibrosis, estadio 1 (F1); fibrosis perisinusoidal o portal, estadio 2 (F2); fibrosis perisinusoidal y portal/peripoportal, estadio 3 (F3); fibrosis septal o en puente, estadio (4); cirrosis. (11)

El grado de esteatosis se clasificó como S0; <5%, S1 o leve; 5%-33%, S2 o moderado; 34%-66%, S3 o marcado; >67%. (11)

Dentro de las modalidades no invasivas para medición de la rigidez hepática el cizallamiento supersónico (SSI) está integrado por un dispositivo de ultrasonido convencional, el principio del equipo es mediante fuerzas de radiación e imágenes de ultrasonido ultrarrápidas de corte supersónico, que generan una onda de corte plana transitoria la cual es propagada e identificada en tiempo real, esta onda de corte genera una fuerza radial que se identifican a profundidades crecientes, la sonda emisora recibe en frecuencias altas los datos de la velocidad de propagación de las ondas trasversales, la rigidez se puede estimar a partir de la velocidad local de la onda de corte. (11)

La medición se realiza a través de los espacios intercostales, en decúbito dorsal, bajo apnea se identifica una región del lóbulo derecho del hígado bajo resolución de imágenes de ultrasonido en modo B, se debe delimitar una zona libre de estructuras vasculares y al menos 15 mm debajo de la capsula hepática, realizando 5 mediciones por paciente, obteniendo la mediana de las cinco medidas, se expresó en kilopascales (kPa). (11)

Las imágenes ARFI se realizan utilizando sistemas de ultrasonido que utilizan sondas convexas multifrecuencia de 4-1 MHz, las mediciones se realizan en los lóbulos hepáticos, habitualmente el derecho, a través de los espacios intercostales, con posición del paciente en decúbito dorsal y su brazo en abducción, se realizan un total de 10 mediciones en los diferentes segmentos hepáticos, a una profundidad estándar de 4 a 6 cm, y 2 -3 cm de la capsula hepática. Las mediciones son adquisiciones de velocidad de onda de corte, durante la retención de la respiración. Se considera un examen adecuado en el que al menos 6 mediciones son válidas y cumplen las características de calidad de buena toma, además de tener un rango intercuartil (IQR) <30% de variabilidad. Los reportes de velocidad de onda de corte se reportan en unidades metro/segundo (m/s). (11)

Estudios donde se compararon las mediciones con, SSI, FibroScan (elastografía transitoria) se realizaron utilizando sonda estándar, también llamada sonda M, al menos 10 mediciones por paciente. Las mediciones mediante ARFI se utilizaron en las mismas condiciones que SSI además también en pacientes con respiración tranquila, se realizaron 10 mediciones válidas en los pacientes. Una vez realizadas las mediciones se hizo un cálculo de áreas bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) y los intervalos de confianza de estos valores, para estadios de fibrosis F2, F3 y F4; y se determinaron valores óptimos de corte para cada método de medición no invasiva de rigidez hepática, para los estadios de fibrosis comentados con al menos un 90% de sensibilidad y 90% de especificidad. (11)

Durante los 4 años de seguimiento de noviembre de 2011 a febrero de 2015 un total de 328 pacientes con MASLD a los cuales se les realizo biopsia y medición de rigidez hepática fueron incluidos en el estudio, un total de 37 pacientes se excluyeron al final del análisis, todos los grupos tenían tasas similares de factores de riesgo clínicos, la medición fue realizada por diferentes operadores en los 3 tipos de métodos no invasivos, sin recibir información sobre las características y resultados de los distintos

métodos, no hubo diferencia significativa entre los diferentes centros y evaluadores en los niveles medianos de rigidez hepática mediante SSI, FibroScan o ARFI. (11)

Se reportaron fallas en la medición en el 13%, 14.4% y 0.7% respectivamente para SSI, FibroScan y ARFI, las tasas de fracaso fueron más bajas para ARFI que para FibroScan o SSI, los resultados muy fiables fueron mayor para SSI que para ARFI o FibroScan, en general el resultado de confiabilidad fue de 79.7%, 76.7% y 81% para SSI, FibroScan y ARFI respectivamente. Los factores asociados a resultados poco fiables para las 3 técnicas fueron perímetro abdominal mayor a 102 cm e IMC >30 kg/m² sin embargo en cuanto a la apreciación de resultados fiables no hubo diferencia con estos parámetros dentro de las 3 técnicas. (11)

Al realizar el análisis y comparación de valores AUROC entre las 3 modalidades para el diagnóstico de fibrosis significativa o F2; SSI tuvo un rendimiento ligeramente mejor que ARFI (AUROC de 0.85, 0.83 y 0.76 para SSI, FibroScan y ARFI) sin embargo para fibrosis severa o >F3 no se observaron diferencias entre las 3 modalidades (AUROC de 0.87, 0.86 y 0.84) del mismo modo para cirrosis o F4 no hubo diferencias significativas entre las 3 modalidades (AUROC de 0.88, 0.86 y 0.84). (11)

Se determinaron valores de corte para medición de la rigidez del hígado según una sensibilidad y especificidad de al menos un 90% en estadios de fibrosis F2 en adelante, para cada una de las 3 modalidades; ARFI 0.95 m/s para una sensibilidad de 90%, 1.32 m/s para una especificidad del 90% en estadio 2, 1.15 m/s para S 90%, 1.53 m/s para E 90% estadio 3, 1.3 m/s para S 90% y 2.04 m/s para E 90% estadio 4, para FibroScan 6.2 kPa para S 90% y 9.8 kPa para especificidad 90% en estadio 2, 8.2 kPa para S 90% y 12.5 kPa para E 90% en estadio 3, 9.5 kPa para S 90% y 16.1 kPa para E 90% en estadio 4, para SSI 6.3 kPa para S 90% y 8.7 para E 90% en estadio 2, 8.3 kPa para S 90%, y 10.7 kPa para E 90% en estadio 3, 10.5 kPa para S 90% y 14.4 kPa para E 90% en estadio 4. (11)

5.10 Diagnóstico y tamizaje

En la mayoría de los casos MASLD representa un hallazgo incidental debido a las alteraciones en la bioquímica hepática o cuando las imágenes para otros fines se observa patrón de esteatosis a nivel hepático, en ausencia de estos dos hallazgos los pacientes suelen tener un curso asintomático, hasta que clínicamente se presentan con una descompensación de la cirrosis. (13)

El IMC elevado, la adiposidad visceral, son hallazgos que pueden sugerir la presencia de MASLD en un paciente, la detección en pacientes de riesgo de MASLD puede ser todo un reto ya que las pruebas de función hepática se pueden encontrar dentro de la normalidad en pacientes con MASLD/MASH, además el ultrasonido puede ser demasiado costoso para utilizarlo como herramienta de detección a grandes proporciones en una población, aunque puede considerarse un buen punto de partida en pacientes de alto riesgo. (13)

El diagnóstico puede hacerse al no identificar otras etiologías, como consumo de alcohol, virales, fármacos, enfermedades hereditarias o autoinmunes, sino se identifican otras causas de enfermedad hepática crónica y en presencia de esteatosis por imagen e histología. Los ensayos más recientes han revelado niveles de fragmentos de citoqueratina 18 (CK18) más elevados en pacientes con MASH en comparación con aquellos con esteatosis simple o normales, los metanálisis concluyeron que CK 18 tiene una sensibilidad y especificidad de 78% y 87% para esteatohepatitis en pacientes con MASLD. (13)

5.11 Tratamiento

La medida más importante en cuanto al manejo de MASLD es la modificación del estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio con pérdida de peso, los medicamentos son parte del manejo también, considerando 4 vías disponibles actualmente para el manejo de MASLD. La primera de ellas evitando la acumulación de grasa a nivel hepático con medicamentos como pioglitazona, elafibranor, saroglitazar, inhibidores de lipogénesis o las incretinas como liraglutida. La segunda de ellas disminuyendo el estrés oxidativo mediante inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa como pentoxifilina y enricasan.

La tercera vía; medicamentos de uso contra la obesidad como orlistat, finalmente en la cuarta vía farmacológica se encuentran los antifibróticos como simtuzumab. (13)

Recientemente varios autores han estudiado los efectos de la metformina y su relación con pruebas de bioquímica hepática y la histología en pacientes con MASH, las observaciones fueron que aquellos pacientes con MASH y uso de metformina mostraron una reducción de la resistencia a la insulina, niveles de aminotransferasas, pero sin mejoría o cambios en la histología, además se encontraron las mismas conclusiones en metanálisis que compararon intervenciones en el estilo de vida más metformina comparados con aquellos que solo tuvieron intervenciones en el estilo de vida. (13)

Por otro lado, la pioglitazona ha demostrado mejoría en la esteatosis y la inflamación, pero no en la fibrosis. La vitamina E se ha observado en algunos estudios que mejoran la esteatosis, la inflamación y el abombamiento, sin efecto sobre la fibrosis, otros fármacos como pentoxifilina mejoran esteatosis, sin efecto sobre fibrosis, ácido obeticólico mejora resistencia a la insulina, esteatosis y fibrosis, las estatinas, agonistas GLP1 y omega-3 mejoran esteatosis. (13)

5.12 Valor de la elastografía de imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica para la evaluación no invasiva de pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica.

La elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica combina la elastografía con ultrasonografía de modo B convencional, mostrando una tasa alta de mediciones confiables y eficacia similar a FibroScan para detectar fibrosis F2 en adelante. En una revisión y metaanálisis se identificaron sensibilidad y especificidad, odds ratio de diagnóstico y curva de características operativas del receptor de la elastografía ARFI para detectar fibrosis significativa en pacientes con NAFLD. Un total de 7 estudios con 723 pacientes sometidos a ARFI arrojaron una sensibilidad de 80.2% (IC del 95%: 0,758-0,842) con especificidad de 85.2% (IC del 95%; 0,808-0,890), odds ratio de diagnóstico de 30,13, AUC de 0,898 en detectar fibrosis significativa en pacientes con NAFLD. (14)

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La escala FIB-4 tiene un buen desempeño para la detección de fibrosis significativa en la población del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

7. HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis de investigación

La escala FIB-4 cuenta con un buen desempeño de área bajo la curva (AUROC) > 0.7 para la detección de fibrosis significativa en pacientes de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

7.2 Hipótesis nula

La escala FIB-4 cuenta con un desempeño de área bajo la curva (AUROC) < 0.7 para la detección de fibrosis significativa en pacientes de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo principal

Determinar el desempeño de la escala FIB-4 para identificar fibrosis significativa ($\geq F2$) en la población de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

8.2 Objetivos secundarios

Establecer el mejor punto de corte de la escala FIB-4 para identificar fibrosis significativa ($\geq F2$) en la población de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

9. METODOLOGÍA

9.1 Tipo de diseño

Se trata de un estudio de evaluación de rendimiento de una prueba diagnóstica.

Lugar: unicéntrico

Objetivo: observacional, comparativo.

Temporalidad: prospectivo, transversal.

Muestreo: cálculo de muestra por proporción con ecuación de Cochran.

9.2 Universo de trabajo

Todos los pacientes de la consulta de endocrinología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo vistos de marzo de 2023 a octubre de 2023, con factores de riesgo para MASLD y no tengan factores de riesgo para otras enfermedades hepáticas crónicas secundarias, como consumo de alcohol, drogas, infecciones virales, enfermedades autoinmunes.

9.3 Criterios de selección

Durante marzo de 2023 hasta octubre de 2023, realizamos un estudio de evaluación de prueba diagnóstica, unicéntrico, observacional, transversal, comparativo en 48 pacientes adultos de la consulta de endocrinología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en Aguascalientes. Los pacientes incluidos en esta investigación fueron aquellos con antecedente de diabetes mellitus, síndrome metabólico, ausencia de factores de riesgo o causa conocida de hepatopatía crónica primaria o secundaria diferente a MASLD y edad mayor a 18 años. Se descartaron pacientes con otras causas de enfermedades hepáticas como asociado a virus, medicamentos, inmunomediadas, tóxicos y alcohol. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y está de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki y sus apéndices.

Se incluyó además pacientes que contaban con análisis de sangre recientes con aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), recuento de plaquetas, triglicéridos, glucosa, hemoglobina glucosilada y colesterol. El límite normal superior de AST y ALT del laboratorio del hospital Miguel Hidalgo fue de 59 UI/L y 50 UI/L respectivamente, los pacientes con tensión arterial >130/85 mmHg en al menos dos consultas diferentes o que tomaban antihipertensivos se consideraron hipertensos, aquellos con glucosa en sangre en ayuno >126 mg/dl en 2 muestras diferentes o glucosa sanguínea mayor a 200 mg/dl a las dos horas en curva de tolerancia oral a la glucosa fueron considerados con diabetes mellitus. Para aquellos con glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dl o HbA1c entre 5.7 a 6.4% se consideró alteración de la glucosa. (15)

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció con 3 de los siguientes criterios; alteración de la glucosa (>100 mg/dl y <126 mg/dl), hipertensión arterial sistémica (>130/85 mmHg o tomar antihipertensivos), perímetro abdominal >88 cm en mujer o >92 cm en hombre, triglicéridos >150 mg/dl, HDL <50 mg/dl en hombre o <40 mg/dl en mujer. (15)

9.3.1 Criterios de inclusión

Mayor de 18 años

Diabetes mellitus tipo 2

Síndrome metabólico

Ausencia de factores de riesgo o causa conocida de hepatopatía crónica primaria o secundaria diferente a MASLD

9.3.2 Criterios de exclusión

Menor a 18 años

Consumo semanal de etanol >140 gramos en mujeres y >210 gramos en hombres

Historial de enfermedad hepática hereditaria y/o autoinmune

Historial de hepatitis infecciosa

Antecedente de cirrosis hepática compensada o descompensada ya diagnosticada o manifiesta

9.3.3 Criterios de eliminación

Si se considera, que no cumple criterios de inclusión y el seguimiento del caso es incompleto y no se cuenta con la información necesaria.

Si el participante decide no continuar con su participación voluntaria.

9.4 Definición de variables

Definición de las variables de seguimiento				
Variable	Concepto	Tipo de variable	Unidad	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años	1-150
Sexo	Condición orgánica determinada por los genitales	Cualitativa nominal	No aplica	“1”=Hombre “2”=Mujer
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae a los cuerpos	Cuantitativa continua	Kg	1-200
Talla	Distancia que se encuentra entre piso y vértex de la cabeza en una persona en posición erecta	Cuantitativa continua	Cm	100-200
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre peso y talla	Cuantitativa continua	Kg/m ²	25 – 50
Diabetes mellitus	Coexistencia de antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo =1
Alteración de la glucosa	Glucosa anormal en respuesta a insulina endógena o exógena	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Hipertensión arterial sistémica	Coexistencia de antecedente de hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Sobrepeso y obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Cualitativa nominal	No aplica	Normopeso=0 Sobrepeso=1 Obesidad grado I =2 Obesidad grado II = 3

				Obesidad grado III = 4
Hipotiroidismo	Coexistencia de antecedente de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo) que incrementa riesgo de MASLD	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	Coexistencia de antecedente de síndrome de apnea obstructiva del sueño que incrementa riesgo de MASLD	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Enfermedad renal crónica	Coexistencia de enfermedad renal crónica que incrementa el riesgo de MASLD	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Enfermedad cardiovascular	Coexistencia de enfermedad cardiovascular que incrementa el riesgo de MASLD	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo=0 Positivo=1
Puntaje FIB-4	Herramienta no invasiva para detectar fibrosis y cirrosis	Cuantitativa continua	No aplica	0.2 – 2.67
Grado de esteatosis	Porcentaje de infiltración grasa en el parénquima hepático	Cualitativa nominal	No aplica	Negativo = 0 Esteatosis grado I = 1 Esteatosis grado II = 2 Esteatosis grado III = 3
Grado de fibrosis por ARFI	Severidad de la rigidez hepática reportada según el promedio de velocidad en m/s en el tejido hepático	Cuantitativa continua		Negativo = 0 F1 (1.26 m/s) = 1 F2 (1.32 m/s) = 2 F3 (1.53 m/s) = 3 F4 (2.04 m/s) = 4

9.5 Cálculo de la muestra

Se tomará la ecuación de Cochran (1963) para cálculo de muestra por proporción.

$$n_0 = \frac{Z^2pq}{e^2}$$

Donde n_0 es el tamaño de la muestra, Z^2 es la abscisa de la curva de normalidad con un corte para un α dos colas ($1-\alpha$ que es el nivel de confianza al 95%), e es el nivel de precisión, p es la proporción estimada de la enfermedad en la población, q es $1-p$.

Por lo tanto, se tomará un estadístico de prueba Z de 1.96 para un α de 0.05. La proporción de la enfermedad en la población se tomará como 5%, q de 0.95, con una precisión de e de 5%

Por lo tanto,

$$\begin{aligned} n_0 &= \frac{Z^2pq}{e^2} \\ &= \frac{(1.96)^2(0.05)(0.95)}{(0.05)^2} \\ &= \frac{(3.8416)(0.05)(0.95)}{0.0025} \\ &= 0.1824/0.0025 \\ &= 72.9 \end{aligned}$$

Por lo que se necesitarán 73 pacientes para la muestra del estudio.

9.6 Metodología de elastografía impulso fuerza de radiación acústica (instrumento de medición)

Para la medición e interpretación de las imágenes ARFI implican localizar la región anatómica de interés en busca de propiedades elásticas, se realizan imágenes en modo

B en tiempo real usando pulsos acústicos de corta duración (262 μ s) con una transmisión fija de frecuencia de 2,67 MHz para generar desplazamientos tisulares localizados. La velocidad de propagación de la onda de corte es proporcional a la raíz cuadrada de la elasticidad del tejido. Los resultados se expresan en metros por segundo (m/seg). (16)

Las imágenes ARFI se realizaron en todos los pacientes por el médico especialista en imagenología diagnóstica y terapéutica del hospital Miguel Hidalgo que cuenta con adiestramiento y experiencia en ultrasonido con elastografía, utilizando un sistema de ultrasonido Philips Affiniti 70, equipado con sonda convexa multifrecuencia de 4-1 MHz. Al momento de realizar el estudio de imagen el médico especialista estaba cegado a los datos clínicos/serológicos.

La elastografía ARFI se realizó mientras el paciente yacía en decúbito dorsal, con el brazo derecho en abducción, de manera que se evaluó ambos lóbulos hepáticos a través de los espacios intercostales, con una medición a 2 cm de la capsula hepática a una profundidad de entre 4 y 6 cm, con un total de diez mediciones de velocidad de onda de corte, durante la inspiración profunda.

9.7 Análisis de datos

En el análisis descriptivo se analizó la distribución de las variables continuas mediante prueba de Shapiro Wilk, para el caso de los datos de las variables con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar y los de distribución no normal con mediana e intervalos intercuartílares. En cuanto a las variables categóricas y dicotómicas se reportaron como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación entre grupos, para las variables continuas, se realizó una comparación de medias y medianas utilizando las pruebas de t-student y Mann-Whitney respectivamente.

Para la comparación entre los grupos para las variables dicotómicas se realizó una prueba de asociación mediante la prueba exacta de Fisher.

Un valor de p menor de 0.05 fue considerado como significativo. Se realiza modelo de dispersión con la prueba de Spearman para determinar correlación entre la variable FIB-4 y velocidad metros/segundos de elastografía ARFI posterior a ello seleccionando velocidad >1.32 m/s igual a fibrosis significativa $>F2$, se realiza curva de ROC y regresión logística para determinar mejor punto de corte de FIB-4 para diagnóstico de fibrosis (Se, Sp, VPP, VPN). Se utilizaron los softwares Microsoft Excel 365 versión 2210 y STATA versión 12.

9.8 Aspectos éticos

Ya que el presente estudio es un estudio prospectivo, que involucra la evaluación del desempeño de una prueba por métodos no invasivos e involucra el uso de información personal de los pacientes, de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación de México por tratarse de un estudio prospectivo requirió consentimiento bajo información verbal y escrito. Se mantuvo la confidencialidad de los individuos incluidos en el estudio con apego a la declaración de Helsinki Finlandia en 1964, de las modificaciones en asamblea de Tokio, Japón en 1975 y a las Buenas Prácticas. La línea de generación y aplicación de conocimientos del presente estudio de acuerdo con el plan de estudios es; enfermedades crónicas y metabólicas del adulto.

9.9 Recolección de datos

Se empleó una base de datos en Microsoft Excel 365 identificada como: Información de los pacientes con factores de riesgo para MASLD en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

9.10 Recursos

9.10.1 Recursos humanos

Josué Ramiro Esparza Maldonado, Miguel Ángel Galindo López, Ana Florencia Ramírez Ibarquien, Karla Guadalupe Bazán Ibañez, Flavio Cuellar Roque, María Guadalupe Velázquez Bárcena, Héctor David Calzada Gallegos, Daniela Alejandra Chávez García, Verónica Yoseline Campos Sánchez, Noé Misael Frausto Ramírez.

9.10.2 Recursos materiales

El material y equipos necesarios fueron de oficina que se enlistan a continuación: Equipo de cómputo propio del Hospital Centenario Miguel Hidalgo Software de oficina.

Material de laboratorio y gabinete fueron los que se enlistan a continuación: biometría hemática, alanino aminotransferasa (AST), aspartato aminotransferasa (AST), equipo de ultrasonido para realizar ultrasonido hepático convencional con reporte de elastografía en metros/segundo.

9.11 Cronograma de actividades

N°	Actividad	2023							
		Marzo	Abril	Mayo	Juni	Juli	Agosto	Septiembre	Octubre
1	Planteamiento del problema	■							
2	Objetivos e hipótesis		■						
3	Metodología			■					
4	Marco teórico			■					
5	Primera revisión				■				
6	Aprobación del protocolo de tesis por comité				■				
7	Trabajo de campo					■	■	■	
8	Análisis estadístico de datos								■
9	Revisión final								■
10	Conclusiones								■
11	Aprobación de tesis por tutor								■
12	Sustentación								■

10.RESULTADOS

En total se incluyeron 73 pacientes, 25 de los cuales no acudieron a seguimiento o a su cita para realizar su ultrasonido ARFI o no se pudo contactar con ellos, en total al final del estudio se incluyeron 48 pacientes que reunieron todos los requisitos y se les realizo el ultrasonido ARFI, todos ellos firmaron consentimiento informado de esterados.

El punto de corte establecido para fibrosis significa ($\geq F2$) fue de 1.32 m/s utilizando la medición de 2 cm de la capsula hepática. De los 48 pacientes incluidos al final del protocolo 6 de ellos (12.5%) dieron positivo a fibrosis (F2), 42 de ellos (87.5%) dieron negativo a fibrosis mediante ARFI, la mediana de velocidad de conducción por elastografía fue de 1.5 m/s en el grupo de fibrosis (F2) con rango intercuartilico de 1.4-1.6 m/s (p 0.00), mientras que en el grupo sin fibrosis fue de 1.0 m/s con rango intercuartilico de 0.9-1.1 m/s (p 0.00), la media de edad fue de 49.7 ± 19.4 (p 0.34) y 43.5 ± 14.2 (p 0.34) para la población con y sin fibrosis respectivamente, la mediana de puntaje de FIB-4 fue de 1.5 (0.9-1.7) en el grupo con fibrosis (F2) y 0.9 (0.6-1.4) en el grupo sin fibrosis con valor de p de 0.083, la media de plaquetas fue de 191.5 ± 66.1 y 267 ± 73.5 en el grupo con y sin fibrosis respectivamente con valor de p de 0.02.

Los niveles de transaminasas fueron de AST 38.5 UI/L (29.2-41) (p 0.28) y ALT 48 UI/L (31.2-56.5) (p 0.09) en el grupo de fibrosis (F2), mientras que los niveles de transaminasas fueron de AST 28.5 UI/L (22-38) (p 0.28) y ALT 30 UI/L (21-39) (p 0.09) en el grupo sin fibrosis. La mediana de peso fue de 91.5 kg (87.2-116) (p 0.053) en el grupo de fibrosis (F2) y 81 kg (70.1-95.4) (p 0.05) en el grupo sin fibrosis.

De los pacientes con fibrosis (F2) 66.7% (p 0.15) eran mujeres contra 90.5% mujeres en el grupo sin fibrosis, 33.5% (p 0.68) tenían diabetes en el grupo con fibrosis (F2) mientras que 45.2% la presentaban en aquellos sin fibrosis.

El 100% de los pacientes en el grupo de fibrosis (F2) tenían cualquier grado de esteatosis, mientras que el 95.2% de los pacientes sin fibrosis tenían cualquier grado de esteatosis.

66% de los pacientes con fibrosis (F2) tenían alteración en la glucosa sanguínea contra 76.2% en el grupo sin fibrosis, 66.7% presentaban síndrome metabólico versus 95.2% en aquellos con y sin fibrosis respectivamente.

Tabla 1. Variables

Fibrosis significativa ≥ F2			
Total n = 48	Con Fibrosis (F2) n = 6	Sin Fibrosis n = 42	Valor de p
Edad	49.7 ± 19.4	43.5 ± 14.2	0.34
Sexo	4/6 (66.7%)	38/42 (90.5%)	0.15
Peso	91.5 (87.2-116)	81.0 (70.1-95.4)	0.05
Talla	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.21
IMC	38.4 ± 7.7	33.6 ± 7.7	0.15
Diabetes	2/6 (33.3%)	19/42 (45.2%)	0.68
Alteración de la glucosa	4/6 (66.7%)	32/42 (76.2%)	0.63
Hipertensión arterial sistémica	4/6 (66.7%)	19/42 (45.2%)	0.40
Síndrome metabólico	4/6 (66.7%)	40/42 (95.2%)	0.07
Enfermedad cardiovascular	0/6 (0.0%)	1/42 (2.4%)	1
Hipotiroidismo	2/6 (33.3%)	22/42 (52.4%)	0.66
SAOS	1/6 (16.7%)	0/42 (0.0%)	0.12
Enfermedad renal crónica	1/6 (16.7%)	1/42 (2.4%)	0.23
AST UI/L	38.5 (29.2-41)	28.5 (22-38)	0.28
ALT UI/L	48 (31.2-56.5)	30 (21-39)	0.09
Plaquetas	191.5 ± 66.1	267.0 ± 73.5	0.02
Puntaje FIB-4	1.5 (0.9-1.7)	0.9 (0.6-1.4)	0.08
Esteatosis hepática	6/6 (100.0 %)	40/42 (95.2%)	1
Velocidad m/s	1.5 (1.4-1.6)	1.0 (0.9-1.1)	0.00

Comparación entre grupos, para las variables continuas, se realizó una comparación de medias y medianas, para las variables dicotómicas se realizó una prueba de asociación, variables con distribución

normal se presentaron como media y desviación estándar y los de distribución no normal con mediana e intervalos intercuartílares.

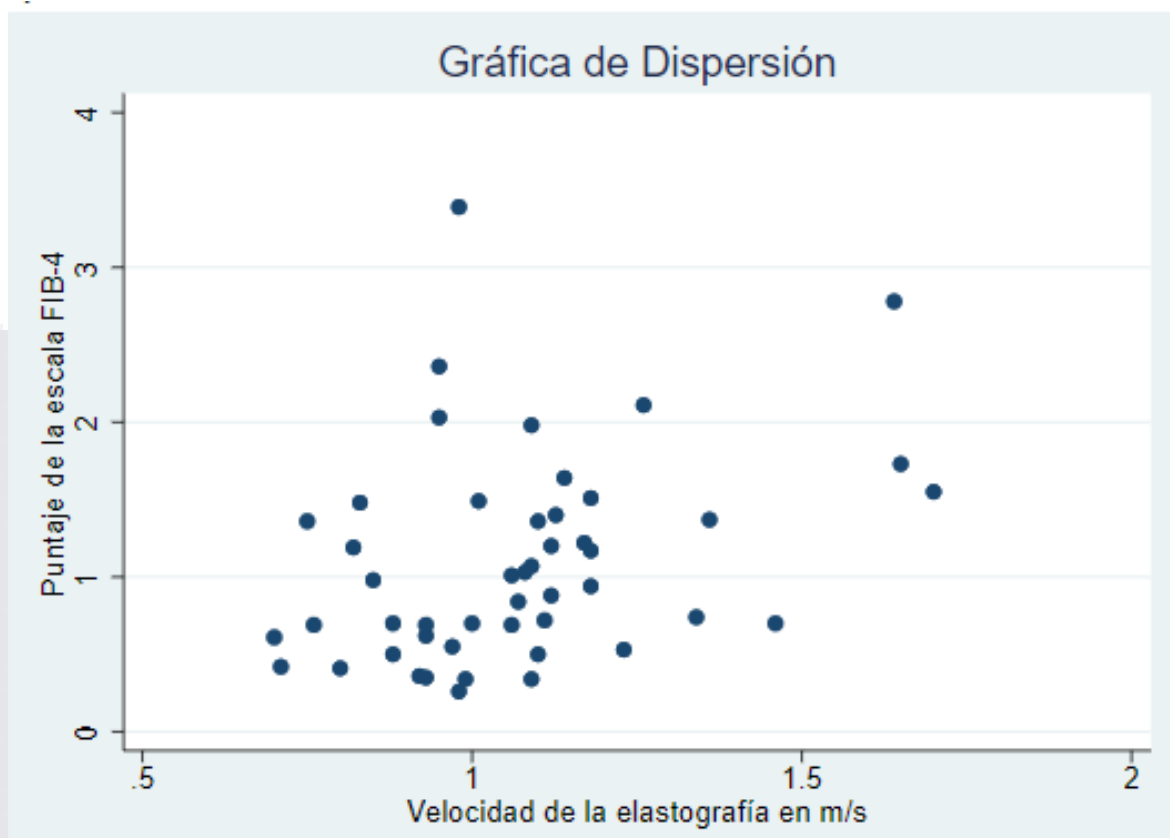
Se realizó una correlación de Spearman en relación con ARFI contra FIB-4, para lo que se observa un valor de 0.39 que corresponde a una correlación positiva baja. (Gráfica 1)

Seleccionando el valor de corte de la literatura de 1.32 m/s para fibrosis >F2 se realizó la curva de ROC para la determinación del mejor punto de corte de FIB-4 para fibrosis significativa.

El análisis de las características operativas del receptor para las puntuaciones de FIB-4 mostró un AUROC de 0.72 (IC del 95%: 0,5125 - 0,9319) con un buen rendimiento para el diagnóstico de fibrosis significativa con lo que se comprueba nuestra hipótesis. La presencia de fibrosis >F2 se diagnosticó mediante un valor de corte de 1,32 m/s en las mediciones de ARFI. (Gráfica 2)

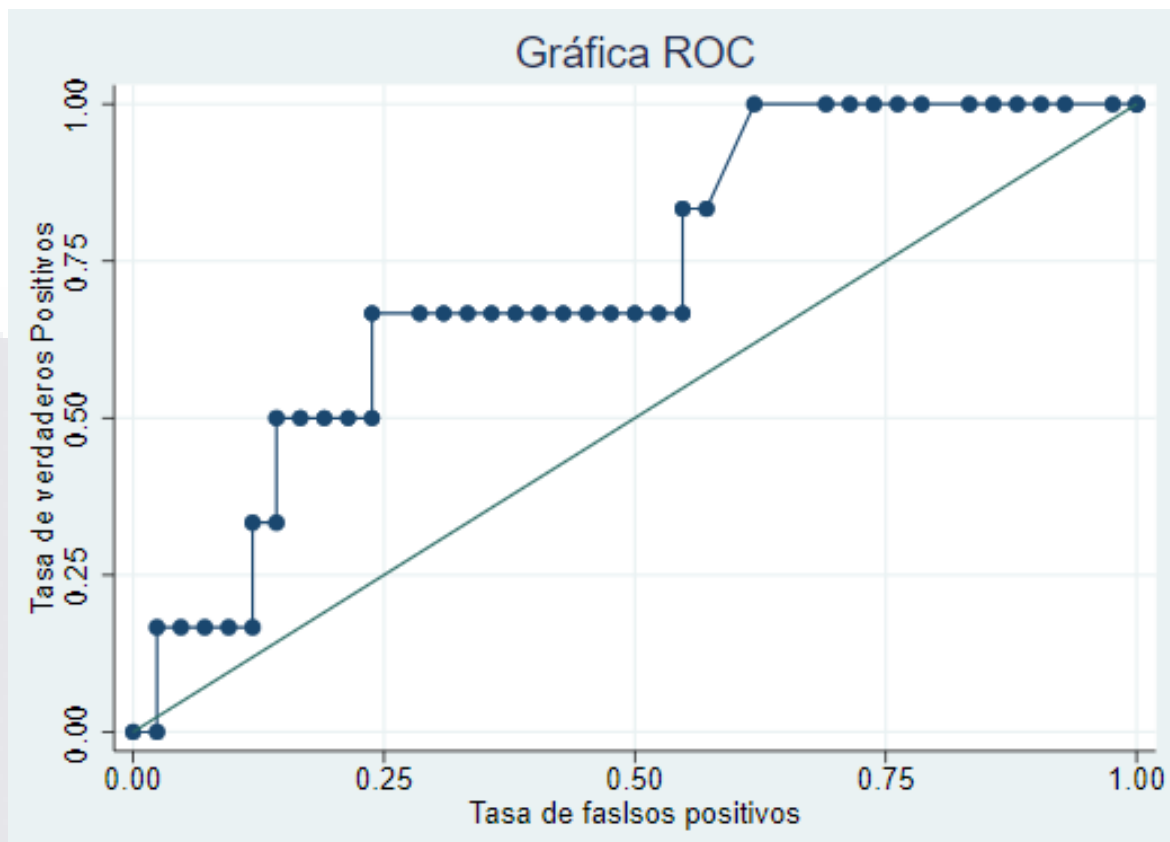
Se realizó un modelo de regresión logística de la curva de ROC de la cual se puede concluir que el mejor punto de corte es de 0.72, cuando se modificaron los umbrales para optimizar la detección de fibrosis significativa, los puntos de corte fueron significativamente más bajos que los de la literatura con un punto de corte FIB-4 en la literatura de 1.3 y el mejor punto de corte en el gráfico de sensibilidad y especificidad del modelo de regresión logística de 0,72 lo que resultó en una Se y Sp sustancialmente mejorada de 66.67% y 76.19% respectivamente. Los valores predictivos también mejoraron VPP de 17% y VPN de 94% para la presencia de fibrosis significativa utilizando el valor del mejor punto de corte. (Gráfica 3)

Ilustración 1. Gráfica 1



Gráfica de dispersión de puntaje de escala FIB-4 contra puntaje metros/segundo de elastografía ARFI con rho Spearman de 0.39 (correlación débil)

Ilustración 2. Gráfica 2



Curva de ROC para diagnóstico de fibrosis >F2 (1.32 m/s) con herramienta pronostica FIB-4 AUROC (0.72) (IC 95% 0,5125 - 0,9319)

Ilustración 3. Gráfica 3

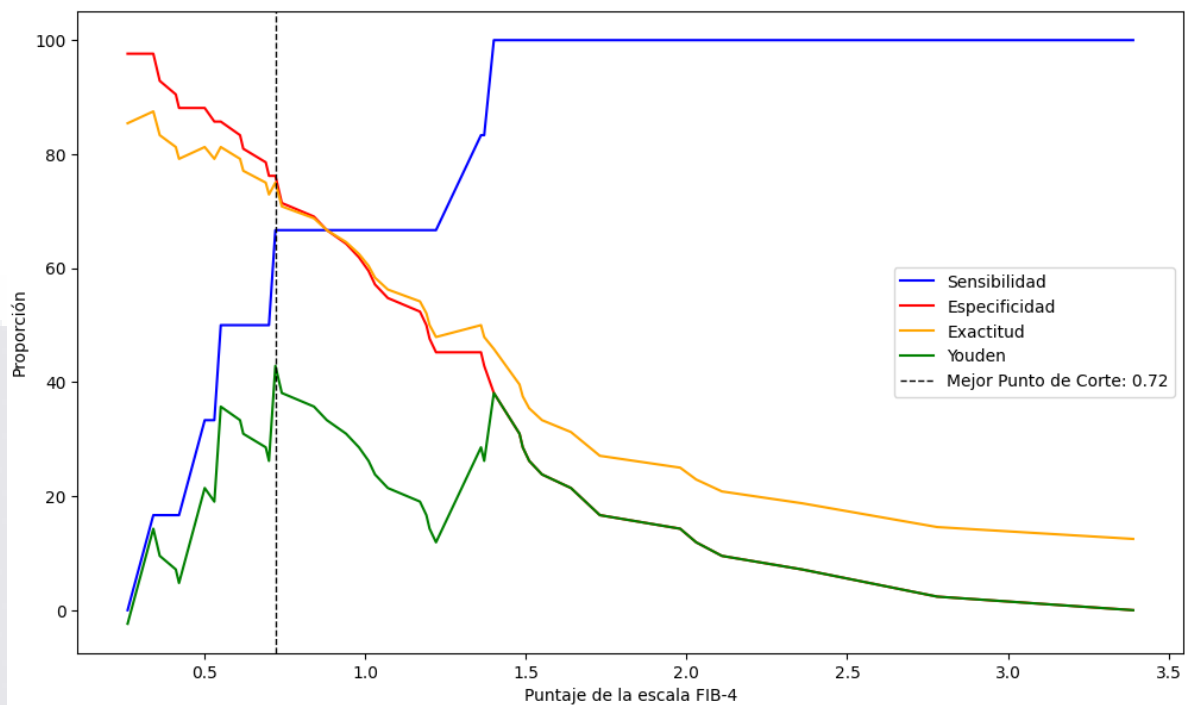


Gráfico de sensibilidad y especificidad del modelo de regresión logística para diferentes valores de FIB-4 con mejor valor de FIB-4 de 0.72 (Se 66%, Sp 76.19%, VPP 17%, VPN 94%).

11. DISCUSIÓN

En un estudio realizado en 2011 en Rumania en 114 pacientes, 38 de ellos voluntarios sanos sin fibrosis, 76 de ellos con diferente grado de fibrosis, 7 con F1, 24 con F2, 22 con F3 y 23 con F4 todos fueron sometidos a biopsia hepática y elastografía por elastografía transitoria y ARFI, con mediciones de ARFI a una profundidad de 1-2 cm y 2-3 cm de la capsula hepática, esto con la finalidad de demostrar la eficacia de ARFI como método de diagnóstico de fibrosis significativa con diferentes puntos de corte en metros/segundo. (9)

Para fibrosis F2 ARFI tuvo un AUROC de 0.70, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 36% para un punto de corte de 0.95 m/s, mientras que para un punto de corte de 1.32 m/s tuvo un AUROC de 0.83 con una sensibilidad de 56% y especificidad del 91%. (9)

Por lo que para fines de nuestro estudio utilizamos un punto de corte de 1.32 m/s para identificar fibrosis significativa mediante con una medición a 2-3 cm de la capsula hepática.

La herramienta pronóstica FIB-4 inicialmente fue desarrollada para predecir fibrosis de manera no invasiva en pacientes con VIH y hepatitis C, se realizó en 832 pacientes caucásicos, los pacientes fueron categorizados mediante el score de Ishak en 0-1 puntos, 2 a 3 puntos y 4 a 6, se realizó un análisis de regresión logística donde se revelo que los niveles de AST, ALT, la edad y plaquetas se asociaban a la probabilidad de fibrosis, el estudio inicial en estos pacientes tomo un puntaje límite de <1.45 con un valor predictivo negativo del 90% para descartar fibrosis avanzada (Ishak 4 a 6), con una sensibilidad del 70%, AUROC de 0.765. (17)

Nuestro estudio no tomo dentro de sus criterios de inclusión pacientes con infección por VIH y/o virus de hepatitis C, únicamente pacientes con factores de riesgo para MASLD y ausencia de otra causa probable de hepatopatía, nosotros elegimos el mejor punto de corte de 0.72 en el puntaje de FIB-4 con un AUROC de 0.7222, con una VPN de 97% y una sensibilidad de 66.67%.

En el estudio original un puntaje >3.25 tenía un valor predictivo positivo del 65% y una especificidad de 97% (17) en nuestro estudio con nuestro valor de punto de corte de 0.72 obtuvimos una especificidad de 76.19%.

Las herramientas de identificación de fibrosis no invasiva se han utilizado para identificar o excluir fibrosis avanzada con un alta precisión, en pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, sin embargo estas herramientas se han validado principalmente para pacientes entre 35 y 65 años, Stuart McPherson y cols (18) realizaron un estudio multicentrico donde dividieron los pacientes por grupos de edad en <35 años, 36 a 45 años, 46 a 55 años, 56 a 64 años y >65 años, un total de 634 pacientes con presencia de MASLD comprobada por biopsia, la edad media fue de 51 años, 43% tenían diabetes, la media de IMC fue 34.5 kg/m², la mediana del estudio de fibrosis fue F1, 25% tenían fibrosis avanzada (F3.F4), concluyeron que la precisión diagnóstica de la relación AST/ALT fue menor en NFS que para FIB-4 para todos los grupos de edades, obteniendo un desempeño deficiente para fibrosis avanzada en pacientes menores de 35 años en general, además encontraron que la especificidad para fibrosis avanzada disminuye con la edad volviéndose muy baja en >65 años por lo que concluyeron un punto de corte de 2.0 en FIB-4 en mayores de 65 años con una sensibilidad de 77% y especificidad de 70%, el mejor puntos de corte para edades entre 46 años y 64 años es de 1.3, sin embargo las sensibilidades y especificidades van desde 63 a 90% y 77 a 61% respectivamente, de aquí que naciera la recomendación del método de dos pasos. (18)

Para nuestro estudio se realizó un cálculo de la muestra de 73 pacientes, logramos incluir un total de 48 pacientes, a los cuales solo se les realizo métodos de diagnóstico no invasivos, con rangos de edades de 19 años hasta 81 años, sin diferenciar en grupos por rango de edad, con una media de 49.7 ± 19.4 años en el grupo de fibrosis y de 43.5 ± 14.2 años en el grupo sin fibrosis, 33.3% tenían diabetes mellitus en el grupo de fibrosis contra 45.2% en el grupo sin fibrosis, el IMC medio fue de 38.4 kg/m² contra 33.6 kg/m² para los grupos con y sin fibrosis respectivamente, como ya lo mencionamos en el estudio de Stuart McPherson y cols, la precisión diagnóstica de la relación AST/ALT y los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad varían

en los diferentes rangos de edad, para nuestro estudio el punto de corte de 0.72 fue seleccionado basado en un modelo de regresión logística donde se seleccionó la mejor sensibilidad, especificidad (Se 66.%, Sp 76.19%, VPP 17%, VPN 94%), sin realizar diferenciación de puntos de corte según el rango de edad.

En los modelos de estratificación de riesgo, en el enfoque de dos pasos se utilizó inicialmente la herramienta NFS seguido de la medición de rigidez hepática en pacientes con NFS intermedia o alta, posteriormente el enfoque de dos pasos fue refinado y validado, en primer lugar, se cambió a la puntuación FIB-4 con un punto de corte de 1.3, en segundo lugar, se utilizaron puntos de corte de 10 kPa y 15 kPa para identificar ausencia y presencia de fibrosis hepática avanzada respectivamente mediante elastografía. El enfoque de dos pasos sugiere el uso de FIB-4 como herramienta de tamizaje, con punto de corte de 1.3, si es menor a este se considera baja probabilidad de fibrosis avanzada, y se deberá repetir la escala en 2 años, si el punto de corte es mayor a 1.3 se deberá realizar la medición de rigidez hepática, un promedio de <10 kPa sugiere poco probable fibrosis avanzada, el puntaje de 10 a 15 kPa sugiere que el paciente puede tener fibrosis hepática avanzada, se deberá monitorizar en 1 año nuevamente con medición de rigidez hepática y considerar la referencia a hepatología o gastroenterología. (19)

En nuestro estudio se seleccionó un punto de corte de 0.72 como el mejor, con un valor predictivo negativo de 94% para fibrosis significativa, es decir seleccionar o descartar pacientes que se beneficien de la realización de medición de rigidez hepática mediante ARFI.

Recientemente en 2021 en Brasil, Roberto Gomes da Silva y cols realizaron un estudio de evaluación de desempeño de una prueba, de las herramientas pronósticas FIB-4, APRI, NFS y BARD, en 108 pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica, en quienes se les realizó ultrasonido ARFI y las herramientas pronósticas en busca de fibrosis significativa con punto de corte de 1.32 m/s, sus conclusiones fueron un AUROC de 0.78 para FIB-4, 0.74 para APRI, 0.78 para NFS y 0.64 para BARD para diferenciar fibrosis significativa, tras realizar un modelo de regresión logística ellos

propusieron un punto de corte para su población de 0.85 para FIB-4 con Se 76.2%, Sp 75.9%, VPP 43.2% y VPN 93% para identificar fibrosis >F2. (9)

En el estudio actual utilizando el mismo punto de corte de 1.32 m/s para fibrosis significativa mediante ARFI se concluyó un AUROC de 0.7222 y tras una regresión logística se eligió el mejor punto de corte de 0.72 en el puntaje de FIB-4 obteniendo así una Se de 66.67%, SP de 76.19%, VPP de 17%, VPN de 94%.

Los valores obtenidos en el estudio de De Silva y cols (9) con una población con características más similares a la nuestra arrojaron puntos de corte más cercanos a los obtenidos en nuestro estudio para identificar fibrosis significativa.

En un metanálisis de 13,046 pacientes, FIB-4 ofreció el mejor rendimiento en índices biológicos con AUROC de 0.84 como herramienta de detección de fibrosis avanzada (20), nuestro estudio identifico un rendimiento prometedor para esta herramienta en la población de Aguascalientes, con AUROC de 0.722.

Los puntajes de FIB-4 en un estudio realizado en 541 pacientes en EE.UU, 74% eran caucásicos, 60% mujeres, 19% con diabetes mellitus, 317 pacientes tenían esteatohepatitis, 101 pacientes presentaban fibrosis avanzada, la mediana de puntuación de FIB-4 fue de 1.11 (0.74-1.67) el AUROC para FIB-4 fue de 0.80, FIB-4 <1.3 fue capaz de excluir fibrosis avanzada con Se del 74-94%,Sp del 33-71%, VPP 20-43%, VPN 90-99%. Por otro lado un FIB-4 >2.67 diagnostica fibrosis avanzada con una Se del 33-78%, Sp del 58-98%, VPP del 27-80%, VPN del 74-95%. (21)

De nuestra investigación se mostró el mejor punto de corte para fibrosis significativa a diferencia del artículo previamente comentado el cual identificaron puntos de corte para fibrosis avanzada. Con nuestro punto de corte de 0.72, aquellos pacientes con puntaje <0.72 tienen un VPN de 94% por lo que es capaz de excluir fibrosis significativa.

12. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestra hipótesis de investigación se comprobó, la herramienta pronóstica FIB-4 tiene un buen desempeño en la población con factores de riesgo para MASLD del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con un AUROC de 0.7222, Se de 66.67%, Sp de 76.19%, VPP de 17%, VPN de 94%.

El mejor punto de corte para FIB-4 para identificar fibrosis significativa, establecido según el modelo de regresión logística es de > 0.72 puntos.

Los pacientes con factores de riesgo para MASLD del Hospital Hidalgo con puntaje FIB-4 menor a 0.72 se puede excluir fibrosis significativa con seguridad y pueden continuar con seguimiento en la consulta externa de endocrinología o medicina interna y realizar el cálculo de la herramienta pronóstica a los 2 años, aquellos con puntaje FIB-4 mayor a 0.72 y niveles de ALT >48 UI y plaquetas < 191 mil, en quienes la sospecha de afección hepática crónica es alta por sus comorbilidades y estilo de vida se recomienda continuar con el abordaje mediante estudios no invasivos como elastografía tipo ARFI, con punto de corte de 1.32 m/s para fibrosis significativa para hacer la detección y derivación oportuna a gastroenterología/hepatología.

El Hospital Hidalgo cuenta con el equipo y el personal capacitado, por lo cual este estudio de investigación y los puntos de corte propuestos pueden significar a largo plazo una disminución en los costos al evitar descompensaciones y complicaciones de la enfermedad hepática crónica, con una derivación y prevención oportunas.

Propuestas

El presente estudio puede continuar en línea de investigación y ser retomado por médicos residentes de medicina interna en un futuro, esto con el propósito de incluir más pacientes y establecer mejores puntos de corte por rangos de edad para así mejorar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la herramienta pronóstica FIB-4 en la población de Aguascalientes.

13. GLOSARIO

Esteatosis hepática: acumulación de grasa en el hígado mayor al 5% en personas que beben poco o nada de alcohol.

Esteatohepatitis: inflamación del hígado y sus estructuras, junto con daño de las células hepáticas debido a la acumulación de grasa en el hígado.

Cirrosis: condición médica en la que el tejido sano del hígado es reemplazado por tejido cicatricial de manera permanente.

Alanino aminotransferasa: enzima presente principalmente en las células del hígado encargada de catalizar la transaminación reversible entre alanina y alfa-cetoglutarato.

Aspartato aminotransferasa: enzima presente en varios tejidos del organismo, entre ellos corazón, hígado, tejido muscular, cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxaloacetato.

Plaquetas: fragmentos citoplasmáticos, carentes de núcleo, derivados de los megacariocitos, desempeñan su principal papel en la hemostasia.

Elastografía: prueba de imagen que examina los órganos midiendo la rigidez de los tejidos.

14. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017 Jun 8;9(16):715-732
- 2) Kanwal F, Shubrook JH. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Metabolism.* 2021 Sep;122:154822
- 3) R. Bernal-Reyes, G. Castro-Narro. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de gastroenterología de México.* 2019;84(1):69-99.
- 4) Porynard T, Munteanu M. Análisis prospectivo de resultados discordantes entre marcadores bioquímicos y biopsia en pacientes con hepatitis C crónica. *Clin Chem* 2004;50:1344-1355
- 5) Sakugawa H, Nakayoshi T. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *World J Gastroenterol* 2005;11:255-259
- 6) Muller M, Gemisson JL. Mapeo Cuantitativo de viscoelasticidad del hígado humano utilizando imágenes de cizallamiento supersónico: estudio preliminar de variabilidad in vivo. *Ultrasonido Med Biol* 2009;35:219-229
- 7) Palmeri ML, Wang MH. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática utilizando la rigidez de cizallamiento basada en la fuerza de radiación acústica en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *J. Hepatol* 2011;55:666-672
- 8) Chandra Kumar CV, Skantha R, Chan WK. Non-invasive assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022 Dec 10;13:20420188221139614
- 9) da Silva RG Junior, de Miranda MLQ. Acoustic radiation force impulse elastography and liver fibrosis risk scores in severe obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 24;65(6):730-738
- 10) Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, Tudora A. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver

biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* 2011 Jan;32 Suppl 1:S46-52

11) Cassinotto C, Boursier J, de Lédinthen V. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* 2016 Jun;63(6):1817-27

12) Cusi K. A Simple Test to Identify the Risk of NASH and Cirrhosis in People With Obesity or Diabetes: The Time to Screen Is Now. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e3076-e3077

13) Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017 Jun 8;9(16):715-732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715.

14) Liu H, Fu J, Hong R. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0127782

15) Fahed G, Aoun L. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786

16) Sterling RK, Lissen E. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patient with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006 Jun;43(6):1317-25

17) McPherson S, Hardy T. Age as a confounding factor for the accurate non.invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):740-751

18) Chan WK, Tan SS. Declaración de consenso de la Sociedad Malaya de Gastroenterología y Hepatología sobre la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37 : 795–811

19) Nightingale K, Soo MS, Nightingale R et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 227–235

20) G. Xiao, S. Zhu. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*, 66 (5) (2017), pp. 1486-1501

21) A.G. Shah, A. Lydecker. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7 (10) (2009), pp. 1104-1112



15. ANEXOS

Anexo A. Carta de consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

DESEMPEÑO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS FIB-4,
PARA IDENTIFICAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA POR ELASTOGRAFÍA
MEDIANTE IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN ACUSTICA EN LA
POBLACIÓN DE RIESGO PARA MASLD DEL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALG

FECHA DE PREPARACIÓN: MARZO 2023 – OCTUBRE 2023 VERSIÓN: 1

Investigador principal: Josué Ramiro Esparza Maldonado

Dirección del investigador: Av Gómez Morín S/N, Colonia la Estación

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 378 709 53
26

Investigadores participantes: Karla Guadalupe Bazán Ibañez, Miguel Ángel Galindo
López, Ana Florencia Ramírez Ibarquien, Flavio Cuellar Roque, María Guadalupe
Velázquez Bárcena, Héctor David Calzada Gallegos, Daniela Alejandra Chávez
García, Verónica Yoseline Campos Sánchez, Noé Misael Frausto Ramírez.

Nombre del patrocinador del estudio: No aplica

Dirección del patrocinador: No aplica

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 1, fecha
01/03/2023

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados

con la investigación y el tratamiento de la materia.

- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). _____

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

Determinar la correlación y efectividad entre los sistemas de puntuación de riesgo de fibrosis significativa y avanzada con la medición de rigidez hepática mediante impulso de fuerza de radiación acústica en la población de riesgo para enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

La duración del estudio es: de abril de 2023 a octubre de 2023

El número aproximado de participantes será: 73

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: factores de riesgo para enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica como lo son; diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico,

obesidad, hipertensión arterial sistémica y >50 años.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: determinar el riesgo de fibrosis hepática significativa mediante scores de riesgo en base a sus factores de riesgo (obesidad, síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina) y correlacionar el grado de fibrosis mediante sistemas de medición de rigidez hepática con equipo ultrasonido/ARFI.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: exámenes paraclínicos; como biometría hemática para identificar recuento de plaquetas, bioquímica hepática y perfil lipídico para identificar alteración en transaminasas, albumina y GGT, además de niveles de triglicéridos. Medición de la rigidez hepática mediante impulso de fuerza de radiación acústica. Determinación del grado de infiltración hepática debido a esteatosis mediante ultrasonido hepático.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: aceptar participar en el protocolo, apoyo en la realización de paraclínicos y exámenes de gabinete y seguimiento telefónico del caso.

RIESGOS E INCONVENIENTES: NINGUNO

BENEFICIOS POTENCIALES: detección oportuna de infiltración grasa (esteatosis) además de fibrosis significativa, posteriormente en la consulta de seguimiento en medicina interna y endocrinología se podrán hacer modificaciones en el estilo de vida, prevención y manejo de la progresión de la fibrosis a cirrosis y complicaciones como descompensación, carcinoma hepatocelular, trombosis portal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS: traslado a consulta de seguimiento, además de cubrir gasto de ultrasonido convencional. El reporte del impulso de fuerza de radiación acústica ARFI es operador dependiente y significa un recurso humano, este mismo no tendrá un costo para el paciente ya que se añadirá dicho reporte en el reporte de ultrasonido convencional.

COMPENSACIÓN

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si considera, que no cumple criterios de inclusión y el seguimiento del caso es incompleto y no se cuenta con la información necesaria.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si el participante decide no continuar con su participación voluntaria.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con Josué Ramiro Esparza Maldonado y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Josué Ramiro Esparza Maldonado.

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con: Josué Ramiro Esparza Maldonado.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646)

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

- a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?
- b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?
- c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?
- d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?
- e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?

- f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?
- g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?
- h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?
- i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?
- j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

Yo _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los

resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto Josué Ramiro Esparza Maldonado al Tel 378 709 53 26. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre y Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre y firma del representante legal (si aplica)

Fecha

Nombre y firma del Investigador que explicó el documento

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2

Fecha

Lugar y fecha

Anexo B. Instrumento de recolección de datos

Se empleó una base de datos en Microsoft Excel 365 identificada como: Información de los pacientes con factores de riesgo para MASLD en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nom bre	Expedi ente	Teléf ono	Ed ad	Se xo	Pe so	Ta lla	I M	Diab etes	Altera ción de la glucos a	Grad o de Obesi dad	Hiperte nsión arterial sistémic a	Síndro me metab ólico
Enf. Cardiovasc ular	Hipotiroidi smo	SA OS	ER C	TG O	TG P	Plaqué tas	Punta je FIB- 4	Grado de esteato sis	Grad o de fibro sis	Veloci dad m/s		