

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Central de las Fuerzas Armadas  
Residencia de Gastroenterología

MEDICIÓN DE LA PRESENCIA DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS  
HEPÁTICA MEDIDAS MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA (FIBROSCAN),  
EL CENTRO ENDOLAB DIAGNÓSTICO, DICIEMBRE 2018-JULIO 2019.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista:

**GASTROENTEROLOGIA**

Sustentante:

Dr. Carlos Alberto Cueto Moore

Asesores:

Dra. Tamara Moore

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Los conceptos emitidos en la presente de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante de la misma.

Santo Domingo, 2020

## **CONTENIDO**

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación	8
II. Planteamiento del problema	9
III. Objetivos	11
III.1. General	11
III.2. Específicos	11
IV. Marco teórico	12
IV.1. El hígado	12
IV.1.1. Concepto y anatomía	12
IV.1.2. Funciones del hígado	13
IV.1.2.1. La vena porta	13
IV.1.2.2. El bazo	13
IV.1.3. Esteatosis hepática	15
IV.1.4. Antecedentes históricos	16
IV.1.5. Epidemiología	16
IV.1.6. La evolución histológica que conlleva la esteatosis hepática no alcohólica	18
IV.1.7. Etiología de EHGNA	19
IV.1.8. Etiopatogenia	19
IV.1.9. Fisiopatología	21
IV.1.10. Factores de riesgo de progresión de la enfermedad hepática	22
IV.1.11. Manifestaciones clínicas	24
IV.1.12. Papel de las citocinas y adipocinas	25
IV.1.13. Fibrosis hepática	27
IV.1.14. Diagnóstico	28
IV.1.14.1. Métodos invasivos	28

IV.1.14.1.1. Biopsia hepática	28
IV.1.14.2. Métodos no invasivos	29
IV.1.14.3. Pruebas de imagen	30
IV.1.15. Valoración de la esteatosis mediante elastografía por pulso unidimensional (Fibroscan®)	31
IV.1.15.1. Elastografía Transitoria (Fibroscan®)	31
IV.1.15.2. Aplicaciones clínicas de la elastografía transitoria	32
IV.1.15.2.1. Elastografía transitoria como predictor de fibrosis hepática	32
IV.1.15.2.2. Elastografía transitoria como predictor de varices esofágicas	33
IV.1.15.2.3. Elastografía hepática en pacientes con hepatitis C	33
IV.1.15.2.4. Elastografía hepática en pacientes con hepatitis B	33
IV.1.15.2.5. Elastografía hepática en hígado graso no alcohólico	36
IV.1.15.3. Utilidad de la elastografía de transición (Fibroscan®)	36
V. Operacionalización de las variables	35
VI. Diseño metodológico	38
VI.1. Tipo de Estudio	38
VI.2. Área del estudio	38
VI.3. Universo	38
VI.4. Muestra	38
VI.5. Criterios de Inclusión	39
VI.6. Criterios de exclusión	39
VI.7. Instrumento de recolección de datos	39
VI.8. Procedimiento	39
VI.9. Tabulación	39
VI.10. Análisis	40
VI.11. Aspectos éticos	40
VII. Resultados	41
VIII. Discusión	65
IX. Conclusiones	67
X. Recomendaciones	69
XI. Referencias	70

XII. Anexos	78
XII.1. Cronograma	78
XII.2. Instrumento de recolección de datos	79
XII.3. Costos y recursos	80
XII.4. Evaluación	81

## **AGRADECIMIENTOS**

Dios Padre todo Poderoso por iluminar mi camino en el mundo de la gastroenterología y ser el capitán de todas mis decisiones.

A mi familia por estar presente en las buenas y en las malas de manera incondicional y servirme de apoyo y motor propulsor en esta profesión.

A mis padres la Dra. Tamara Moore y el señor Julio Cueto quienes con sus consejos y ejemplo de entereza y dedicación me han servido de norte para ejercer de forma humana esta profesión.

A la Dra. Silvia Castellanos por ser la primera en abrirme las puertas en la residencia de Gastroenterología del Hospital Centra de las Fuerzas Armadas.

A la Dra. María Alexandra Paulino Y todo el departamento de Gastroenterología del Hospital central de las Fuerzas Armadas por ser quienes me Formaron como el profesional que hoy en día soy.

Al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Mi hospital, En el cual estuve desde el internado de Medicina Interna, Pasantía, Residencia de Medicina Interna y Residencia de gastroenterología. Todo lo que se de medicina se lo debo a este Hospital.

## **DEDICATORIAS**

Le dedico este trabajo de investigación a mi familia, a mis padres Julio Cueto y Tamara Moore, a mis hermanos, Alexis cueto, Joan Carlos Cueto y Julio Alberto Cueto, A mi esposa Fany Lebron y mis suegros Anibal Lebron y Maritza Sánchez, y a mis hijos Carlos Adolfo y Gabriel Enrique.

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para determinar la medición de la presencia de Fibrosis en pacientes con Esteatosis Hepática medidas mediante Elastografía Transitoria Fibroscan®, en el Centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019. El universo estuvo compuesto por todos los pacientes con esteatosis hepática y que fueron sometidos a medición de fibrosis mediante la Elastografía transitoria Fibroscan® en dicho centro diagnóstico. La muestra estuvo compuesta por 338 pacientes que fueron sometidos a dicho estudio elastografico con los mismos diagnosticos de este tipo enfermedades hepaticas. El 27.2 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática tenían una edad de 50-59 años. El 55.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática eran del sexo femenino. El 97.0 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática no presentaron hábito tóxico. El 24.5 por ciento de los pacientes con esteatosis presentaron comorbilidad en diabetes mellitus. El 39.9 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron un peso de 260-300kg. El 39.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un estadio de S3 (66-100%). El 70.4 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un grado de fibrosis de F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima).

**Palabras clave:** Esteatosis Hepática, Elastografía transitoria Fibroscan, comorbilidad.

## **ABSTRACT**

Presence of Fibrosis in patients with Hepatic Steatosis measured by Transient Elastography Fibroscan®, the Endolab Diagnostic Center, December 2018-July 2019. The universe was composed of all patients with hepatic steatosis and who underwent fibrosis measurement through transient Elastography Fibroscan® in said diagnostic center. The sample was composed of 338 patients who underwent such an elastographic study with the same diagnoses of this type liver diseases. 27.2 percent of patients with hepatic steatosis were 50-59 years old. 55.3 percent of patients with hepatic steatosis were female. 97.0 percent of patients with hepatic steatosis had no toxic habit. 24.5 percent of patients with steatosis had comorbidity in diabetes mellitus. 39.9 percent of patients with steatosis comprised a weight of 260-300kg. 39.3 percent of patients with hepatic steatosis comprised an S3 stage (66-100%). 70.4 percent of patients with hepatic steatosis comprised a degree of fibrosis of F0-F1 (without fibrosis or minimal fibrosis).

**Keywords:** Hepatic Steatosis, Fibroscan transient elastography, comorbidity.

## I. INTRODUCCIÓN.

La fibrosis hepática es la respuesta de cicatrización que ocurre como consecuencia del daño agudo o crónico del hígado por una variedad de causas; es un proceso de reparación, dinámico y potencialmente reversible, que está asociado a regeneración hepatocelular. La activación de las células estelares provoca proliferación de fibroblastos y depósito excesivo de matriz extracelular, lo que produce bandas fibrosas y distorsiona la estructura del hígado formando cicatrices y nódulos de regeneración. Como consecuencia, la función del hígado se altera y se incrementa la resistencia hepática al flujo sanguíneo, que causa enfermedad crónica del hígado (ECH) manifestada por cirrosis y complicaciones como: insuficiencia hepática, hipertensión portal y hepatocarcinoma.<sup>1</sup>

En los países industrializados las causas principales de cirrosis incluyen la infección crónica por virus de las hepatitis C y B, la ingesta inmoderada de alcohol y el hígado graso no alcohólico (HGNA), que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).<sup>2</sup>

La fibrosis hepática conlleva a que se acumulen fibras de colágeno cuando a largo plazo s. Cuando la fibrosis va evolucionando ocasiona algunas alteraciones en la estructura del hígado hasta llegar a la cirrosis hepática con formación de varices esofágicas por hipertensión portal así como retención de líquido por hipoproteinemia con ascitis adema .<sup>3</sup>

En el mundo existen millones de personas afectadas por enfermedad hepática crónica (EHC), la cual puede llevar a cirrosis; se conoce que entre el 25-30 por ciento desarrollan dicha condición.<sup>3</sup>

Actualmente se desconoce cuál es la prevalencia mundial de la cirrosis; en Estados Unidos la estiman en 0,15 por ciento, lo que se aproxima a 400000 personas afectadas y, llevó a más de 25000 muertes y 373000 altas hospitalarias en 1998. Existe una gran subestimación de cirrosis no diagnosticada tanto por esteatohepatitis no alcohólica como por hepatitis C. Cerca del 1% de la población podría tener cirrosis histológica. Hoy se reconoce que el 20% de los pacientes con hepatitis C y el 10 por ciento de quienes tienen esteatohepatitis no alcohólica progresan a cirrosis.<sup>4</sup>

La prevalencia e incidencia mundial son variables dependiendo de la población estudiada. Los datos son muy diversos debido a que el diagnóstico depende del método y criterio utilizado. Se estima que en Estados Unidos la prevalencia en la población general varía de un 3 al 23 por ciento. En población latina la prevalencia evaluada por ecografía hepática fue de 15 por ciento en México y en Brasil, entre mujeres obesas, 33 por ciento.<sup>5</sup>

Actualmente la biopsia hepática constituye la técnica diagnóstica de elección para determinar el estadio de fibrosis hepática considerándola como el estudio de referencia para el diagnóstico de la misma. La biopsia hepática se realiza normalmente por vía percutánea dirigida por ecografía. En los pacientes con ascitis o coagulopatías por hepatopatía el riesgo de complicaciones relacionadas a hemorragia posterior a la punción es más frecuente. La biopsia transyugular sería la vía alternativa para disminuir el riesgo de las mismas.<sup>6</sup>

La evaluación de la fibrosis en la biopsia es semicuantitativa y controvertida por diferentes motivos. La principal razón es que el fragmento de tejido que se obtiene es muy pequeño y solo representa 1/50.000 partes del hígado. Por ello, es muy frecuente que la evaluación cuantitativa de la fibrosis sea inexacta, pudiendo clasificar de manera errónea hasta el 25 por ciento de las biopsias debido al error de muestra.<sup>6</sup>

Las técnicas como la ecografía o la tomografía computarizada únicamente pueden distinguir las formas muy avanzadas de la enfermedad y el resto de estadios evolutivos. Los marcadores serológicos relacionados (directos) o no (indirectos) con el proceso de fibrogénesis han demostrado una capacidad aceptable para diferenciar pacientes con fibrosis significativa de aquellos con ausencia o presencia de mínima fibrosis.<sup>7</sup>

En los últimos 5 años se ha desarrollado una nueva técnica basada en la evaluación de la elasticidad hepática llamada elastografía transitoria (FibroScan). Esta técnica se basa en la medición de la elasticidad del tejido por ultrasonidos, midiendo la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático. La elastografía ha demostrado una excelente capacidad para excluir la cirrosis y buena para identificar a los pacientes con diferentes estadios de

fibrosis. La gran mayoría de estudios se han realizado en pacientes con hepatitis crónica (especialmente con hepatitis crónica C), pero también se dispone de información en hepatitis B, enfermedades hepáticas colestásicas, por consumo de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis C postrasplante.

#### I.1. Antecedentes.

Arroyave Claudia Lucía., *et al.* (2015)<sup>8</sup>, realizaron un estudio de pruebas diagnósticas y evaluaciones de tecnologías en salud con el objetivo de evaluar la exactitud diagnóstica y clasificación de la fibrosis en pacientes con EHC utilizada elastografía transitoria (ET) vs. Biopsia hepática en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Bogotá Colombia. Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas, meta-análisis de desenlaces y las recomendaciones, se hicieron de acuerdo al GRADE y otras bases de datos de evaluación de tecnologías. En los resultados se incluyeron siete meta análisis. Se encontró que la ET tiene una sensibilidad, una especificidad y una exactitud (AUROC) que varían entre moderadas y excelentes; una utilidad clínica (Likelihood ratio positivo y negativo) entre pequeña y amplia; y una capacidad de discriminación (OR diagnóstico) alta. Todos los resultados fueron mejores a medida que los estadios de la fibrosis fueron más avanzados. Con una evidencia de buena calidad, se recomienda utilizar la ET en pacientes con EHC para la detección y clasificación de la fibrosis hepática.

Pichón-Riviere, Andrés., *et al.* (2013)<sup>9</sup>, realizaron una investigación donde se incluyeron tres revisiones sistemáticas, cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), tres guías de práctica clínica (GPC) y una política de cobertura, con el objetivo de evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la elastografía hepática para la estadificación de la fibrosis hepática.

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se realizó un esfuerzo adicional para rescatar aquellos estudios que se focalizan en los pacientes mayores de 65 años. En los resultados la revisión sistemática reportó que para la predicción de estadios de

fibrosis significativa la sensibilidad fue de 50-76 por ciento y la especificidad de 80-90 por ciento. Los estudios observacionales revelaron resultados similares para este estadio mientras que para la cirrosis la sensibilidad fue de 96-98% y la especificidad de 81-94 por ciento. Una revisión sistemática con meta-análisis de 2012 que incluyó 18 estudios evaluó el desempeño del Fibroscan® versus la biopsia en pacientes con hepatitis B. El área bajo la curva (ABC) fue de 0,85, 0,88 y 0,92 para los estadios de fibrosis significativa ( $\geq F2$ ), severa ( $\geq F3$ ) y cirrosis (F4) respectivamente. Otra revisión sistemática incluyó 50 estudios comparó el Fibroscan® con la biopsia en pacientes con fibrosis hepática de cualquier etiología. Se reportaron valores del ABC de 0,84( $\geq F2$ ); 0,89 ( $\geq F3$ ) y 0,94 (F4). La elastografía hepática a través del Fibroscan es un método no invasivo que parecería ser una potencial alternativa para diagnosticar la fibrosis en pacientes con hepatitis C y B, aunque para el segundo grupo la cantidad de estudios es menor. El Fibroscan® podría ser útil cuando la biopsia está contraindicada, en el seguimiento del grado de fibrosis y eventualmente para evitar la biopsia en pacientes con cirrosis; sin embargo el bajo desempeño para identificar estadios leves a moderados de fibrosis limitaría su uso.

Mena de Cea, Álvaro., (2015)<sup>10</sup>, realizó un estudio prospectivo, observacional, abierto en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, con el objetivo principal de determinar la prevalencia de fibrosis avanzada y definir los factores asociados a la misma, medida mediante ET, en pacientes con HCB clasificados como portadores inactivos, hepatitis crónica (en tratamiento o no) y coinfectados por VIH, y el objetivo secundario evaluar el efecto del tratamiento antiviral en la fibrosis hepática, valorar la progresión de la fibrosis hepática en las distintas fases de la HCB y comparar la EH para evaluar la fibrosis hepática con los test serológicos de APRI y FIB-4 en pacientes monoinfectados por el VHB y coinfectados por el VIH. Se incluyó 221 pacientes, se recogieron en una base de datos unificada todas las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Resultando la prevalencia de fibrosis avanzada en portadores inactivos fue 25,0 por ciento, en pacientes con HCB no tratada no portadores inactivos 44,4 por ciento, en pacientes tratados 47,7 por ciento y en coinfectados por el VIH 57,4 por ciento. En portadores inactivos, los factores metabólicos se han relacionado con la presencia de fibrosis avanzada y posible

cirrosis. En pacientes no tratados con ADN VHB >2.000UI/mL, la carga viral y el aumento de transaminasas fueron los factores asociados. En los pacientes con tratamiento antiviral, tanto mono como VIH coinfectados, los factores metabólicos, la persistencia del AgHBe y la coinfección por VHD fueron los factores asociados. Tras 24 meses de seguimiento, el 6,6 por ciento de los portadores inactivos y el 22,2 por ciento de los pacientes no tratados presentan progresión de la fibrosis, mientras que el 14,3 por ciento de los pacientes mono infectados tratados y el 9,6 por ciento de los coinfectados presentan regresión. El coeficiente de correlación entre el índice de APRI y la ET fue  $r=0,614$ , y entre el FIB-4 y la ET  $r=0,642$ . La ET se ha mostrado eficaz para la caracterización y monitorización de la fibrosis en pacientes con HCB, así como en los coinfectados por el VIH. Además de los factores dependientes de la propia HCB, el perfil metabólico juega un papel importante en el desarrollo de fibrosis hepática.

Álvarez, Daniel y cols., (2012)<sup>11</sup>, con el objetivo de evaluar la efectividad, la objetividad y la seguridad de esta técnica. Estudiaron 68 pacientes a los que se les realizó una biopsia hepática en los 18 meses previos al estudio. Todos los procedimientos de elastografía y biopsia hepática fueron analizados por un mismo profesional (DA y MA, respectivamente). Para la valoración de la biopsia hepática se utilizó la escala METAVIR. El valor medio de rigidez en pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1) y en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) fue  $6.8 \pm 3.0$  kPa y  $21.0 \pm 15.1$  kPa, respectivamente (con diferencia significativa,  $p < 0.01$ ). Las áreas debajo de la curva ROC definieron los niveles de corte en cada grupo. Con independencia del diagnóstico etiológico de enfermedad hepática, hallamos una correlación positiva, en todos los pacientes, entre rigidez hepática medida por elastografía y grado de fibrosis hepática en la biopsia. En conclusión, podemos considerar que el Fibroscan® es un método no invasivo, seguro, fácil y rápido, que lo convierte en la alternativa a la biopsia para identificar fibrosis significativa o cirrosis.

Yepes Barreto, Ismael., et al. (2015)<sup>12</sup>, realizaron un estudio transversal analítico realizado desde Junio-Agosto del 2014, con el objetivo de identificar los predictores de calidad de vida en una cohorte de pacientes con cirrosis hepática en Cartagena,

Colombia, a través de la escala SF-36 V2. Se evaluaron de forma consecutiva a 49 pacientes con cirrosis hepática a través de la encuesta SF-36 V2 y se recolectó información epidemiológica, clínica y analítica actualizada. La relación se consideró estadísticamente significativa con un  $p < 0,05$ . Resultando la etiología (viral versus no viral) se asoció con una disminución de la CVRS en todas las escalas de la SF-36V2, especialmente en la subescala PF (-21,2 puntos;  $p = 0,017$ ), al igual que en los pacientes con enfermedad hepática crónica secundaria a EHNA en las subescalas DC (-6,18;  $p = 0,44$ ) y VT (-3,7;  $p = 0,57$ ). El sexo femenino se asoció con puntuaciones inferiores en casi todas las áreas (FF, DC, VT, PF, FS, PE, SM, RCF y el RCM), esta relación fue estadísticamente significativa en el 40% de las escalas de la encuesta. El child pugh, la elastografía transitoria y la albumina tuvieron un impacto negativo en CVRS. El sexo femenino y la albumina fueron las variables que se asociaron de forma frecuente con la CVRS en nuestra población. La implementación de programas integrales de atención para el paciente con hepatopatía crónica avanzada es necesaria para disminuir el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de estos enfermos.

Piña J, Néstor S. y Cols., (2013)<sup>13</sup>, realizaron un estudio transversal, prospectivo, prolectivo y observacional en 40 pacientes del hospital general de México divididos en cinco grupos de estudio con y sin cambios por infiltración grasa, valorados con ultrasonido cualitativo y con elastografía cuantitativa arfi (acoustic radiation force impulse). Se tomaron muestras de laboratorio para registrar concentraciones de glucosa basal y a los 120 minutos, índice de Matsuda, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL. El objetivo fue detectar variabilidad interobservador y correlación con los estudios sonográficos. Los resultados se contrastaron con parámetros metabólicos en los pacientes con esteatosis cuantitativa y cualitativa mediante t de Student y se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). En los parámetros: IMC, índice de Matsuda, triglicéridos y colesterol HDL, se realizó un coeficiente de variación intraclase para analizar el nivel de acuerdo entre los dos observadores cuyo resultado fue de 0.82 ( $p < 0.001$ ). Tomando los límites normales de elastografía se hizo valoración cuantitativa de la esteatosis hepática no alcohólica en forma dicotómica (ausente o presente) con correlación rho

de spearman obteniéndose una  $r = 0.63$  ( $p < 0.001$ ). Se realizó una regresión logística binaria entre los valores (m/s) elastográficos y la esteatosis cualitativa con resultado 3.48 ( $p = 0.015$ ). Hubo correlación aceptable entre la medición con ultrasonido cualitativo y la elastografía arfi en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica; rho de spearman de 0.63 ( $p < 0.001$ ). Existió adecuada correlación intraclase de los observadores: 0.82 ( $p < 0.001$ ).

## I.2. Justificación.

Las enfermedades crónicas del hígado son la quinta causa más frecuente de muerte en la unión europea y países de américa ya que implican el desarrollo de fibrosis, que paulatinamente conduce a la insuficiencia hepática progresiva, hipertensión portal y en última instancia a la cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis c, padecida actualmente por alrededor de 170 millones de personas en el mundo, y la EHGNA, cuya prevalencia está aumentando de forma significativa, son dos de las principales causas de hepatopatía crónica, lo que justifica en primera instancia el estudio de los aspectos clínicos relacionados, como son el diagnóstico, el control evolutivo de la enfermedad o el manejo terapéutico. El desarrollo de fibrosis es el punto patogénico común en todas las enfermedades hepáticas crónicas. Los estudios experimentales y clínicos de los últimos 20 años han proporcionado un conocimiento detallado de la estructura y composición de la matriz extracelular en el tejido hepático normal y fibrótico, del origen celular de los diversos componentes de la matriz, de varias condiciones genéticas que predisponen a la fibrogénesis, de la regulación por citoquinas y factores de crecimiento de la fibrogénesis y la fibrolisis, así como de múltiples enfoques terapéuticos experimentalmente exitosos.

Actualmente, el diagnóstico considerado "estándar de oro" continúa siendo la biopsia hepática, que sin embargo tiene múltiples limitaciones además de su naturaleza invasiva, como el error de muestreo y la variabilidad inter e intraobservador. Por lo tanto, el valor diagnóstico de la biopsia como técnica de referencia para la detección de fibrosis debe ser revisado, además del hecho de que su naturaleza invasiva hace de ella un método inviable para el control evolutivo periódico de las hepatopatías crónicas.

La aplicación de la elastografía hepática para el estudio de la hepatopatía crónica en la población tiene especial importancia, para evitar la biopsia hepática, que es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones y con las limitaciones diagnósticas ya comentadas

En los últimos años la elastografía transitoria (ET) realizada mediante el dispositivo fibroscan® se ha implementado de modo generalizado para la estimación del grado de rigidez hepática, es decir de la dureza del hígado. Se trata de un método no invasivo basado en la adquisición de ondas ultrasonográficas pulsadas que se propagan a través del parénquima hepático. Diversos estudios han demostrado la estrecha relación entre el estadio de fibrosis hepática y la rigidez medida mediante ET. En consecuencia, su aplicación fundamental a día de hoy en la rutina asistencial es la estimación del estadio de lesión hepática en pacientes con hepatopatías crónicas.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La evaluación precisa del grado de fibrosis hepática es un elemento indispensable para el éxito en el tratamiento individualizado del paciente. La falta de métodos prácticos, precisos y consistentes para su evaluación ha sido la principal limitación en el manejo clínico y de investigación de las enfermedades hepáticas.

La Organización Mundial de la Salud estima que 350 millones de personas padecen enfermedad crónica por esteatosis hepática (no alcohólica y alcohólica), virus de la hepatitis B y 180 millones más por hepatitis C. Se ha demostrado que de los pacientes infectados crónicamente con hepatitis C, el 50 por ciento desarrollarán fibrosis y 20 por ciento cirrosis después de varios años.<sup>14</sup>

En la fibrosis hepática no solo aumenta la cantidad de Matriz extracelular (MEC), sino que también cambia su composición. Se trata de una lesión que tiene importantes repercusiones fisiopatológicas, contribuye a aumentar las resistencias al flujo sanguíneo intrahepático y a generar hipertensión portal.<sup>15</sup>

Detectar la presencia de fibrosis hepática, cuantificar su magnitud y controlar la progresión resultan fundamentales para la adecuada toma de las decisiones relacionadas con el manejo de la enfermedad hepática. Cuestiones referidas al tratamiento, como el mejor momento para iniciarlo, que pacientes van a beneficiarse o valorar la respuesta a dicha terapia, son cruciales para el pronóstico de estos pacientes. Es conveniente realizar un estrecho seguimiento de la evolución de la fibrosis y en pacientes de alto riesgo, será necesario el cribaje de las posibles complicaciones asociadas a cirrosis como hepatocarcinoma o el desarrollo de varices esofágicas.<sup>16</sup>

El examen histopatológico del hígado, obtenido por biopsia percutánea, tradicionalmente es considerado como el procedimiento estándar para evaluar el grado de fibrosis. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, doloroso y con un pequeño riesgo de complicaciones. La precisión de la biopsia al evaluar el grado de fibrosis también ha sido cuestionada debido a errores de muestreo y variabilidad inter e intraobservador que conducen a una clasificación inexacta de la fibrosis.<sup>17</sup>

Hoy en día el diagnóstico de fibrosis y cirrosis hepática se hace de manera clínica a través del principio básico de la elastografía de transición (Fibroscan®) se basa en

la velocidad de propagación de una onda a través de un tejido homogéneo, la cual es proporcional a su elasticidad (rigidez). La elasticidad, se ha demostrado, se correlaciona con la cantidad de fibrosis en el hígado.<sup>1</sup> La realización de la elastografía de transición se basa en la colocación de un transductor sobre la piel en la región de la silueta hepática, se transmite una onda de baja frecuencia (50 Hz) que se propaga a través del hígado y se mide la velocidad de la onda por ultrasonido. Si el hígado es fibroso las ondas elásticas se propagan más rápido que en un hígado normal, la inclinación de la onda representa la velocidad en el tejido.<sup>18</sup>

Por ser no invasiva, rápida y poco costosa, otras indicaciones clínicas sugeridas para el Fibroscan®) sería el seguimiento de la fibrosis hepática, dado que se trata de un proceso en continua evolución y la monitorización de pacientes en tratamiento, por esta razón nos hacemos la siguiente pregunta ¿Cuál es la medición de la de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante por transitoria Fibroscan®, en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. General.**

1. Determinar la medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas por elastografía transitoria Fibroscan® en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019.

#### **III.2. Específicos**

1. Determinar las características sociodemográficas sobre la edad, sexo, procedencia.
2. Especificar los hábitos tóxicos de riesgo de esta enfermedad hepática
3. Enunciar las comorbilidades existentes en los pacientes con este tipo de enfermedad
4. Determinar la antropometría de los pacientes con esteatosis hepática.
5. Especificar los factores de riesgo que provoca la esteatosis hepática.
6. Clasificar el grado de esteatosis de los pacientes sometidos a Fibroscan®.
7. Determinar el grado de fibrosis hepática en pacientes con esteatosis hepática.

## **IV. MARCO TEÓRICO.**

### **IV.1. El hígado.**

#### **IV.1.1. Concepto y anatomía.**

El hígado es el órgano visceral de mayor tamaño en el cuerpo, con un peso aproximadamente 1,3 kg (3 libras) en el adulto. Se encuentra por debajo del diafragma y ocupa gran parte de hipocondrio derecho. El hígado está rodeado por una cápsula fibroelástica llamada la cápsula de Glisson. El hígado se divide anatómicamente en dos grandes lóbulos (los lóbulos derecho e izquierdo separados por el ligamento falciforme) y dos más pequeños lóbulos (los lóbulos caudado "spiegel" y cuadrado).<sup>19</sup>

1. Presenta dos caras
  - a) Cara anterosuperior
  - b) Cara posteroinferior
2. Con dos extremidades:
  - a) Una derecha
  - b) Una izquierda
3. En su cara posteroinferior presenta:
  - a) Lóbulo cuadrado por delante
  - b) Lóbulo caudado (spiegel) por detrás
4. Un borde anterior y un borde posterior.

El lóbulo cuadrado está separado del lóbulo caudado por la cisura biliar, llamada también surco transversal o Porta Hepatis.

#### **5. Forma:**

Su forma es semiovoidea, con dos extremidades, la más gruesa está dirigida a la derecha.

#### **6. Color: Rojo pardo.**

#### **7. Peso:**

El peso del hígado es de aproximadamente 1.300gr en el adulto.<sup>19</sup>

#### **8. Capsula de glisson:**

Es una capsula fibrosa, que rodea completamente al hígado, es resistente y delgada, por su cara externa se adhiere al peritoneo y por su cara interna en vía tabiques conjuntivos entre lobulillos y lóbulos.

9. Medios de fijación:

- a) Ligamento falciforme.
- b) Ligamento coronario.
- c) Ligamento triangular derecho.
- d) Ligamento triangular izquierdo.
- e) Vena cava inferior.
- f) Epiplón menor y gastrohepatico.

10. Localización.

El hígado se localiza en el hipocondrio derecho clasificación francesa o en el cuadrante superior derecho clasificación Americana.<sup>19</sup>

#### IV.1.2. Funciones del hígado.

El hígado regula los niveles sanguíneos de la mayoría de los compuestos químicos y excreta un producto llamado bilis, que ayuda a eliminar los productos de desecho del hígado. Toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa a través del hígado. El hígado procesa esta sangre y descompone los nutrientes y drogas en formas más fáciles de usar por el resto del cuerpo.<sup>20</sup>

Entre las funciones del hígado tenemos:

1. La producción de bilis que ayuda a eliminar los desechos y a descomponer las grasas en el intestino delgado durante la digestión
2. La producción de determinadas proteínas del plasma sanguíneo.
3. La producción de colesterol y proteínas específicas para el transporte de grasas a través del cuerpo.
4. La conversión del exceso de glucosa en glucógeno de almacenamiento (glucógeno que nuevamente puede ser convertido en glucosa para la obtención de energía).
5. La regulación de la coagulación sanguínea.<sup>20</sup>

6. La regulación de los niveles sanguíneos de aminoácidos que son las unidades formadoras de las proteínas.
7. El procesamiento de la hemoglobina para utilizar su contenido de hierro (el hígado almacena hierro)
8. La conversión del amoníaco tóxico en urea (la urea es un producto final del metabolismo proteico y se excreta en la orina).
9. La depuración de la sangre de drogas y otras sustancias tóxicas.
10. La resistencia a las infecciones mediante la producción de factores de inmunidad.<sup>20</sup>

#### IV.1.2.1. La vena porta.

Formada por la unión de la vena esplénica, la vena mesentérica superior y la vena mesentérica inferior. Es una vena voluminosa de 20mm de diámetro en el adulto, con paredes delgadas, es oblicua hacia arriba y a la derecha, primero es retropancreática, penetra enseguida en el borde libre del epiplón menor, donde forma parte del pedículo hepático y termina en el Hilio del hígado, llamado también cisura biliar o surco transversal o porta hepatis.<sup>21</sup>

La vena porta se divide en dos ramas:

1. Rama derecha
2. Rama izquierda

Las afluentes de la vena porta son:

- a) La gástrica derecha
- b) La vena pilórica
- c) La vena pancreática duodenal derecha posterior y superior
- d) La gastroepilipoica derecha
- e) Los vasos cortos gástricos.<sup>21</sup>

#### IV.1.2.2. El bazo.

El bazo ocupa una posición oblicua en el hipocondrio izquierdo con su eje mayor paralelo a la región posterior de las costillas izquierdas inferiores, su superficie diafragmática es lisa y establece un estrecho contacto con el hemidiafragma

izquierdo. La superficie visceral establece relaciones con el estómago, el riñón izquierdo, el ángulo esplénico del colon y la cola del páncreas.<sup>22</sup>

El tamaño del bazo varía con la edad y depende también del tamaño del individuo, así como de su estado de nutrición. Las dimensiones medias son de 12 cm de longitud craneo caudal, 5 cm de anchura y 3-4 cm de espesor. Su peso medio es de alrededor de 150 gramos con unos límites de 50- 250 gr. El volumen suele ser inferior a 175cc. El bazo está cubierto por una capsula fibroelastica en la que se origina la red trabecular del interior del órgano.<sup>22</sup>

La esplenomegalia se define como el aumento del tamaño del bazo mayor a sus dimensiones normales, (en el adulto son 12 x 7 x 3.5 cm) con un peso aproximado de 150 g y un volumen de 300 ml. La esplenomegalia congestiva en la mayoría de los casos resulta de enfermedad hepática, en especial por cirrosis con hipertensión portal (síndrome de Bantý). Hay que recordar que el hígado entre sus múltiples funciones, también es un reservorio de sangre, y cuando la fibrosis hepática progresa, se pierde esa función, por lo que la sangre se desvía (fuga) hacia el bazo y otros sitios, por lo que aumenta la presión en el territorio esplácnico.<sup>22</sup>

#### IV.1.3. Esteatosis hepática.

La esteatosis hepática o enfermedad hepática grasa ET es muy frecuente y de curso insidioso. Consiste en la aparición de cambios por infiltración grasa en el hígado, relacionados o no con el consumo de alcohol. Esta patología comprende un amplio rango de lesiones hepáticas, que va desde esteatosis hepática simple (también llamado hígado graso), hasta esteatohepatitis o cirrosis.<sup>23</sup>

La EH es una enfermedad metabólica de curso crónico e insidioso debida a acumulación de triglicéridos en las vacuolas de los hepatocitos. Normalmente el hígado tiene 5 g de contenido de grasa por cada 100 g de peso, siendo los fosfolípidos los que más abundan, llegando a constituir aproximadamente hasta el 50 por ciento del contenido total, en menor proporción (7 %) se hallan los triglicéridos (TG) y colesterol no esterificado. Por lo tanto el diagnóstico de hígado graso se establece cuando el órgano tiene más de un 5 % de su peso total con contenido lipídico y predominante constituido por TG. Para entender mejor esta enfermedad es

necesario conocer anatómicamente como es el hígado normal y cómo cambia cuando se acumula con grasa.<sup>23</sup>

El HGNA es una de las causas más frecuentes de alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos. En su fase inicial, se caracteriza por malestar abdominal, fatiga, elevación de alanin, aminotransferasa (ALT), gamaglutamil transpeptidasa (GGT), hepatomegalia, e hiperecogenicidad hepática en el ultrasonido. No es una enfermedad benigna, ya que el 32% de los enfermos progresan a fibrosis, el 20 por ciento a cirrosis con riesgo de muerte relacionada.<sup>23</sup>

#### IV.1.4. Antecedentes históricos

En 1952, Zelman y cols fueron los primeros en describir la existencia de excesiva cantidad de grasa en el hígado de personas obesas sin consumo de alcohol. Unos años más tarde, en 1958, Westerwater y Fainier describieron la presencia de alteraciones en las pruebas de función y morfología hepática en pacientes obesos, y que estos parámetros mejoraban con la pérdida de peso.<sup>24</sup>

El término HGNA fue usado por primera vez por Heribert Thaler y en la literatura científica alemana en 1960. Posteriormente, en 1981, Ludwig y cols<sup>10</sup> describieron la presencia de inflamación y necrosis asociadas a esteatosis en biopsias hepáticas, y a este proceso se le denominó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Desde entonces ha habido un enorme de interés científico por el conocimiento de este tema. Como prueba, si realizamos una búsqueda en PubMed con el término “non alcoholic fatty liver”, aparecen más de 3.000 referencias bibliográficas en los últimos años.<sup>24</sup>

#### IV.1.5. Epidemiología.

La prevalencia e incidencia de la EHNA son difíciles de determinar, estimándose en 5,1/100.00 habitantes la prevalencia y en aproximadamente 1/100.000 habitantes/año su incidencia. Se ha detectado en el 1.2-9 por ciento de las biopsias hepáticas, con una proporción de 1:10-15 con respecto a la hepatitis alcohólica.<sup>25</sup>

Aunque tradicionalmente se ha considerado como una enfermedad infrecuente, su prevalencia real probablemente sea mayor, ya que muchos pacientes con

elevación sérica de las enzimas hepáticas y resultados negativos en el estudio etiológico de enfermedad hepática pueden tener una EHNA.<sup>26</sup>

Se estima que en la actualidad existen cerca de 180 millones de personas afectadas en el mundo y que la enfermedad presenta una prevalencia del orden del 2,5%, lo que significa, en términos de población global, entre tres y cuatro millones de nuevos casos anuales. Según estimaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud), la mayoría de los casos se encuentran en el continente asiático (92 millones), seguido de África (28 millones) y de América (12,5 millones la prevalencia global en España oscila entre el 1 y el 2,6 por ciento, lo que supondría un número de personas afectadas entre 480.000 y 760.000. Se aprecian, también, amplias diferencias geográficas, con una mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (2,5% en Madrid y 2,6% en Cataluña) y menor en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias). En Europa el número de individuos afectados que se calcula es de unos 9 millones.<sup>27</sup>

El HGNA es la enfermedad hepática más diagnosticada en los países occidentales, con una prevalencia que oscila entre el 20 y el 30 por ciento, y amenaza con convertirse en un serio problema de salud pública ya que no solo se considera capaz, en algunos casos, de evolucionar a esteatohepatitis y cirrosis, sino que también se ha asociado con resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial (HTA), DM, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares (ECV).

El HGNA es especialmente prevalente en pacientes obesos. Así, en un estudio basado en necropsias de sujetos no seleccionados de la población general, Wanles y Lentz encontraron esteatosis en el 70 por ciento de los pacientes obesos y en el 35 por ciento de los no obesos, y EHNA en el 18,5 por ciento de los obesos y en el 2,7 por ciento de los no obesos había inflamación y fibrosis. Otros estudios realizados en obesos, mediante biopsias, muestran una prevalencia de HGNA alrededor del 60 por ciento y entre un 20 y un 25 por ciento de EHNA. Además, cuando se estudian pacientes diabéticos se observa que un 75 por ciento de los diabéticos tipo 2 tienen HGNA. Este proceso también afecta a la población infantil, estimándose una prevalencia de HGNA cercana al 2 por ciento entre niños y adolescentes.<sup>28</sup>

Diversos estudios muestran variaciones raciales, observándose que el HGNA parece ser menos prevalente en afroamericanos en comparación con europeos e hispanoamericanos. Esto puede deberse a diferencias genéticas en la distribución de la grasa corporal o en la termogénesis metabólica. También se han descrito asociaciones entre gemelos, lo que sugiere que hay factores genéticos que predisponen al desarrollo de EHNA.<sup>29</sup>

#### IV.1.6. La evolución histológica que conlleva la esteatosis hepática no alcohólica.

##### 1. Esteatosis

A. Esteatosis hepática simple: Síndrome clínico patológico caracterizado por depósitos lipídicos en los hepatocitos, depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, de predominio macrovesicular y centrolobulillar.<sup>30</sup>

B. Esteatosis más inflamación o Esteatohepatitis no alcohólica o EHNA: Acumulación de grasa en el hígado que va acompañada además de un proceso inflamatorio que puede dar lugar a fibrosis, degeneración hidrópica de los hepatocitos, cuerpos de Mallory, infiltrado de polimorfonucleares, y grados variables de fibrosis.<sup>30</sup>

2. Clasificación histológica de Brunt, divide la esteatohepatitis no alcohólica en grados de inflamación (EHNA) como la siguiente:

A. Esteatosis, inflamación hepática y balonización.

- a) Ausencia de inflamación
- b) Inflamación portal leve
- c) Inflamación portal o intraacinar leve a moderada
- d) Inflamación lobular y portal mayor al grado 2

B. Esteatosis, balonización, hialina de Mallory y/o fibrosis

- a) Ausencia de fibrosis
- b) Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve
- c) Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal
- d) Fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos

- e) Cirrosis hepática: Nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, observándose en los nódulos signos esteatohepatíticos tales como esteatosis, cuerpos de Mallory, infiltrado de polimorfonucleares.<sup>31</sup>

#### IV.1.7. Etiología de EHGNA.

La etiología de la EHGNA es probablemente múltiple, estando aún lejos de conocerse todos los agentes participantes. Se admite que influyen factores ambientales y genéticos. Entre los primeros se encuentra el denominado estilo de vida occidental, caracterizado por el binomio de dieta abundante y sedentarismo. Un aporte hipercalórico, con exceso de hidratos de carbono, grasas saturadas y alimentos con procesamiento industrial, unido a un escaso gasto energético, conducen a la mayoría de los sujetos a una ganancia ponderal. Tanto en población adulta como infantil, el sobrepeso y la obesidad se asocian a la EHGNA de manera muy importante. Otro elemento posiblemente implicado es la microbiota intestinal, que también es un reflejo de la dieta, actuando como facilitador de la permeabilidad intestinal y del paso de endotoxinas.<sup>32</sup>

Las entidades asociadas a HGNA se enumeran, los componentes del SM (entre ellos, la obesidad) son factores de riesgo asociados a HGNA:

1. 80 por ciento de los pacientes obesos presentan HGNA. En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la prevalencia por biopsia, es de 86 por ciento de esteatosis, 74 por ciento de fibrosis, 24 por ciento de EHNA y 2 por ciento de cirrosis. Existe una correlación entre el IMC y el grado de esteatosis, y la cantidad de grasa visceral e intrabdominal (marcadores de resistencia a la insulina) son mejores predictores de esteatosis hepática que la grasa corporal total.<sup>33</sup>
2. En adultos con hiperlipidemia, 64 por ciento presentan elevación de enzimas hepáticas (47% ALT, 45% GGT), y 50% presentan cambios ultrasonográficos de EHNA. Existe una asociación entre la hipertrigliceridemia severa y/o la hiperlipidemia mixta con la aparición de HGNA por US. La hiperglicemia es un predictor de cambios ultrasonográficos de HGNA.

3. 75 por ciento de los pacientes con HGNA presentan intolerancia a la glucosa y/o DM; ésta última podría ser un factor pronóstico de progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>33</sup>

También se ha documentado mayor incidencia de HGNA en otros escenarios que condicionan incremento del aporte hepático de ácidos grasos, como derivación biliopancreática, resección extensa del intestino delgado, cortocircuito gástrico, cortocircuito yeyunoileal, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, anemia grave y nutrición parenteral total.<sup>33</sup>

#### IV.1.8. Etiopatogenia.

El hígado desempeña un papel central en el metabolismo lipídico, captando ácidos grasos libres (AGL) del plasma, que si no son aprovechados como fuente energética mediante oxidación, son almacenados o exportados tras la síntesis de lípidos y lipoproteínas. En la EHGNA, tienen lugar una serie de alteraciones de factores locales y sistémicos, que controlan el equilibrio entre el aflujo, la oxidación y la exportación de lípidos, lo que conduce a la acumulación hepática de triglicéridos. Es un proceso complejo, y solo parcialmente conocido, del que seguidamente se describen los datos más relevantes.<sup>34</sup>

La obesidad, fundamentalmente del tipo visceral, provoca una inflamación crónica con aumento de TNF- $\alpha$  e interleuquina-6, que hacen disminuir la secreción de hormonas antilipogénicas como la adiponectina, aumentan el estrés oxidativo y provocan RI a nivel hepático, lo que conlleva el acúmulo de grasa en el hígado.<sup>34</sup>

Entre los mecanismos patogénicos involucrados en la esteatosis hepática están:

1. Flujo de Ácidos grasos libres al hígado: Ocasionados por la obesidad. Pérdida intensa de peso, ayuno, bypass intestinal.
2. Síntesis hepática de ácidos grasos libres: Debida al exceso de carbohidratos (NPT; abuso en la dieta).
3.  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos libres: Alteración de los mecanismos de transporte: Deficiencia de carnitina, carnitin-palmitoil-transferasa, traslocasa, drogas que secuestran la CoA extra mitocondrial.<sup>35</sup>
4. Alteración de los enzimas: deficiencias congénitas; drogas.

5. Defectos en la cadena respiratoria mitocondrial.
6. Defecto en la incorporación de los triglicéridos a las lipoproteínas (VLDL).
7. Alteración en la secreción de VLDL por los hepatocitos.
8. Malnutrición proteica, deficiencia de colina, alteración en la síntesis de apoproteínas y defecto en la esterificación del colesterol.<sup>35</sup>

Se relaciona con la resistencia de la insulina, a través de un aumento de la movilización de los ácidos grasos de la grasa abdominal a través de la lipólisis y en un aumento de la síntesis de los ácidos grasos en los hepatocitos lo que activaría la oxidación mitocondrial, el citocromo p 450 y consecuentemente la activación de las citosinas (TNF alfa) que participan en el desarrollo de la necrosis, inflamación y la fibrosis que puede dar lugar a su vez al desarrollo de cirrosis hepática.<sup>35</sup>

#### IV.1.9. Fisiopatología.

Actualmente se emplea el modelo de “doble golpe” propuesto por Day y James. El primer golpe al hepatocito es la desregulación del metabolismo de los ácidos grasos, y el segundo está dado por alteraciones genéticas o ambientales que provocan inflamación, necrosis y activación de la cascada fibrogénica.<sup>36</sup>

En el hepatocito, los ácidos grasos libres (AGL) son oxidados en la mitocondria, esterificados a triglicéridos y convertidos en fosfolípidos y ésteres de colesterol, para ser secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). Cuando los triglicéridos se acumulan en el hígado, aparece la esteatosis hepática, característica histológica distintiva del HGNA. Al incrementar el aporte de AGL al hígado, estos actúan como ligandos para el factor de transcripción PPAR-, y aumenta la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, microsomas peroxisomas; los productos de la oxidación de AGL, (peróxido de hidrógeno, superóxido y peróxidos lipídicos) generan peroxidación lipídica y estrés oxidativo.<sup>36</sup>

El estrés oxidativo genera disminución de 50 por ciento en la actividad enzimática de la cadena respiratoria incrementando la relación ADP/ATP, lo que la peroxidación lipídica. Algunos productos intermedios de la peroxidación lipídica (malonilaldehído y 4-hidroxinoneal) son quimiotácticos de neutrófilos, estimulan las células estelares

hepáticas y aumentan la secreción del factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), provocando inflamación y fibrosis.<sup>36</sup>

Los pacientes con HGNA presentan menor capacidad para generar antioxidantes y sistemas de depuración de especies reactivas de oxígeno (ERO). Además, tienen menor secreción de apoB postprandial y defectos en la lipidación de esta lipoproteína, lo que aumenta su susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por amiodarona o tetraciclina. En situaciones de estrés biológico (exceso de lípidos, hipoxia, hiperinsulinemia), existe una respuesta del retículo endoplásmico que incluye activación de proteínas que causan resistencia a la insulina, apoptosis mediada por caspasa 4, inflamación mediada por el factor nuclear kB (NF-kB) y disfunción mitocondrial.<sup>37</sup>

La resistencia a la insulina incrementa la lipólisis periférica, síntesis de triglicéridos, y captación hepática de ácidos grasos. En pacientes con EHNA, se ha documentado menor supresión de la producción de glucosa y ácidos grasos en respuesta a la insulina, independientemente del IMC o la grasa corporal total. Al comparar el HGNA con los criterios ATP-III para SM, indicadores de SM, el HGNA tiene una sensibilidad de 73 por ciento, valor predictivo positivo de 81 por ciento y negativo de 87 por ciento.<sup>37</sup>

#### IV.1.10. Factores de riesgo de progresión de la enfermedad hepática.

Los factores predictivos independientes de progresión a fibrosis en los pacientes con esteatosis simple o EHNA no están claramente definidos aunque destacan la presencia de inflamación en la biopsia hepática inicial, la edad avanzada, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, concentraciones altas de transaminasas hepáticas en sangre e índice AST/ALT bajo.<sup>38</sup>

La presencia de degeneración vacuolar asociada a hialina de Mallory en la biopsia hepática inicial de los pacientes diagnosticados de esteatosis simple aumenta la probabilidad de progresión a cirrosis en comparación con el grupo que presenta únicamente esteatosis en dicha biopsia.<sup>38</sup>

Cuando se habla de factores de riesgo para la progresión de la enfermedad hepática, en la literatura podemos encontrar el término “Índice de adiposidad

visceral” que tiene en cuenta la circunferencia de la cintura abdominal, el índice de masa corporal (IMC), la concentración de triglicéridos y lipoproteína de baja densidad (LDL) en suero. Se trata de un factor predictivo de fibrosis y por ello, los pacientes con NAFLD que tienen un índice de adiposidad visceral elevado presentan más fibrosis en la biopsia hepática que aquellos con índice bajo.<sup>39</sup>

Ciertos polimorfismos genéticos se han relacionado con el pronóstico de NAFLD, pero su utilidad clínica aún no se ha establecido claramente. La predisposición genética causada por la variante frecuente p.I148M del gen de la enzima adiponutrina (PNPLA3) es bien conocida, emergiendo como una causa genética importante en el desarrollo de esteatosis simple y EHNA, así como de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El gen PNPLA3 codifica una enzima transmembrana expresada en los adipocitos y los portadores homocigotos de la variante p.I148M tienen mayor predisposición a desarrollar cirrosis cuando están diagnosticados de NAFLD. Esta variante se ha relacionado también con mayor riesgo de esteatosis y fibrosis en otras enfermedades hepáticas crónicas.<sup>40</sup>

Con la excepción de ciertas características histológicas, no hay características clínicas o de laboratorio que puedan predecir la progresión de la enfermedad hepática. El grado de obesidad no altera significativamente el curso clínico, aunque hay evidencia de que la pérdida de peso tiene impacto beneficioso sobre la histología hepática. Por el contrario, únicamente el 3-26% de pacientes con NASH progresan a cirrosis. Los pacientes con EHNA que desarrollan cirrosis tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, particularmente si beben de forma regular alcohol.<sup>41</sup>

#### IV.1.10.1. Factores Hepáticos.

El metabolismo lipídico en el hígado se mantiene mediante 3 mecanismos:

- a) Captación de ácidos grasos libres de sangre periférica y la síntesis de éstos de novo.
- b) La eliminación de los ácidos grasos mediante su oxidación o mediante la transformación en triglicéridos.
- c) La exportación de triglicéridos mediante las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en conjunción con las APO-B.<sup>42</sup>

Actualmente en la fisiopatología de la EHNA se propugna la teoría del triple impacto.

1. El primer paso necesario sería la esteatosis hepática.
2. El segundo paso consiste en la producción de citocinas inflamatorias como consecuencia del aumento del estrés oxidativo producido al intentar compensar la alteración en la homeostasis lipídica que genera la esteatosis hepática.
3. El tercer paso consistiría en la apoptosis del hepatocito como consecuencia de un estrés oxidativo mantenido. la muerte celular programada junto con el estímulo inflamatorio mantenido en el tiempo, generaría una respuesta reparadora anómala, y la consiguiente alteración en la arquitectura hepática.<sup>42</sup>

#### IV.1.11. Manifestaciones clínicas.

La mayoría de los pacientes con esteatosis simple o EHNA son asintomáticos. Algunos presentan fatiga, malestar general o ligera molestia abdominal en el hipocondrio derecho. Los pacientes diagnosticados de EHNA tienen a menudo niveles elevados de ferritina sérica y hepatomegalia.<sup>43</sup>

La presentación más común es la elevación de las aminotransferasas hepáticas. AST y ALT se elevan en casi el 90 por ciento de los pacientes, siendo la relación AST/ALT inferior a 1 en la mayor parte de los casos. Este dato es diferente a la hepatitis alcohólica donde este valor suele ser mayor de 2. Sin embargo, el valor normal de las aminotransferasas no excluye el diagnóstico de NAFLD en cualquiera de sus formas evolutivas. Hay evidencia que demuestra que un porcentaje elevado de pacientes con diagnóstico histológico de NAFLD puede tener un valor normal de aminotransferasas e incluso progresión de la enfermedad con fibrosis y cirrosis establecida hasta en el 35 por ciento de los casos.<sup>43</sup>

Los dos mecanismos subyacentes al Síndrome Metabólico son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina. Los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono concentrados y sal. La concomitancia de estas alteraciones metabólicas es más frecuente de lo que se esperaría por mera

casualidad y su agrupación añade riesgo cardiovascular más allá del que aporta cada uno de los factores por separado.<sup>43</sup>

#### IV.1.12. Papel de las citokinas y adipokinas

Sobre la base de anteriores y recientes datos publicados, los personajes clave podrían ser las citokinas proinflamatorias y otras quimiokinas que son productos del tejido adiposo: las adipokinas.

##### 1. TNF $\alpha$ :

Es una citokina proinflamatoria que se caracteriza por ejercer diferentes efectos biológicos, entre ellos, efectos metabólicos, inflamatorios, proliferativos, pero también necróticos, y que se expresa de forma elevada en el hígado y en el tejido adiposo, lo que hace de ella un papel de agente causal en la EHGNA. Es secretada por macrófagos que infiltran el tejido adiposo en modelos animales, por los hepatocitos, las células de Kupffer, y otros tipos celulares, como respuesta a una actividad inflamatoria crónica.<sup>44</sup>

Los niveles del TNF $\alpha$  están incrementados en los pacientes con EHGNA y se ha visto que modula la señal a la insulina en el músculo aumentando su resistencia. La expresión del RNAm de la adiponectina está disminuido en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, y se ha visto que su reposición en ratones con resistencia a la insulina decrece el contenido de triglicéridos en músculo e hígado.<sup>44</sup>

##### 2. Leptina:

Es un péptido producido principalmente en el tejido adiposo. En lo que se refiere al papel de la leptina en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, los datos son controvertidos.<sup>45</sup>

- a) Estudios en animales: La ausencia de leptina se relaciona con obesidad de forma masiva en ratones (*ob/ob*) y en humanos. La leptina puede contribuir al desarrollo de fibrosis hepática. La leptina induce la defosforilación del substrato 1 del receptor de la insulina, convirtiendo a los hepatocitos en más insulino-resistentes; y los ratones obesos deficientes en leptina que están expuestos a

una dieta deficiente en metionina-colina, una agresión necro inflamatoria, no desarrollan fibrosis hepática.<sup>45</sup>

- b) Estudios en humanos: Uygun y col. encontraron un incremento de los niveles séricos de leptina en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y sugirieron que éste podría ser un factor predictivo independiente de la intensidad de la esteatosis hepática en los pacientes con EHNA. Esta correlación entre los niveles de leptina y la esteatosis hepática, podría ser explicada por el desarrollo de una resistencia a la acción de la insulina o por una relación cerrada entre los niveles de leptina y la cantidad de tejido graso visceral.<sup>45</sup>
3. Adiponectina: es una hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo y que produce efectos beneficiosos en el metabolismo lipídico, incrementando tanto el aclaramiento de lípidos del plasma, como la beta-oxidación de ácidos grasos en el músculo. Esto también tiene directamente efectos antiinflamatorios, suprimiendo la producción de TNF-alfa en el hígado (81). En un trabajo, los niveles bajos de adiponectina en suero se correlacionaba con la presencia de EHGNA, fibrosis hepática y la severidad del síndrome metabólico.<sup>46</sup>
4. Resistina: es una proteína derivada de la grasa que podría tener un papel fisiopatológico importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La sobreexpresión de resistina en un modelo de ratones condujo a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y a un deterioro en la supresión de los niveles de ácidos grasos libres.<sup>46</sup>
5. Visfatina: es también una hormona cuyos niveles en plasma son asociado con la obesidad, la grasa visceral, diabetes tipo 2, así como con el Síndrome metabólico (SM). Se ha visto que la secreción de visfatina se incrementa por la administración de glucosa, y este aumento de la visfatina por acción de la glucosa puede ser interrumpido por la coadministración de insulina o somatostatina.<sup>46</sup>
6. Interleukina 6 (IL-6): es una citocina pleiotrópica y proinflamatoria producida por los adipocitos, los hepatocitos, y por las las células inmunes y

endoteliales. A pesar de ser menores en tamaño, los adipocitos viscerales producen más citokinas que los adipocitos subcutáneos, habiéndose observado que pacientes con NAFLD obesos y delgados pueden mostrar un perfil similar respecto a la producción de IL-6.<sup>47</sup>

#### IV.1.13. Fibrosis hepática.

El desarrollo de fibrosis hepática es el resultado del daño crónico de los hepatocitos por causas virales (fundamentalmente virus hepatotropos), metabólicas (como el síndrome metabólico), tóxicas (alcohol), inmunes o enfermedades de depósito. Aunque existen diferencias citológicas y bioquímicas en la fibrogénesis según los distintos agentes causales, en todos los casos existe un aumento en la producción de matriz extracelular.<sup>48</sup>

La fibrogénesis es un proceso dinámico (que incluye tanto la formación de MEC, fibrogénesis, como su degradación) en el que se produce la transcripción de diferentes genes y la síntesis y degradación de diferentes componentes de la MEC. La fibrosis hepática es, por tanto, el resultado de la respuesta reparadora del hígado a un daño repetido.<sup>49</sup>

En el caso de un daño agudo, las células del parénquima hepático van a regenerar y sustituir a las células apoptóticas, produciendo una respuesta inflamatoria y un depósito limitado de MEC. Ahora bien, si el daño se perpetúa, la regeneración hepática comienza a fallar, sustituyéndose los hepatocitos dañados por MEC incluyendo colágeno fibrilar.<sup>49</sup>

Los estímulos iniciados por la activación de los hepatocitos, las células endoteliales y las CK como consecuencia de la respuesta inflamatoria crónica, causan alteraciones en la regeneración hepática y los hepatocitos son sustituidos por MEC. El estrés oxidativo y la activación de las CK junto con la liberación de PDGF, TNF- $\alpha$ , leptina, angiotensina II i TGF- $\beta$  activan las CEH.

Las CEH 19 Papel del receptor nuclear PPAR $\gamma$  en la inflamación y la esteatosis hepática pasan de un estado de quiescencia a adquirir un fenotipo parecido al miofibroblasto con capacidad de contracción, proliferación, inflamación y fibrogénesis por lo que se acumulan en zonas de muerte hepatocitaria y secretan citoquinas

proinflamatorias además de proteínas de la MEC. De hecho el factor TGF- $\beta$  liberado por las CK suscita la secreción de colágeno I por las CEH y la inhibición de la degradación de la nueva MEC al inducir las proteínas TIMP.<sup>50</sup>

No se conoce la patogenia exacta de la fibrosis en los pacientes con EHNA. Probablemente, la activación de las células estrelladas hepáticas depende de una compleja interacción entre numerosos factores, entre los que se incluyen las EROS, las citocinas y los productos derivados de los hepatocitos lesionados. En cualquier caso, se ha demostrado un claro incremento de citocinas profibrogénicas en los pacientes con EHNA y fibrosis, entre las que destacan el factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF).<sup>51</sup>

#### IV.1.14. Diagnóstico.

La EHNA siempre debe ser incluida entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguna de las condiciones reconocidas como de riesgo (obesidad, diabetes, hiperlipemia). Hacen más probable su diagnóstico la ausencia de síntomas o que éstos sean inespecíficos, la elevación predominante de ALT y la presencia de un hígado brillante en la ecografía abdominal. Sin embargo, aunque todos estos datos permiten establecer un diagnóstico de sospecha, se requiere una biopsia hepática para establecer un dictame certero y poder evaluar la severidad y el pronóstico de la enfermedad.<sup>52</sup>

##### IV.1.14.1. Métodos invasivos.

###### IV.1.14.1.1. Biopsia hepática

Desde principios de los años 80 la biopsia hepática está considerada como la prueba Gold standard para el estudio de la afectación inflamatoria y del grado de necrosis hepática, así como para la evaluación del grado de fibrosis en pacientes infectados por VHB. Sin embargo, se trata de un método invasivo no bien tolerado por los pacientes que dada la dificultad, el elevado coste y las molestias que genera su realización no es una técnica que pueda ser utilizada de forma seriada para el

seguimiento de pacientes crónicos. Puede tener una importante comorbilidad asociada (dolor, sangrado, neumotórax, hemotórax, peritonitis biliar, infecciones, punciones de órganos adyacentes).<sup>53</sup>

Este método tiene además otras limitaciones ya que el examen se realiza sobre una muestra que representa el 1/50000 del total de la masa hepática, teniendo además una variabilidad intra e interobservador significativa. A pesar de que el uso de sistemas estandarizados de evaluación de biopsias hepáticas ha reducido la variabilidad interobservador, la variación en el estadiaje de las muestras sigue siendo un problema importante, e incluso en aquellos casos en los que un profesional experimentado realiza la biopsia hepática y un patólogo experto interpreta los resultados la tasa de diferencia en el estadiaje puede llegar a ser hasta del 20 por ciento.<sup>53</sup>

Los hallazgos anatomopatológicos muestran por un lado el grado de actividad necroinflamatoria y de fibrosis así como la evolución de los cambios arquitecturales y la presencia de cirrosis. De este modo, se han desarrollado numerosos sistemas de estadiaje o gradación anatomopatológicas de las lesiones para valorar la evolución del grado de fibrosis y de la enfermedad hepática.

La biopsia hepática y la histología están indicada para confirmar un diagnóstico de EHN, para clasificar y estatificar la enfermedad, y para descartar otros diagnósticos en presencia de uno o más de los siguiente hallazgos.

1. Ferritina sérica anormal sin elevación de la saturación de la transferrina
2. Citopenia
3. Esplenomegalia
4. Signos clínicos de hepatopatía crónica
5. Diabetes y elevación anormal persistente de ast/alt
6. hepatomegalia inexplicada.<sup>54</sup>

#### IV.1.14.2. Métodos no invasivos.

##### 1. Laboratorio

Analíticamente la mayoría de los enfermos presentan una alteración discreta de las pruebas de función hepática cuando se solicita una analítica general por cualquier

motivo. La hipertransaminasemia leve o moderada es el principal hallazgo en los pacientes con HGNA. A veces cursan con una elevación discreta de los marcadores de colestasis, especialmente la GGT, lo que varios estudios han relacionado con la diabetes, la obesidad y más específicamente con la RI.

Entre un 21 y un 40 por ciento de los pacientes cursan con un aumento moderado de la ferritina y del índice de saturación de la transferrina sin que se haya demostrado un aumento paralelo en la concentración intrahepática de hierro.<sup>55</sup>

## 2. Examen físico.

Aunque no se considera propiamente un método diagnóstico, la exploración física del paciente puede revelar signos propios de las hepatopatías crónicas tales como ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia, circulación colateral abdominal, arañas vasculares (predominantemente en cara, tronco y extremidades superiores), telangectasias, eritema palmar o ginecomastia en varones. También pueden apreciarse en las uñas bandas o estrías horizontales blanquecinas separadas entre sí por otras zonas de color normal (uñas de Muehrcke), cuya patogenia se ha relacionado con estados de hipoalbuminemia.<sup>56</sup>

### IV.1.14.3. Pruebas de imagen.

#### 1. Ecografía

La ecografía abdominal es una técnica inocua, barata y de gran valor diagnóstico en la patología abdominal. Por esto, tras la anamnesis y la exploración física, es la técnica de elección en pacientes con sospecha de enfermedad hepática, simultáneamente a las pruebas analíticas dirigidas al establecimiento de la causa del proceso.<sup>56</sup>

#### 2. Sonoelastografía

La sonoelastografía es una técnica que permite evaluar objetivamente la relación entre las distintas estructuras tisulares y su elasticidad. Fue descrita a principios de los años noventa, y hasta la actualidad se han descrito múltiples aplicaciones en diferentes tejidos como el hígado, la mama, el tiroides, la próstata y los vasos sanguíneos.<sup>57,58</sup>

### 3. Tomografía axial computarizada.

La densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de TG depositado por gramo de tejido hepático. En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es, en promedio, 10 UH mayor que la del bazo.<sup>59</sup>

### 4. Resonancia magnética.

Las modalidades emergentes, como la resonancia magnética pesada por difusión y la resonancia magnética por espectroscopia, son capaces de distinguir, de forma no invasiva, la esteatohepatitis no alcohólica.<sup>59</sup>

## IV.1.15. Valoración de la esteatosis mediante elastografía (Fibroscan®)

### IV.1.15.1. Elastografía Transitoria (Fibroscan®)

Desde el año 2003 se viene desarrollado una técnica basada en la evaluación de la elasticidad hepática, llamada elastografía transitoria (ET) o “elastografía por pulso unidimensional”, Esta técnica se basa en la medición de la elasticidad del tejido por ultrasonidos, midiendo la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático. El pulso mecánico produce una onda elástica de baja frecuencia (50Hz) que se transmite a través del tejido. La onda de ultrasonidos mide la velocidad de propagación de la onda elástica en metros/segundo (m/s); así la velocidad de propagación de dicha onda es directamente proporcional a la rigidez del tejido, siendo más rápida cuanto más duro o rígido sea. El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa) comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia).<sup>60</sup>

La onda elástica tiene una velocidad aproximada de 1 m/s, mientras que los pulsos de ultrasonidos tienen una velocidad mayor (1500 m/s), lo que permite la detección de la onda en su propagación. Esto quiere decir que se conoce el espacio recorrido y el tiempo empleado; por lo tanto, se puede estimar la velocidad.<sup>61</sup>

Por otro lado, para hallar la elasticidad, conocida la velocidad de la onda, se emplea la fórmula propuesta por Young. Considerando al hígado un tejido no viscoso y de elasticidad media:  $E = 3pVS^2$

Donde E es la elasticidad hepática, Vs es la velocidad de la onda y p es la densidad del tejido sólido (en el caso del parénquima hepático aproximadamente 1.000 Kg/m<sup>3</sup>).<sup>61</sup>

Se estima que la EH valora un cilindro de tejido de 2 cm de longitud por 1 cm de diámetro, lo que es 100 veces mayor que el volumen de una biopsia hepática (figura 3). Se recomienda realizar al menos diez mediciones válidas, si bien en este punto no existe acuerdo entre los autores, encontrando quien considera igualmente válido la realización de cinco mediciones válidas.<sup>62</sup>

Los estudios sugieren que es una prueba altamente reproducible y segura con una alta concordancia global inter e intraobservador, pero los factores relacionados con el paciente y con la enfermedad hepática pueden tener un efecto negativo en la reproducibilidad de la misma. Desde el punto de vista técnico puede ser difícil obtener registros en pacientes con espacios intercostales pequeños o con obesidad (IMC > 28-30 Kg/m<sup>2</sup>). Una nueva sonda (XL) ha sido desarrollada para superar las limitaciones del sobrepeso y obesidad.<sup>63</sup>

En un estudio realizado en el año 2010 que incluyó 13.369 exploraciones, se obtuvo una proporción de fracasos en la obtención de una medida válida hasta en un 16 por ciento de los casos. Los factores que se relacionaron significativamente con la ausencia de registro de la ET fueron un índice de masa corporal elevado (> 30 Kg/m<sup>2</sup>) y la falta de experiencia del explorador (< 500 exploraciones realizadas).<sup>63</sup>

#### IV.1.15.2. Aplicaciones clínicas de la elastografía de transición.

##### IV.1.15.2.1. Elastografía de transición como predictor de fibrosis hepática.

El estadio de fibrosis muestra la gravedad de la lesión hepática, por lo que se han propuesto diversas escalas para la graduación de la misma. Las más conocidas son la de Badossa-METAVIR que valora la fibrosis del 0 al 4 (F0: ausencia de fibrosis, F1: fibrosis portal, F2: fibrosis periportal, F3: fibrosis en puentes y F4: cirrosis) y la de Ishak *et al* (modificación de la original de Knodell *et al*) que valora la fibrosis en una

escala del 0 al 6 (0: Fibrosis ausente, 1: Fibrosis en algunas áreas portales +/- septos fibrosis pequeños, 2: Fibrosis en la mayoría de áreas portales +/- septos fibrosis pequeños, 3: Puentes porto-portales ocasionales, 4: Puentes porto-portales marcados y porto-centrales, 5: Puentes porto-portales y porto-centrales marcados con nódulos incompletos ocasionales y 6: Cirrosis probable o definitiva).<sup>64</sup>

#### IV.1.15.2.2. Elastografía transitoria como predictor de varices esofágicas.

A todos los pacientes con cirrosis hepática se les debe realizar cribado de varices esofágicas con una endoscopia digestiva alta. El interés por diagnosticar la presencia de varices esófago-gástricas en estos pacientes, reside en el hecho de que la complicación más grave y letal de la HTP es el sangrado varicoso. Es bien conocido que los factores de riesgo de sangrado por varices son: el tamaño de las varices (> 5mm de diámetro), la presencia de puntos rojos y la cirrosis avanzada (Child-Pugh C).<sup>65</sup>

#### IV.1.15.2.3. Elastografía hepática en pacientes con hepatitis C.

La elastografía es una herramienta muy prometedora para la detección precoz de cirrosis. En estudios iniciales, realizados en pacientes con hepatitis C crónica, se observaron los mejores resultados para el diagnóstico de fibrosis avanzada ( $\geq$  F3, precisión de 90%) y cirrosis (F4, precisión de 95%), con un valor de corte de 12.5 kPa, con valores predictivos positivos y negativos, para el diagnóstico de cirrosis, de 77 y 95%, respectivamente.<sup>66</sup>

#### IV.1.15.2.4. Elastografía hepática en pacientes con hepatitis B.

La elastografía el FibroTest® u otros marcadores séricos también pueden ser de interés en los pacientes infectados por el VHB con valores normales de ALT y portadores de hepatitis B crónica inactiva. Bordeaux, en 266 pacientes seropositivos para VHB, utilizó la combinación de Fibroscan® y FibroTest® y permitió excluir fibrosis significativa (F2) en casi 80% de los pacientes.<sup>67,68</sup>

#### IV.1.15.3. Utilidad de la elastografía de transición (Fibroscan®)

El costo de una biopsia hepática es superior al de una elastografía de transición. Además, una importante ventaja del Fibroscan® es la posibilidad de repetir las mediciones a intervalos más cortos; por ejemplo cada año en lugar del intervalo de 5 años recomendado para las biopsias repetidas.<sup>69</sup>

La elastografía se ha evaluado en una serie de enfermedades hepáticas crónicas distintas a la hepatitis C para identificar la prevalencia de fibrosis: hepatitis B, coinfección VIH-VHC, enfermedades colestásicas e hígado graso no alcohólico con una precisión diagnóstica que va de 75 a 93 por ciento. Los primeros estudios de Fibroscan® fueron publicados por Sandrin y cols., en 2003. en un total de 91 pacientes con hepatitis C crónica examinados con biopsia hepática y Fibroscan®.<sup>69</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADORES	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento actual	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Características fenotípicas que diferencia hombre de mujer.	Masculino Femenino	Nominal
Procedencia	Lugar geográfico donde vive el entrevistado.	Urbano Rural	Nominal
Estado civil	Condición particular que caracteriza a un individuo en lo que hace a sus vínculos personales con individuos de otro sexo o de su mismo sexo	Casado/a Soltero/a Unión libre Vuido/a	Nominal
Ocupación	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña un individuo en su trabajo, oficio o puesto de trabajo	Estudiante Empleado Profesional Técnico Domestica Desempleado/a	Nominal
Hábitos tóxicos	Son una serie de comportamientos que hacen que te conviertas en una persona infeliz mediante tus rutinas. Es frecuente que algunas personas culpen a su mala fortuna por ciertos hechos	Café Cigarrillo Drogas Alcohol Otros	Nominal
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad cardiovascular Fibrosis Hepática	Nominal
Antropometría	Estudio de las proporciones y las	Peso (Kg)	Ordinal,

	medidas del cuerpo humano.	Talla (cm o m) IMC Bajo peso: Normal: Sobrepeso: Obesidad I: Obesidad II: Obesidad III:	nominal  ≤18.4 kg/m <sup>2</sup> 18.5- 24.9kg/m <sup>2</sup> 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>
Factores de riesgo	Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Antecedentes familiares Diabetes Mellitus Consumo de alcohol Pinchazo accidental Tatuajes VHB VHC Hipotiroidismo Obesidad Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia	Nominal

Grado de esteatosis	Clasificación de acuerdo con su gravedad según la acumulación de grasa en el hígado	Grado 0 1 2 3	Ordinal
Tipo de fibrosis	Agresión crónica al hígado induce una inflamación que provoca la formación de una cicatriz fibrosa del tejido hepático	Fibrosis mínima Fibrosis moderada Fibrosis significativa Fibrosis severa	Nominal
Técnicas diagnosticas		Laboratorio Ultrasonografía Elastografía transitoria	Nominal
Técnica de elastografía (fibroscam)	Técnica de precisión para la detección de fibrosis avanzad y cirrosis. Rápida, fácil, fiable.	Hígado graso y alcoholico Fibrosis hepática Hipertensión portal Trasplante hepático	

## VI. DISEÑO METODOLÓGICO.

### VI.1. Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para determinar la medición de la presencia de Fibrosis en pacientes con Esteatosis Hepática medidas mediante Elastografía Transitoria Fibroscan®, en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019.

### VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Centro de Diagnóstico Endolab, el cual está situado en la C/ Pedro Ignacio Espallat 103, Santo Domingo, delimitando al Norte con la Av. Máximo Gómez, al Sur con la C/ Benito Monción, al Este con la C/ Juan Sánchez Ramírez y al Oeste con la Av. Independencia. Respectivamente. (Ver mapa y vista aérea)



Mapa



Vista aérea

### VI.3. Universo.

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes con esteatosis hepática y que fueron sometidos a medición de fibrosis mediante la Elastografía transitoria Fibroscan® en dicho centro diagnóstico en el periodo Diciembre 2018-Julio 2019

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 338 pacientes que fueron sometidos a dicho estudio elastográfico con los mismos diagnósticos de este tipo de enfermedades hepáticas.

#### VI.5. Criterios de Inclusión.

1. Pacientes diagnosticado con esteatosis hepática
2. Pacientes sometidos a medicion de fibrosis a traves de elastografia transitoria Fibroscan®.
3. Pacientes con criterios clínicos de inclusión

#### VI.6. Criterios de exclusión.

1. Pacientes con cualquier otra enfermedad hepática conocida
2. Pacientes con ascitis
3. Pacientes con marcapasos.
4. Pacientes embarazadas.

#### VI.7. Instrumento de recolección de datos.

La recolección de datos de la información se realizó a través de un formulario integrado por preguntas abiertas y cerradas, este formulario contiene los datos socio demográficos de los pacientes así de recolección como demás factores de riesgo e información relacionadas con las manifestaciones cónicas de presentación, (Ver anexo XII.2 Instrumento de recolección de datos)

#### VI.8. Procedimiento.

El formulario fue llenado a partir de las informaciones obtenidas de en los expedientes clínicos que se encontrarán en los archivos las cuales serán localizadas a través del libro de registro del departamento de estadística y archivo, estos formularios serán llenados por el sustentante durante el periodo de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

#### VI.9. Tabulación.

La información fueron tabulada, computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

#### VI.10. Análisis.

Se analizó por medio de frecuencias simples y las variables que sean susceptibles de comparación. Se analizarán mediante la  $\text{Chi}^2$  considerándose de significación estadística  $p=0.05$ .

#### VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la declaración de Helsinki<sup>85</sup> y las pautas del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (Cioms). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del comité de ética de la universidad Pedro Henríquez Ureña

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as pacientes en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, Tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

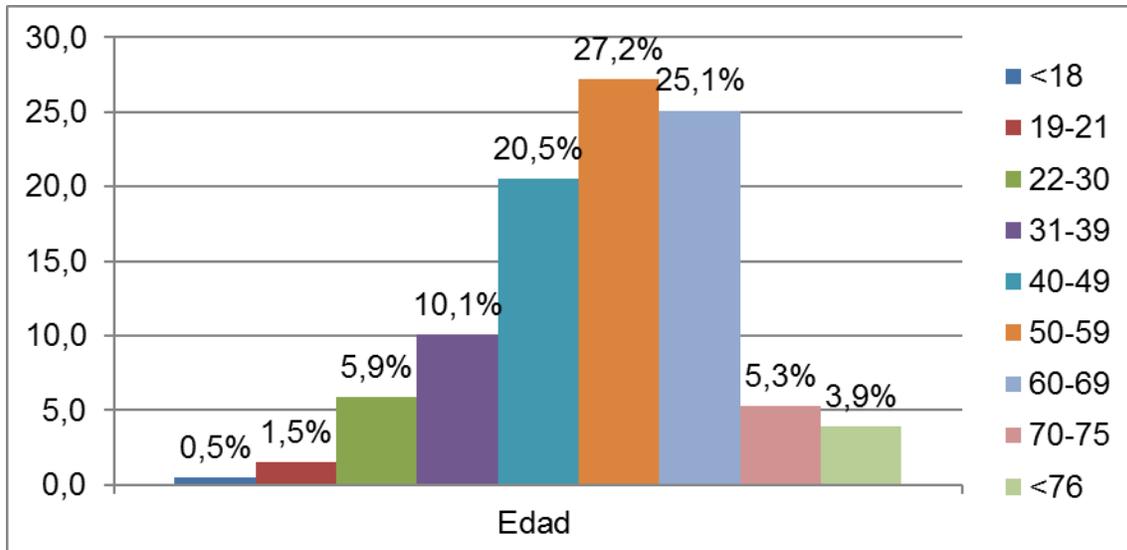
Cuadro 1. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
<18	2	0.5
19-21	5	1.5
22-30	20	5.9
31-39	34	10.1
40-49	69	20.5
50-59	92	27.2
60-69	85	25.1
70-75	18	5.3
>76	13	3.9
Total	338	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 27.2 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática tenían una edad de 50-59 años, el 25.1 por ciento de 60-69 años, el 20.5 por ciento de 40-49 años, el 5.9 por ciento de 22-30 años, el 10.1 por ciento de 31-39 años, el 5.3 por ciento de 70-75 años, el 3.9 por ciento mayor de 76, el 1.5 por ciento de 19-21 años y el 0.5 por ciento menor de 18 años.

Gráfico 1. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibrosan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según edad.



Fuente: Cuadro 1.

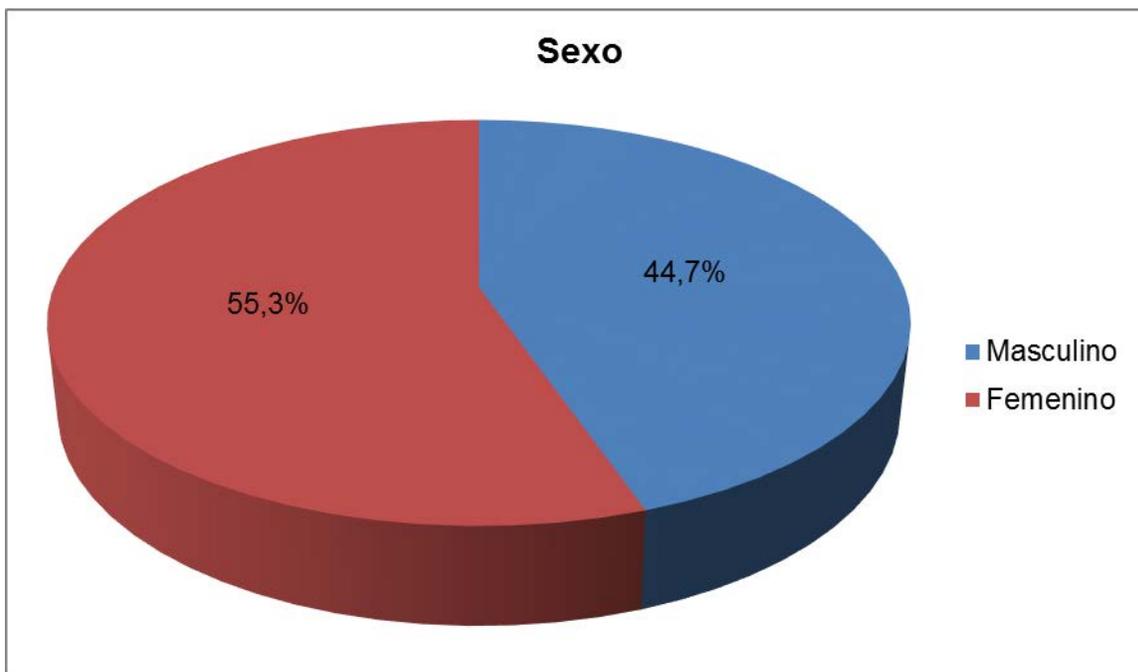
Cuadro 2. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	151	44.7
Femenino	187	55.3
Total	338	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 55.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática eran del sexo femenino y el 44.7 por ciento masculino.

Gráfico 2. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según sexo.



Fuente: Cuadro 2.

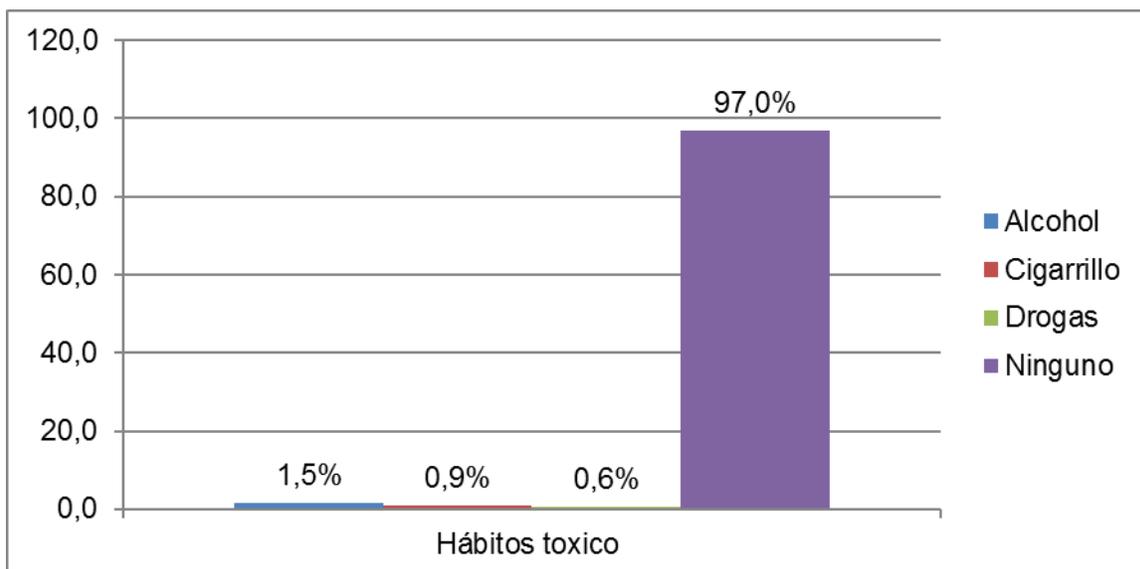
Cuadro 3. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según hábitos tóxico.

Hábitos toxico	Frecuencia	%
Alcohol	5	1.5
Cigarrillo	3	0.9
Drogas	2	0.6
Ninguno	328	97.0
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 97.0 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática no presentaron hábito toxico, el 1.5 por ciento presento alcohol, el 0.9 por ciento cigarrillo y el 0.6 por ciento drogas.

Gráfico 3. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según hábitos tóxico.



Fuente: Cuadro 3.

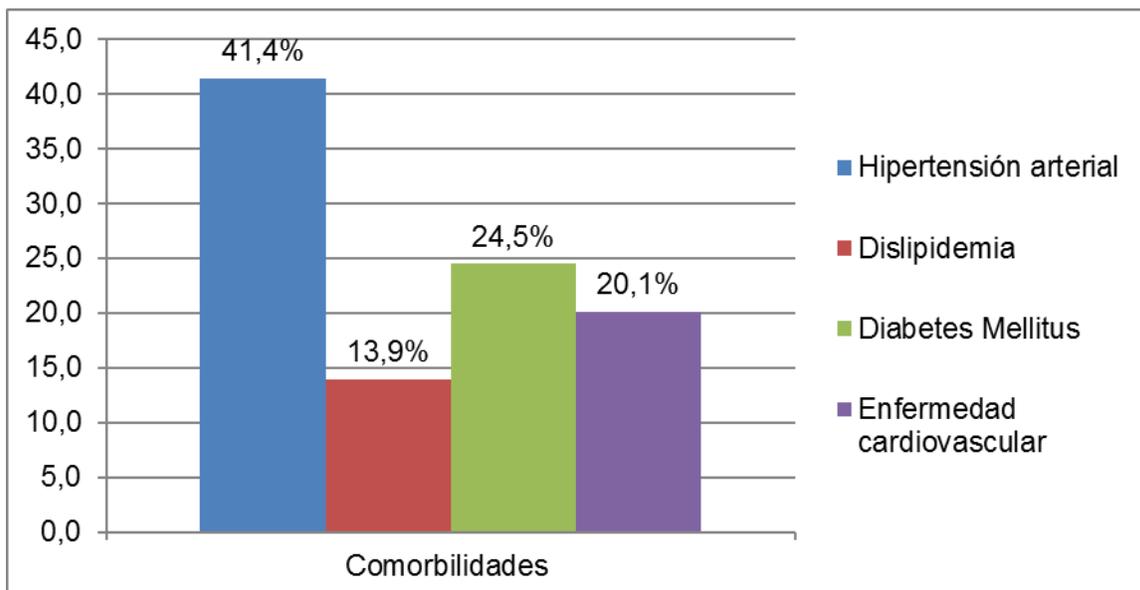
Cuadro 4. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según comorbilidades.

Comorbilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial	140	41.4
Dislipidemia	47	13.9
Diabetes Mellitus	83	24.5
Enfermedad cardiovascular	68	20.1
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 24.5 por ciento de los pacientes con esteatosis presentaron comorbilidad en diabetes mellitus, el 20.1 por ciento enfermedades cardiovasculares, el 41.4 por ciento hipertensión arterial y el 13.9 por ciento dislipidemia.

Gráfico 4. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según comorbilidades.



Fuente: Cuadro 4.

Cuadro 5. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según antropometría.

Antropometría		
Peso (kg)	Frecuencia	%
<50-100 kg	40	11.8
101-150 kg	51	15.1
151-200 kg	89	26.3
201-250 kg	23	6.9
260-300 kg	135	39.9
Total	338	100.0
Talla (cms)	Frecuencia	%
150-159	97	28.6
160-169	70	20.7
170-179	84	24.8
≥180	87	25.7
Total	338	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 39.9 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron un peso de 260-300kg, el 26.3 por ciento de 151-200 kg, el 15.1 por ciento de 101-150 kg, el 11.8 por ciento menor de <50-100 kg y el 6.9 por ciento de 201-250 kg.

El 28.6 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron una talla de 150-159, el 25.7 por ciento menores de ≥180, el 24.8 por ciento de 170-179 y el 20.7 por ciento de 160-169.

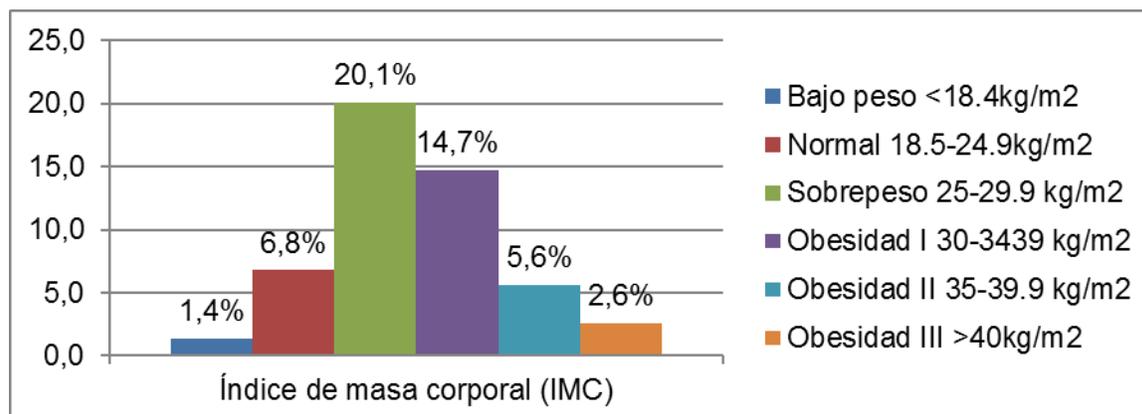
Cuadro 6. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según índice de masa corporal (IMC).

Índice de masa corporal (IMC)	Frecuencia	%
Bajo peso <18.4kg/m <sup>2</sup>	5	1.4
Normal 18.5-24.9kg/m <sup>2</sup>	23	6.8
Sobrepeso 25-29.9 kg/m <sup>2</sup>	68	20.1
Obesidad I 30-34.9 kg/m <sup>2</sup>	50	14.7
Obesidad II 35-39.9 kg/m <sup>2</sup>	19	5.6
Obesidad III >40kg/m <sup>2</sup>	9	2.6

Fuente: expedientes clínicos

El 20.1 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática presentaron un índice de masa corporal de sobrepeso 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, el 14.7 por ciento de Obesidad I 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, el 6.8 por ciento de Normal 18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>, el 5.6 por ciento de Obesidad II 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>, el 2.6 por ciento Obesidad III >40kg/m<sup>2</sup> y el 1.4 por ciento Bajo peso <18.4kg/m<sup>2</sup>.

Gráfico 6. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según índice de masa corporal (IMC).



Fuente: Cuadro 6.

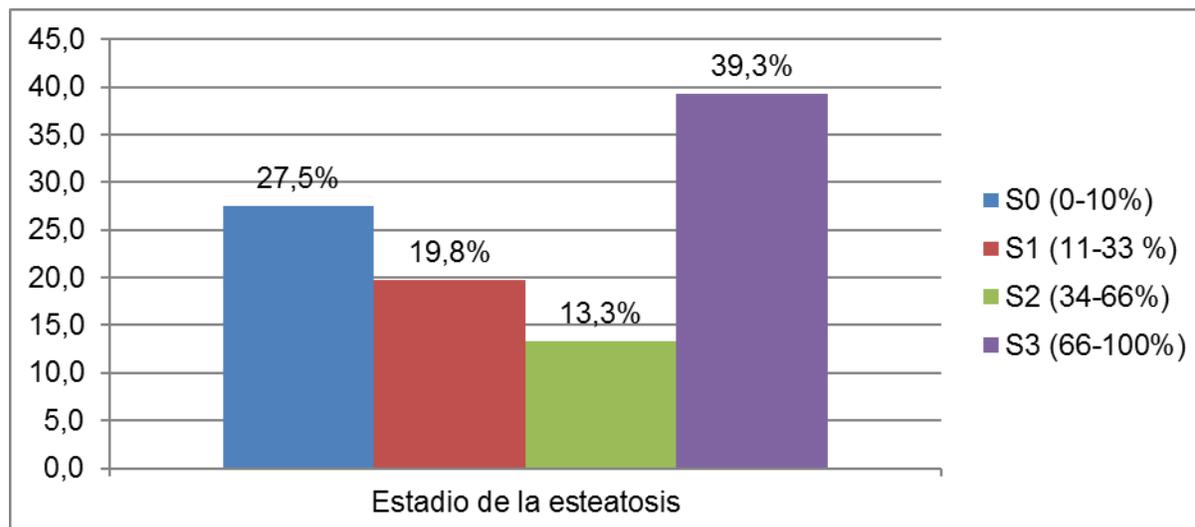
Cuadro 7. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según estadio de la esteatosis.

Estadio de la esteatosis	Frecuencia	%
S0 (0-10%)	93	27.5
S1 (11-33 %)	67	19.8
S2 (34-66%)	45	13.3
S3 (66-100%)	133	39.3
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 39.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un estadio de S3 (66-100%), el 27.5 por ciento de S0 (0-10%), el 19.8 por ciento de S1 (11-33 %) y el 13.3 por ciento de S2 (34-66%).

Gráfico 7. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según estadio de la esteatosis.



Fuente: Cuadro 7.

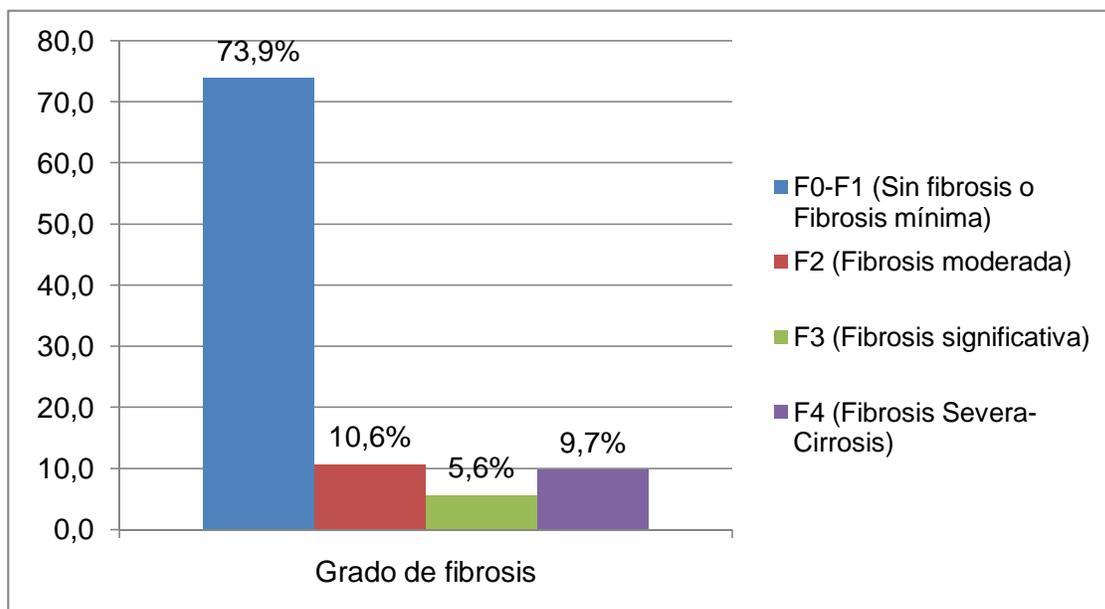
Cuadro 8. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis.

Grado de fibrosis	Frecuencia	%
F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima)	250	73.9
F2 (Fibrosis moderada)	36	10.6
F3 (Fibrosis significativa)	19	5.6
F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis)	33	9.7
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 73.9 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un grado de fibrosis de F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima), el 10.6 por ciento F2 (Fibrosis moderada), el 9.7 por ciento F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis) y el 5.6 por ciento F3 (Fibrosis significativa)

Gráfico 8. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis.



Fuente: Cuadro 8.

Cuadro 9. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con la edad.

Edad	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
<18	1	0.8	1	1.2	0	0.0	0	0.0	2	0.5
19-21	1	0.8	1	1.2	2	3.1	1	1.8	5	1.5
22-30	10	7.3	5	5.8	5	7.6	5	8.7	20	5.9
31-39	15	10.9	8	9.4	10	15.3	2	3.5	34	10.1
40-49	25	18.3	15	17.6	10	15.3	19	33.3	69	20.5
50-59	40	29.2	17	20.0	22	33.8	13	22.8	92	27.2
60-69	35	25.5	30	35.2	10	15.3	10	17.5	85	25.1
70-75	5	3.6	7	8.2	4	6.1	2	3.6	18	5.3
<76	5	3.6	1	1.2	2	3.1	5	8.7	13	3.9
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100.0</b>	<b>85</b>	<b>100.0</b>	<b>65</b>	<b>100.0</b>	<b>57</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expediente clínicos

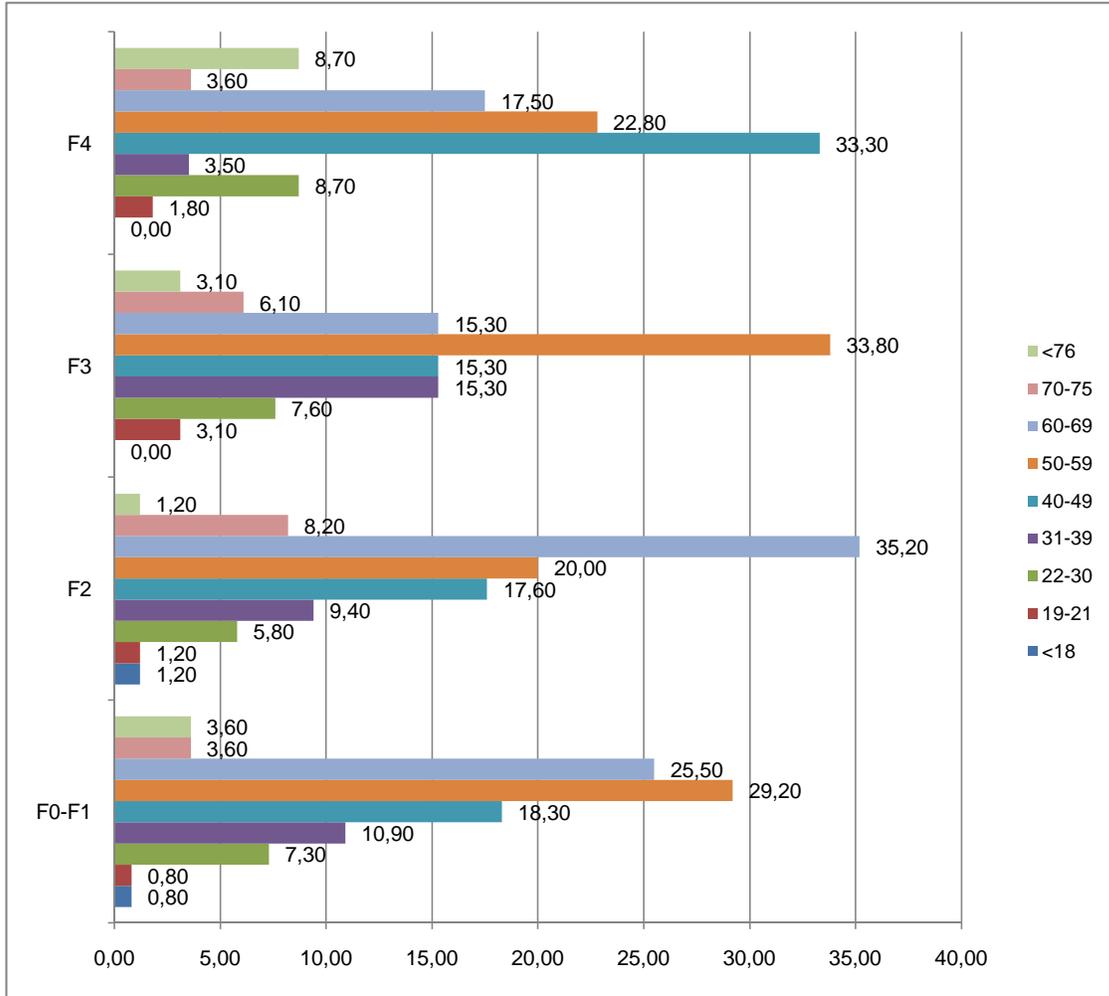
El 29.2 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) tenían una edad de 50-59 años.

El 35.2 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) tenían una edad de 60-69 años.

El 33.8 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) tenían una edad de 50-59 años.

El 33.3 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis) tenían una edad de 40-49 años.

Gráfico 9. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con la edad.



Fuente: Cuadro 9.

Cuadro 10. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con el sexo.

Grado de fibrosis	Masculino		Femenino		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima)	96	61.6	120	65.9	216	63.9
F2 (Fibrosis moderada)	27	17.3	29	15.9	56	16.5
F3 (Fibrosis significativa)	19	12.2	11	6.1	30	8.8
F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis)	14	8.9	22	12.1	36	10.6
<b>Total</b>	<b>156</b>	<b>100.0</b>	<b>182</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

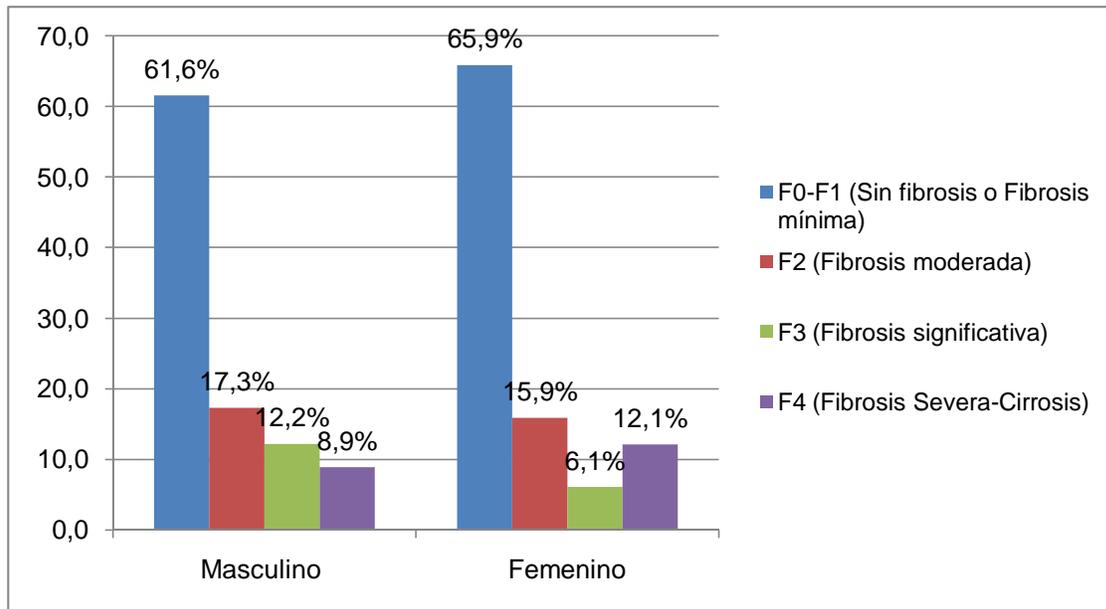
El 61.6 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) eran del sexo masculino y el 65.9 por ciento femenino.

El 17.3 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) eran del sexo masculino y el 15.9 por ciento femenino.

El 12.2 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) eran del sexo masculino y el 6.1 por ciento femenino.

El 8.9 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis) eran del sexo masculino y el 12.1 por ciento femenino.

Gráfico 10. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con el sexo.



Fuente: Cuadro 10

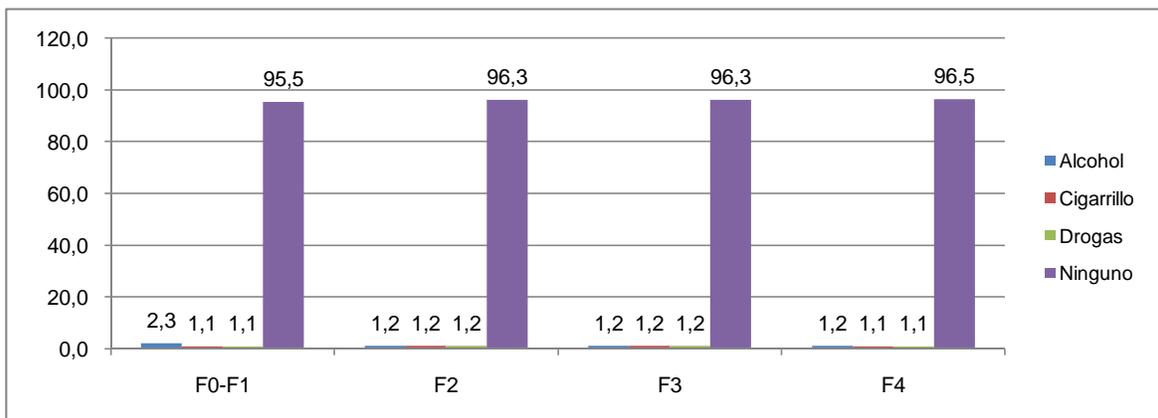
Cuadro 11. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con hábito tóxico.

Hábito tóxico	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Alcohol	2	2.3	1	1.2	1	1.2	1	1.2	5	1.4
Cigarrillo	1	1.1	1	1.2	1	1.2	1	1.1	4	1.2
Drogas	1	1.1	1	1.2	1	1.2	1	1.1	4	1.2
Ninguno	85	95.5	79	96.3	80	96.3	81	96.5	325	96.1
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0</b>	<b>82</b>	<b>100.0</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>	<b>84</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 96.1 por ciento de los pacientes con grados de fibrosis su tuvieron ningún hábitos tóxicos

Gráfico 11. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con hábito tóxico.



Fuente: Cuadro 11

Cuadro 12. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con comorbilidades.

Comorbilidades	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Diabetes Mellitus (DM)	67	27.2	10	23.2	7	43.7	10	30.3	94	27.8
HTA	70	28.4	13	30.2	6	37.5	10	30.3	99	29.2
Enfermedad Cardiovascular	23	9.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	23	6.8
Dislipidemia	22	8.9	8	18.6	0	0.0	2	6.1	32	9.4
Ninguno	64	26.1	12	27.9	3	18.7	11	33.3	90	26.6
<b>Total</b>	<b>246</b>	<b>100.0</b>	<b>43</b>	<b>100.0</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>33</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expediente clínicos

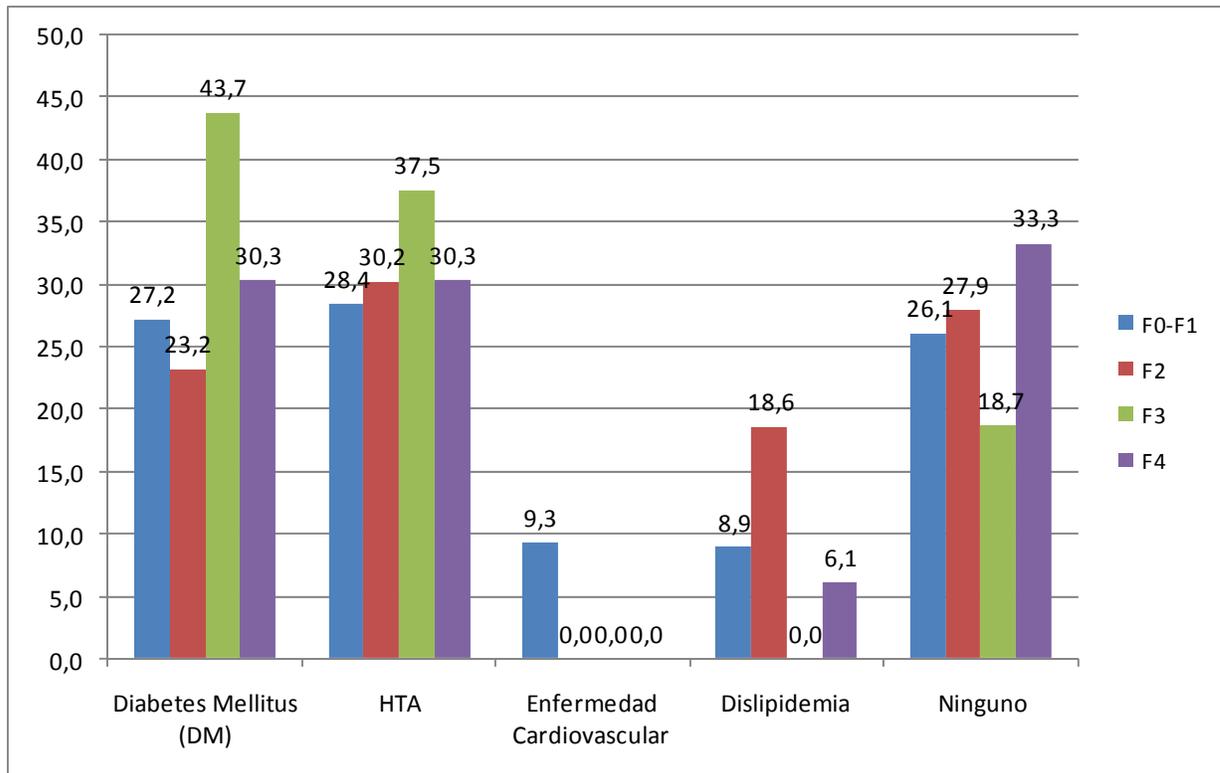
El 28.4 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) comprendieron una comorbilidad de hipertensión arterial, el 27.2 por ciento Diabetes Mellitus (DM), el 9.3 por ciento enfermedades cardiovasculares y el 8.9 por ciento dislipidemia.

El 30.2 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) comprendieron una comorbilidad de hipertensión arterial, el 23.2 por ciento por ciento Diabetes Mellitus (DM) y el 18.6 Dislipidemia.

El 43.7 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron una comorbilidad de Diabetes Mellitus (DM), el 37.5 por ciento hipertensiones arteriales y el 18.7 ninguna comorbilidad.

El 30.3 % de los pacientes F4 (Fibrosis severa) comprendieron una comorbilidad de hipertensión arterial y de Diabetes Mellitus (DM) respectivamente, y el 6.1 por ciento Dislipidemia.

Gráfico 12. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada con comorbilidades.



Fuente: Cuadro 12.

Cuadro 13. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada el peso.

Peso	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
50-100 kg	97	39.9	20	58.9	15	75.0	18	43.9	150	44.3
101-150 kg	67	27.5	10	29.4	5	25.0	11	26.8	93	27.5
151-200 kg	44	18.1	2	5.8	0	0.0	8	19.5	54	15.9
Ninguno	35	14.4	2	5.8	0	0.0	4	9.7	41	12.2
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>100.0</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	<b>41</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

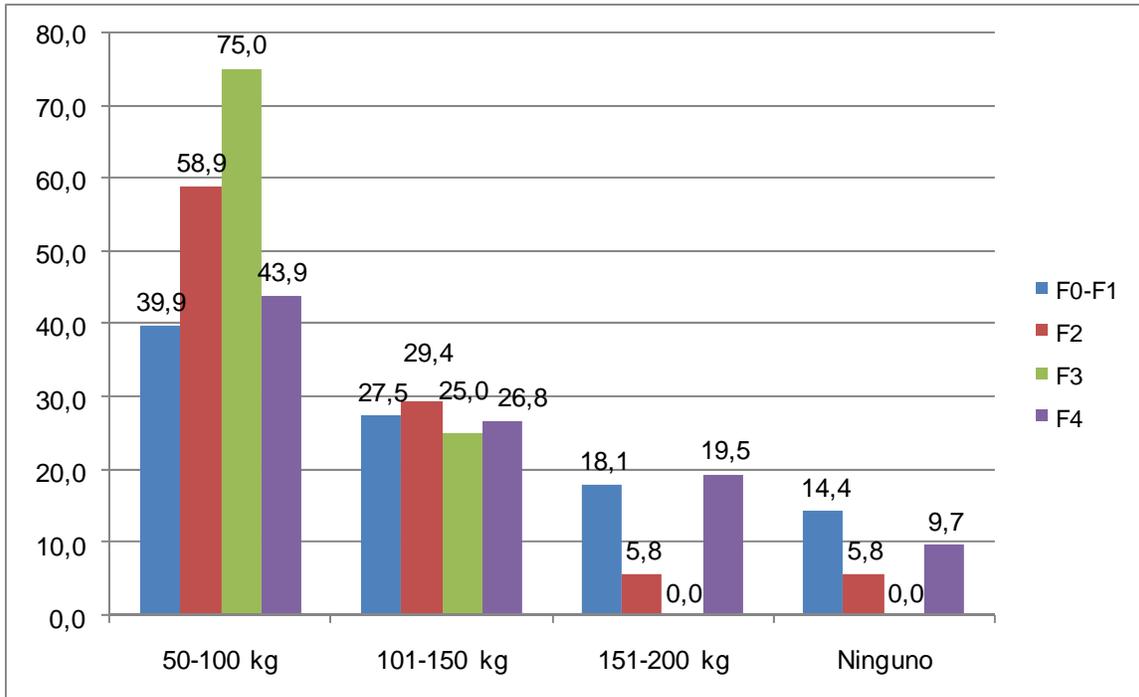
El 39.9 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) comprendieron un peso de 50-100 kg, el 27.5 por ciento de 101-150 kg, el 18.1 por ciento 151-200 kg y el 14.4 por ciento ninguno.

El 58.9 por ciento de los pacientes con con F2 (Fibrosis moderada) comprendieron un peso de 50-100 kg, el 29.4 por ciento de 101-150 kg y el 5.8 por ciento de 151-200 kg.

El 75.0 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron un peso de 50-100 kg y el 25.0 por ciento de 101-150 kg.

El 43.9 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa) comprendieron un peso de 50-100 kg, el 26.8 por ciento de 101-150 kg, el 19.5 por ciento de 151-200 kg.

Gráfico 13. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada el peso



Fuente: Cuadro 13.

Cuadro 14. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada a la talla.

Talla	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
150-159	60	26.8	13	27.6	8	27.5	6	15.8	87	25.7
160-169	53	23.7	8	17.1	7	24.2	3	7.9	71	21.1
170-179	37	16.5	5	10.6	0	0.0	10	26.3	52	15.3
≥180	15	6.6	2	4.2	0	0.0	4	10.5	21	6.2
Ninguno	59	26.3	19	40.4	14	48.2	15	39.4	107	31.6
Total	224	100.0	47	100.0	29	100.0	38	100.0	338	100.0

Fuente: expediente clínicos

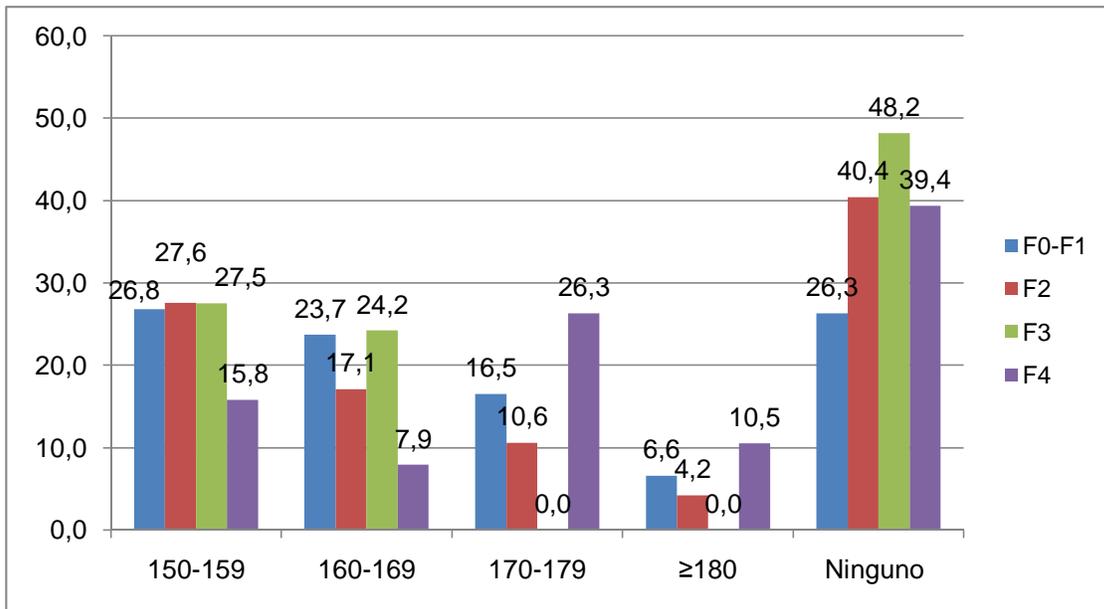
El 26.8 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) comprendieron una talla de 150-159, el 23.7 por ciento de 160-169 talla, el 16.5 por ciento 170-179, el 6.6 por ciento mayor de 180 y el 26.3 por ciento ninguna talla.

El 27.6 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) comprendieron una talla de 150-159, el 17.1 por ciento de 160-169, el 10.6 por ciento de 170-179, el 4.2 por ciento mayor de 180 y el 40.4 por ciento ninguno.

El 27.5 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron una talla de 150-159, el 24.2 por ciento de 160-169 y el 48.2 por ciento ninguno.

El 26.3 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa-Cirrosis) comprendieron una talla de 170-179, el 15.8 por ciento de 150-159, el 10.5 por ciento mayor de 180, el 7.9 por ciento de 160-169.

Gráfico 14. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibrosan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada a la talla.



Fuente: cuadro 14.

Cuadro 15. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada índice de masa corporal (IMC).

IMC	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Bajo peso	1	0.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	1	0.2
Normal	26	17.3	3	8.5	0	0.0	2	5.7	31	9.1
Sobrepeso	90	60.0	2	5.7	2	10.5	9	25.7	103	30.4
Obesidad I	30	20.0	10	28.5	4	21.1	4	11.4	48	14.2
Obesidad II	20	13.3	6	17.1	0	0.0	8	22.8	34	10.1
Obesidad III	10	6.6	2	5.7	1	5.2	1	2.8	14	4.1
Ninguno	59	39.3	19	54.2	14	73.6	15	42.8	107	31.6
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>19</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expediente clínicos

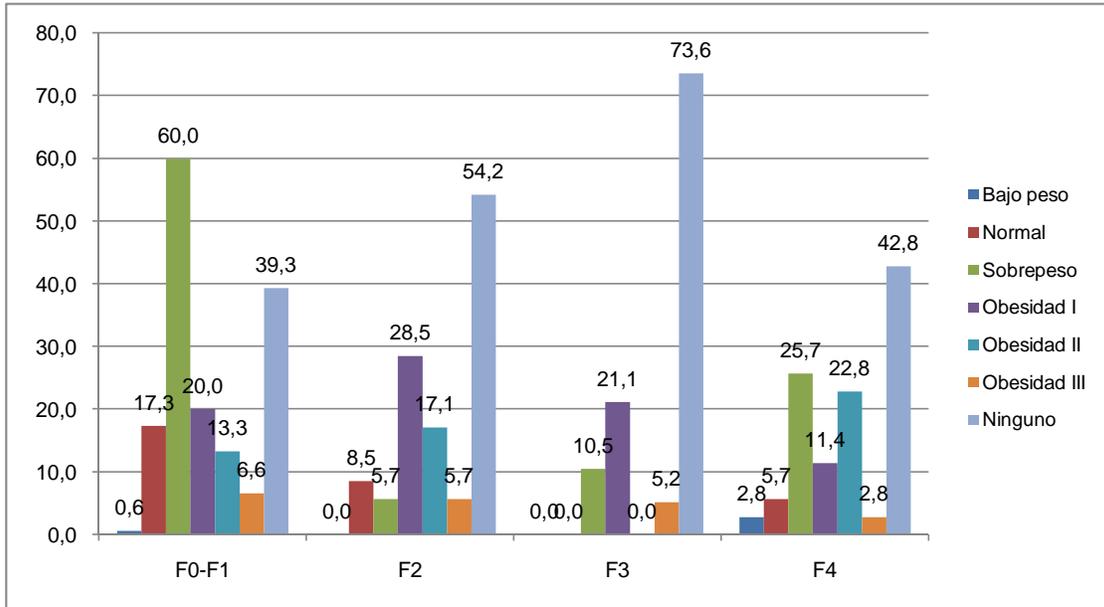
El 60.0 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima) eran sobrepeso, el 20.0 por ciento obesidad I, el 13.3 por ciento obesidad II, el 6.6 por ciento obesidad III, el 17.3 por ciento normal y el 0.6 por ciento bajo peso.

El 28.5 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) eran de obesidad I, el 17.1 por ciento obesidad II, el 5.7 por ciento sobrepeso, obesidad III y el 54.2 por ciento ninguno.

El 21.1 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) eran de obesidad I, el 10.5 por ciento sobrepeso y el 5.2 por ciento obesidad III.

El 25 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa) tenían sobrepeso, el 22.8 por ciento obesidad II, el 11.4 por ciento obesidad I, el 5.7 por ciento eran de peso normal, el 2.8 obesidad III y el 2.8 por ciento bajo peso,

Gráfico 15. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada índice de masa corporal (IMC).



Fuente: cuadro 15.

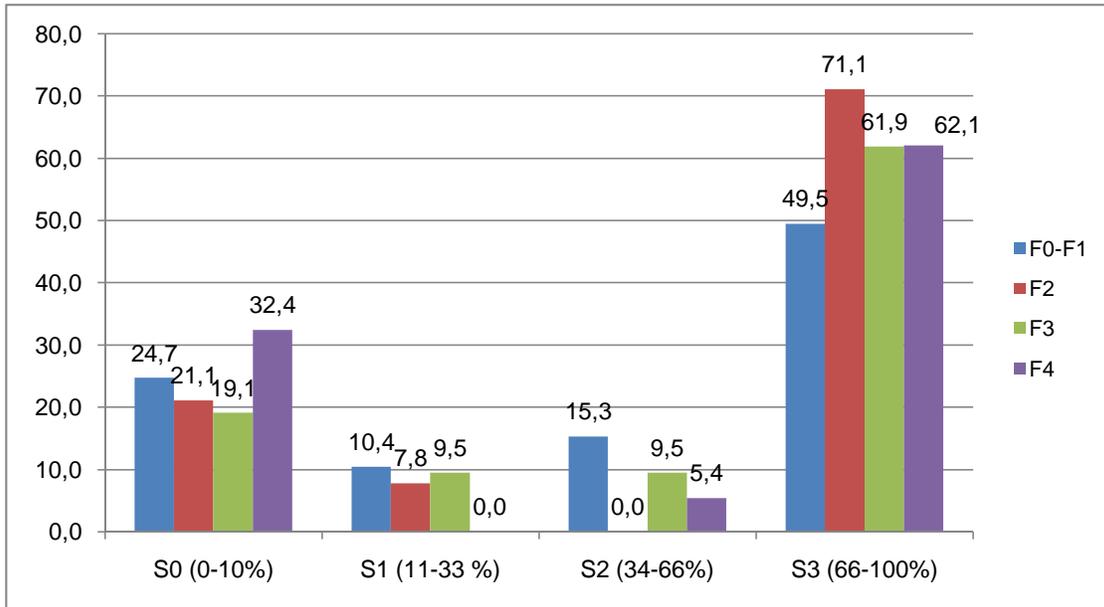
Cuadro 16. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada estadio de la esteatosis.

Estadio esteatosis	F0-F1		F2		F3		F4		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
S0 (0-10%)	60	24.7	8	21.1	4	19.1	12	32.4	84	24.8
S1 (11-33 %)	25	10.4	3	7.8	2	9.5	0	0.0	30	8.8
S2 (34-66%)	37	15.3	0	0.0	2	9.5	2	5.4	41	12.2
S3 (66-100%)	120	49.5	27	71.1	13	61.9	23	62.1	183	54.2
<b>Total</b>	<b>242</b>	<b>100.0</b>	<b>38</b>	<b>100.0</b>	<b>21</b>	<b>100.0</b>	<b>37</b>	<b>100.0</b>	<b>338</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

El 49.5 por ciento de los pacientes con F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima), según su estadio esteatosis fue de S3 (66-100%). El 71.1 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada), según su estadio de esteatosis fue de S3 (66-100%). El 61.9 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) correspondieron un estadio esteatosis de S3 (66-100%). El 62.1 por ciento de los pacientes con F4 (Fibrosis Severa) presentaban un estadio de esteatosis S3 (66-100%)

Gráfico 16. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan), en el centro Endolab Diagnóstico, Diciembre 2018-Julio 2019, según grado de fibrosis relacionada estadio de la esteatosis.



Fuente: Cuadro 16.

## VIII. DISCUSIÓN.

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios de Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática medidas mediante elastografía transitoria (fibroscan).

El 27.2 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática tenían una edad de 50-59 años; en un estudio realizado por Mena de Cea, Álvaro en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, donde el 32.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática tenían una edad de 50-59 años siendo este el porcentaje más alto que nuestro estudios.

El 55.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática eran del sexo femenino; en un estudio realizado por Arroyave Claudia en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Bogotá Colombia 2015, donde el 82.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática eran del sexo femenino.

El 97.0 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática no presentaron hábito toxico; en un estudio realizado por Piña J, Néstor en el Hospital general de México 2014, donde el 56.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática no presentaron hábito toxico.

El 24.5 por ciento de los pacientes con esteatosis presentaron comorbilidad en diabetes mellitus; en un estudio realizado por Mena de Cea, Álvaro en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, donde el 31.3 por ciento de los pacientes con esteatosis presentaron comorbilidad en diabetes mellitus siendo este el porcentaje más alto que nuestro estudios.

El 39.9 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron un peso de 260-300kg; en un estudio realizado por Arroyave Claudia en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Bogotá Colombia 2015, donde el 23.3 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron un peso de 260-300kg, donde el 63.3 por ciento de los pacientes con esteatosis comprendieron un peso de 260-300kg.

El 39.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un estadio de S3 (66-100%); en un estudio realizado por Piña J, Néstor en el Hospital general de México 2014, donde el 42.3 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un estadio de S3 (66-100%).

El 73.9 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un grado de fibrosis de F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima); en un estudio realizado por Mena de Cea, Álvaro en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, donde el 85.3 9 por ciento de los pacientes con esteatosis hepática comprendieron un grado de fibrosis de F0-F1 (Sin fibrosis o Fibrosis mínima);

El 35.2 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) tenían una edad de 60-69 años; en un estudio realizado por Arroyave Claudia en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Bogotá Colombia 2015, donde el 45.3 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) tenían una edad de 60-69 años siendo este el porcentaje más alto que nuestros estudios.

El 96.1 por ciento de los pacientes con grados de fibrosis su tuvieron ningún hábitos tóxicos; en un estudio realizado por Arroyave Claudia en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Bogotá Colombia 2015, donde el 98.3 por ciento de los pacientes con grados de fibrosis su tuvieron ningún hábitos tóxicos siendo este el porcentaje más alto que el estudio.

El 43.7 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron una comorbilidad de Diabetes Mellitus (DM); en un estudio realizado por Piña J, Néstor en el Hospital general de México 2014, donde el 52.3 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron una comorbilidad de Diabetes Mellitus (DM).

El 75.0 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron un peso de 50-100 kg; en un estudio realizado por Mena de Cea, Álvaro en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, donde el 85.3 por ciento de los pacientes con F3 (Fibrosis significativa) comprendieron un peso de 50-100 kg.

El 27.6 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) comprendieron una talla de 150-159; en un estudio realizado por Mena de Cea, Álvaro en el Hospital Universitario de A. Coruña entre 2010 y 2014, donde el 32.3 por ciento de los pacientes con F2 (Fibrosis moderada) comprendieron una talla de 150-159.

## **IX. CONCLUSIONES.**

Analizados y discutidos los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. El rango de edad más frecuente de los pacientes que fueron sometidos al estudio va desde los 30 a los 70 años
2. No hubo diferencia significativa en cuanto al sexo de los pacientes estudiados
3. La comorbilidad más frecuente fue la Hipertensión arterial con un 41.4% seguida de la Diabetes Mellitus con un 24.5%
4. El índice de masa corporal más frecuente en los pacientes estudiados fue el de un paciente en sobrepeso o con obesidad I
5. El estadio de esteatosis más frecuente de los pacientes estudiados fue el S3 observándose en casi un 40% de los pacientes.
6. El grado de fibrosis de los pacientes estudiados fue de F0-F1 en un 74 % y observando que un 30% de estos pacientes tenían algún grado de fibrosis y casi el 10 % de los pacientes presentaron una fibrosis severa o cirrosis.
7. Hubo un mayor porcentaje de mujeres con fibrosis severa (F4) que de hombres con un 12.1% vs 8.9% respectivamente
8. La comorbilidad que más se relacionó con algún hallazgo de fibrosis fue la HTA con un 29.2% seguida de la Diabetes mellitus con un 27.8%
9. El 25% de los pacientes con F4 (fibrosis severa) tenían sobrepeso y el 22% tenían obesidad II
10. El estadio de esteatosis más frecuente en presentar algún grado de fibrosis fue el S3 seguido del S0

## **X. RECOMENDACIONES**

1. La elastografía de transición es un método fiable para poder medir la rigidez hepática en los pacientes con Esteatosis hepática y debe ser utilizada con más frecuencia.
2. El paciente con hipertensión arterial e hígado graso así como el paciente con Diabetes Mellitus e hígado graso deben ser investigados en busca de datos de fibrosis hepática.
3. Los pacientes con Síndrome metabólico los cuales tiene como principales factores para su diagnóstico la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus deben someterse a un pesquizaje de fibrosis hepática utilizando el fibroscan por ser un método no invasivo y que da resultados igual de exactos y efectivos que la biopsia hepática.
4. Se requieren más estudios nacionales multicentricos donde se pueda obtener estadísticas con una muestra de pacientes más significativas.

## XI. REFERENCIAS

1. K. Wallace, A.D. Burt, M.C. Wright. Liver fibrosis *Biochem J*, 411, pp. 1-18, 2012
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2012; 371:838-851
3. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: Diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2015;42 Suppl:S22-36.
4. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2014;22:433-446.
5. R. Bataller, D.A. Brenner Liver fibrosis, *J Clin Invest*, 115, 2012. pp. 2009-2018.
6. Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. London: national Institute for Health and Clinical Excellence; 2011: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53191/53191.pdf>
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2013;29:1705—13.
8. Arroyave Claudia Lucía, Arango Vélez Elkin Fernando, Zuleta John Jairo, Restrepo María Victoria, Lopera Antonio José, Zuluaga Héctor, Botero Juan Pablo. Elastografía transitoria (FIBROSCAN) en el diagnóstico y clasificación de la fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica. Evaluación de tecnología Médicas en Salud en salud, 2015. Medellín, Colombia. Disponible en: <http://www.hptu.org.co/hptu/es/nosotros/320-comite-de-evaluacion-de-tecnologiasmedicas>. Dirección de contacto: [efarango@hptu.org](mailto:efarango@hptu.org).
9. Pichón-Riviere, Andrés., *et al.* Elastografía hepática (Fibroscan®) para la estadificación de la fibrosis hepática. Instituto de efectividad clínica y sanitaria. Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°. 40, , Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2013
10. Álvaro Mena de Cea. Utilidad de la elastografía hepática (FIBROSCAN®) en la caracterización y seguimiento de pacientes con Hepatitis Crónica B. Universidad de la Coruña, España, 2015

11. Daniel Álvarez, María Andes, José Mella, Marcelo Amante, Federico Orozco, Ricardo Mastai. Utilidad de la elastografía de transición (FIBROSCAN®) en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. *Medicina (Buenos Aires)*, 2012; 72: 10-14 ISSN 0025-7680
12. Ismael Yepes Barreto, Lourdes Lepasqueur Guillen, Sergio Cadavid Asis. Predictores de calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática crónica en Colombia Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, vol. 30, núm. 4, octubre-diciembre, 2015, pp. 390-398.
13. Néstor S. Piña-Jiménez, Alejandro E. Vega-Gutiérrez, Elena Romero-Ibargüengoitia, Manuel Cal y Mayor-Villalobos, Guadalupe Guerrero-Avenidaño, Mara Cortés Sosa. Elastografía hepática cuantitativa en la valoración de sujetos normales y con esteatosis hepática no alcohólica. Correlación interobservador. *Anales de Radiología México* 2013; 1:21-28 Vol. 12 No. 1 , 2013.
14. Christensen PB, Krarup HB, Moller A, Laursen AL, Kjaer MS, Orholm M, et al. Liver biopsy performance and histological findings among patients with chronic viral hepatitis: a Danish database study. *Scand J Infect Dis* 2014;39(3):245-249.
15. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2012; 134(6): 1655-69
16. Serra M. A. historia natural de la infección por virus C. *gastroenterol Hepatol*, 2013; 29 (Supl 2):101-6
17. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol* 2011 Oct 23.
18. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2011;11:91.
19. Lazo M, Clark JM, The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspectiva. *Sem Liver Dis* 2012; 28:339-50

20. Current Medical Diagnosis and Treatment 2012, Stephen J. McPhee, Maxine Papadakis, Michael W. Rabow, Mc Graw-Hill, 51th edition 2011.
21. Riehle KJ DY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. J Gastroenterol Hepatol 2011;26::203-212.
22. Kleiner DE, Brunt EM: Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis 2012, 32(1):3-13.
23. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. Med Clin (Barc). 2012; 114:561-5.
24. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. Med Clin (Barc). 2013; 114:561-5.
25. Solís Herruzo JA, González Ramírez JA. Esteatohepatitis no alcohólica. En: Rodés J, Chantar C, eds. V Curso de Actualización en Gastroenterología y Hepatología. Barcelona: J.R. Prous, 2012: 1-18.
26. Castellano G, Moreno D. Esteatohepatitis no alcohólica. ¿Una nueva entidad?. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, eds. Controversias en Gastroenterología. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 2012: 103-108.
27. Sharma P, Lok A. Viral hepatitis and liver transplantation. Semin Liver Dis 2016 Aug; 26 (3):285-97.
28. Ricote G, García C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin (Barc). 2003; 121:102-8.
29. Pan J, Fallon M. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2014; 6:274-83.
30. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Metabolic liver disease. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol [ Internet]. 1997 [citado 26 Abr 2014] ; 12 (1): 398- 403.
31. Chavarría-Arciniega Sonia, López-Alvarenga Juan Carlos, Uribe-Uribe Norma Ofelia, Herrera-Hernández Miguel, González-Barranco Jorge. Relación entre el diagnóstico morfológico de EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) y pruebas

- de función hepática en un grupo de pacientes con obesidad extrema. *Rev. invest. clín.* [Internet]. 2005 Ago [citado 15 Feb 2015] ; 57( 4 ): 505-512.
32. Miele L, Valenza V, La TG, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009 Jun; 49 (6):1877-87.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>.
34. Brea A, Puzo J. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22(6):259-71.
35. Rodríguez J, Arévalo J, Balsa J, Gonzales F, Moreno I, Sánchez G et al. D. Green Boock .Diagnóstico y tratamiento médico. Vol. 1. 5 Ed. Madrid.: Marban; 2013.
36. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology*. 2015;41;64-71.
37. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2014; 13;6419-24
38. Singh S AA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R.: Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13:643-654.
39. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Camma C, Pizzolanti G, Barcellona MR, Cabibi D, Galluzzo A, Sinagra D, Giordano C et al: Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35(2):238-247.
40. Krawczyk M, Portincasa P, Lammert F: PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013, 33(4):369-379.

41. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN: The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013, 51(6):1972-1978.
42. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2014 Nov;28(4):370-9.
43. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ: Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2013, 37(6):1286-1292.
44. Stojisavljevic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, Smircic Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 28;20(48):18070-91.
45. ygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Dec;95(12):3584-9.
46. Savvidou S, Hytiroglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Sep;43(8):765-72.
47. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest.* 2014 Jul;114(2):224-31.
48. Rockey DC. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:224-231.
49. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2013;38:Suppl 1(S38-53).
50. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 117: 539-48, 2014.
51. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med.* 2014; 103: 71-83.

52. Pons-Romero F. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 101: 521-527.
53. Van Thiel DH, Gavaler JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation*, 2013. 55:1087- 1090
54. Douglas Labrecque., *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic Steatohepatitis, World Gastroenterology Organization Global Guidelines, June 2012.
55. Caballeria L, Salo J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. [Non-alcoholic fatty liver: position document of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun-Jul;37(6):372-83.
56. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2015 Feb; 16 (1):8-15.
57. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2012 Jun; 46 (6):843-53.
58. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-toadvanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2014; 41: 935- 942
59. Córdova VH, Correa A, Artigas JL, De la Torre MC, Vargas M. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. *Med Int Mex.* 2011; 25:217-28.
60. Carrion JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, et al. [Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterología y Hepatología.* 2011;34(7):504-10.
61. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2012;46:628-634.

62. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2014;46:628-634.
63. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
64. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013;38(6):1449-57.
65. FR d. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010;53:762-8.
66. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;28(9):1102-10.
67. Cross T, Antoniades C, Harrison P. Non-invasive markers for the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Hepatol Res* 2012;38(8):762-769.
68. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;19(1):53-60
69. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2015;48(7):963-972.
70. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 Feb 21; 20 (7):1712-23.
71. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014 Sep 28; 20 (36):12956-80.

72. Caballeria L, Salo J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. [Non-alcoholic fatty liver: position document of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun-Jul;37(3):361-80
73. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma.

Actividades	Tiempo: 2018-2019	
Selección del tema	2018	Octubre
Búsqueda de referencias		Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación		Diciembre
Recolección de la información	2019	Diciembre 2018
Tabulación y análisis de la información		Diciembre 2018
Redacción del informe		Enero-octubre 2019
Revisión del informe		Enero-octubre 2019
Encuadernación		Noviembre 2019
Presentación	Diciembre 2019	

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

MEDICIÓN DE LA PRESENCIA DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA MEDIDAS MEDIANTE ELASTOGRAFIA TRANSITORIA (FIBROSCAN), EL CENTRO ENDOLAB DIAGNÓSTICO DICIEMBRE 2018-JULIO 2019.

Formulario N° \_\_\_\_\_

Fecha: / /

1. Edad: <18 años \_\_\_ 19-21 \_\_\_ 22-30 \_\_\_ 31-39 \_\_\_ 40-49 \_\_\_ 50-59 \_\_\_ 60-69 \_\_\_ 70-75 \_\_\_ ≥76 \_\_\_
2. Sexo: Masculino \_\_\_ Femenino \_\_\_
3. Procedencia: Urbano \_\_\_ Rural \_\_\_
4. Hábitos tóxicos: Café \_\_\_ Cigarrillo \_\_\_ Drogas \_\_\_ Alcohol \_\_\_  
Otros \_\_\_
5. Comorbilidades: Diabetes mellitus (DM) \_\_\_ Hipertensión arterial (HTA) \_\_\_  
Enfermedad cardiovascular \_\_\_ Fibrosis Hepática \_\_\_ Otras \_\_\_  
Ninguna \_\_\_
6. Antropometría: Peso (Kg) \_\_\_ Talla (cm o m) \_\_\_ IMC: Bajo peso: ≤18.4 kg/m<sup>2</sup> \_\_\_  
Normal: 218.5-24.9kg/m<sup>2</sup> \_\_\_ Sobrepeso: 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> \_\_\_  
Obesidad I: 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> \_\_\_ Obesidad II: 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> \_\_\_  
Obesidad III: ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> \_\_\_
7. Factores de riesgo: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. Grado de esteatosis: Esteatosis hepática simple: Grado I \_\_\_  
Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA): Grado II \_\_\_ Fibrosis hepática:  
Grado III \_\_\_ Cirrosis hepática: Grado IV \_\_\_
9. Tipo de fibrosis hepática: Fibrosis mínima \_\_\_ Fibrosis moderada \_\_\_  
Fibrosis avanzada \_\_\_ Fibrosis severa \_\_\_
10. Diagnóstico: \_\_\_\_\_
11. Técnica diagnóstica de elastografía (Fibroscan): Hígado graso no alcohólico (HGNA) \_\_\_  
Fibrosis hepática \_\_\_ Hepatitis crónica \_\_\_

### XII.3. Costos y recursos.

1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 1 asesor (metodológico y clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias )	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
<b>Total</b>			<b>\$11,840.00</b>

\* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.