

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO  
“DR. JESÚS ENRIQUE GRAJEDA HERRERA”



**“Esteatosis hepática y su diagnóstico mediante secuencias de resonancia mDIXON Quant, y su correlación con el diagnóstico por ecografía y parámetros bioquímicos.”**

POR:

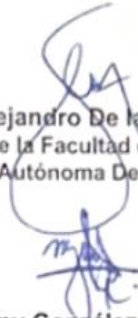
**Dra. Ivonne Alejandra Ochoa Adame**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALIDAD EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

Director de Tesis: Dr. José Luis Jasso Rico

Asesor de Tesis: Dr. Sergio Arturo Portillo Mendoza

"ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SU DIAGNÓSTICO MEDIANTE SECUENCIAS DE RESONANCIA mDIXON QUANT,  
Y SU CORRELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO POR ECOGRAFÍA Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS."



**Dr. Said Alejandro De la Cruz Rey**  
Secretario de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la  
Universidad Autónoma De Chihuahua.



**Dra. Megny González Ramírez**  
Jefa del Departamento de Enseñanza Médica del Hospital Central Universitario "Dr. Jesús Enrique  
Grajeda Herrera"



**Dra. María Guadalupe Olivas Ramos**  
Jefa del Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital Central  
Universitario "Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera".



**Dr. Sergio Arturo Portillo Mendoza**  
Profesor Titular al curso de Especialización en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del  
Hospital Central "Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera".



**Dr. Jose Luis Jasso Rico**  
Director de Tesis.  
Médico Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.



**Dr. Sergio Arturo Portillo Mendoza**  
Asesor de Tesis.  
Médico Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

---

**RESUMEN.** En el año 2023, se decidió realizar un estudio observacional y retrospectivo, en el Hospital Angeles en donde se evaluó a paciente sanos, en búsqueda de esteatosis hepática, diagnosticada con resonancia magnética, ultrasonido y parámetros bioquímicos y de esa forma comparar su sensibilidad y especificidad y encontrar correlación entre los mismos parámetros. La esteatosis hepática se considera como tal un problema de salud de distribución mundial, que puede ser precursor para diferentes enfermedades crónicas que afectan la morbimortalidad de nuestra población. Es por es que cobra importancia la forma de diagnosticarla de forma oportuna y con la mayor sensibilidad y especificidad posible. Este trabajo trata de comparar dos modalidades de imagen que son el ultrasonido y la resonancia magnética realizadas en pacientes aparentemente sanos y comprobar lo que dice la literatura, que la resonancia magnética tiene aun mayor especificidad y sensibilidad comparada con alguna otra modalidad de imagen, que ciertamente se comprobó. Así mismo se compararon los resultados obtenidos de los estudios de laboratorio con los que contaban nuestros pacientes y buscar alguna correlación con los grados de esteatosis hepática difusa la cual no fue encontrada. La conclusión es que existe correlación entre el diagnóstico de esteatosis hepática difusa obtenida por resonancia magnética y por ultrasonido, y que no existe correlación con los diferentes parametros bioquimicos evaluados.

**ABSTRACT.** In 2023, it was decided to carry out an observational and retrospective study at the Hospital Angeles where healthy patients were evaluated in search of hepatic steatosis, diagnosed with magnetic resonance imaging, ultrasound and biochemical parameters and thus compare their sensitivity. and specificity and find correlation between the same parameters. Hepatic steatosis is considered a worldwide health problem, which can be a precursor to different chronic diseases that affect the morbidity and mortality of our population. This is why the way to diagnose it in a timely manner and with the greatest possible sensitivity and specificity becomes important. This work attempts to compare two imaging modalities, ultrasound and magnetic resonance imaging, performed in apparently healthy patients and to verify what the literature says, that magnetic resonance imaging has even greater specificity and sensitivity compared to some other imaging modality, which certainly it was verified. Likewise, we compared the results obtained from the laboratory studies with those that our patients had and looked for some correlation with the degrees of diffuse hepatic steatosis, which was not found. The conclusion is that there is a correlation between the diagnosis of diffuse hepatic steatosis obtained by magnetic resonance and ultrasound, and that there is no correlation with the different biochemical parameters evaluated.

## **LISTADO DE INVESTIGADORES PARTICIPANTES**

**Nombre: Dr. José Luis Jasso Rico**

**Director de Tesis.**

Jefe del departamento de Radiología en el Hospital Ángeles Chihuahua

Maestro adjunto del programa de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

**Nombre: Dr. Sergio Arturo Portillo Mendoza**

**Asesor de Tesis.**

Profesor Titular de la Especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del

Hospital Central Universitario “Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera”.

### **LUGAR EN DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN:**

Hospital Ángeles Chihuahua

### **FUENTE DE FINANCIAMIENTO:**

Hospital Ángeles Chihuahua

### **SEDE HOSPITALARIA:**

Hospital Central Universitario “Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera”.

# COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO

Chihuahua, Chih. A 23 de abril de 2024


DR. IVONNE ALEJANDRA OCHOA ADAME  
P R E S E N T E

Por este conducto me permito informar a Usted que de acuerdo a la revisión del protocolo "ESTEATOSIS HEPATICA Y SU DIAGNOSTICO MEDIANTE SECUENCIAS DE RESONANCIA mDIXON QUANT, Y SU CORRELACION CON EL DIAGNOSTICO POR ECOGRAFIA Y PARAMETROS BIOQUIMICOS.", con número de registro 035C-04/24.

Este Comité de Ética en Investigación que me honro en presidir ha decidido aprobarlo debido a que se trata de un estudio Retrospectivo y no existe ningún riesgo para los pacientes.

Una vez finalizado el estudio de este protocolo debe de comunicarlo por medio de oficio a este Comité

ATENTAMENTE

  
DR. VICTOR MANUEL GÓMEZ MORENO  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN LA  
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO



SECRETARÍA  
DE SALUD

ICHISAL  
INSTITUTO CHIHUAHUENSE  
DE SALUD

"2023, Centenario de la muerte del General Francisco Villa"  
"2023, Cien años de Rotarismo en Chihuahua"

Calle Rosales No. 3302, Col. Obrera, Chihuahua, Chih.  
Teléfono (614) 429-3300

## **DEDICATORIA.**

*A Dios por las bendiciones que me otorga cada día.*

*A mi madre que, sin ella, su amor infinito y su dedicación nada de esto hubiera sido posible.*

*A mis padres por su apoyo incondicional desde que empecé con este sueño.*

*A mi esposo por ser mi compañero de vida, su paciencia y amor en todo este viaje.*

*A mi hija Aria, por ser mi mayor inspiración para nunca rendirme y llegar a ser un ejemplo para ella.*

*A mis maestros y compañeros que formaron parte de todo este viaje, gracias por todas las enseñanzas y momentos que agregaron a mi vida. Porque se volvieron mi segundo hogar y siempre tendrán un lugar en mi corazón.*

## INDICE

<b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>27</b>
<b>3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>36</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>5. HIPÓTESIS.....</b>	<b>40</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
6.1    Objetivo general.....	41
6.2    Objetivos secundarios.....	41
<b>7. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>42</b>
7.1    Diseño.....	42
7.2    Población de estudio.....	42
7.3    Criterios de inclusión.....	42
7.4    Criterios de exclusión.....	42
7.5    Criterios de eliminación.....	43
7.6    Cálculo del tamaño de la muestra.....	43
7.7    Variables de estudio.....	44
7.8    Técnicas y procedimientos.....	46
7.9    Diseño y plan de análisis de datos.....	47
<b>8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....</b>	<b>48</b>
1.1    Programa de trabajo.....	50
1.2    Recursos humanos.....	51

1.3	Recursos materiales .....	51
1.4	Fuente de financiamiento .....	51
9.	<b>RESULTADOS</b> .....	52
10.	<b>DISCUSIONES Y RECOMENDACIONES.</b> ....	60
11.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	64
12.	<b>REFERENCIAS</b> .....	65
13.	<b>ANEXOS</b> .....	71





## 1. MARCO TEÓRICO

### Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la enfermedad hepática crónica predominante en todo el mundo, con una prevalencia creciente que afecta aproximadamente al 25% de la población general. Esta enfermedad ha incrementado su prevalencia de manera exponencial y se ha demostrado que afecta la calidad de vida de los pacientes, por lo que se ha convertido en una importante preocupación sanitaria y económica. (19)

La EHGNA engloba un espectro de entidades patológicas que pueden clasificarse histológicamente de la siguiente manera: hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés), caracterizado por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos sin evidencia de balonización hepatocelular significativo, lo que indica lesión hepatocelular; y esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), definida como esteatosis hepática e inflamación acompañada de lesión hepatocelular, con o sin la presencia de fibrosis. El diagnóstico de EHGNA está actualmente limitado por el hecho de que la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para la estadificación y clasificación, a pesar de que es un procedimiento invasivo. (12)

La EHGNA puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC), y notablemente, se considera la causa de más rápido crecimiento de HCC en candidatos a trasplante hepático. Adicionalmente, la EHGNA aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y también se ha asociado con mayores tasas de enfermedad renal



crónica, así como progresión independiente de esta última en ausencia de otras anomalías metabólicas. (22)

Debido a la importancia epidemiológica que esta patología representa, se han realizado estudios para la definición de biomarcadores no invasivos, entre los cuales se encuentran modelos predictivos que incluyen parámetros de laboratorio, imagenología y clínicos. Sin embargo, aún no se han definido los puntos de corte en nuestra población.

### **Definiciones de enfermedad hepática grasa.**

Recientemente, se ha hecho una propuesta por parte de paneles de expertos para cambiar la nomenclatura de EHGNA a enfermedad metabólica (disfunción) del hígado graso asociada (MAFLD). Este cambio propuesto se basa en el reconocimiento de que el término “no alcohólico” pone demasiado énfasis en la ausencia de alcohol, al tiempo que al mismo tiempo resta importancia a múltiples factores metabólicos que contribuyen al desarrollo y progresión de la EHGNA. Por lo tanto, se propone utilizar el término de MAFLD para describir la enfermedad hepática que se asocia con causas metabólicas. Esto debido a que además de proporcionar un nombre más apropiado para la enfermedad, también incluye criterios más específicos para su diagnóstico.(7)

A diferencia de la EHGNA, que se define por la presencia de grasa intrahepática sin ninguna causa secundaria de acumulación de grasa hepática, como consumo excesivo de alcohol, uso de medicación esteatogénica, o trastornos hereditarios, MAFLD se define como la acumulación de grasa hepática (esteatosis hepática) combinada con la presencia de sobrepeso/obesidad o DM2 o al menos dos factores de riesgo



metabólico. Estos factores de riesgo incluyen las siguientes características, que están estrechamente relacionadas con el síndrome metabólico): a) circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres o  $\geq 88$  cm en mujeres ( $\geq 90/80$  cm en asiáticos); b) niveles de triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento para niveles altos de TG; c) niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres o tratamiento para dislipidemia; d) presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm Hg o presión diastólica  $\geq 85$  mm Hg o tratamiento para hipertensión arterial; e) prediabetes; f) evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR)  $\geq 2.5$ ; g) niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad  $> 2$  mg/L. (18)

Estos cambios en la nomenclatura parecen proporcionar un reflejo más preciso de la fisiopatología de esta enfermedad tan diversa y pueden tener implicaciones clínicas futuras para la investigación en el campo. No obstante, algunos autores han sugerido que este cambio puede ser prematuro, y aún puede haber cierta ambigüedad en cuanto a caracterizar la enfermedad. Además, también se ha propuesto que la EHGNA no siempre se asocia con la presencia de síndrome metabólico, ya que la enfermedad es altamente diversa en cuanto a su fisiopatología.

En el consenso de la asociación de gastroenterología de México en 2019 se establecieron los siguientes conceptos: “Se denomina hígado graso no alcohólico al acúmulo de vacuolas de grasa en más del 5% del parénquima hepático sin daño hepatocelular aparente en personas sin consumo significativo de alcohol ni otras causas de esteatosis secundaria. (2)



Por su parte la asociación latinoamericana para el estudio del hígado (ALEH) publicó en el año 2020 su posición acerca del cambio de terminología propuesta. ALEH respalda el cambio en la nomenclatura y definición de EHGNA a MAFLD (que su traducción en español corresponde por consenso a “Hígado graso asociado a disfunción metabólica”) como un medio más adecuado para describir el hígado graso asociado con disfunción metabólica, menciona que fundamentalmente para América Latina, la adopción de MAFLD proporciona soluciones prácticas para mejorar la salud de las personas a través de una mejor comprensión y conciencia sobre las enfermedades. Así mismo recomienda realizar estudios regionales para investigar la validez y las implicaciones de la nueva definición.(13)

Por lo tanto, para la presente investigación se utilizará el término de EHGNA y de MAFLD de manera indistinta ya que son entidades similares, pero no sinónimas, basadas en definiciones similares pero no idénticas y se deberá esperar a las recomendaciones de un consenso internacional con terminología más definida y una mejor comprensión de los subtipos de MAFLD.

## **Epidemiología**

En las dos décadas anteriores, se ha observado un aumento en la prevalencia de EHGNA y se espera que siga subiendo en el futuro previsible. Por otro lado, se ha reportado que la prevalencia de otras causas de enfermedad hepática crónica (como las infecciones virales y el consumo de alcohol) es estable o incluso decreciente. La



prevalencia global de EHGNA diagnosticada por imágenes es de aproximadamente 25.2%, siendo la prevalencia más alta observada en Medio Oriente (31.8%) y América del Sur (30.5%), y la menor prevalencia en África (13.5%). (25)

La prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en América Latina ha aumentado en conjunción con el aumento de la obesidad, la inactividad física y la diabetes tipo 2 antes mencionada. Estos factores han tenido consecuencias clínicas y económicas directas. Si bien existen datos limitados sobre la epidemiología de la NAFLD en América Latina, la información disponible sugiere que esta región tiene una de las tasas más altas de NAFLD a nivel mundial, estimada en alrededor del 30.5%. Además, los estudios han demostrado que 61% de los pacientes con NAFLD en América del Sur tienen esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lo que indica que la prevalencia de NASH en América Latina podría estar entre 6% y 18%. Es probable que los determinantes sociales de la salud jueguen un papel importante en la carga de la NAFLD, aunque existen lagunas en nuestra comprensión de esta relación. (13)

En México los diferentes estudios en relación a prevalencia varían dependiendo de la población y la metodología empleada; con el empleo de ultrasonografía convencional se ha reportado una prevalencia entre el 28.65% y el 62.9%, encontrando que es más común en el sexo masculino y mayores de 50 años. La asociación mexicana de gastroenterología en su consenso del 2019 menciona que los reportes sobre la incidencia de la EHGNA son escasos, sin embargo se ha estimado una cifra de 20-



86/1,000 personas-año basada en la elevación de las enzimas hepáticas y/o en US y de 34/1,000 por año por 1H-MRS14.(2)

En México, un estudio en población derechohabiente de compañías aseguradoras que acudió a una revisión clínica reportó una prevalencia de esteatosis hepática del 14.4%<sup>31</sup>, y recientemente, en un estudio en voluntarios convocados por internet se encontraron datos de esteatosis en el 62.9%<sup>32</sup>. En ambos casos el método de diagnóstico utilizado fue el US. (5)

### **Factores de riesgo**

La EHGNA se ha asociado con varios factores de riesgo que juegan un papel crucial en su mayor incidencia y prevalencia. Estos factores de riesgo incluyen obesidad, DM2, dislipidemia e hipertensión. La mayoría de estas afecciones se clasifican bajo el término genérico de síndrome de resistencia a la insulina (RI) o síndrome metabólico. Los pacientes que exhiben características de síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de desarrollar EHGNA. En concreto, alrededor del 50% de los pacientes con EHGNA y 80% de los pacientes con NASH son obesos. El sobrepeso y la obesidad son ampliamente reconocidos como factores de riesgo comunes para la EHGNA. Los pacientes con DM2 también tienen una alta prevalencia de EHGNA, con dos metaanálisis que reportan una prevalencia general de 56-59%. Adicionalmente, se encontró que la prevalencia de NASH entre los pacientes con DM2 fue de 37%, y la prevalencia de fibrosis fue de 17%. Por el contrario, el 22.5% de los pacientes con EHGNA y el 43.6%



de los pacientes con NASH también presentan DM2. Además de la diabetes, también se cree que la prediabetes está asociada con la EHGNA y puede contribuir a la inflamación hepática y la fibrosis.

La prevalencia general de dislipidemia, definida como niveles elevados de colesterol lipoproteico total o de baja densidad (LDL-C), también es alta, con aproximadamente 70% de los pacientes con EHGNA y NASH afectados. Por el contrario, la mitad de los pacientes con dislipidemia, incluyendo hipertrigliceridemia, desarrollan EHGNA. Las tasas de hipertensión y síndrome metabólico entre los pacientes con EHGNA y NASH son de aproximadamente 40% y 70%, respectivamente.

Otro factor de riesgo es la edad, ya que la prevalencia y la gravedad de la enfermedad hepática aumentan con la edad alcanzando su máximo entre las edades de 45 y 64 años.

La mayor prevalencia y gravedad de la NAFLD en América Latina probablemente esté influenciada por diversos factores, incluyendo la genética, el acceso a la atención médica y la prevalencia de enfermedades crónicas como la obesidad, la disfunción metabólica y la diabetes. Numerosos estudios han demostrado que los hispanos consumen más energía y carbohidratos en comparación con otros grupos étnicos. Adicionalmente, las mujeres hispanas tienden a tener niveles más altos de adiposidad general que las mujeres blancas, mientras que los hombres hispanos y blancos tienen más grasa intraperitoneal que los hombres negros, incluso después de tener en cuenta factores de confusión. La frecuencia del alelo de riesgo rs738409 G del gen PNPLA3 es mayor entre los individuos hispanos en comparación con otras etnias. Este alelo, que codifica una variante de la proteína I148M, aumenta el riesgo de NAFLD y se asocia con



niveles elevados de enzimas hepáticas y fibrosis en individuos brasileños. De igual manera, la variante de riesgo rs780094 C de GCKR, que se vincula a mayores niveles de aminotransferasa hepática en individuos con sobrepeso y obesos, es común en los hispanos. (13)

## **Etiopatogenia**

La EHGNA se caracteriza por la acumulación de lípidos en forma de triglicéridos dentro de las células hepáticas, específicamente hepatocitos. Los triglicéridos en el hígado se derivan de la descomposición de los ácidos grasos libres dietéticos (FFA) en el tejido adiposo, que ingresan al torrente sanguíneo, así como de la lipogénesis de novo, proceso en el que se sintetizan ácidos grasos en las células hepáticas a partir de otros sustratos, como los carbohidratos. Los factores clave de transcripción involucrados en la lipogénesis de novo incluyen la proteína-1 de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1), que es activada por la insulina, la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChReBP), que es estimulada por glucosa y fructosa, y el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) - $\gamma$ . (26)

La síntesis de triglicéridos es un proceso importante para mantener la homeostasis hepática y ocurre a través de la esterificación de ácidos grasos libres. Dentro de los hepatocitos, los FFA se convierten en acil-CoA graso a través de la acil-





CoA sintetasa, y estas moléculas grasas de acil-CoA se transfieren luego a glicerol para su esterificación. Alternativamente, si se necesita energía dentro del hepatocito, la acil-CoA grasa puede oxidarse principalmente en las mitocondrias a través de la beta-oxidación. No obstante, cuando hay un exceso de FFAs dentro de los hepatocitos, la capacidad de beta-oxidación se satura, dando lugar a la peroxidación lipídica. Este proceso da como resultado la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden causar daño al ADN, así como promover la peroxidación e inflamación de lípidos y proteínas. Adicionalmente, la acumulación de triglicéridos en el hígado puede incrementarse aún más al afectar la función de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP), enzima que facilita el transporte y exportación de triglicéridos hepáticos a colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C). Este deterioro puede ocurrir debido a mutaciones específicas en el gen MTTP o como resultado de ciertos medicamentos. (3; 12; 16; 21)

Cuando los mecanismos adaptativos del hígado ya no pueden manejar la afluencia excesiva de triglicéridos, la lipotoxicidad, el aumento de la producción de ROS, la inflamación y la disfunción de los hepatocitos pueden conducir al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. La inflamación prolongada, junto con el estrés oxidativo, el daño del ADN y la alteración de la regeneración celular y la apoptosis, pueden conducir progresivamente a fibrosis avanzada, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (HCC) en un pequeño subconjunto de pacientes. (8; 17; 24)



Diversos factores, entre ellos la predisposición genética, los cambios epigenéticos, los estímulos anabólicos, las alteraciones en las adipocinas, las modificaciones a la microbiota intestinal, y las alteraciones en la función endocrina o la infección con ciertos patógenos, pueden contribuir a la progresión de la esteatosis hepática simple a la enfermedad hepática avanzada.

Influencia de la dieta alta en carbohidratos y la obesidad:

El exceso de acumulación de grasa en el hígado, que es el punto de partida de la patogénesis de la EHGNA, se ve facilitada por una dieta rica en carbohidratos y/o grasas. El tejido adiposo, conocido como órgano endocrino extenso, secreta diversas adipocinas y citocinas, incluyendo adiponectina, leptina, interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF). La adiponectina exhibe efectos sensibilizantes a la insulina, antiinflamatorios y potencialmente antifibróticos al suprimir la producción de citocinas proinflamatorias a través de la interferencia con la función del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Curiosamente, los niveles más bajos de adiponectina se asocian con la gravedad de la EHGNA. Por otro lado, la leptina promueve la oxidación de ácidos grasos libres (FFA), la captación de glucosa, y previene la acumulación de lípidos en el hígado al reducir la expresión de SREBP-1 . En contraste con la adiponectina, los niveles más altos de leptina se correlacionan positivamente con la gravedad de la EHGNA. El padecimiento de inflamación crónica de bajo grado en el hígado, impulsado por hipertrofia adipocítica y posteriores alteraciones adipoquinas, es consecuencia de la obesidad. (11, 14; 23)



La obesidad y la ingesta excesiva de calorías son factores clave en la progresión de la esteatosis hepática, la inflamación crónica y la lipogénesis. La dieta occidental moderna, caracterizada por alta cantidad y exceso de calorías, se asocia significativamente con el desarrollo de EHGNA. No solo la grasa dietética sino también el consumo excesivo de carbohidratos contribuye a la acumulación de triglicéridos en el hígado a través de la lipogénesis de novo. Además, la fructosa, un monosacárido lipogénico abundante en alimentos procesados, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y regula al alza el TNF independientemente de la estimulación de la insulina, por lo que es un importante contribuyente dietético a la EHGNA. (15)

#### Resistencia a la insulina:

La resistencia a la insulina juega un papel crucial en la patogenia de la EHGNA ya que promueve la lipólisis en el tejido adiposo, resultando en la liberación de ácidos grasos libres al hígado. Adicionalmente, estimula la lipogénesis de novo en el hígado, lo que lleva a una mayor acumulación de ácidos grasos. Además, la RI está estrechamente asociada con la resistencia a la leptina, comúnmente observada en individuos obesos, y la infiltración de macrófagos en el hígado, que producen citocinas y contribuyen a la inflamación hepática. La proteína N-terminal c-Jun quinasa-1 y su mediador aguas abajo, el supresor de la señalización de citocinas (SOCS) -3, sirven como mediadores clave en la interacción entre la resistencia a leptina, citocinas e IR. (4; 20; 26)



### Sarcopenia:

Investigaciones recientes también han vinculado la EHGNA con la pérdida de músculo esquelético (sarcopenia), considerando el papel significativo de los músculos esqueléticos en la captación de glucosa y FFA. Los músculos esqueléticos también son responsables de producir hormonas conocidas como miocinas, incluyendo miostatina e irisina, que participan en la homeostasis de la glucosa e influyen directa o indirectamente en el metabolismo hepático.

### Microbioma:

Un microbioma desequilibrado en el tracto gastrointestinal puede conducir a una mayor permeabilidad en el intestino delgado, lo que resulta en una mayor absorción de ácidos grasos libres. Este aumento de permeabilidad también permite la migración de bacterias a través de la barrera epitelial intestinal, lo que lleva a la liberación de lipopolisacáridos, productos bacterianos tóxicos y citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF. En consecuencia, la inflamación se inicia y se sostiene. La activación del receptor tipo Toll 4 (TLR4) de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  en las células huésped es un mecanismo significativo que promueve este proceso. Además, la activación de TLR4 provoca cambios en el metabolismo celular que se asocian con inflamación inducida por ácidos grasos saturados.

### Predisposición genética:

La influencia de la predisposición genética puede potenciar aún más el impacto de los factores antes mencionados en la expresión génica específica, promoviendo así



la disfunción en los hepatocitos, la acumulación de triglicéridos (TG), la inflamación crónica del hígado, la apoptosis y la fibrosis.

Dos genes clave asociados con EHGNA son el dominio fosfolipasa similar a la patatina que contiene 3 (PNPLA3) y el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2). El gen PNPLA3 codifica adiponutrín, una enzima altamente expresada en hepatocitos y adipocitos que parece desempeñar un papel en la remodelación de TG y fosfolípidos en respuesta a la alimentación. Un polimorfismo común en PNPLA3, conocido como rs738409 (I148 M), se ha relacionado consistentemente con un mayor riesgo de EHGNA, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (HCC). Aún no se entiende completamente la función precisa del gen TM6SF2, aunque se ha observado que la variante rs58542926 (E167 K) se asocia con mayor contenido de TG hepático y reducción de secreción de colesterol lipoproteico de muy baja densidad (VLDL-C), ambos de los cuales contribuyen a la esteatosis hepática. No obstante, se ha reportado que la presencia de las variantes PNPLA3 I148 M y TM6SF E167 K no exacerba el riesgo de enfermedad coronaria, probablemente debido a menores niveles de lípidos en sangre (87). El alelo rs72613567 A-INS de hidroxisteroide 17- $\beta$  deshidrogenasa 13 (HSD17B13) también se ha asociado inversamente con el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), aunque es necesaria una validación adicional para confirmar estos hallazgos. Otras variantes genéticas en diversos genes también se han vinculado a la EHGNA, pero se requieren estudios adicionales para establecer estas asociaciones. (13; 16; 26)



## Diagnóstico

La EHGNA es comúnmente considerada como una enfermedad que no presenta síntomas notables, por lo que su diagnóstico en su mayoría es incidental. Es muy común encontrarlo al realizar algún estudio de imagen abdominal con otros fines para revelar inadvertidamente esteatosis hepática. La identificación temprana y precisa de la EHGNA y la fibrosis es crucial para manejar eficazmente la enfermedad. En este sentido, es imperativo diagnosticar oportunamente a los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad para asegurar que reciban un manejo adecuado dirigido a prevenir la progresión de la enfermedad.

### Índices clínicos:

Un campo prometedor en el abordaje diagnóstico de la EHGNA es el uso de biomarcadores no invasivos. Los biomarcadores son preferidos como herramientas de cribado debido a su accesibilidad y riesgo mínimo en comparación con la biopsia hepática. Idealmente, los marcadores no invasivos permitirían el diagnóstico, el monitoreo de enfermedades y la evaluación de la respuesta al tratamiento simultáneamente. Estos marcadores deben reflejar la participación de diversos mecanismos biológicos en diferentes etapas, diferenciar entre diferentes fenotipos de EHGNA, proporcionar resultados consistentes y ser sencillos de implementar, determinar e interpretar. No obstante, a la fecha, no existe un biomarcador que cumpla con todos estos criterios. Actualmente se han introducido biomarcadores disponibles para el diagnóstico por separado de NAFL, NASH o fibrosis hepática. (1; 10)



Diversos índices incorporan características demográficas (edad, sexo), mediciones antropométricas (índice de masa corporal [IMC], circunferencia de cintura), y análisis de sangre (triglicéridos [TGs], insulina, aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT]). Algunos de estos índices incluyen el puntaje de grasa hepática EHGNA (EHGNA-LFS), que considera la concentración de insulina, AST, y la relación AST:ALT; el índice de hígado graso (FLI), que incluye IMC, circunferencia de cintura, TGs y  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa (GGT); y el producto de acumulación lipídica (LAP), que toma en cuenta la circunferencia de cintura, TGs, y sexo. (2, 10)

Una puntuación más especializada pero costosa es la SteatoTest, que incorpora bilirrubina total, GGT,  $\alpha$ 2-macroglobulina, haptoglobina, ALT, apolipoproteína A1, IMC, colesterol total, TGs, y glucosa, ajustada por edad y sexo. El EHGNA-LFS, FLI y SteatoTest son los biomarcadores más validados para EHGNA. (2; 10 ; 22)

Todas las puntuaciones antes mencionadas son capaces de detectar la presencia de esteatosis, pero son incapaces de determinar su gravedad debido a su incapacidad para diferenciar entre diversos grados de esteatosis.

Histopatología:

Si bien la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar y estadificar la enfermedad del hígado graso no alcohólico, incluida la fibrosis, es un procedimiento costoso. Su eficacia se basa en la pericia del médico ejecutante y se asocia con posibles complicaciones, aunque rara vez resultan en muertes. Además, la biopsia es susceptible de errores de muestreo. Los resultados histológicos de la biopsia incluyen el sistema de clasificación, que evalúa la actividad necroinflamatoria, y el



sistema de estadificación, que determina el grado de acumulación anormal de colágeno y remodelación, es decir, estadio de fibrosis. (6)

### **Técnicas de imagen:**

Se han empleado diversas técnicas de imagen para el diagnóstico de EHGNA, incluyendo ultrasonido (US), tomografía computarizada (TC), y resonancia magnética (MRI).

### **Ultrasonido:**

Es un método rentable y no invasivo que puede exhibir una mayor ecogenicidad del parénquima hepático, hepatomegalia, desenfoque del hemidiafragma y disminución de la claridad de los vasos en el contexto de la EHGNA. No obstante, la detección de EHGNA a través de US solo es posible si más del 30% de los hepatocitos se ven afectados por esteatosis, haciéndola menos sensible. Un metaanálisis indicó que la US tiene una sensibilidad de 84.8% y una especificidad de 93.6% para EHGNA moderada y grave (>20— 30% esteatosis), aunque mostró alta variabilidad. Adicionalmente, el diagnóstico a través de US se basa en gran medida en la interpretación del radiólogo y exhibe una sensibilidad aún menor en individuos obesos, quienes representan la mayoría de los pacientes con EHGNA, debido a la interferencia de la grasa abdominal subcutánea.





## Índice hepatorenal

### Cuantificación de atenuación

Los parámetros cuantitativos en US se pueden derivar utilizando dos técnicas: análisis espectral y estadística de envolvente. Estas técnicas permiten la extracción de parámetros como el coeficiente de atenuación (AC), el coeficiente de retrodispersión (BSC), la pendiente Lizzi-Feleppa, intercepción, y banda media, así como parámetros estadísticos de envolvente que incluyen  $k$  y  $m$ . El AC representa la velocidad a la que se pierde energía US en el tejido, mientras que el BSC mide la fracción de energía US devuelta del tejido. Estos parámetros son medidas esenciales e independientes en el análisis cuantitativo estadounidense. La pendiente, intercepción y banda media de Lizzi-Feleppa se pueden obtener a través de la regresión lineal de BSC transformada log-transformada contra la frecuencia. Adicionalmente, el parámetro  $k$ , que representa la relación de energía de señal de retrodispersión coherente a incoherente, y el parámetro  $m$ , que indica el número de dispersores por celda de resolución, pueden obtenerse ajustando una distribución K homodina a la envolvente. Entre estos parámetros, se ha encontrado que AC y BSC están fuertemente correlacionados con esteatosis, mientras que los otros aún no han sido estudiados en humanos para la evaluación de esteatosis.

(9)

La imagen de atenuación opera sobre el concepto fundamental de atenuación por ultrasonido, que cuantifica la cantidad de absorción de sonido que transpira dentro del parénquima hepático a medida que se propaga. Esencialmente calcula el coeficiente de atenuación, denotando la velocidad a la que disminuye la amplitud, durante la transmisión del pulso dentro del tejido. La presencia de tejido hepático que contiene



grasa eleva la atenuación, conduciendo consecuentemente a una mayor reducción en la amplitud de la señal recibida en comparación con el tejido hepático sin infiltración de grasa. Desde un punto de vista matemático, el coeficiente de atenuación (AC) mide la pérdida de amplitud, en decibelios por distancia recorrida en centímetros, para una frecuencia específica en megahercios (dB/cm/MHz).

### **Tomografía Computarizada:**

La TC es más sensible en la detección de esteatosis hepática al utilizar valores de atenuación para evaluar indirectamente el contenido de grasa hepática. No obstante, la exposición a la radiación es un inconveniente importante. Además, la presencia de otras sustancias acumuladas en el hígado, como el hierro, pueden actuar como confundidores e impactar en la exactitud del diagnóstico.

### **Resonancia Magnética:**

La resonancia magnética se considera un método seguro pero costoso para estimar cualitativa y cuantitativamente la esteatosis hepática. Supera al US en cuanto a sensibilidad y puede detectar incluso un daño mínimo del 5% requerido para el diagnóstico de EHGNA. Otra ventaja de la resonancia magnética es su capacidad para detectar y medir directamente el contenido de grasa, a diferencia de US y CT que se basan en medidas sustitutas de grasa.



## **Método mDIXON- Quant**

Existe un protocolo denominado fracción grasa de densidad de protones por resonancia magnética (MRI-PDFF) el cual es un método preciso y sensible para detectar las primeras etapas de la esteatosis. Sin embargo, su disponibilidad limitada y su alto costo actualmente restringen su uso generalizado.

Las ecuaciones para la cuantificación de grasa en el hígado usando técnicas de resonancia magnética cuantitativa se pueden derivar a través de la técnica multieco Dixon. Esta técnica implica el uso de múltiples tiempos de eco (TE) para ajustar parámetros y dar cuenta de la complejidad espectral de los protones de grasa. Al medir la intensidad de señal de múltiples ecos y usar análisis de regresión, se puede derivar un modelo para estimar la concentración de grasa hepática.

El multieco de la técnica Dixon permite la medición simultánea de la deposición de grasa y hierro en el hígado con alta resolución espacial. Proporciona una estimación relativamente robusta y precisa del contenido de grasa sin la necesidad de conocimientos expertos o métodos avanzados de adquisición de datos.

Estas ecuaciones se basan en los principios de la física de la resonancia magnética y la fisiología de la enfermedad hepática difusa. Las mejoras iterativas en estas técnicas han incorporado conocimientos sobre los factores de confusión que afectan la cuantificación de grasas, lo que lleva a resultados más confiables y clínicamente útiles.



Con seis mediciones, específicamente los seis ecos medidos (es importante señalar que solo son necesarias cuatro mediciones), y cuatro parámetros desconocidos ( $k$ ,  $r_w$ ,  $r_f$ , y  $T2^*$ ), se puede emplear un método no lineal de mínimos cuadrados para estimar los valores de estas cuatro variables mientras simultáneamente se minimiza el ruido de medición. Las adquisiciones adicionales más allá del mínimo requerido sirven al propósito de reducir el ruido estocástico, similar en concepto al proceso de promediar múltiples adquisiciones.

Una vez que se determinan  $r_w$  y  $r_f$ , el cálculo de la fracción grasa hepática se vuelve factible. Este método particular incorpora conocimientos previos respecto a los múltiples picos espectrales de la grasa hepática humana, como se observó en un estudio previo, y estima directamente la influencia de los efectos confusos de  $T2^*$ . En un estudio fantasma que examinó diversos modelos de deposición de grasa hepática e incorporó diferentes números de factores de confusión, se encontró que contabilizar los múltiples picos espectrales de grasa y utilizar dos tiempos distintos de  $T2^*$  (uno para el agua y otro para la grasa) generalmente mejoraba tanto la precisión como la precisión.

La esteatosis hepática o hígado graso es una afección caracterizada por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Esta asociado con una amplia gama de condiciones. Si bien el consumo excesivo de alcohol es una causa común de depósito de grasa en el hígado, los médicos encuentran cada vez más hígado graso no relacionado con el alcohol, llamado enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).



Afecta a entre el 30 y 40% de la población adulta, según el origen étnico y el género y a más del 50% de los niños obesos. En algunos casos la esteatosis simple puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis. Si bien la NAFLD es multifactorial, la mayoría de las veces es causa por la obesidad y puede estar asociada con factores de riesgo, para disfunción metabólica, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Un hígado sano tiene hasta un 5 y 6% de contenido de grasa.

El contenido de grasa del 5 al 33% se clasifica como esteatosis leve, del 34 a 66% moderada, y más del 67% de esteatosis grave.

Investigaciones recientes han demostrado que la NAFLD y las enfermedades resultantes, como la diabetes tipo 2, pueden ser reversibles y se han investigado opciones de tratamiento. Por lo tanto, existe una necesidad clínica de diagnosticar y controlar el contenido de grasa del hígado. (27)

Hígado normal.	5 a 6%
Esteatosis leve	5 al 33%
Esteatosis moderada	34 al 66%
Esteatosis grave	Más del 67%

## Tratamiento

Los pacientes diagnosticados con EHGNA experimentan mayores tasas de mortalidad en comparación con los individuos sin EHGNA. Este aumento de la mortalidad se atribuye principalmente a enfermedades cardiovasculares, cáncer, o complicaciones relacionadas con el hígado.



El manejo de la EHGNA se centra principalmente en la enfermedad hepática, particularmente la fibrosis, que es el principal factor pronóstico. No obstante, también toma en cuenta comorbilidades metabólicas como obesidad, hiperlipidemia, y diabetes mellitus tipo 2. (19)

La pérdida de peso a través de modificaciones en el estilo de vida es fuertemente recomendada por las sociedades científicas como el paso más importante y efectivo en el manejo de la EHGNA. Esto implica adoptar una dieta saludable y realizar actividad física regular. Se ha demostrado que las intervenciones intensivas en el estilo de vida mejoran la EHGNA, incluso en pacientes que son magros, y se ha encontrado que la pérdida de peso es beneficiosa tanto para los pacientes magros como para los obesos. Es importante adaptar los planes de dieta y ejercicio a cada paciente individual para garantizar beneficios a largo plazo. En general, se propone una dieta baja en grasas, baja en carbohidratos con restricción calórica, con el objetivo de una reducción de peso de aproximadamente 0.5-1 kg por semana. Es necesaria una reducción del peso corporal del 5% para mejorar la esteatosis, mientras que del 7-10% es necesaria para mejorar la inflamación y la fibrosis.

El ejercicio, que incluye tanto el entrenamiento aeróbico como de resistencia, también puede conducir a mejoras en la EHGNA, incluso en ausencia de pérdida de peso. Sin embargo, las modificaciones en el estilo de vida pueden ser difíciles de implementar y mantener, lo que pone de relieve la necesidad de manejo farmacéutico de EHGNA.

Se debe considerar la terapia con medicamentos para pacientes con enfermedad avanzada, específicamente esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con fibrosis. Al



seleccionar una terapia adecuada, es fundamental considerar no solo su eficacia sino también su tolerabilidad y seguridad, junto con cualquier comorbilidad asociada con la EHGNA.

A pesar del creciente interés en desarrollar tratamientos para la EHGNA, actualmente no hay medicamentos aprobados disponibles.

Orlistat, un medicamento contra la obesidad, ha sido investigado en pacientes con NASH debido a la estrecha asociación entre obesidad y EHGNA. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que el orlistat no tiene una eficacia significativa en el tratamiento de la EHGNA, y se dispone de datos limitados sobre su impacto sobre la fibrosis a dosis que inducen una reducción moderada de peso. Se han observado resultados más positivos en pacientes que experimentan una mayor reducción de peso, lo que sugiere que el efecto del orlistat puede ser impulsado principalmente por la pérdida de peso. No se han estudiado otros medicamentos aprobados para bajar de peso en el contexto de la NASH. (19,12)

Dado que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se asocia con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), se han realizado evaluaciones y evaluaciones de diversos fármacos antidiabéticos para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). A pesar de las consideraciones iniciales, el fármaco antidiabético metformina, que se usa comúnmente como tratamiento de primera línea para la T2DM, no se ha demostrado que sea particularmente eficaz en el tratamiento de la NASH. Si bien la



metformina mejora la resistencia a la insulina en pacientes con EHGNA, no mejora la histología del hígado. (16)

Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona, son medicamentos hipoglucemiantes que actúan como agonistas de PPAR $\gamma$  y mejoran la resistencia a la insulina, en parte al aumentar los niveles de adiponectina. Las tiazolidinedionas han demostrado eficacia en la mejora de la histología del hígado en pacientes con NASH. No obstante, un efecto negativo de estos medicamentos es el aumento de peso, aunque esto se atribuye principalmente a la grasa subcutánea. Es importante considerar la prescripción de pioglitazona a pacientes con insuficiencia cardíaca, osteoporosis, o cáncer de vejiga, ya que existe un mayor riesgo de empeoramiento de estas condiciones. Actualmente, la pioglitazona se recomienda para su uso fuera de etiqueta en pacientes seleccionados de NASH, particularmente aquellos con T2DM, después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y riesgos.

También se han investigado dos clases de terapias basadas en incretina, agonistas del receptor péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA) e inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4IS). Los GLP-1 Ras estimulan a las células  $\beta$  para que secreten insulina de manera dependiente de la glucosa, mientras que las DPP-4is inhiben la enzima DPP-4, que degrada el GLP-1 endógeno. Se han estudiado agentes basados en incretina en pacientes con EHGNA y parecen disminuir los resultados de las pruebas de función hepática. No obstante, mientras que los RA GLP-1 muestran resultados prometedores, las DPP-4I parecen tener efectos mínimos sobre la EHGNA.





Esto sugiere que los efectos relacionados con la pérdida de peso de los GLP-1 RA pueden ser responsables de su eficacia, lo que no se observa con las DPP-4I que se consideran neutrales en peso. (12)

Por último, estudios recientes han evaluado los efectos de los inhibidores del cotransporter-2 de la glucosa sódica (SGLT-2is) en pacientes con EHGNA. Estos fármacos antidiabéticos inhiben la reabsorción renal de glucosa y conducen a la reducción de peso. En los estudios se han mostrado mejoras en los resultados de las pruebas de función hepática y esteatosis, pero son necesarios más estudios con confirmación histológica. (19)

También se han propuesto estatinas como fármacos para la EHGNA, ya que han demostrado eficacia en la reducción de la esteatosis hepática y la inflamación. Dado que los pacientes con EHGNA están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, las estatinas pueden ayudar a controlar la dislipidemia y deben ser consideradas, siendo la única contraindicación la cirrosis descompensada. Los ensayos con fibratos han demostrado una eficacia mínima o nula en el tratamiento de la NASH, a pesar de las expectativas iniciales.

En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), como los ácidos grasos omega-3, disminuyen los niveles de triglicéridos intrahepáticos, pero no hay datos suficientes respecto a sus efectos sobre la EHGNA. El uso de diferentes fórmulas y



esquemas de dosificación complica aún más la interpretación de los resultados de los ensayos con PUFA. (12)



## 2. ANTECEDENTES

Autor, año y lugar de realización	Objetivo	Población de estudio	Metodología	Resultados principales
1 Association between Liver MRI Proton Density Fat Fraction and Liver Disease Risk. Tianyi Xia, MD 2023 China	Cuantificar el efecto causal genéticamente predicho del PDFFF de resonancia magnética del	se reclutó a 502.528 personas de entre 40 y 69 años en el biobanco poblacional prospectivo del Reino Unido.	En este estudio, se realizó sistemáticamente un marco de aleatorización mendeliana de dos muestras para investigar la asociación causal entre el PDFFF de resonancia magnética hepática y el riesgo de enfermedad hepática. También se realizaron análisis de aleatorización mendeliana de dos pasos y análisis de aleatorización mendeliana	Se obtuvieron datos a nivel de resumen y a nivel individual de 32.858 participantes y 378.436 participantes (edad media, 57 años $\pm$ 8 [DE]; 203.108 participantes mujeres), respectivamente. El PDFFF de resonancia magnética del hígado alto genéticamente predicho se asoció con mayores riesgos de neoplasia hepática maligna (odds ratio [OR], 4,5; P < 0,001),



	<p>hígado sobre el riesgo de enfermedad hepática.</p>		<p>multivariable para investigar las vías mediadoras de posibles factores de riesgo de enfermedad hepática mediante el uso de PDFF de resonancia magnética hepática porque estas vías pueden ser cruciales en la prevención y el tratamiento de enfermedades hepáticas.</p>	<p>enfermedad hepática alcohólica (OR, 1,9; P &lt; 0,001), fibrosis y cirrosis del hígado. (OR, 3,0; P &lt; 0,004), fibrosis hepática (OR, 3,6; P = 0,002), cirrosis hepática (OR, 3,8; P &lt; 0,001), esteatohepatitis no alcohólica (OR, 7,7; P &lt; 0,001) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) (OR, 4,4; P &lt; 0,001). La evidencia a nivel individual respaldó estas asociaciones después de agrupar a los participantes según la puntuación de riesgo poligénico del PDFF de resonancia magnética hepática (todos P &lt; 0,004). El análisis de mediación indicó que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, la diabetes mellitus</p>
--	---	--	---	---



				<p>tipo 2 y el índice cintura-cadera (efectos de mediación, 25,1%-46,3%) predichos genéticamente estaban relacionados con la aparición de fibrosis y cirrosis del hígado, cirrosis del el hígado y NAFLD en el PDFF de resonancia magnética del hígado (todos <math>P &lt; 0,05</math>).</p>
<p>2. Discordance diagnosis between B-mode ultrasonograph y and MRI proton density fat fraction for fatty liver Chul-min Lee (2023)</p>	<p>evaluar la frecuenci a exacta de resultado s discorda ntes para el diagnósti co de FL</p>	<p>pacientes que se habían sometido a MRI- PDFF entre enero de 2015 y enero de 2021. Fueron remitidos a un hospital de referencia terciario para una evaluación adicional de la</p>	<p>La junta de revisión institucional del Hospital Universitario de Hanyang aprobó este estudio y se eximió de la necesidad de consentimiento informado debido a su naturaleza retrospectiva (IRB No. HYUH 2021-09-013). Todos los métodos se realizaron de acuerdo con</p>	<p>Se pudo identificar la frecuencia de resultados discordantes en el diagnóstico de FL entre B-USG y MRI- PDFF. Las causas de los resultados discordantes fueron que B-USG fue bastante preciso en el diagnóstico de la enfermedad de FL y que la CLD o LC que la acompañaba</p>



	<p>entre B-USG y MRIPDF F y analizar las causas de la discordancia como una base importante para mejorar el rendimiento diagnóstico de B-USG para FL</p>	<p>enfermedad hepática de diversas etiologías. Entre ellos, incluimos pacientes que se habían sometido a B-USG dentro de un intervalo de 6 meses desde la fecha del examen MRIPDF. Luego, excluimos a los pacientes de la siguiente manera: (1) no hay B-USG disponible o más de un intervalo de 6 meses entre la B-USG y la fecha del examen</p>	<p>las directrices y regulaciones pertinentes.</p>	<p>obstaculizaron la evaluación de FL.</p>
--	--	---	--	--



		de RM y (2) falla técnica para medir el valor medio de PDFF en MRI-PDFF		
Direct Comparison of Quantitative US versus Controlled Attenuation Parameter for Liver Fat Assessment Using MRI Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard in Patients Suspected of Having NAFLD	Comparar la precisión diagnóstica del estimado de la fracción de grasa (FF) US (QUS) con la del parámetro de	Se incluyeron en el estudio participantes de al menos 18 años que padecían o se sospechaba que padecían NAFLD. Los participantes que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio: evidencia clínica, de laboratorio o	Los participantes con NAFLD o con sospecha de tener NAFLD fueron reclutados prospectivamente en el Centro de Investigación NAFLD entre julio de 2015 y julio de 2019. Todos los participantes se sometieron a una medición de PDFF derivada de resonancia magnética, elastografía transitoria con medición de CAP y QUS. QUS FF se obtuvo utilizando parámetros QUS calculados a partir de los	Se incluyeron un total de 123 participantes (edad media, 52 años, 6,13 [DE]; 67 [54%] mujeres). De estos participantes, 100 (81%) tenían un PDFF obtenido por resonancia magnética del 5% o más. QUS FF tuvo un AUC significativamente mayor para el diagnóstico de NAFLD que CAP (0,92 [IC del 95 %: 0,87, 0,98] frente a 0,79 [IC del 95 %: 0,67, 0,90], P = 0,03). QUS FF tuvo una sensibilidad del 98% (98 de 100) y una especificidad del 48% (11 de 23). CAP tuvo una



<p>Jinho Jung, B 2022</p>	<p>atenuación controlada (CAP) en el diagnóstico de NAFLD utilizando PDFF contemporáneo derivado de resonancia magnética como estándar de referencia.</p>	<p>histológica de enfermedad hepática distinta de NAFLD; consumo sustancial de alcohol (14 tragos por semana para hombres, 7 tragos por semana para mujeres); uso de medicamentos esteatogénicos o hepatotóxicos; incapacidad para someterse a una resonancia magnética (debido a claustrofobia, implantes</p>	<p>datos de radiofrecuencia adquiridos en EE. UU. utilizando un fantasma de referencia calibrado. El área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC) se calculó para evaluar la precisión de QUS FF y CAP en el diagnóstico de esteatosis hepática (definida como PDFF derivada de resonancia magnética <math>\geq</math> 5%). Las AUC se compararon mediante la prueba de DeLong.</p>	<p>sensibilidad del 87% (87 de 100) y una especificidad del 57% (13 de 23).</p>
-------------------------------	---	--	---	---





		<p>metálicos o circunferencia corporal que excede el diámetro del escáner de resonancia magnética); enfermedades sistémicas importantes; o cualquier otra condición que el investigador determine que afecta la capacidad del participante para cumplir con los requisitos del estudio.</p>		
--	--	---	--	--



<p>Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using Quantitative US Aiguo Han, PhD 2020</p>	<p>Evaluar la relación de los parámetros cuantitativos de EE. UU. con el PDFF de resonancia magnética y desarrollar modelos de EE. UU. cuantitativos</p>	<p>Se reclutaron prospectivamente adultos con NAFLD conocida o con sospecha de tener NAFLD entre agosto de 2015 y febrero de 2019.</p>	<p>Los participantes se sometieron a exámenes hepáticos cuantitativos por ecografía y resonancia magnética codificada por cambios químicos. Se realizaron biopsias de hígado si estaba clínicamente indicado. Se evaluó la correlación entre siete parámetros cuantitativos de ecografía y PDFF de resonancia magnética. Mediante el uso de validación cruzada de dejar uno fuera, se evaluaron dos modelos multivariados cuantitativos de EE. UU.: un clasificador para diferenciar a los participantes con NAFLD de los participantes sin</p>	<p>Se incluyeron 102 participantes (edad media, 52 años, 6,13 [desviación estándar]; 53 mujeres), 78 con NAFLD (MRI PDFF 5%). Un clasificador de dos variables arrojó un área con validación cruzada bajo la curva característica operativa del receptor de 0,89 (intervalo de confianza del 95 %: 0,82, 0,96) y un área bajo la curva de recuperación de precisión de 0,96 (intervalo de confianza del 95 %: 0,93, 0,99) . La fracción de grasa con validación cruzada predicha por un estimador de fracción de grasa de dos variables se correlacionó con la PDFF de resonancia magnética (r de Spearman =</p>
---	--	--	---	--



	<p>multivari- bles para detectar esteatosis hepática y cuantifica- r la grasa hepática.</p>		<p>NAFLD y un estimador de fracción de grasa. El rendimiento del clasificador se resumió por área bajo la curva característica operativa del receptor y área bajo la curva de recuperación de precisión. El rendimiento del estimador de fracción grasa se evaluó mediante correlación, linealidad y sesgo.</p>	<p>0,82 [P, 0,001]; r de Pearson = 0,76 [P, 0,001]). El sesgo medio fue del 0,02% (P = 0,97) y los límites de acuerdo del 95% fueron del 612,0%. La fracción de grasa prevista fue lineal con MRI PDFF (R2 = 0,63; pendiente, 0,69; intercepción, 4,3%) para MRI PDFF de 34% o menos.</p>
--	---	--	---	---



### 3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe concordancia entre los resultados obtenidos con el método DIXON Quant para cuantificación de esteatosis hepática?

La esteatosis hepática es un problema de salud importante ya que afecta a gran porcentaje de nuestra población y como cursa casi siempre de forma asintomática, su diagnóstico por imagen cobra relevancia. Este proyecto está encaminado en analizar como los diferentes métodos de imagen pueden ayudar a realizar un diagnóstico asertivo de esta entidad, comparando la resonancia magnética con el ultrasonido, siendo este último el recurso de imagen más accesible con el que contamos hoy en día, en cambio la resonancia es una de las modalidades de imagen que muestra mayor sensibilidad y especificidad.



#### 4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la causa predominante de enfermedad hepática persistente en la región occidental (1). En la actualidad, la prevalencia mundial de NAFLD se estima en 30%, observándose tasas notablemente más altas en América del Sur y Oriente Medio (1). En las últimas décadas, la incidencia de NAFLD ha ido en aumento, con un aumento anticipado de 168% en los casos de cirrosis descompensada por NAFLD para 2030. Estas tendencias pueden atribuirse a diversos factores, como la disminución de los casos de hepatitis viral y la creciente prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) entre la población general (2). De hecho, las enfermedades metabólicas exhiben una ocurrencia excesivamente alta de NAFLD, con tasas que alcanzan 65% en pacientes con sobrepeso, 90% en individuos con obesidad, y hasta 70% en aquellos con T2DM (3).

La NAFLD abarca una amplia gama de presentaciones clínicas, que van desde esteatosis aislada hasta diversos grados de inflamación y fibrosis, y que en última instancia conduce a la cirrosis y sus complicaciones asociadas (4). Adicionalmente, el cáncer se erige como una causa importante de mortalidad en pacientes con NAFLD, particularmente carcinoma hepatocelular (CHC) y otras neoplasias malignas, como cáncer colorrectal y de mama (5). Actualmente, el HCC se ubica como la tercera causa principal de muertes relacionadas con el cáncer a nivel mundial (6). La progresión de la NAFLD juega un papel contributivo en el desarrollo del HCC, y el aumento anticipado en la prevalencia de NAFLD puede conducir a un aumento desproporcionado de la incidencia del CHC en las próximas décadas (2).



Numerosos factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de HCC relacionado con la NAFLD en individuos sin cirrosis, incluyendo edad avanzada, sexo masculino, antecedentes de tabaquismo, T2DM y niveles elevados de alanina aminotransferasa (7). Si bien la patogenia exacta de NAFLD-HCC sigue siendo poco conocida, se han propuesto varios factores, incluyendo inflamación crónica, hiperinsulinemia, respuestas inmunitarias adaptativas, poblaciones de células progenitoras hepáticas y predisposición genética (8).

La vigilancia del HCC en pacientes con NAFLD es menor en comparación con otras enfermedades hepáticas. Si bien la detección inadecuada de individuos con fibrosis avanzada es un tema crítico, otros factores contribuyen a esta disparidad, como la limitada disponibilidad de guías clínicas locales para la NAFLD y la ausencia de algoritmos de derivación para pacientes de alto riesgo (12). Por ejemplo, un estudio reciente reveló que solo 35% de los países americanos habían publicado guías clínicas nacionales para la NAFLD, y apenas 29% contaba con algoritmos de derivación para ayudar en el diagnóstico y manejo de pacientes con NAFLD (12). Además, la falta de atención ambulatoria regular, la falta de ordenar exámenes de detección para personas con cirrosis conocida y la falta de cumplimiento de las citas programadas de ultrasonido de cribado también contribuyen a este problema.

Es por esto que es de suma importancia realizar estudios en nuestra comunidad en los que se valide el uso de herramientas de screening para el diagnóstico y tratamiento oportuno de las enfermedades grasas del hígado. Se propone que la resonancia



magnética con Dixon Quant en conjunto con los estudios de ultrasonido y de laboratorio son una herramienta valiosa para lograr este objetivo.



## 5. HIPÓTESIS

H1: Existe concordancia entre los resultados obtenidos con el método DIXON para cuantificación de esteatosis hepática y los hallazgos por ultrasonido.

H0: No existe concordancia entre los resultados obtenidos con el método DIXON para cuantificación de esteatosis hepática y los hallazgos por ultrasonido.





## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Determinar la concordancia entre los resultados con mDIXON Quant para la cuantificación de hígado graso y los resultados por ultrasonido en pacientes asintomáticos que acuden a valoración anual del Hospital Ángeles Chihuahua.

### **6.2 Objetivos secundarios**

Determinar la asociación entre los resultados con mDIXON Quant para la cuantificación de hígado graso y los resultados de laboratorio en pacientes asintomáticos que acuden a valoración anual del Hospital Ángeles Chihuahua.

Determinar el valor diagnóstico del ultrasonido de abdomen para la detección de esteatosis hepática tomando como referencia la cuantificación mediante resonancia magnética.



## **7. MATERIAL Y MÉTODO**

### **7.1 Diseño**

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, correlacional.

### **7.2 Población de estudio**

Pacientes que acuden a valoración de chequeo general anual al Hospital Ángeles Chihuahua.

### **7.3 Criterios de inclusión**

Sujetos de ambos sexos.

Mayores de 18 años

Asintomáticos.

Asignológicos.

Cuenten con pruebas de funcionamiento hepático y perfil lipídico.

Cuenten con ultrasonido de abdomen con imagen de valoración hepatorenal.

Cuenten con resonancia magnética de abdomen con protocolo DIXONquant

### **7.4 Criterios de exclusión**

Enfermedades agudas o crónicas de cualquier naturaleza.

Hepatopatía vírica.

Hepatopatía alcohólica.

Hepatopatía tóxica o farmacológica.

Hepatopatía autoinmune.

Hepatopatía por medicamentos.

Hemocromatosis.



Enfermedad De Wilson.

Delgadez extrema, IMC < 17 kg/m<sup>2</sup>.

Obesidad tipo III, IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

Nefropatía.

Enfermedades neoplásicas.

Portador de marcapasos u otros dispositivos incompatibles con RM.

Menores de 18 años.

### **7.5 Criterios de eliminación**

Expedientes incompletos.

Retiro de consentimiento

### **7.6 Cálculo del tamaño de la muestra**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, debido a la limitación del financiamiento de únicamente 30 resonancias magnéticas. El muestreo se realizó al azar en la temporalidad especificada.



## 7.7 Variables de estudio

Variable	Concepto	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
<b>Variable dependiente</b>				
<b>Esteatosis hepática por resonancia magnética.</b>	Acumulación de lípidos en forma de triglicéridos dentro de las células hepáticas, específicamente hepatocitos.	Estudio de resonancia magnética con incremento en la cantidad de grasa en los segmentos evaluados.	Resultado de RM con cuantificación mediante DIXONquant: % de grasa.  Normal: 0-6% Leve: 7-33% Moderada: 34-66% Severa: 67% o más.	Ordinal.
<b>Variables independientes</b>				
<b>Marcadores bioquímicos.</b>		Resultados de perfil lipídico y pruebas de funcionamiento hepático.	Glucosa TGO TGP FA GGT Colesterol total Triglicéridos HDL LDL	Razón



			VLDL	
<b>Ultrasonido cualitativo</b>	Aumento de la ecogenicidad del hígado, el borramiento de los márgenes vasculares intrahepáticos y el aumento de la atenuación acústica.	Capacidad de visualización de las vías biliares intrahepáticas.	1. Normal: Visualización completa 2. Leve: Dificultad leve para visualizar. 3. moderado Dificultad moderada 4. Severo: No se visualiza	Ordinal
<b>Variables universales:</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual, refiero por la paciente en el momento de la entrevista			Razón



<b>Sexo</b>	Conjunto de características biológicas determinado por la carga genética, pudiendo ser masculino (XY) o femenino (XX)		1. femenino 2. masculino	Nominal
-------------	---	--	-----------------------------	---------

## 7.8 Técnicas y procedimientos

Los sujetos que acudan a su valoración anual de salud al Hospital Ángeles, se les invitará a participar en el protocolo de investigación.

Como parte de su valoración, el paquete incluye ultrasonido total de abdomen y determinación de química sanguínea, biometría hemática, perfil hepático y perfil de lípidos.

En el estudio de ultrasonido de abdomen se realizará una imagen clave para la determinación cualitativa del índice hepatorenal, que debe ser en decúbito lateral izquierdo, a nivel del espacio hepatorenal, adquiriendo parénquima hepático y lo mayor posible de corteza renal.

Después se pasará al área de resonancia magnética para la realización de las secuencias necesarias de Dixon Quant, y poder determinar el porcentaje de grasa en el parénquima hepático.



Posteriormente se recolectarán los diferentes resultados en una base de datos para su análisis estadístico.

## **7.9 Diseño y plan de análisis de datos**

El análisis estadístico de los datos se realizará mediante el programa SPSS V.21. Se realizarán cálculos de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, para las variables cualitativas se realizarán tablas de frecuencias. Se analizará la asociación de la variable dependiente e independiente mediante  $\chi^2$  y de encontrarse asociación se realizarán análisis con  $p$  de Pearson para determinar correlación. Así mismo se determinará la concordancia entre el resultado de resonancia magnética y de ultrasonido mediante la prueba de Kappa. En todos los análisis el nivel de significación estadística mínimo a considerar será del  $p \leq 0.05$ .



## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Cumplimiento con las leyes y regulaciones

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a una investigación DE RIESGO MÍNIMO (fracción II) debido a que se realizará un estudio retrospectivo que emplea obtención de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos y tratamiento rutinarios, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud en una única ocasión, además la participación de los pacientes en esta investigación no supone la ejecución de maniobras adicionales al proceder diagnóstico-terapéutico habitual dentro del Hospital Ángeles Chihuahua para pacientes que acuden a estudios de chequeo anual.

El presente trabajo de investigación se apega a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero de 2013.

Apego a las normas éticas:

Este estudio se ajustará a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”. Además de acuerdo con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de





1983, por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en Seúl, en octubre de 2008 y sus enmiendas posteriores.

No se realizará ningún procedimiento que pongan en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los pacientes, o afecte al medio ambiente, evitando todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental como lo dicta el código de Nuremberg 1947.

Contribuciones y beneficio a los participantes:

Los participantes no recibirán ninguna contribución económica, en especie ni de otra índole.

Balance riesgo/beneficio:

El beneficio será para la comunidad médico-científica ya que se podrá determinar la utilidad de diferentes biomarcadores en la determinación de esteatosis hepática difusa.

Comunicación de resultados:

La interpretación de los resultados del estudio de imagen será entregada por escrito al paciente y médico tratante acorde a los lineamientos institucionales vigentes.

Comité de ética

El presente protocolo de investigación será sometido a evaluación y aceptación por el comité de ética e investigación y hasta ser aceptado se iniciará con su realización.

Confidencialidad:

La participación en esta investigación es confidencial, y la información almacenada será resguardada bajo las más estrictas medidas de seguridad, manteniéndose confidencialidad de toda la información, sin revelarse a terceros.



## ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

### 1.1 Programa de trabajo

Actividad	09/23	10/23	11/23	01/24	01/ 24	01/24	02/24	03/24	04/24	05/24	06 / 24
Elaboración de anteproyecto											
Registro ante comité de bioética e investigación y correcciones.											
Recopilación y captura de datos											
Análisis estadístico											
Redacción manuscrita											
Presentación de tesis											
Elaboración de artículo y difusión de resultados											



## **1.2 Recursos humanos**

Investigador principal.

Asesores de tesis.

Técnico de resonancia magnética capacitado.

## **1.3 Recursos materiales**

Base de datos en PACS del Hospital Angeles Chihuahua.

Estación de trabajo que cuente con software “DIXON QUANT” de Phillips.

Computadora con programa SPSS y Microsoft Office.

Internet

Luz

## **1.4 Fuente de financiamiento**

Todos los recursos serán proporcionados por el departamento de Imagenología del Hospital Ángeles Chihuahua, sin representar costes adicionales al ser un estudio retrospectivo.



## 9. RESULTADOS.

La población se obtuvo de manera aleatoria de un grupo de pacientes que acudieron a su valoración anual de salud al hospital Ángeles Chihuahua, la muestra estuvo constituida por 30 hombres y 3 mujeres, con edades entre los 40 y 66 años, con una media de 49.7 años.

Se recopilaron los datos de laboratorio del perfil de funcionamiento hepático (FA, GGT, TGO, TGP) así como del valor de glucosa y del perfil lipídico (CT, TAG, LDL, VLDL, HDL), cuyos valores se representan en la tabla 1.

A los pacientes se les realizaron dos estudios de imagen, primero el ultrasonido de abdomen total, en donde se obtuvo una imagen del índice hepatorrenal el cual fue medido de manera subjetiva para determinar su normalidad, o en dado caso de tener incremento en la ecogenicidad, determinar si corresponde a esteatosis leve, moderada o severa. Posteriormente se les realizó un estudio de resonancia magnética de abdomen con enfoque a la determinación cuantitativa de grasa mediante el software DIXON Quant, obteniendo 8 ROI y sacando una media de dicho valor. Los resultados de las pruebas de imagen se muestran en la tabla 2.



Tabla 1. Resultados de laboratorio.

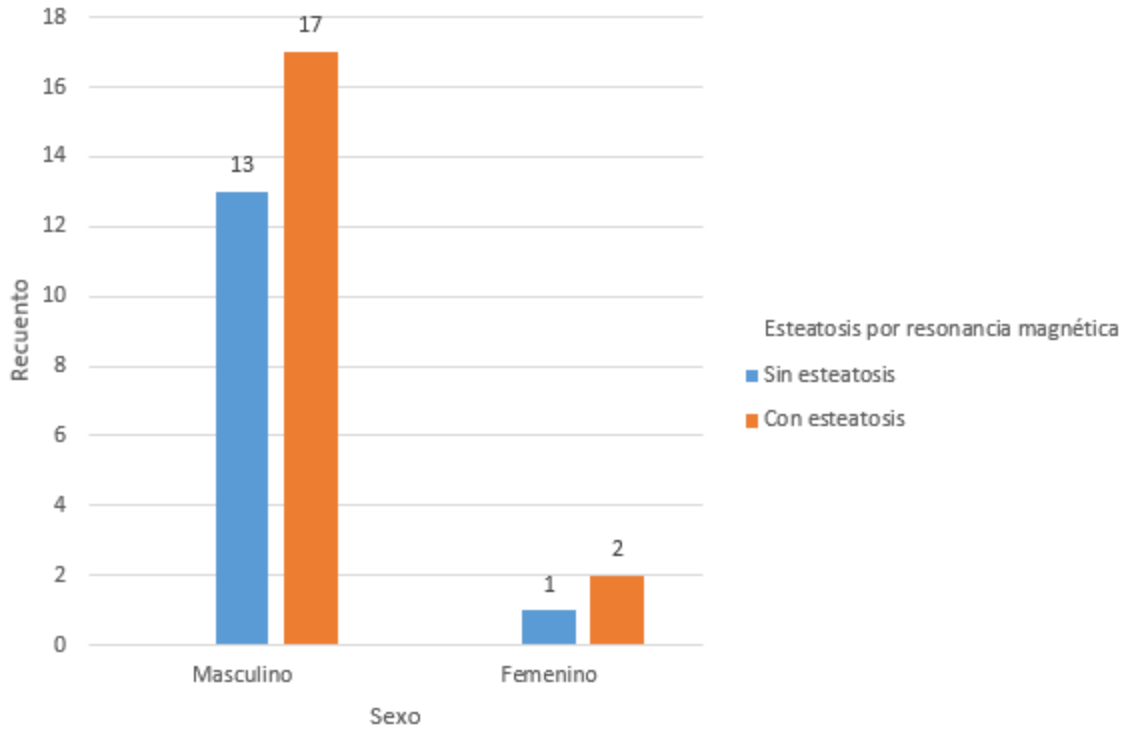
<b>Prueba</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar (<math>\sigma</math>)</b>
<b>Glucosa</b>	90.18	17.11
<b>TGP</b>	35.85	34.53
<b>TGO</b>	40.41	26.72
<b>FA</b>	78.89	23.46
<b>GGT</b>	42.19	27.02
<b>CT</b>	211.86	63.71
<b>TAG</b>	158.63	78.66
<b>HDL</b>	46.69	17.43
<b>LDL</b>	123.08	48.97
<b>VLDL</b>	32.27	15.71



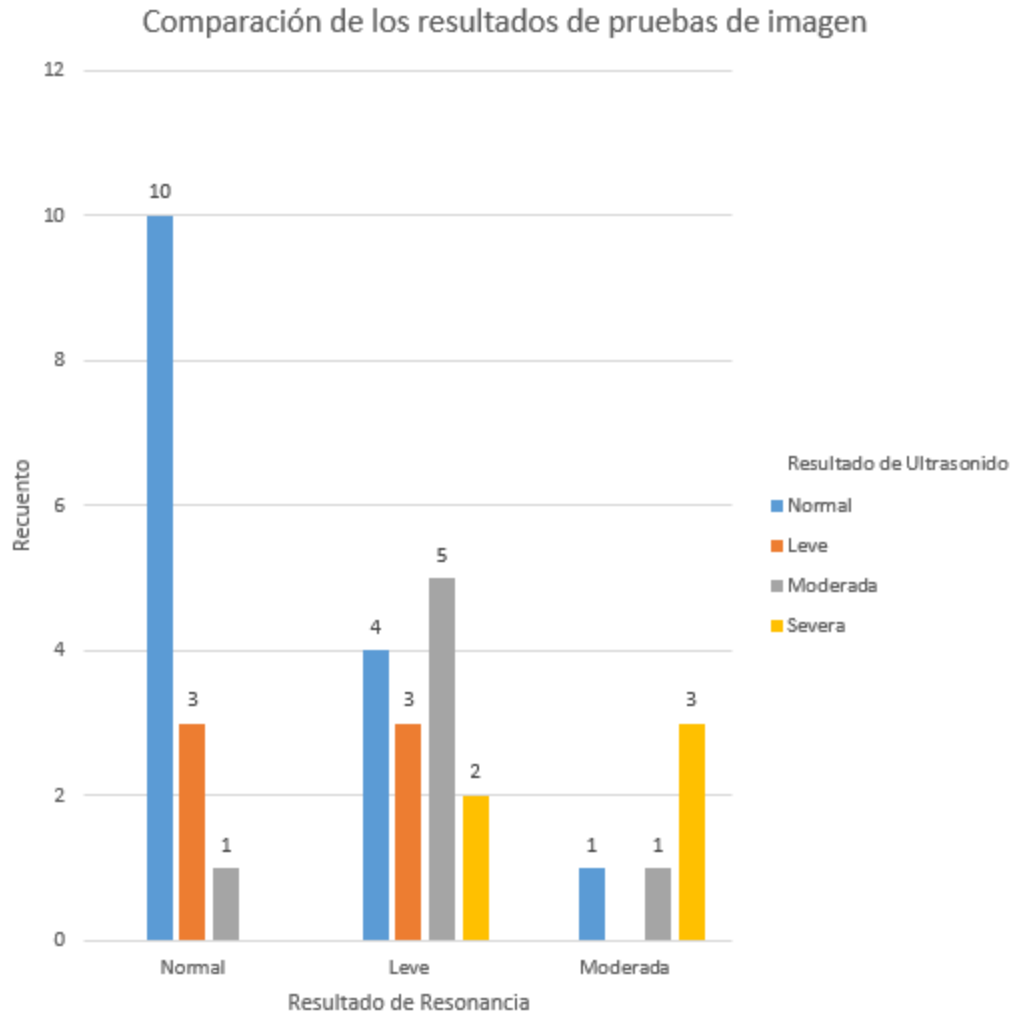
Tabla 2. Resultados de imagen.

Prueba	n= 33
% de grasa por RM	Media= 12.018 (+-10.242)
<b>RM por categoría</b>	
Normal	14 (42.4%)
Leve	14 (42.4%)
Moderada	5 (15.2%)
Severa	0
<b>Ultrasonido</b>	
Normal	15 (45.5%)
Leve	6 (18.2%)
Moderada	7 (21.2%)
Severa	5 (15.2%)

Se realizaron comparaciones entre los valores de resonancia magnética de acuerdo al sexo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2= 0.112$ ,  $p= 0.738$ ). El análisis de tablas cruzadas se representa en el gráfico 1.



No se encontraron diferencias significativas entre los valores categóricos ordinales de ambos métodos de imagen ( $\chi^2=16.204$ ,  $p=0.013$ ). En el gráfico 2 se representan los hallazgos.



Se realizaron categorías dicotómicas para cada método de imagen, de acuerdo al resultado negativo o positivo para cualquier grado de esteatosis, encontrando que el 57.6 % de las cuantificaciones por resonancia fueron positivas para algún grado de esteatosis hepática y el 54.5% de los estudios de ultrasonido fueron reportados con algún grado de esteatosis hepática de manera subjetiva. En el gráfico 3 se muestra el análisis de tablas cruzadas de estas variables.

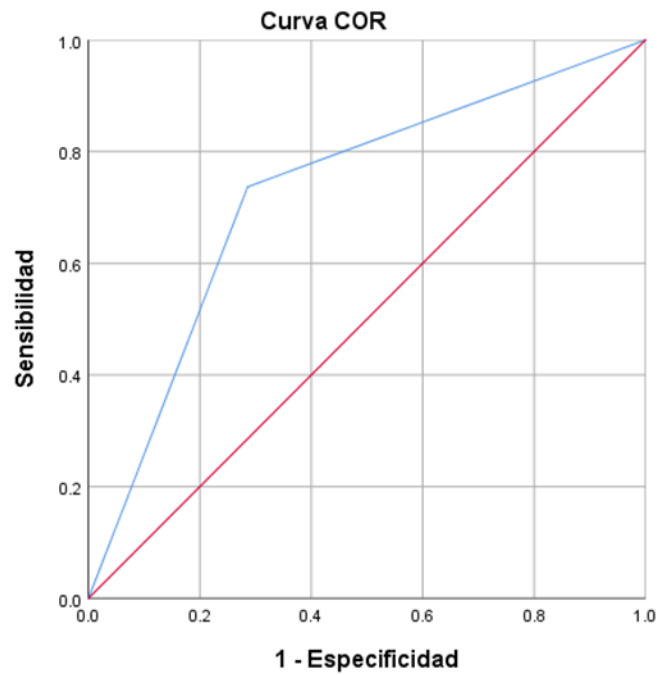
De esta manera, se realizó un análisis de concordancia de las categorías dicotómicas previamente mencionadas, mediante la prueba de Kappa, obteniendo un





valor de  $p$  de 0.01 y valor de kappa de 0.447, por lo que existe concordancia entre el resultado de ultrasonido y el resultado de resonancia magnética.

Se determinó la sensibilidad y especificidad del ultrasonido tomando como estándar el resultado de resonancia magnética, encontrando una sensibilidad de 73% y una especificidad del 28.6%, con un valor predictivo positivo de 73.6 % y un valor predictivo negativo de 71.4%. En el gráfico 4 se muestra el análisis ROC.



Se realizó también una comparación entre los estudios de laboratorio con sus variables dicotómicas respecto al valor normal o alterado para cada uno, sin encontrar ninguna diferencia significativa.



	RM -	RM +	X2	p
<b>Glucosa</b>			1.51	0.213
Normal	11 (33.3%)	11 (33.3%)		
Elevado	3 (9.1%)	8 (24.2%)		
<b>TGO</b>			1.3	0.247
Normal	8 (24.2%)	7 (21.2%)		
Elevado	6 (18.2%)	12 (36.4 %)		
<b>TGP</b>			2.79	0.095
Normal	10 (30.3%)	8 (44.4%)		
Elevado	4 (12.1%)	11 (33.3%)		
<b>FA</b>			0.992	0.319
Normal	8 (24.2%)	14 (42.4%)		
Elevado	6 (18.2 %)	5 (15.2 %)		
<b>GGT</b>			0.907	0.341
Normal	11 (33.3%)	12 (36.4%)		
Elevado	3 (9.1%)	7 (21.2%)		
<b>CT</b>			0.638	0.424
Normal	4 (12.1%)	8 (24.2 %)		
Elevado	10 (30.3 %)	11 (33.3%)		
<b>TAG</b>			0.138	0.710
Normal	9 (27.3 %)	11 (33.3%)		



<b>Elevado</b>	5 (15.2%)	<b>8 (24.2%)</b>		
<hr/>				
<b>HDL</b>			0.730	0.393
<b>Normal</b>	<b>8 (24.2%)</b>	8 (24.2%)		
<b>Disminuído</b>	6 (18.2 %)	<b>11 (33.3%)</b>		
<hr/>				
<b>LDL</b>			4.96	0.126
<b>Normal</b>	<b>1 (3.0 %)</b>	8 (24.2%)		
<b>Elevado</b>	13 (39.4%)	<b>11 (33.3 %)</b>		
<hr/>				
<b>VLDL</b>			2.157	0.142
<b>Normal</b>	<b>8 (24.2%)</b>	6 (18.2%)		
<b>Elevado</b>	6 (18.2%)	<b>13 (39.4%)</b>		
<hr/>				



## 10. DISCUSIONES Y RECOMENDACIONES.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una etiología prevalente de los trastornos hepáticos, con su incidencia en constante aumento a escala mundial.

En México la prevalencia varía en relación a la metodología del estudio, sin embargo todos los estudios coinciden en que va en aumento, siguiendo la tendencia del resto de América Latina.

Los diferentes factores de riesgo así como las rutas metabólicas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad han sido objeto de estudio en los últimos años, no solo por la creciente prevalencia a nivel mundial, sino por el riesgo de padecer cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular.

La esteatosis hepática sirve como el signo diagnóstico inicial de la enfermedad hepática no alcohólica, mostrando rasgos histológicos característicos. Si bien la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro actual para el diagnóstico de NAFLD, la cuantificación mediante resonancia magnética ha demostrado ser una prueba no invasiva y eficaz para cuantificar la esteatosis hepática de manera precisa.

Dentro de las medidas de prevención primaria y secundaria que algunas empresas implementan, los análisis de sangre así como el ultrasonido de abdomen continúan siendo parte de los chequeos anuales de los trabajadores.



Es necesario conocer si el ultrasonido de abdomen muestra concordancia con lo encontrado mediante resonancia magnética, es por esta razón que se realizó el presente protocolo de investigación.

El primer hallazgo a destacar es que, tanto por resonancia magnética como por ultrasonido, la mayoría de los sujetos fueron diagnosticados con algún grado de esteatosis, (57.6 y 54.5% respectivamente). Lo cual se encuentra por arriba de lo descrito en los diferentes reportes estudiados.

De esta manera la media del % de grasa por resonancia magnética se encontró por arriba de los valores normales con una media de 12%.

De los sujetos evaluados, casi la totalidad fueron hombres (90%) y el rango de edades fue de 40 a 66 años. No se encontró asociación significativa entre el sexo y la presencia de esteatosis hepática, esto puede ser a que era muy pequeña la proporción de mujeres, para determinarlo sería mejor realizar un análisis en poblaciones proporcionales.

La media de los diferentes valores de laboratorio analizados, se encontró por debajo del punto de corte de normalidad. Aunque no fue el objetivo principal del estudio, se realizaron comparaciones entre la alteración de cada uno de los laboratorios y el resultado positivo o negativo para esteatosis mediante cuantificación por resonancia magnética, sin encontrar ninguna asociación significativa.

Inicialmente se realizó un análisis comparativo entre las categorías ordinales (Normal, leve, moderada y severa) para cada modalidad de imagen, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Para poder realizar el análisis mediante la prueba de Kappa, se tomó únicamente como variables la presencia o no de esteatosis en cada método de imagen. Encontrando que si existe concordancia entre la cuantificación de grasa por resonancia magnética y el análisis subjetivo con ultrasonido de abdomen, por lo que se acepta la hipótesis alterna y se rechaza la hipótesis nula con una probabilidad de error del 1%.

Ahora bien, considerando que existe concordancia dicotómica entre ambas pruebas de imagen, pero no existe asociación significativa entre sus categorías ordinales, es necesario saber cual es el valor real del ultrasonido como método de tamizaje de esteatosis hepática.

Por lo tanto se determinó la sensibilidad y especificidad del ultrasonido tomando como estándar la cuantificación mediante resonancia magnética, siendo esta de 73 y 28.6 % respectivamente, es decir es una prueba altamente sensible pero poco específica, lo que concuerda con lo previamente descrito.

Estos resultados son de gran valor para nuestra comunidad, ya que, además de que no se había realizado un estudio similar en nuestra población, se ha logrado determinar que el ultrasonido de abdomen es un método adecuado como método de tamizaje, ya que tiene alta sensibilidad y concordancia con la resonancia magnética, sin embargo, para determinar específicamente el grado de severidad, confirmar el diagnóstico y continuar con el seguimiento del paciente así como su respuesta al tratamiento, la herramienta mas valiosa es la resonancia magnética.



Se propone realizar un estudio con una muestra más amplia y heterogénea, en donde se comparen los resultados de imagen con los factores de riesgo descritos y las condiciones sociodemográficas de los pacientes.



## 11. CONCLUSIONES

1. El ultrasonido de abdomen tiene concordancia con la cuantificación de grasa por resonancia magnética para el diagnóstico de esteatosis hepática.
2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios de laboratorio y de resonancia magnética.
3. El ultrasonido de abdomen tiene una sensibilidad de 73% y una especificidad del 28.6%, con un valor predictivo positivo de 73.6 % y un valor predictivo negativo de 71.4%.
4. La resonancia magnética con el software de Dixon Quant aporta una sensibilidad y especificidad mayor para realizar el diagnóstico de esteatosis hepática, como la literatura lo describe.





## 12. REFERENCIAS

1. Ampuero, J., País, R., Aller, R., Gallego-Durán, R., Crespo, J., García-Monzón, C., Boursier, J., Vilar, E., Petta, S., Zheng, M.-H., Escudero, D., Calleja, J. L., Aspichueta, P., Diago, M., Rosales, J. M., Caballería, J., Gómez-Camarero, J., Lo Iacono, O., Benlloch, S., ... del Pozo Maroto, E. (2020). Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System—A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(1), 216-225.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.051>
2. Bernal-Reyes, R., Castro-Narro, G., Malé-Velázquez, R., Carmona-Sánchez, R., González-Huezo, M. S., García-Juárez, I., Chávez-Tapia, N., Aguilar-Salinas, C., Aiza-Haddad, I., Ballesteros-Amozurrutia, M. A., Bosques-Padilla, F., Castillo-Barradas, M., Chávez-Barrera, J. A., Cisneros-Garza, L., Flores-Calderón, J., García-Compeán, D., Gutiérrez-Grobe, Y., Higuera De La Tijera, M. F., Kershenobich-Stalnikowitz, D., ... Velarde-Ruiz Velasco, J. A. (2019). Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*, 84(1), 69-99.  
<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>
3. Blond, E., Disse, E., Cuerq, C., Drai, J., Valette, P.-J., Laville, M., Thivolet, C., Simon, C., & Caussy, C. (2017). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people:



Do they lead to over-referral? *Diabetologia*, 60(7), 1218-1222.

<https://doi.org/10.1007/s00125-017-4264-9>

4. Caballeria, L., Augustin, S., Broquetas, T., Morillas, R. M., Vergara, M., Virolés, S., Hernández, M. R., Serra, I., Goday, A., Vila, L., Siso-Almirall, A., Solans, R., Fernández-Real, J. M., Carrión, J. A., Graupera, I., & Ginès, P. (2019). Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Medicina Clínica*, 153(4), 169-177.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>
5. Caballeria, L., & Torán, P. (2019). "Epidemia de esteatosis hepática: Un análisis desde la atención primaria". *Atención Primaria*, 51(9), 525-526.  
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.09.002>
6. Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine and Pathology, Stollery Children's Hospital, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, & Sergi, C. M. (Eds.). (2021). *Liver Cancer*. Exon Publications.  
<https://doi.org/10.36255/exonpublications.livercancer.2021>
7. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J.-F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J.-G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202-209.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>



8. García-Compeán, D., Villarreal-Pérez, J. Z., Cavazos, M. E. de la O., Lavalle-Gonzalez, F. J., Borjas-Almaguer, O. D., Del Cueto-Aguilera, A. N., González-González, J. A., Treviño-Garza, C., Huerta-Pérez, L., & Maldonado-Garza, H. J. (2020). Prevalence of liver fibrosis in an unselected general population with high prevalence of obesity and diabetes mellitus. Time for screening? *Annals of Hepatology*, 19(3), 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.01.003>
9. Han, A., Zhang, Y. N., Boehringer, A. S., Montes, V., Andre, M. P., Erdman, J. W., Looma, R., Valasek, M. A., Sirlin, C. B., & O'Brien, W. D. (2020). Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using Quantitative US. *Radiology*, 295(1), 106-113. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191152>
10. Jeon, S. K., Lee, J. M., Cho, S. J., Byun, Y.-H., Jee, J. H., & Kang, M. (2023). Development and validation of multivariable quantitative ultrasound for diagnosing hepatic steatosis. *Scientific Reports*, 13(1), 15235. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42463-w>
11. Lazarus, J. V., Ekstedt, M., Marchesini, G., Mullen, J., Novak, K., Pericàs, J. M., Roel, E., Romero-Gómez, M., Ratziu, V., Tacke, F., Cortez-Pinto, H., & Anstee, Q. M. (2020). A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *Journal of Hepatology*, 72(1), 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>
12. Makri, E., Goulas, A., & Polyzos, S. A. (2021). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.



Archives of Medical Research, 52(1), 25-37.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.11.010>

13. Mendez-Sanchez, N., Arrese, M., Gadano, A., Oliveira, C. P., Fassio, E., Arab, J. P., Chávez-Tapia, N. C., Dirchwolf, M., Torre, A., Ridruejo, E., Pinchemel-Cotrim, H., Castellanos Fernández, M. I., Uribe, M., Giral, M., Diaz-Ferrer, J., Restrepo, J. C., Padilla-Machaca, M., Dagher, L., Gatica, M., ... Silva, M. (2021). The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), 65-72. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X)
14. Minuk, G. Y. (s. f.). Estimated time from clinical presentation to the development of cirrhosis in non-cirrhotic adult patients with non-alcoholic fatty liver disease.
15. Monsell, S. E. (2023). Statistical Methods for Exploring Causal Relationships between Risk Factors and Liver Disease. *Radiology*, 309(1), e232551. <https://doi.org/10.1148/radiol.232551>
16. Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*, 12(6), 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
17. Ooi, G. J., Mgaith, S., Eslick, G. D., Burton, P. R., Kemp, W. W., Roberts, S. K., & Brown, W. A. (2018). Systematic review and meta-analysis: Non-invasive detection of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis in the obese. *Obesity Reviews*, 19(2), 281-294. <https://doi.org/10.1111/obr.12628>
18. Ramírez-Mejía, M. M., Díaz-Orozco, L. E., Barranco-Fragoso, B., & Méndez-Sánchez, N. (2021). A Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide



- and in Mexico and the Implications for Public Health. *Medical Science Monitor*, 27. <https://doi.org/10.12659/MSM.934134>
19. Raza, S. (2021). Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in Bioscience*, 26(2), 206-237. <https://doi.org/10.2741/4892>
20. Stål, P. (2015). Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease—Diagnostic challenge with prognostic significance. *World Journal of Gastroenterology*, 21(39), 11077. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11077>
21. Targher, G., Byrne, C. D., Lonardo, A., Zoppini, G., & Barbui, C. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 65(3), 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>
22. Tsai, E., & Lee, T.-P. (2018). Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clinics in Liver Disease*, 22(1), 73-92. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.004>
23. Yeh, M.-L., & Yu, M.-L. (2023). From nonalcoholic steatohepatitis, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, to steatotic liver disease: Updates of nomenclature and impact on clinical trials. *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(4), 969-972. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0359>
24. Yopp, A. C., & Choti, M. A. (2015). Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A Growing Epidemic? *Digestive Diseases*, 33(5), 642-647. <https://doi.org/10.1159/000438473>



25. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
26. Zarrinpar, A., Faltermeier, C. M., Agopian, V. G., Naini, B. V., Harlander-Locke, M. P., Kaldas, F. M., Farmer, D. G., & Busuttil, R. W. (2019). Metabolic factors affecting hepatocellular carcinoma in steatohepatitis. *Liver International*, 39(3), 531-539. <https://doi.org/10.1111/liv.14002>
27. Kukuk, GM. et al., Comparison between modified Dixon MRI techniques, MR spectroscopic relaxometry, and different histologic quantification methods in the assessment of hepatic steatosis. *European Radiology*, 2015 Apr 23.



## 13. ANEXOS.

Oficio No. HCINVESTIGACION/35/2024  
Chihuahua, Chih. 29 de marzo 2024

**DRA. MEGNY GONZALEZ RAMIREZ**  
JEFA DE ENSEÑANZA MEDICA HOSPITAL CENTRAL  
DEL ESTADO.  
**P R E S E N T E**

Por medio de la presente le informamos que la alumna **Ivonne Alejandra Ochoa Adame** ha entregado satisfactoriamente los resultados de su protocolo **Esteatosis hepática y su diagnóstico mediante secuencias de resonancia mDIXON Quant, y su correlación con el diagnóstico por ecografía y parámetros bioquímicos** el cual fue realizado en el Hospital Ángeles, para lo cual presento carta de autorización de dicha unidad. Ya que no compete a este comité determinar la autorización del mismo, así como liberarlo, determinamos que desde el punto de vista metodológico cumple con lo indispensable para sugerirle que sea liberada la tesis de la alumna.

Sin más por el momento y agradeciendo de antemano su valiosa colaboración, me despido quedando de usted para cualquier aclaración.

Atentamente

  
**Dr. Luis Bernardo Enriquez Sánchez**  
Jefe del Comité de Investigación  
Hospital Central Del Estado.



**ICHISAL**  
INSTITUTO CHIHUAHUENSE  
DE SALUD

"2023. Año del centenario de la Muerte del General Francisco Villa"  
"2023, Cien Años del Rotarismo en Chihuahua"  
Calle Rosales No. 3302, Col. Obrera Chihuahua, Chih. México C.P. 31000  
Teléfono (614) 429-3300  
[www.chihuahua.gob.mx/secretaria-de-salud](http://www.chihuahua.gob.mx/secretaria-de-salud)



Chihuahua, Chih. A 09 de Mayo del 2024.  
Oficio HC/EM296/2024  
Asunto: **LIBERACION DE TESIS**

**DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY**  
SECRETARIO DE POSGRADO E INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA  
**PRESENTE.-**

La que suscribe, Jefa de Enseñanza Médica del Hospital Central del Estado.

### HACE CONSTAR

Que la **DRA. IVONNE ALEJANDRA OCHOA ADAME**, residente de la especialidad de **IMAGENOLOGIA, DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA** de Cuarto Año, entregó en forma su tesis:

**“ESTEATOSIS HEPATICA Y SU DIAGNOSTICO MEDIANTE SECUENCIAS DE RESONANCIA mDIXON Quant, Y SU CORRELACION CON EL DIAGNOSTICO POR ECOGRAFIA Y PARAMETROS BIOQUIMICOS”**

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno en éste Hospital, y después de valorar su caso en el comité de investigación del Hospital se autoriza liberación de su tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente a petición del interesado para los fines que le convengan, en la ciudad de Chihuahua, Chih. a los 09 días del mes de MAYO del 2024.



**ATENTAMENTE**  
**DRA. MEGNY GONZALEZ RAMIREZ**  
JEFATURA DE ENSEÑANZA MÉDICA  
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA  
“Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera”  
Tel. 614. 429. 33. 00 Ext. 16526 y 16527



SECRETARÍA  
DE SALUD

**ICHISAL**  
INSTITUTO CHIHUAHUENSE  
DE SALUD

“2024, Año del Bicentenario de fundación del estado de Chihuahua

Calle Tercera No. 604, Col. Centro, Chihuahua, Chih  
Teléfono (614) 429-3300  
[www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud](http://www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud)