



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO ISSEMyM LIC. ARTURO
MONTIEL ROJAS.**

“EVALUACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE NAFLD-SCORE,
APRI Y FIB-4 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS EN
CENTRO MÉDICO ISSEMYM LC. ARTURO MONTIEL ROJAS”.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

GASTROENTEROLOGÍA.

PRESENTA:

ARACELI BRAVO CABRERA

DIRECTORA DE TESIS

ALMA LAURA OSORIO NÚÑEZ.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. SEPTIEMBRE 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria.

A mis papás, Araceli y Alberto, que me dieron las herramientas para salir adelante, por todos los sacrificios que ellos realizaron para lograr el desarrollo profesional de mis hermanos y mío. A mi mamá y mi abuela, Luz Eugenia, por sus oraciones.

A mis hermanos, Sebastián y Alberto, por apoyarme y creer en mis capacidades, por aconsejarme con amor y exigir que diera mi máximo esfuerzo en todo lo que realizaba.

Agradecimiento.

A Dios por permitirme vivir la oportunidad de realizarme como médico y aprender de cada experiencia, por cuidarme y guiar mis pasos.

A mis maestras Dra. Alma Osorio, Dra. Rosa María Miranda y Dra. María Sarai González por confiar en mí, corregirme y enseñarme con paciencia y firmeza.

A mis compañeros de gastroenterología con quienes he compartido los últimos años, Néstor, Freddy, Lupita, Xóchitl, Gonzalo, Daniel, Arturo, David, Giovanni, Eli, Luis, Miguel y Marce por apoyarnos entre todos y acompañarnos en los buenos y malos momentos.

Araceli Bravo Cabrera.

Índice.

Tema	Página.
1.- Resumen.	3
2.- Marco teórico	5
3.- Planteamiento del problema	16
4.- Justificación e hipótesis.	17
5.- Objetivos generales y específico.	17
6.- Materiales y métodos.	18
a.- Diseño de estudio	18
b.- Operacionalización de variables.	18
c.- Universo de trabajo y población de estudio.	20
d.- Instrumento de investigación.	21
e.- Desarrollo del proyecto.	21
f.- Límite de tiempo y espacio.	21
g.- Cronograma de actividades.	21
h.- Diseño estadístico.	21
7.- Implicaciones éticas.	22
8.- Organización	22
9.- Presupuesto y financiamiento.	22
10.- Resultados.	23
11.- Discusión de resultados.	28
12.- Limitaciones de estudio.	29
13.- Conclusiones	29
14.- Recomendaciones	29
15.- Referencia bibliográfica	30
16.- Bibliografía	31

Índice de tablas y figuras	Página.
1.- Figura 1. Diagrama de flujo población de estudio.	23
2.- Figura 2. Características demográficas.	24
3.- Figura 3. Alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático.	25
4.- Figura 4. Estudios de imagen.	25
5.- Tabla 1. Clasificación de riesgo de fibrosis.	26
6.- Figura 5. Obesidad y sobrepeso.	26
7.- Figura 6. Dislipidemia.	27

Resumen

Introducción: La enfermedad por hígado graso es el trastorno hepático más común en los países occidentales con prevalencia del 17-46%. Estudios recientes en adultos de EE.UU reportan hígado graso en >70% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de éstos entre el 12- 20% tienen fibrosis clínicamente significativa (\geq F2). La Asociación Americana de Diabetes en el 2019 recomendó la búsqueda de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus. La AASLD recomienda el uso de pruebas no invasivas como FIB-4 o NAFLD score para clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o avanzado de fibrosis y determinar seguimiento o necesidad de estudios complementarios como elastografía.

Objetivo primario: Evaluar la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante escalas no invasivas, clasificación por grupos de riesgo y comparación de las diversas escalas.

Material y métodos. Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo que incluyó pacientes mayores de 18 años, atendidos en la consulta externa de Centro Médico ISSEMYM con diagnóstico de DM2 en un periodo de enero del 2020 a abril 2023, que contaran con pruebas de funcionamiento hepático, así como estudios de laboratorio y expediente clínico completo. Se recabaron variables demográficas y somatométricas **mediante** hoja de cálculo Excel, se obtuvieron las escalas de fibrosis APRI, FIB-4 y NAFLD score, de acuerdo a los resultados se clasificaron los pacientes en 3 grupos, riesgo bajo, intermedio y alto.

Resultados: Se revisaron 597 pacientes de los cuales se excluyeron 297 por no contar con pruebas de funcionamiento hepático, 300 cumplieron criterios de inclusión, 174 (58%) fueron hombres y 126 (42%) mujeres, el promedio de edad fue de 59 años (18 a 94 años), 75 pacientes (25%) presentaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Se clasificaron en tres grupos de riesgo como se muestra en la tabla 1. 212 pacientes tenían HbA1c > 6.5 de los cuales 7 pacientes tenían fibrosis significativa (2.3%). De los 67 pacientes en riesgo alto por NAFLD score el 19% presentaron alteraciones de las PFH vs el 100% en el mismo grupo por APRI. Se identificaron 211 pacientes (70%) con sobrepeso u obesidad y 147 pacientes con dislipidemia, de los cuales, el 5.6% (N=17) tenían fibrosis significativa.

Discusión. La Asociación Europea para el estudio del hígado (EASL) y La Asociación Europea para el estudio de Diabetes (EASD) recomiendan el uso de marcadores no invasivos para identificar riesgo de fibrosis en pacientes con DM2. El 50% de los pacientes excluidos fue a causa de falta de PFH, similar a lo reportado en estudios internacionales con cifras que van del al 16% al 46%. En nuestro estudio solo el 25% de los pacientes presentaron alteración de las PFH, lo que sugiere que este estudio por sí solo no es suficiente como tamizaje

de fibrosis. NAFLD score es la única escala que incluye DM2, razón por la cual tiene mayor número de pacientes en riesgo intermedio y alto (n= 236). NAFLD score y FIB-4 tienen una AUROC 0.821 0.827 respectivamente por lo que requieren prueba confirmatoria. FIB-4 tiene gran valor predictivo negativo para descartar fibrosis avanzada, razón por la cual el mayor número de pacientes se encuentra en riesgo bajo e intermedio (n=277). Los grupos con riesgo intermedio y alto (78% de nuestros pacientes), requerirán complementación con elastografía y ser enviados con gastroenterología y/o hepatología.

Conclusión. El escrutinio de fibrosis hepática en los pacientes con DM2 en etapas en donde la intervención médica debido a que el 12% de los pacientes con F2 progresarán a cirrosis.

Marco teórico

Antecedentes históricos.

En 1980, Ludwig et al. acuñó el término "esteatohepatitis no alcohólica" después de informar una serie de casos de 20 pacientes con histología hepática caracterizada por acumulación de grasa y necroinflamación hepática en ausencia de consumo excesivo de alcohol. Por lo tanto, la terminología actual de "enfermedad del hígado graso no alcohólico" se deriva principalmente de excluir la heptopatología relacionada con el alcohol².

Introducción.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) es un término general que abarca múltiples trastornos hepáticos progresivos, que van desde la esteatosis hepática simple, hasta la esteatohepatitis no alcohólica que se caracteriza por inflamación de los hepatocitos^{1,2}. Alrededor del 35% de los casos de EHNA progresan a fibrosis hepática y potencialmente a enfermedad hepática terminal o carcinoma hepatocelular¹.

Muchos médicos tratan la EHGNA como uno de los componentes del síndrome metabólico, con especial énfasis en la coexistencia de esta patología con obesidad y alteración del metabolismo de la glucosa y/o lípidos. Este enfoque condujo a la introducción del concepto de enfermedad del hígado graso metabólicamente asociada (MAFLD)¹.

- **Definición NAFLD:** Cuando más del 5% de los hepatocitos están sobrecargados de lípidos según el examen de imagen o histopatológico¹.
- **Definición MAFLD:** La relación de la enfermedad del hígado graso con la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 o al menos dos factores relacionados con los síntomas de disfunción metabólica, incluida la circunferencia de cintura elevada, el aumento de la proteína C reactiva sérica y la prediabetes, aumento de la presión arterial, reducción del nivel de lipoproteínas de alta densidad y aumento del nivel de triglicéridos^{1,2}.
- **LEAN NAFLD:** Aunque NAFLD/MAFLD suele asociarse con obesidad, la evidencia acumulada indica que esta patología también está presente en sujetos con peso corporal normal.

NAFLD diagnosticada en personas con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 30 kg/m^{1,2}.

La NAFLD incluye dos afecciones patológicamente distintas con diferentes pronósticos: hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) ; este último cubre un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, incluida la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. El diagnóstico de NAFLD requiere la exclusión de causas secundarias y un consumo diario de alcohol ≥ 30 g para hombres y ≥ 20 g para mujeres^{3,4}.

La forma progresiva de NAFLD, es decir, NASH, particularmente cuando se asocia con fibrosis avanzada, debe identificarse en pacientes en riesgo debido a sus implicaciones pronósticas. La fibrosis es el factor pronóstico más importante en la NAFLD y se correlaciona con los resultados relacionados con el hígado y la mortalidad. La presencia de fibrosis avanzada identifica a los pacientes que necesitan una investigación hepatológica en profundidad^{3,4}.

Epidemiología.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es el trastorno hepático más común en los países occidentales y afecta entre el 17 y el 46% de los adultos, es paralelo a la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes, lo que también aumenta el riesgo de enfermedad más avanzada³. Se estima que la creciente epidemia de EHNA en las sociedades occidentales afecta alrededor del 20 al 30% de la población general y del 45 al 75% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2³.

Durante las últimas dos décadas, las altas tasas de prevalencia de NAFLD han ido paralelas a la epidemia de obesidad y diabetes tipo 2. De hecho, vemos NAFLD y diabetes tipo 2 en la intersección de factores de riesgo, epidemiología y fisiopatología similares. Actualmente, la NAFLD se considera la enfermedad hepática crónica más común en todo el mundo y una de las principales etiologías de enfermedades hepáticas entre los adultos que esperan un trasplante de hígado en los EE. UU. La coexistencia de NAFLD y diabetes tipo 2 aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar NASH y cirrosis en comparación con la presencia de NAFLD sin hiperglucemia persistente^{4,5}.

La mortalidad más alta en NAFLD no se atribuye a la enfermedad hepática terminal o al riesgo de carcinoma hepatocelular, sino a un peor perfil de riesgo de enfermedad cardiovascular

posiblemente impulsado por la comorbilidad de la diabetes tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular establecidos ⁵.

Según datos de la Asociación Estadounidense de Endocrinología Clínica, la prevalencia general de NAFLD es aproximadamente del 25%. Vale la pena mencionar que la prevalencia de NAFLD o NASH potencialmente progresiva asciende al 12-14% ^{5,6}. También encontraron que NAFLD aparece con más frecuencia en hombres que en mujeres. El origen étnico también afecta la frecuencia de NAFLD. Según el informe de Huang et al., la población hispana presenta una mayor prevalencia de NAFLD (37,0%). Entre los pacientes con MAFLD, se demostró que aproximadamente el 20 % tenía DM2 y más del 57 % tenían otros componentes del síndrome metabólico ^{5,6}.

Según Younossi et al., más del 55% de los pacientes adultos con DM2 tienen NAFLD, el 37,3% tienen NASH y el 17% tienen fibrosis avanzada. Un estudio observacional, descriptivo realizado por Martínez-Ortega et al. que empleó elastografía de transición para el diagnóstico de NAFLD encontró fibrosis avanzada en el 20% y esteatosis grave en más del 50% de los pacientes que padecían DM2. Cabe destacar que en la población evaluada predominaron las personas obesas (más del 80%). Vale la pena enfatizar que el análisis multivariado mostró que los niveles más bajos de bilirrubina total son un factor independiente del mayor grado de esteatosis (S3) y del IMC (con un rango de 30,82 a 42,57 kg/m²) para la fibrosis avanzada en individuos con DM2.

En los EE. UU., entre el 12% y el 20% de las personas con diabetes tipo 2 tienen fibrosis clínicamente significativa, similar al observado en todo el mundo. NASH es una de las principales causas de carcinoma hepatocelular y de trasplante de hígado en los EE. UU., y las listas de espera de trasplantes están sobrerrepresentadas por personas con diabetes tipo 2 ⁶.

La prevalencia de fibrosis hepática avanzada en adultos con obesidad y DM ha oscilado entre 6% y 20%. La tasa de prevalencia del 8,7% de \geq F3 en individuos con obesidad y DM en este estudio concuerda con los informes que utilizan elastografía por resonancia magnética (7%) o biopsia hepática (5%), pero es menor que con elastografía. Los paneles de diagnóstico pueden tener un rendimiento inferior en términos de sensibilidad para la fibrosis avanzada en pacientes con DM, con 40% de los individuos cayendo en una zona indeterminada (\geq 1,3 y $<$ 2,67) ⁶

Población de riesgo.

Las pautas actuales de la AASLD indican a las personas con obesidad y/o características de EM, así como a los pacientes con DM pred o DM2, y aquellos con esteatosis hepática detectada mediante cualquier estudio de magen y/o niveles de aminotransferasas plasmáticas persistentemente elevados (durante más de 6 meses). Se consideran sujetos de “alto riesgo” para el desarrollo de NAFLD y fibrosis avanzada y deben someterse a pruebas de detección pertinentes. También se recomienda el diagnóstico de rutina de personas delgadas con NAFLD por afecciones comórbidas, como DM2, dislipidemia e hipertensión ^{1,7}.

Genética.

Los pacientes con DM2 son resistentes a la insulina, a menudo obesos, dislipidémicos, muestran un aumento de las enzimas hepáticas y tienden a acumular grasa hepática independientemente del IMC. Una dieta alta en calorías, un exceso de grasas saturadas, carbohidratos refinados, un alto consumo de fructosa y una dieta occidental se han asociado con el aumento de peso y la obesidad, y más recientemente con la NAFLD. El consumo elevado de fructosa puede aumentar el riesgo de EHNA y fibrosis avanzada, aunque la asociación puede verse confundida por el consumo excesivo de calorías o por estilos de vida poco saludables y comportamiento sedentario. Se han identificado varios modificadores genéticos de NAFLD pero una minoría ha sido validada sólidamente. La asociación genética mejor caracterizada es con *PNPLA3*, identificada inicialmente a partir de estudios de asociación de todo el genoma y confirmada en múltiples cohortes y etnias como un modificador de la gravedad de NAFLD en todo el espectro histológico. Recientemente, se ha informado que el gen *TM6SF2* es otro modificador de la enfermedad y puede tener utilidad clínica para ayudar a la estratificación del riesgo de morbilidad relacionada con el hígado versus la cardiovascular ¹.

Patogenia de la NAFLD en relación con DM2

La patogénesis de NAFLD no se ha aclarado por completo. La resistencia a la insulina con inflamación subclínica asociada es una de las muchas que se reconocieron en el curso de NAFLD. En este estado proinflamatorio, un aumento de la afluencia de ácidos grasos libres al hígado provoca una infiltración grasa en los hepatocitos, lo que induce daño hepático a través de la peroxidación lipídica y la disfunción mitocondrial. Otra fuente importante de ácidos grasos y triglicéridos intrahepáticos en pacientes con NAFLD es la lipogénesis de novo incluso en ayunas, en comparación con pacientes

obesos sin NAFLD. Además, la obesidad per se a través de la inflamación del tejido adiposo y el aumento de la importación de ácidos grasos libres al hígado también se ha considerado una causa importante de lesión hepatocelular. Más allá de la obesidad, la glucotoxicidad crónica agravada por la hiperglucemia persistente es un fenómeno clave observado en el curso de la diabetes tipo 2. La glucotoxicidad puede promover la progresión de NASH a través de resistencia a la insulina inducida por glucosa, aumento de lipólisis de novo y disfunción hepatocelular. Muchos otros factores están involucrados en la patogénesis de NAFLD, que comprenden mecanismos en el intestino, el tejido adiposo y el hígado. Los avances recientes en estudios multiómicos con perfiles de microbiota intestinal mostraron que el aumento de la endotoxemia metabólica debido a la alta permeabilidad intestinal está estrechamente relacionado con el desarrollo y la progresión de NAFLD^{1,4,5}.

Diagnóstico.

En 2016, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad señalaron una gran necesidad de realizar pruebas de detección de NAFLD en pacientes diagnosticados con DM2 y viceversa. El Colegio Americano de Gastroenterología considera que el límite superior de los niveles normales de ALT es de 29 a 33 unidades/l para los hombres y de 19 a 25 unidades/l para las mujeres, ya que los niveles más altos se asocian con una mayor mortalidad relacionada con el hígado, incluso en ausencia de factores de riesgo identificables^{1, 4,8}.

Los niveles plasmáticos de aminotransferasa hepática pueden ser poco confiables y normales en muchos casos de NAFLD y no deben usarse solos para el diagnóstico de NAFLD. En un estudio en personas con diabetes tipo 2, hasta el 50% tenía NAFLD a pesar de los niveles llamados "normales" de ALT (definidos como <40 U/L en este estudio). Estudios más recientes han confirmado que la gran mayoría de las personas con NAFLD en atención primaria o clínicas de endocrinología, incluso aquellas con fibrosis clínicamente significativa ($\geq F2$), tienen un nivel de aminotransferasas plasmáticas de <40 U/L^{1,4,9}.

Antes de iniciar el procedimiento de diagnóstico de NAFLD, se deben excluir las siguientes causas secundarias de esteatosis y fibrosis hepática: consumo elevado de alcohol (más de 30 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres), uso de ciertos medicamentos (incluidos VIH- terapia antirretroviral, amiodarona, tamoxifeno, glucocorticoides, tetraciclinas y ácido valproico), enfermedades genéticas

(abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hipercolesterolemia mixta familiar, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian y lipodistrofia), exposición a factores ambientales (pesticidas, plomo, arsénico y mercurio), trastornos alimentarios y gastrológicos (pérdida de peso quirúrgica grave, inanición, enfermedad celíaca, síndrome del intestino corto y nutrición parenteral total) y otras causas (infecciones crónicas por VHC, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo y consumo de anfetaminas) ^{7,8}.

En la práctica clínica, el ultrasonido es la técnica de imagen de primera línea recomendada para diagnosticar NAFLD; sin embargo, su sensibilidad se reduce cuando el contenido de grasa hepática es <20-33%. Se han desarrollado otras herramientas no invasivas para diagnosticar NAFLD. Estos incluyen espectroscopia de resonancia magnética y elastografía por resonancia magnética. Sin embargo, estas herramientas son costosas, requieren mucho tiempo y no se consideran rentables para la detección de NAFLD a gran escala ^{2,5,7}

Evaluación no invasiva.

Los estándares de atención de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomiendan evaluar a los pacientes con diabetes tipo 2 o prediabetes, que tienen alanina aminotransferasa mediante ultrasonido para detectar EHNA y fibrosis hepática. Las directrices de la ADA sugieren el uso de elastografía transitoria controlada por vibración y biomarcadores no invasivos para la estratificación del riesgo ^{10, 11,13}.

La biopsia hepática sigue siendo la técnica de referencia para diagnosticar EHNA y fibrosis hepática; sin embargo, es invasivo, conlleva cierto riesgo intrínseco de morbilidad y mortalidad, puede fallar en la estadificación de la enfermedad, está sujeto a errores de muestreo y tiene variabilidad en la lectura¹¹.

Los marcadores no invasivos deben tener como objetivo identificar el riesgo de NAFLD entre personas con mayor riesgo metabólico en entornos de atención primaria y en entornos de atención secundaria y terciaria, identificar aquellos con peor pronóstico ^{11, 13}.

La puntuación de fibrosis NAFLD (NFS), la relación alanina aspartato transferasa (AST) a plaquetas (APRI) y la calculadora de fibrosis 4 (FIB-4) se han validado externamente en poblaciones de NAFLD étnicamente diferentes, con resultados consistentes, predicen la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad relacionada con el hígado. La NFS predice la incidencia de diabetes y los cambios en la NFS se asocian con la mortalidad. Las pruebas funcionan mejor para distinguir fibrosis avanzada ($\geq F3$) versus no avanzada, pero no significativa ($\geq F2$) o cualquier fibrosis ($\geq F1$) versus ninguna fibrosis. Es importante destacar que los valores predictivos negativos (VPN) para excluir la fibrosis avanzada son más altos que los valores predictivos positivos (VPP) correspondientes; por lo tanto, las pruebas no invasivas pueden usarse con confianza para la estratificación del riesgo de primera línea para excluir enfermedades graves^{13, 14}.

El índice de fibrosis-4 (FIB-4) es la prueba inicial no invasiva preferida para evaluar el riesgo de fibrosis hepática. Como método de evaluación de la fibrosis hepática, FIB-4 es simple, preciso y económico. Incluye los siguientes componentes: edad, recuento de plaquetas, AST y ALT. Por lo tanto, no tiene en cuenta la presencia de exceso de peso corporal ni trastornos del metabolismo de los carbohidratos. A pesar de eso, se cree que FIB-4 es un método eficaz para detectar el riesgo de fibrosis avanzada, incluso en sujetos que padecen DM2. El FIB-4 estima el riesgo de cirrosis hepática y se calcula a partir del cálculo de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetas. FIB-4 tiene un área bajo la curva característica operativa del receptor de sólo 0,78–0,80; por lo tanto, a menudo se necesita una prueba de confirmación. Tiene una especificidad razonable y un valor predictivo negativo para descartar fibrosis avanzada, pero carece de una sensibilidad adecuada y un valor predictivo positivo para establecer la presencia de fibrosis avanzada en muchos casos, razón por la cual las personas con diabetes a menudo caen en el grupo de "riesgo indeterminado" de padecer fibrosis avanzada^{11,13,24}.

Las formulas que se utilizan para calcular el riesgo relativo de tener fibrosis para cada panel son las siguientes.

- **FIB-4** : $\text{Edad (años)} \times \text{AST (U / L)} / \text{Plaquetas (} \times 10^9 / \text{L)} \times \text{ALTA } \sqrt{\text{ (U / L)}}$
- **NAFLD SCORE**: $-1,675 + 0,037 \times \text{Edad (años)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times (\text{Glucosa en ayunas alterada o DM}) + 0,99 \times (\text{AST/ALT}) - 0,013 \times \text{Plaquetas (} \times 10^9 / \text{L)} - 0,66 \times \text{Albúmina}$

(g/dL), en el que la glucosa alterada en ayunas o DM tenía un valor de 1 si los participantes tenían glucosa alterada en ayunas y 0 si no la tenían.

- **APRI:** [(AST/LSN AST) ×100]/Plaquetas UETAS(109/L)

Los puntos de corte tradicionalmente aceptados para definir el riesgo relativo de tener fibrosis clínicamente significativa para cada panel fueron los siguientes.

FIB- 4

- **F0 – F1: < 1.3.**
- **F2-F3: 1.45- 2.6**
- **F4: > 2.6**

APRI

- **F0 – F1: < 0.5**
- **F2 – F3: 0.5-1.5.**
- **F4: > 1.5: 3.**

NFS

- **F0 – F1: - 1.45**
- **F2 – F3: - 1.45 – 0.675**
- **F4: > 1.5: > 0.675**

Se consideró que los participantes con FIB-4 < 1,3 tenían el riesgo más bajo de fibrosis hepática avanzada, seguidos de aquellos con FIB-4 ≥ 1,3 y <1,67. Los participantes con FIB-4 ≥ 1,67 a < 2,67 se clasificaron como de riesgo moderado, mientras que aquellos con FIB-4 ≥ 2,67 se clasificaron como de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada (F3 o superior; ≥F3) según la literatura . Por ejemplo, el área bajo la curva característica operativa del receptor para el FIB-4 es de 0,78 a 0,80 pero menor para NFS (0,72-0,75), en particular en personas con diabetes tipo 2. Para NFS, también utilizamos puntos de corte aceptados para el riesgo de fibrosis hepática. Un valor de NFS de <-1,455 se consideró de bajo riesgo, de -1,455 a 0,676 de riesgo intermedio y >0,676 de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada (≥F3). Se ha informado que las áreas bajo la curva característica operativa del receptor para el diagnóstico de fibrosis avanzada son de 0,78 a 0,80 para FIB-4 y de 0,72 a 0,75 para NFS ^{1,15,16}

Ultrasonido hepático

Tiene una sensibilidad limitada y no detecta de manera confiable la esteatosis cuando <20% o en individuos con un índice de masa corporal alto (>40 kg/m²). A pesar de la dependencia del observador, el ultrasonido diagnostica de manera sólida la esteatosis moderada y grave y proporciona información hepatobiliar adicional, por lo que debe realizarse como prueba diagnóstica de primera línea. La precisión de la ecografía hepática para la detección de esteatosis moderada y grave fue >80% en un metanálisis en comparación con la histología hepática^{1, 7, 9}.

Elastografía:

Es una tecnología de imágenes ampliamente utilizada en clínicas hepáticas como una herramienta sencilla para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con NAFLD y otras enfermedades hepáticas crónicas. VCTE tiene la ventaja de evaluar una porción del hígado que es 100 veces mayor que la evaluada mediante biopsia con aguja y en un tiempo mucho más corto, produce una medición de la rigidez hepática (LSM) cuantificable y reproducible expresada en kilopascales, que produce una medición de la rigidez hepática (LSM) cuantificable y reproducible expresada en kilopascales. La elastografía transitoria (LSM) es la técnica de imagen mejor validada para la estratificación del riesgo de fibrosis y predice la cirrosis futura y la mortalidad por todas las causas en NAFLD. Un valor LSM de <8,0 kPa tiene un buen valor predictivo negativo para excluir fibrosis avanzada (≥F3–F4) e indica un riesgo bajo de fibrosis clínicamente significativa. Estos individuos con diabetes pueden ser seguidos en clínicas no especializadas con pruebas de vigilancia repetidas cada ≥2 años. Si el LSM es > 12 kPa, el riesgo de fibrosis avanzada es alto y las personas con diabetes deben ser remitidas al hepatólogo^{1, 7, 9}.

Biopsia hepática

Es el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico. El diagnóstico requiere la presencia conjunta de esteatosis, abombamiento e inflamación lobulillar^{1,7}.

Se pueden observar otras características histológicas en NASH, pero no son necesarias para el diagnóstico:

- Inflamación portal
- Infiltrados polimorfonucleares.
- Cuerpos de Mallory-Denk.

- Cuerpos apoptóticos.
- Núcleos vacuolados claros.
- Esteatosis microvacuolar y megamitocondrias.

Los estadios de fibrosis se clasifican histológicamente de la siguiente manera:

- **F0: Sin fibrosis.**
- **F1: Leve.**
- **F2: Moderado (significativo).**
- **F3: Grave (avanzado).**
- **F4: Cirrosis.**

Tratamiento

Estilo de vida

La intervención en el estilo de vida con dieta, ejercicio y modificación del comportamiento es el paso inicial en el control de la diabetes tipo 2. Esto también se aplica a los pacientes con NAFLD. La esteatosis se puede reducir en tan sólo un 3-5% de pérdida de peso. Por otro lado, normalmente se necesita una pérdida de peso del 7 al 9% para reducir la inflamación, mientras que se requiere del 10% para iniciar la regresión de la fibrosis.

Tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia reducen eficazmente la grasa del hígado. La elección del entrenamiento debe adaptarse en función de las preferencias de los pacientes para que se mantenga a largo plazo ^{1, 15, 16}

Tratamiento farmacológico.

La farmacoterapia debe reservarse para pacientes con NASH, particularmente para aquellos con fibrosis significativa (estadio F2 y superior). Los pacientes con enfermedad menos grave, pero con alto riesgo de progresión de la enfermedad también podrían ser candidatos para prevenir la progresión de la enfermedad. Si bien no se pueden hacer recomendaciones firmes, la pioglitazona (la mayoría de los datos de eficacia, pero fuera de la etiqueta fuera de la DM2) o la vitamina E (mejor seguridad y tolerabilidad a corto plazo) o su combinación podrían usarse para NASH. Las estatinas pueden usarse con confianza para reducir el colesterol LDL y prevenir el riesgo cardiovascular, sin beneficios ni daños en la enfermedad hepática. De manera similar, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 reducen los lípidos tanto plasmáticos como hepáticos, pero no hay datos que respalden su uso

específicamente para EHNA. Se desconoce la duración óptima del tratamiento; en pacientes con ALT elevada al inicio del estudio, se debe suspender el tratamiento si no hay reducción de las aminotransferasas después de 6 meses de tratamiento; en pacientes con ALT normal al inicio del estudio no se pueden hacer recomendaciones ^{1,15,16}

Seguimiento.

En personas con un FIB-4 indeterminado o alto, se requiere una estratificación de riesgo adicional con una medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria. Después del diagnóstico, estas pruebas deben repetirse en intervalos de 6 meses a 2 años, dependiendo de la gravedad de la fibrosis y la respuesta del paciente al procedimiento terapéutico. Recientemente, se ha prestado considerable atención al índice de glucosa y triglicéridos (TyG) como marcador del riesgo de NAFLD. Se ha demostrado que el índice TyG está significativamente relacionado con NAFLD y ha demostrado una mejor sensibilidad para la identificación del riesgo de NAFLD en comparación con otros parámetros lipídicos y glucémicos. Después de la estratificación del riesgo inicial (es decir, FIB-4, LSM y/o biomarcadores patentados), las personas con diabetes con riesgo indeterminado o alto de fibrosis deben ser remitidas, según el entorno de práctica, a un gastroenterólogo o hepatólogo para un estudio más detallado dentro del marco de un equipo multidisciplinario ^{3,4}

Pronóstico.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) resultante son muy prevalentes en los Estados Unidos, donde son una causa creciente de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) y cada vez más un indicador de trasplante de hígado. Las muertes hepáticas aumentarán un 178 % hasta aproximadamente 78 300 muertes en 2030. La incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular asociado a enfermedad por hígado graso no alcohólico es 10 veces mayor en DM2 y obesidad desde 7,6% a los 5 años en personas con fibrosis avanzada o cirrosis. Durante los próximos 20 años, la EHNA en pacientes con DM será responsable de aproximadamente 812 000 muertes relacionadas con el hígado y aproximadamente 1,37 millones de muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares, con un costo estimado de 55 800 millones de dólares ^{3,4,9}.

Planteamiento del problema

La enfermedad por hígado graso es el trastorno hepático más común en los países occidentales con prevalencia del 17-46%. Estudios recientes en adultos de EE.UU reportan hígado graso en >70% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de éstos entre el 12- 20% tienen fibrosis clínicamente significativa (\geq F2). La Asociación Americana de Diabetes en el 2019 recomendó la búsqueda de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus. La AASLD recomienda el uso de pruebas no invasivas como FIB-4 o NAFLD score para clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o avanzado de fibrosis y determinar seguimiento o necesidad de estudios complementarios como elastografía. Por lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación.

1.- ¿Cuál es la prevalencia de fibrosis avanzada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

Justificación.

La enfermedad hepática crónica y sus complicaciones son la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Las personas con fibrosis clínicamente significativa, especialmente aquellas con diabetes tipo 2, tienen un mayor riesgo de cirrosis con descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado y mortalidad por todas las causas. Los médicos subestiman su prevalencia y no implementan consistentemente estrategias de detección apropiadas, por lo que pasan por alto el diagnóstico de NAFLD en grupos de alto riesgo. El objetivo del cribado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no es identificar la esteatosis, sino utilizarla para identificar a aquellos que se encuentran en el camino de una futura cirrosis. Este patrón de infradiagnóstico se ve agravado por la escasa derivación a especialistas y la prescripción inadecuada de medicamentos con eficacia probada en EHNA. En la actualidad, no existen medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de NASH. Por tanto, el tratamiento de las personas con diabetes tipo 2 y EHNA se centra en el doble propósito de tratar la hiperglucemia y la obesidad, especialmente si hay fibrosis clínicamente significativa.

Hipótesis.

- La prevalencia de la fibrosis hepática será semejante a la reportada en las publicaciones de otros estudios multicéntricos (17 a 20%).

Objetivos.

- **Objetivo primario:** Evaluar la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante escalas no invasivas y clasificación por grupos de riesgo.
- **Objetivo secundario.**
 - Comparación entre las diversas escalas no invasivas para la evaluación de fibrosis hepática.
 - Determinar la relación entre los componentes del síndrome metabólico y la fibrosis hepática significativa.
 - Determinar el número de pacientes que requieren estudios complementarios y seguimiento por gastroenterología/hepatología.

Material y Métodos.

1. Diseño de estudio.

- a. **Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo, observacional.
- b. **Operacionalización de variables.**

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Categoría	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto.	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación de laboratorio.	Continua cuantitativa.	Expresado en años.
Género	Conjunto de características biológicas, física, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Categórica.	Hombre: 1 Mujer: 2
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la altura. Se calcula dividiendo el peso por la altura al cuadrado. De acuerdo con la OMS: Normal: 18.5-24.9 kg/m ² Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² Obesidad: > 30 kg/m ²	De acuerdo con último registro de peso y altura en última visita médica. Se calculará mediante la fórmula: Peso (kg)/altura ² (m)	Cuantitativa.	Normal: 0 Sobrepeso: 1 Obesidad G1 : 2 Obesidad G2: 3 Obesidad G3: 4
ALT	Enzima citoplasmática más específica de daño hepático debido a que se localiza en el citosol del hepatocito.	Expresado como número entero. Rango normal: < 30 U/L	Cuantitativa	Normal: 1 Alterada: 2
AST	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que puede ser utilizada para identificar el daño hepático y cardiaco (No tan específica para tejido hepático).	Expresado como número entero. Rango normal: 8 a 33 U/L.	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2.
Plaquetas	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito.	Expresado como número entero.	Cuantitativa.	Normal: 1 Alterado: 2.

		Rango normal: 150 a 400 células x 10 ⁹ /L.		
Triglicéridos.	Son una clase de lípidos que se forman por una molécula de glicerina. Su síntesis se realiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y el tejido adiposo.	Expresado como número entero. Rango normal: < 150 mg/dl.	Cuantitativa.	Normal: 1 Alterado: 2.
Colesterol.	Alcohol esteroide, presente en grasas animales, aceites, bilis, sangre. Es precursor de los ácidos biliares y constituye la materia prima para la síntesis de las hormonas esteroideas.	Expresado como número entero. Rango normal: < 200 mg/dl	Cuantitativa.	Normal: 1 Alterado: 2.
Glucosa.	Es un monosacárido con fórmula molecular C ₆ H ₁₂ O ₆ . Es el principal monosacárido en la naturaleza que proporciona energía a las células	Expresado como número entero. Rango Normal: < 99 mg/dl.	Cuantitativa.	Normal: 1 Alterado: 2.
Hemoglobina glucosilada.	La condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valinaterminal) de la cadena beta de la hemoglobina A, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa.	Expresado como número entero. Rango Normal: 6.5 – 7%.	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2.
Índice de Fibrosis-4	Un índice para estimar el riesgo de fibrosis hepática calculado a partir del cómputo de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetas	Se calculará con la fórmula: (Edad* x AST) (Plaquetas x $\sqrt[3]{ALT}$)	Cuantitativa.	< 1.3: 0 1.45- 2.6: 1. > 2.6: 2.
APRI	índice para estimar el riesgo de fibrosis hepática a partir de relación AST/plaquetas	Se calculará con la fórmula: Nivel de AST (UI/L)/AST (límite superior del rango normal de AST x 100 dividido por el recuento de plaquetas	Cuantitativa	< 0.5: 0. 0.5-1.5: 2. > 1.5: 3.
NAFLD-SCORE	Un índice para estimar el riesgo de fibrosis hepática	Se calculará con la fórmula: -1,675 + 0,037 x edad (años) + 0,094 x IMC (kg/m ²) + 1,13	Cuantitativa	< -1.45: 0. -1.45-0.675: 1. > 0.675: 2.

		<p> \times (glucemia alterada en ayunas o DM) + $0,99 \times$ (AST/ALT) – $0,013 \times$ plaquetas (\times 10^9 /L) = $0,66 \times$ albúmina (g/dL) (donde la alteración de la glucosa en ayunas/DM tenía un valor de 1 si los participantes tenían alteración de la glucosa en ayunas y 0 si no la tenían) </p>		
--	--	---	--	--

Universo de trabajo y muestra o población de estudio.

c. Universo de trabajo:

El estudio se lleva a cabo en el Centro Médico ISSEMYM, en la ciudad de Metepec, Estado de México. La población incluyó pacientes de la consulta externa de Centro Médico ISSEMYM con diagnóstico de Diabetes Mellitus en un periodo de enero del 2020 a abril 2023 y que cumplieran con los criterios de inclusión.

d. Tamaño de la muestra.

Debido al carácter retrospectivo del estudio no se requirió calcular el tamaño de la muestra, sin embargo, se aseguró que todos los pacientes fueran registrados de manera consecutiva.

e. Criterios de inclusión.

- i. Pacientes mayores de 18 años, atendidos en la consulta externa de Centro Médico ISSEMYM con diagnóstico de Diabetes Mellitus en un periodo de enero del 2020 a abril 2023, que contaran con pruebas de funcionamiento hepático, así como estudios de laboratorio y expediente clínico completo.

f. Criterios de exclusión.

- i. Pacientes que no contarán con datos completos para la obtención de la información necesaria para el estudio.

g. Criterios de eliminación.

- i. Pacientes con antecedente de enfermedad hepática

Instrumento de investigación.

Se realizó una base de datos en el programa Excel con información obtenida directamente del expediente clínico electrónico, así como del sistema de reporte electrónico de laboratorios. Se incluyeron los siguientes datos: Edad, género, IMC, pruebas de funcionamiento hepático, plaquetas, triglicéridos, colesterol, glucosa, hemoglobina glucosilada y estudios de imagen.

Desarrollo de proyecto.

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo que incluyó pacientes mayores de 18 años, atendidos en la consulta externa de Centro Médico ISSEMYM con diagnóstico de DM2 en un periodo de enero del 2020 a abril 2023, que contaran con pruebas de funcionamiento hepático, así como estudios de laboratorio y expediente clínico completo. Se recabaron variables demográficas y somatométricas mediante hoja de cálculo Excel, se obtuvieron las escalas de fibrosis APRI, FIB-4 y NAFLD score, de acuerdo a los resultados se clasificaron los pacientes en 3 grupos, riesgo bajo, intermedio y alto.

Límite de tiempo y espacio.

El estudio se realizó en el Centro Médico ISSEMYM Toluca, ubicado en Avenida Baja Velocidad Km 57.5 Carretera México – Toluca Núm. 1519, San Jerónimo Chicahualco CP 52140 Metepec, Estado de México.

Cronograma de actividades

Actividad	Mes					Responsable
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
Elaboración de protocolo.	X					Tesista/Director.
Sometimiento.		X				Tesista.
Evaluación/ Aprobación.			X			Comité.
Recolección de datos.			X			Tesista.
Análisis.				X		Tesista/Asesor.
Elaboración de informe					X	Tesista/Director/Asesor

Diseño estadístico.

Las variables categóricas se expresarán en número y porcentaje. Las variables continuas se expresarán con medidas de tendencia central y de dispersión acorde con el resultado de la prueba de normalidad. Las variables de desenlace fueron determinar la prevalencia, patrón e implicación clínica. Se revisaron los datos generales de los pacientes y se ordenaron en el programa Excel.

Implicaciones éticas.

El presente protocolo de investigación se realizó con respeto a las normas institucionales, nacionales e internacionales, que rigen la investigación en seres humanos en México incluyendo la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki publicada desde el año 1969. Se consideró un estudio sin riesgo para el paciente, ya que solo se toman datos de los expedientes clínicos. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.

Organización.

En el presente protocolo están involucrados:

- Dra. Araceli Bravo Cabrera, tesista, que, en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargará de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe.
- Dra. Alma Laura Osorio Núñez, quien fungirá como director de tesis, y se encargará de la elaboración protocolo y elaboración de informe.

Presupuesto y financiamiento.

El presente protocolo no cuenta con presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requiere ningún tipo de inversión ni implica gastos extras para la institución.

Resultados.

Se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante escalas no invasivas en nuestro hospital.

Se recopilaron los expedientes clínicos de 597 pacientes en un periodo comprendido de enero del 2020 a abril 2023 de los cuales se excluyeron 290 por no contar con pruebas de funcionamiento hepático y expediente completo, y se eliminaron 7 por tener antecedente de enfermedad hepática crónica, 300 cumplieron criterios de inclusión (Figura 1). Dentro de las características demográficas de los pacientes la edad promedio fue de 59 años (18 a 94 años), 174 (58%) fueron hombres y 126 (42%) mujeres (Figura 2), el promedio de edad fue de 59 años (18 a 94 años).

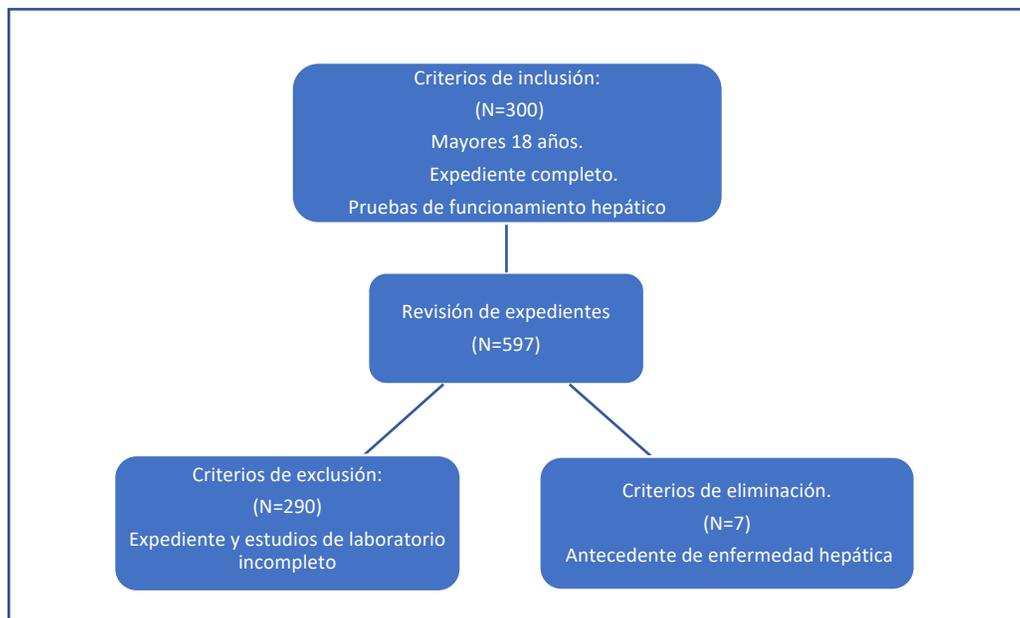


Figura 1. Diagrama de flujo población de estudio.

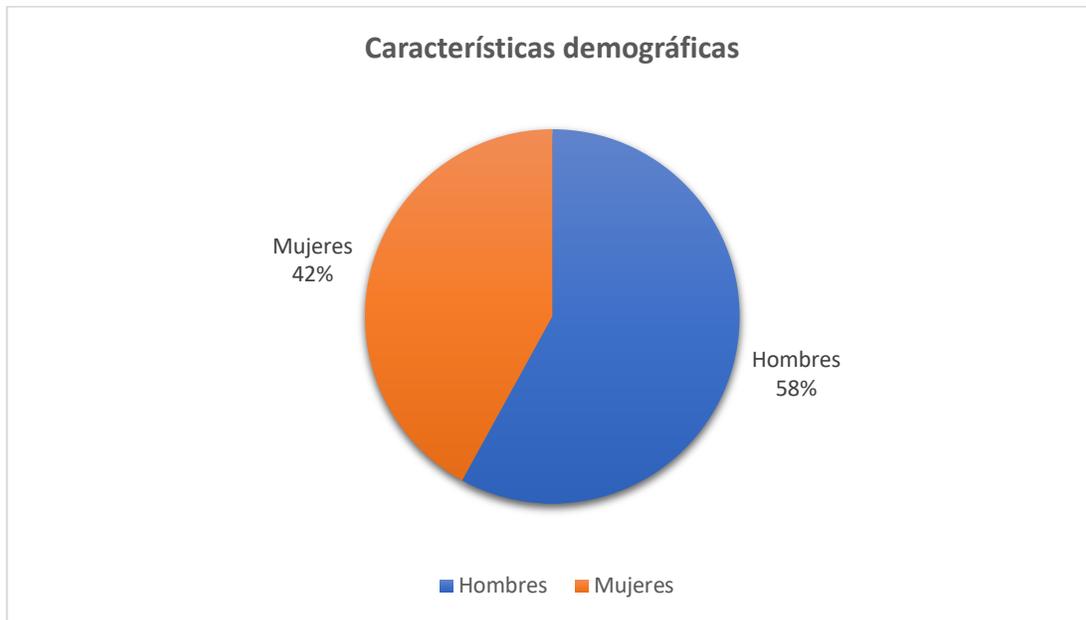


Figura 2. Características demográficas.

De la población estudiada 75 pacientes (25%) presentaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, mientras que 225 pacientes (75%) se registraron con PFH normales como se muestra en la Figura 3. Del total de la población estudiada 116 contaban con estudio de imagen 84 pacientes (73%) con tomografía y 32 pacientes (27%) con ultrasonido y se reportó esteatosis hepática por imagen en 48 pacientes (41%) como se muestra en la figura 4. Elegimos los puntos de corte tradicionalmente aceptados para definir el riesgo relativo de tener fibrosis clínicamente significativa para cada panel. Se consideró que los participantes con FIB-4 < 1,3 tenían el riesgo más bajo de fibrosis hepática avanzada, seguidos de aquellos con FIB-4 $\geq 1,3$ y < 1,67. Los participantes con FIB-4 $\geq 1,67$ a < 2,67 se clasificaron como de riesgo moderado, mientras que aquellos con FIB-4 $\geq 2,67$ se clasificaron como de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada (F3 o superior; $\geq F3$) según la literatura. Para NFS, también utilizamos puntos de corte aceptados para el riesgo de fibrosis hepática. Un valor de NFS de < -1,455 se consideró de bajo riesgo, de -1,455 a 0,676 de riesgo intermedio y > 0,676 de alto riesgo de fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$). Se clasificaron en tres grupos de riesgo en base a la puntuación NAFLD-SCORE, FIB-4 y APRI como se muestra en la Tabla 1. Se evidenció que 67 pacientes (22.3%) por NAFLD-SCORE, 23 pacientes (7.6%) por FIB-4 y 4 pacientes (1.3%) por APRI se clasificaron con fibrosis significativa, mientras que 169 pacientes (56%) por

NAFLD- SCORE, 96 pacientes (32%) por FIB-4 y 30 pacientes (10%) se encuentran en un riesgo intermedio.

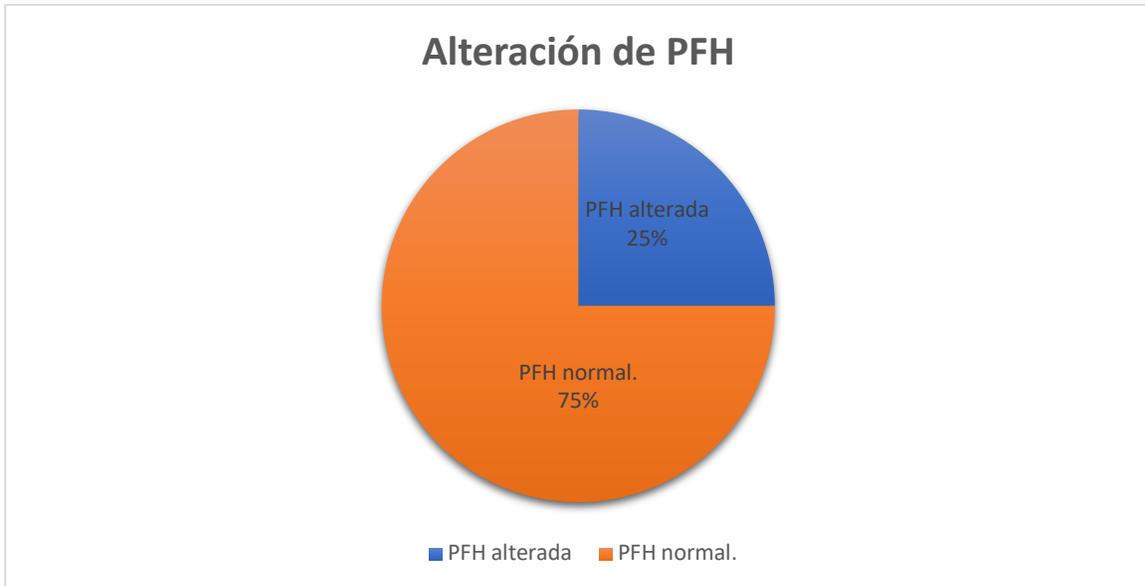


Figura 3. Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.



Figura 4. Estudio de imagen

Escala	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto.
NAFLD Score	N= 64 (21.3%)	N=169 (56%)	N=67 (22.3%)
FIB-4	N=181 (60.3%)	N=96 (32%)	N=23 (7.6%)
APRI	N=266 (88.6%)	N=30 (10%)	N= 4 (1.3%)

Tabla 1. Clasificación de riesgo de fibrosis.

Se identificaron 211 pacientes (70%) con sobrepeso u obesidad de los cuales 18 pacientes (8.5%) tenían fibrosis significativa (Figura 5) y 147 pacientes con dislipidemia, de los cuales, el 5.6% (N=17) tenían fibrosis significativa.

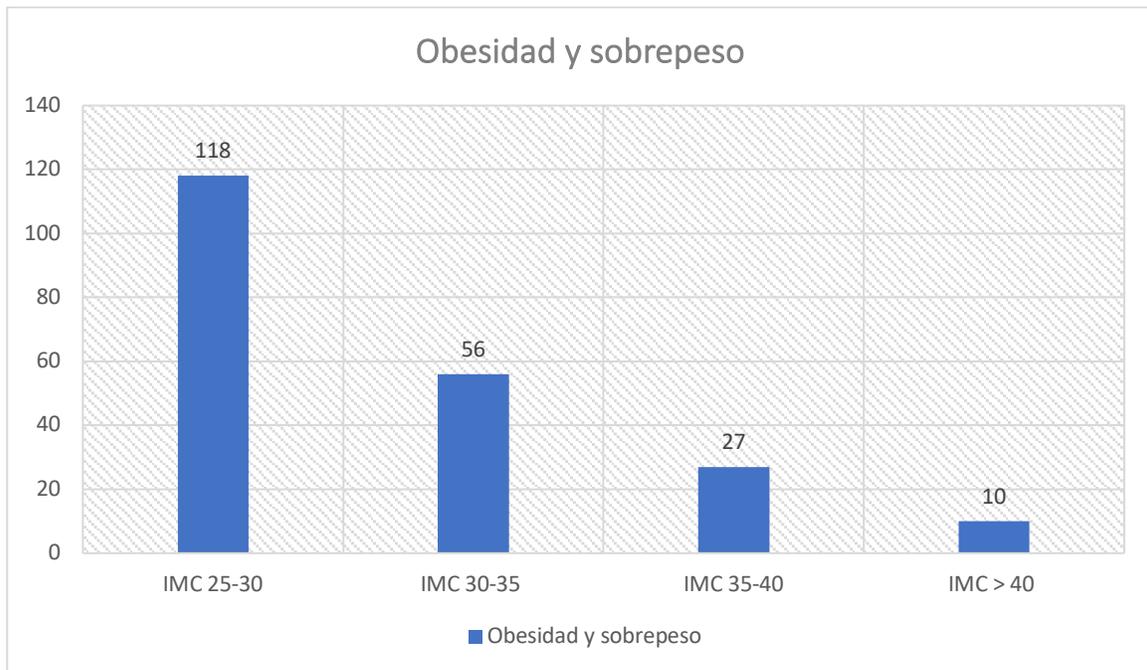


Figura 5.- Obesidad y sobrepeso.

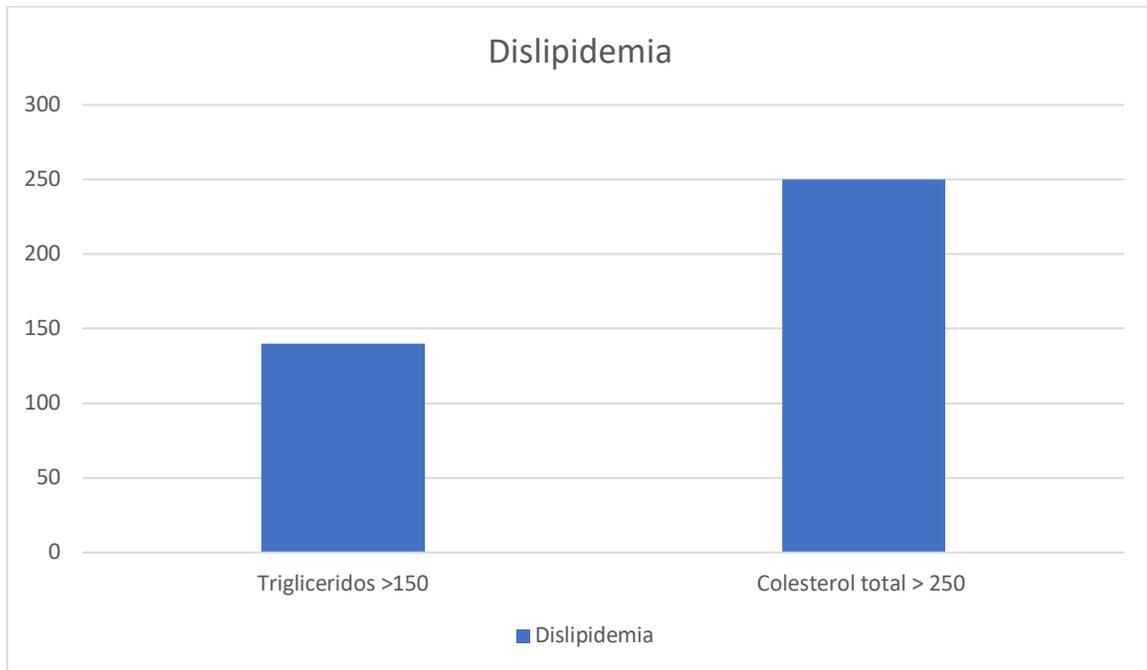


Figura 6: Dislipidemia.

De la población estudiada 212 pacientes (70%) tenían HbA1c > 6.5 de los cuales 7 pacientes tenían fibrosis significativa (3.3%) y 171 pacientes (57%) de los cuales 7 pacientes (4%) tenían fibrosis significativa .

Discusión de los resultados.

La Asociación Europea para el estudio del hígado (EASL) y La Asociación Europea para el estudio de Diabetes (EASD) recomiendan el uso de marcadores no invasivos para identificar el riesgo de MAFLD entre individuos con mayor riesgo metabólico. En nuestro estudio encontramos alteración en las aminotransferasas en el 25% lo que sugiere que las pruebas de funcionamiento por sí solas no son suficiente para tamizaje de fibrosis hepática, por otra parte, es importante mencionar que la mayoría de los pacientes excluidos fue a causa de la falta de PFH, lo cual se ha reportado de forma persistente en diferentes estudios internacionales en donde se excluyen del al 16% al 46%. De las escalas evaluadas las internacionalmente validadas son FIB-4 y NAFLD fibrosis scores al tomar en cuenta no solamente parámetros bioquímicos si no también incluir variables como edad, IMC y si el paciente ya cuenta con diagnóstico de diabetes mellitus.

De acuerdo con NAFLD score el 22.3 % (67 pacientes) de los pacientes se reportaron con riesgo significativa superior a lo reportado en 2020 en un estudio inglés por Ciardullo y col. que incluyó 1519 pacientes, donde el 6.7% de los pacientes se clasificaron con riesgo significativo, por otro lado, en el mismo estudio el 40.4% se encontró en riesgo intermedio, superior a lo encontrado en nuestra unidad con el 56%. De acuerdo con la revisión de la literatura actual los pacientes con riesgo bajo deberán continuar con seguimiento en centros de primer nivel de atención continuando con el calculo de escalas no invasivas cada 2 a 3 años para evaluar el riesgo de fibrosis, aquellos que clasifiquen con riesgo alto de fibrosis requerirán complementar su abordaje con elastografía transitoria y ser enviados a valoración por un especialista gastroenterología o hepatología.

Sin embargo, existe una amplia zona gris que representan los pacientes en riesgo intermedio ya que representan de un 30% a un 50% de la población estudiada con una variabilidad importante entre los distintos scores de fibrosis, no siendo costo efectivo el derivar a todos los pacientes a un gastroenterólogo o realizar una elastografía sin embargo el agregar un estudio de imagen más accesible y costo efectivo como el ultrasonido de hígado y vías biliares reduce el porcentaje de paciente que requieran derivación a un especialista y estudios de extensión. Es importante resaltar la importancia del escrutinio de fibrosis hepática en esta población en etapas en donde la intervención médica puede prevenir la progresión a cirrosis descompensada, ya que estudios de grandes poblaciones en México estiman que en el 2019 el 30% de las causas de cirrosis eran atribuidas a etiología metabólica.

Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones a tomar en cuenta. Primero se trata de un estudio retrospectivo, en ese periodo de tiempo no se contaba con el estudio de elastografía para aumentar la sensibilidad de la escalas no invasivas.

Conclusión.

Este estudio destaca el impacto de la diabetes mellitus en el desarrollo de esteatosis y fibrosis, así como la necesidad de mejores enfoques de diagnóstico en el futuro. Es importante resaltar la importancia del escrutinio de fibrosis hepática en los pacientes con diabetes mellitus en etapas en donde la intervención médica puede prevenir la progresión a cirrosis descompensada, ya que estudios de grandes poblaciones en México estiman que en el 2019 el 30% de las causas de cirrosis eran atribuidas a etiología metabólica.

Recomendaciones

En personas con un riesgo indeterminado o alto, se requiere una estratificación de riesgo adicional con una medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria y derivación a un especialista en gastroenterología o hepatología. Después del diagnóstico, estas pruebas deben repetirse en intervalos de 6 meses a 2 años, dependiendo de la gravedad de la fibrosis y la respuesta del paciente al procedimiento terapéutico.

Referencias bibliográficas.

- 1.- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*, 59(6), 1121–1140.
- 2.- Tomah, S., Alkhouri, N., & Hamdy, O. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand?. *Clinical diabetes and endocrinology*, 6, 9.
- 3.- Kosmalski, M., Śliwińska, A., & Drzewoski, J. (2023). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Type 2 Diabetes Mellitus-The Chicken or the Egg Dilemma. *Biomedicines*, 11(4), 1097.
- 4.- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S49–S67.
- 5.- Mantovani, A., Byrne, C. D., Bonora, E., & Targher, G. (2018). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes care*, 41(2), 372–382.
- 6.- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-133.
- 7.- Ebert, T., Widman, L., Stenvinkel, P., & Hagström, H. (2023). Increased risk for microvascular outcomes in NAFLD-A nationwide, population-based cohort study. *Journal of internal medicine*, 294(2), 216–227.
- 8.- Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019 Jul 19;1(4):312-328.
- 9.- Gastaldelli, A., & Cusi, K. (2019). From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 1(4), 312–328.
- 10.- Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W. T., Kashyap, S., Mechanick, J. I., Mouzaki, M., Nadolsky, K., Rinella, M. E., Vos, M. B., & Younossi, Z. (2022). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 28(5), 528–562.
- 11.- Lomonaco, R., Godinez Leiva, E., Bril, F., Shrestha, S., Mansour, L., Budd, J., Portillo Romero, J., Schmidt, S., Chang, K. L., Samraj, G., Malaty, J., Huber, K., Bedossa, P., Kalavalapalli, S., Marte, J., Barb, D., Poulton, D., Fanous, N., & Cusi, K. (2021). Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes care*, 44(2), 399–406.
- 12.- Ciardullo, S., Muraca, E., Perra, S., Bianconi, E., Zerbini, F., Oltolini, A., Cannistraci, R., Parmeggiani, P., Manzoni, G., Gastaldelli, A., Lattuada, G., & Perseghin, G. (2020). Screening for non-alcoholic fatty liver disease

in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. *BMJ open diabetes research & care*, 8(1), e000904.

13.- Vieira Barbosa, J., & Lai, M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Screening in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Primary Care Setting. *Hepatology communications*, 5(2), 158–167.

14.- Chhabra, S., Singh, S. P., Singh, A., Mehta, V., Kaur, A., Bansal, N., & Sood, A. (2022). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Significant Hepatic Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 12(2), 409–416.

Bibliografia.

15.- Shaji, N., Singhai, A., & Joshi, R. (2022). Assessment of liver fibrosis using non-invasive screening tools in individuals with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11–12.

16.- Muhammad, A. G., Hansen, F. O., Gantzel, R. H., Rex, K. F., Villadsen, G. E., Grønbaek, H., & Pedersen, M. L. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes in Greenland: a register-based cross-sectional study. *International journal of circumpolar health*, 81(1), 2065755.

17.- Barb, D., Repetto, E. M., Stokes, M. E., Shankar, S. S., & Cusi, K. (2021). Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(11), 1950–1960.

18.- Alkayyali, T., Qutranji, L., Kaya, E., Bakir, A., & Yilmaz, Y. (2020). Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Acta diabetologica*, 57(5), 613–618.

19.- Zain, S. M., Tan, H. L., Mohamed, Z., Chan, W. K., Mahadeva, S., Basu, R. C., & Mohamed, R. (2020). Use of simple scoring systems for a public health approach in the management of non-alcoholic fatty liver disease patients. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 4(6), 1155–1161.