



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Título:

**Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos
con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no
invasivos en un hospital general del tercer nivel en Lima - Perú**

**Frequency of advanced liver fibrosis in diabetic patients with non-
alcoholic liver steatosis using non-invasive methods in a third level
general hospital in Lima - Perú**

Autores:

Nelsy Nilda Cotacallapa Huayta

Joselito Malca Hernández

Asesores:

Vanessa Valenzuela Granados

Leandro Huayanay Falconi

LIMA - PERÚ

2020

JURADO

DRA. ELENA CRISTINA ZELAYA ARTEAGA

DR. JOSÉ LUIS PINTO VALDIVIA

DR. RAY WILLY TICSE AGUIRRE

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DRA. VANESSA VALENZUELA GRANADOS

DR. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

DEDICATORIA

NELSY NILDA COTACALLAPA HUAYTA:

A mis padres: Nilda y Alcides, con todo amor por su invaluable sacrificio y haberme dado la mejor educación. A mi hermana Lesly Diana por su cariño y apoyo constante. A mi abuela Romualda Herminia por su cariño invaluable. A mi tío Moisés y a mi prima Pilar por su apoyo incondicional.

JOSELITO MALCA HERNÁNDEZ:

A mi familia, y al esfuerzo de nuestros asesores y todas las personas involucradas en la realización de la presente investigación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por la vida y fuerza espiritual que nos da en cada momento para seguir adelante.

A la Universidad Peruana Cayetano Heredia y a la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, por haber contribuido en nuestra formación profesional.

A nuestros docentes, grandes maestros y modelos, que nos brindaron sus conocimientos y experiencias en nuestra formación médica.

A nuestros asesores: Dra. Vanessa Valenzuela Granados y Dr. Leandro Huayanay Falconi, por los conocimientos brindados, su apoyo incondicional, paciencia y por estar prestos a absolver nuestras dudas durante la realización y culminación de la presente investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo ha sido financiado únicamente por los investigadores.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Declaramos que la presente investigación cumple con los lineamientos de autenticidad, y respetando las disposiciones legales vigentes que protegen los derechos de autor.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. Resumen	ix
2. Abstract	xi
3. Introducción	1
4. Materiales y métodos	5
5. Resultados	9
6. Discusión	11
7. Conclusiones	16
8. Recomendaciones	17
9. Declaración de conflicto de interés	18
10. Referencias bibliográficas	19
11. Figuras y tablas	24

RESUMEN

Introducción: La fibrosis hepática afecta el pronóstico de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para fibrosis hepática avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.

Objetivos: Determinar la frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos. Comparar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo observacional de corte transversal, que analizó registros de pacientes diabéticos de la base de datos del Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología de un Hospital General del tercer nivel en Lima-Perú. Se obtuvieron datos clínicos, de laboratorio y el resultado de elastografía transitoria (Fibroscan®). Para estimar la frecuencia de fibrosis hepática avanzada se utilizó los scores no invasivos: *NAFLD fibrosis score*, *FIB-4 index* y *Hepamet fibrosis score*.

Resultados: Se analizaron 106 registros de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y antecedente de diabetes mellitus tipo 2. La frecuencia de fibrosis hepática avanzada con scores no invasivos como *FIB-4 index*, *NAFLD fibrosis score* y *Hepamet fibrosis score* fue de 6.6%, 8.5% y 10.4%, respectivamente; y con el uso del Fibroscan® fue de 13.2%. La mayoría de los pacientes con fibrosis hepática avanzada fueron obesos (9 de 14), sin embargo, no hubo diferencia significativa del IMC entre los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada. Respecto a las variables de laboratorio, los niveles de AST, ALT, recuento de

plaquetas, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, fueron asociados significativamente a fibrosis hepática avanzada.

Conclusiones: La fibrosis hepática avanzada puede ser evaluada por scores no invasivos de fibrosis hepática.

Palabras Clave: Esteatosis hepática, fibrosis hepática avanzada, diabetes mellitus tipo 2, *NAFLD fibrosis score*, *FIB-4 index*, *Hepamet fibrosis score*.

ABSTRACT

Introduction: Liver fibrosis affects the prognosis of patients with non-alcoholic liver steatosis. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic liver steatosis.

Objectives: To determine the frequency of advanced liver fibrosis in diabetic patients with non-alcoholic liver steatosis using non-invasive methods. To compare the clinical and laboratory characteristics of patients with and without advanced liver fibrosis.

Materials and methods: Observational descriptive cross-sectional study that analyzed diabetic patient records from the database of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Program of the Gastroenterology Service of a third-level General Hospital in Lima-Peru. Clinical, laboratory data and the result of transient elastography (Fibroscan®) were obtained. Non-invasive scores were used to estimate the frequency of advanced liver fibrosis: NAFLD fibrosis score, FIB-4 index and Hepamet fibrosis score.

Results: 106 records of patients with non-alcoholic liver steatosis and a history of type 2 diabetes mellitus were analyzed. The frequency of advanced liver fibrosis with non-invasive scores such as FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and Hepamet fibrosis score was 6.6%, 8.5 % and 10.4%, respectively; and with the use of Fibroscan® it was 13.2%. Most patients with advanced liver fibrosis were obese (9 of 14), however, there was no significant difference in BMI between patients with and without advanced liver fibrosis. Regarding laboratory variables, AST, ALT,

platelet count, fasting glucose, and glycated hemoglobin levels were significantly associated with advanced liver fibrosis.

Conclusions: Advanced liver fibrosis can be evaluated by non-invasive liver fibrosis scores.

Keywords: Hepatic steatosis, advanced liver fibrosis, type 2 diabetes mellitus, NAFLD fibrosis score, FIB-4 index, Hepamet fibrosis score.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis hepática avanzada es un predictor de mal pronóstico asociado a disminución de supervivencia y aumento de morbilidad, en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, y está proyectada a ser la principal causa de trasplante hepático para el 2020 (1,2).

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es considerado un factor de riesgo importante para el desarrollo de fibrosis hepática avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (3). Varios estudios han demostrado que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes se ha incrementado en comparación con aquellos sin diabetes (4,5), estudios previos sugieren que esta prevalencia oscila entre 42.6 y 74% (5,6). Otros estudios han estimado la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DMT2 entre de 7.3% y 26.9% (7,8); y en pacientes sin DMT2, un 4.5% de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica tienen fibrosis hepática avanzada (8), según evaluación con elastografía transitoria (Fibroscan®).

La fibrosis hepática se define como la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular que distorsiona la arquitectura hepática por la formación de cicatrices fibrosas, con el subsecuente desarrollo de nódulos de hepatocitos regenerativos (9). La escala METAVIR y la clasificación de Scheuer (10,11) gradúan la fibrosis en 5 estadios: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal), F2 (fibrosis periportal), F3 (puentes de fibrosis entre espacios porta) y F4 (cirrosis). La fibrosis hepática avanzada se considera a partir del estadio F3 (12).

La biopsia hepática es el *gold standard* para la identificación definitiva de fibrosis hepática (12,13). Sin embargo, no puede utilizarse como una herramienta de

detección rutinaria, ya que este es un método invasivo e implica riesgo de complicaciones (13).

La elastografía transitoria (Fibroscan®) es un método no invasivo que proporciona la medición de la rigidez hepática (*LSM, liver stiffness measurement*) como marcador sustituto de fibrosis (14). En un estudio de 246 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica comprobada por biopsia, la elastografía transitoria (ET) logró altos AUROC para la detección de fibrosis de estadio ≥ 2 , fibrosis de estadio ≥ 3 y cirrosis (0,84, 0,93 y 0,95, respectivamente). En ese estudio, tenía un VPN alto de 96% para un estadio $\geq F3$ con un límite de 7.9 kPa y un VPP moderado (52% a 7.9 kPa y 72% a 9.6 kPa) (15). En un metanálisis de 1047 pacientes, las sensibilidades y especificidades agrupadas para la ET y diagnosticar los estadios F2, F3 y F4 fueron 79% y 75%, 85% y 85%, 92% y 92% respectivamente (16). La fortaleza de la ET (Fibroscan®) es descartar la presencia de fibrosis, y diferenciar fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$) y cirrosis de estadios tempranos de fibrosis (17).

El Fibroscan® ofrece una alternativa a la biopsia hepática, debido a su alta exactitud diagnóstica, para la evaluación de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, y es recomendado por la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* y *European Association for the Study of the Liver (EASL)* (12, 18).

Actualmente, existen otros métodos alternativos no invasivos que permiten predecir fibrosis hepática avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, como los scores no invasivos de fibrosis: *NAFLD fibrosis score*, *FIB-4 index* y *Hepamet fibrosis score*; que han sido validados a nivel internacional, son de fácil cálculo, sin costo, y accesibles en plataformas digitales (12,19-21). Estas pruebas son útiles para

predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática fibrosis hepática avanzada, y han mostrado una exactitud diagnóstica aceptable (20,21).

El *NAFLD Fibrosis Score*, comprende la medición de seis parámetros: edad, glucosa en ayunas alterada o diabetes, índice de masa corporal (IMC), recuento de plaquetas, albúmina y la proporción AST/ALT (22). La fibrosis hepática avanzada se puede excluir de manera confiable (VPN 93%) utilizando la puntuación de corte bajo ($<-1,455$) y predice su existencia con alta precisión (VPP 90%) usando la puntuación de corte alto ($> 0,675$) (20,22).

El *FIB-4 index* comprende la medición de cuatro parámetros: edad, recuento de plaquetas, AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanina aminotransferasa) (23). Un puntaje <1.30 indica ausencia de fibrosis hepática avanzada (F0-F2) y tiene un valor predictivo negativo del 90%; un puntaje > 2.67 indica presencia de fibrosis hepática avanzada (F3-F4), con un valor predictivo positivo del 80% (23).

El *Hepamet Fibrosis Score* es considerado superior a *FIB-4 index* y *NAFLD Fibrosis Score*, teniendo así mayor exactitud diagnóstica para identificar pacientes con fibrosis hepática avanzada (20,24). Comprende la medición de siete parámetros: edad, sexo, presencia o no de diabetes, HOMA-IR (en ausencia de diabetes), AST, albúmina y recuento de plaquetas. La puntuación de $<0,12$ indica ausencia de fibrosis avanzada (F0-F2) y una puntuación $>0,47$ indica presencia de fibrosis avanzada (F3-F4). Tiene una especificidad, sensibilidad, VPN y VPP del 97.2%, 74%, 97.2% y 76.3% respectivamente (20).

La frecuencia de fibrosis hepática avanzada es mayor en pacientes diabéticos vs. no diabéticos mediante evaluación con scores no invasivos como *NAFLD fibrosis score* 12% vs. 2.7% y *FIB-4 index* 9% vs. 2.7% respectivamente (25). No se tienen

datos del *Hepamet Fibrosis Score* en individuos diabéticos; sin embargo, en una población general se estimó una frecuencia del 12.1% (20).

En Perú, se ha reportado una frecuencia de fibrosis hepática avanzada del 13% mediante el uso de elastografía transitoria (Fibroscan®) en pacientes con DMT2 (26); sin embargo, no consideraron el uso de scores no invasivos. Por lo cual, el objetivo de nuestro estudio es determinar la frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos, incluyendo el cálculo de scores; y comparar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada.

El uso de los scores no invasivos de fibrosis hepática es frecuente en diferentes hospitales en la práctica clínica, a causa de dificultades logísticas que impiden utilizar métodos como el Fibroscan® para descartar fibrosis hepática avanzada, debido al costo del equipo. La evaluación de fibrosis hepática avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica es importante debido al pronóstico del paciente (1); el mismo que permitirá enfatizar las intervenciones para controlar enfermedades como la diabetes y la obesidad, practicar hábitos saludables, reducir o resolver los factores de riesgo modificables; y con ello, reducir la progresión de la enfermedad y complicaciones mayores. Por ello existe la necesidad de utilizar scores no invasivos para determinar la frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se seleccionaron registros de pacientes de la base de datos del Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia (Lima-Perú) durante el año 2019, que cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática.

Se excluyeron registros de pacientes con historia de consumo significativo de alcohol (>21 bebidas estándar/semana en varones y >14 bebidas estándar/semana en mujeres de forma regular durante los dos últimos años) (27), historia de enfermedad hepática concomitante (hepatitis viral crónica, hepatitis autoinmune, historia de ingesta de fármacos hepatotóxicos y desórdenes hereditarios y/o del metabolismo hepático) y pacientes con cirrosis hepática clínicamente evidente o complicación aguda previa descrita.

Mediante el uso del programa estadístico Epidat versión 4.2. Se calculó una muestra de 133 registros de pacientes, con una proporción esperada aproximada del 10%, un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%.

Variables clínicas y de laboratorio

Se seleccionaron a partir de la base datos del Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia, las siguientes variables clínicas de interés (para el cálculo de los scores no invasivos) para cada paciente: edad, sexo, talla, peso e IMC (índice de masa corporal). Las variables de laboratorio seleccionadas fueron: AST (aspartato

aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), recuento de plaquetas, albúmina, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL (*low-density lipoprotein*), colesterol HDL (*high-density lipoprotein*), glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada. El registro de los exámenes de laboratorio fue obtenido dentro de los tres últimos meses a la fecha de la evaluación.

Estudio de ecografía abdominal

En la base de datos del Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología, se registró el diagnóstico de esteatosis hepática de causa no alcohólica mediante ecografía abdominal; sin embargo, dichos informes ecográficos fueron realizados por varios operadores radiólogos, según horario de programación de citas.

Estudio de elastografía transitoria

Se registraron los resultados del estudio de elastografía transitoria (Fibroscan®) de aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. El Fibroscan® será considerado como prueba de referencia al ser un estudio de mayor exactitud diagnóstica, en comparación a los scores no invasivos de fibrosis hepática.

Scores no invasivos de fibrosis hepática

Los scores no invasivos seleccionados fueron: *NAFLD Fibrosis Score*, *FIB-4 index* y el *Hepamet Fibrosis Score*. Las fórmulas específicas utilizadas para determinar estos *scores* se muestran en el Anexo 1.

Plan de análisis

La investigación fue realizada después de la aprobación del proyecto en la Unidad Integrada de Gestión en Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Es un estudio descriptivo observacional de corte transversal. Se seleccionaron registros de datos de pacientes (que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión) del Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia (Lima-Perú) durante el año 2019.

Se elaboró una base de datos en una plantilla electrónica de Microsoft Excel con los registros seleccionados de los pacientes evaluados, que incluyeron variables de parámetros clínicos y de laboratorio, el cálculo de los scores no invasivos (*NAFLD Fibrosis Score*, *FIB-4 index* y el *Hepamet Fibrosis Score*) y el resultado del estudio de elastografía transitoria (Fibroscan®), de cada paciente. Se utilizó la estadística descriptiva donde las variables continuas con distribución normal fueron expresadas como medias y desviación estándar. Además, las variables categóricas fueron representadas con números y porcentajes. La comparación de resultados entre las variables continuas fue analizada por la prueba t de Student. Se realizó la prueba de Chi cuadrado para comparar las variables categóricas. El valor de $P < 0.05$ fue asumido a ser estadísticamente significativo.

Aspectos éticos del estudio

El presente estudio se realizó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La información recogida en todos los archivos digitales, no incluye la identificación de ningún participante, no existe ningún riesgo psicológico, ni invasión de la privacidad; ya que la información obtenida procede de un registro de pacientes de una base de datos. Únicamente los investigadores tienen acceso a la ficha de recolección y base de datos.

RESULTADOS

Se seleccionaron 133 registros de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática de causa no alcohólica mediante ecografía. De los cuales, 13 registros no tenían resultado de elastografía transitoria y 14 registros no tenían exámenes de laboratorio de forma completa. Por ello, se incluyó 106 registros de pacientes con estudio de elastografía transitoria y exámenes de laboratorio de forma completa (Figura 1).

Utilizando los scores no invasivos de fibrosis hepática: *FIB-4 index*, *NAFLD fibrosis score* y *Hepamet fibrosis score*, se determinó una frecuencia de fibrosis hepática avanzada del 6.6%, 8.5% y 10.4%, respectivamente (Figura 2).

Al determinar el grupo de pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada, de acuerdo a la evaluación con la elastografía transitoria (Fibroscan®), se encontró una frecuencia de 13.2% (14/106) y 86.8% (92/106), respectivamente.

Del total de registros de pacientes, 80 (75.5%) fueron mujeres y 26 (24.5%) fueron hombres. La edad promedio fue de 59.7 ± 11.7 años. El IMC promedio fue de 30.8 ± 5.6 kg/m², identificándose la obesidad, sobrepeso y peso normal en las siguientes proporciones: 55.7%, 31.1% y 13.2%, respectivamente; observándose que más de la mitad de los pacientes en estudio son obesos. Los niveles promedio de ALT son mayores a los de AST (38 ± 28 vs. 36 ± 25). Respecto al recuento de plaquetas y albúmina, los niveles promedio fueron de 277 ± 86 y 4.1 ± 0.3 , respectivamente. Los valores promedio de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada fueron de 137 ± 55 mg/dL y 7.6 ± 1.7 %, respectivamente. Las características clínicas y de laboratorio de todos los pacientes se muestran en la tabla 1.

De los 14 (13.2%) pacientes identificados con fibrosis hepática avanzada, según estudio de elastografía transitoria (Fibroscan®), 10 fueron mujeres y 4 hombres, y su edad promedio fue de 59.8 ± 11.5 años. La mayoría de los pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3-F4) fueron obesos (9 de 14), con un IMC promedio de 32.1 ± 8.2 kg/m². Sin embargo, no hubo diferencia significativa con respecto a la edad e IMC entre aquellos pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada. Respecto a las variables de laboratorio, los niveles de AST, ALT, recuento de plaquetas, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada fueron relacionados significativamente a fibrosis hepática avanzada, lo cual no sucede con la albúmina, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y el colesterol HDL (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En Perú este es el primer estudio que ha determinado la frecuencia de fibrosis hepática avanzada utilizando los scores no invasivos de fibrosis: *FIB-4 index*, *NAFLD fibrosis score* y *Hepamet fibrosis score*, donde la frecuencia de fibrosis hepática avanzada fue de 6.6%, 8.5% y 10.4%, respectivamente.

Otros estudios como el realizado en Turquía con 166 pacientes diabéticos, determinaron una prevalencia similar de fibrosis hepática avanzada utilizando el *NAFLD fibrosis score* y *FIB-4 index*, de 12.0% y 9.0%, respectivamente (25). Otro estudio estimó la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en 121 513 pacientes diabéticos, con el *NAFLD fibrosis score* y *FIB-4 index*, en 35.4% y 8.4%; donde la presencia de diabetes como un componente de *NAFLD fibrosis score*, ha contribuido a la alta prevalencia de fibrosis hepática avanzada en comparación con otros scores no invasivos de fibrosis (28). Esta diferencia en la frecuencia de fibrosis hepática avanzada 35.4% vs. 10.4% del resultado de nuestro estudio, estaría relacionado al número de pacientes entre ambos estudios.

Según el estudio de Alkayyali T, y col., la especificidad en la exclusión de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DMT2 fue 20% más alta para *FIB-4 index* que para *NAFLD fibrosis score*, (67% vs. 47%, respectivamente) (25), este hallazgo es relevante debido a que *FIB-4 index* no tiene como componente a la diabetes a diferencia del *NAFLD fibrosis score*, lo que confirma de la diabetes es un factor de riesgo para fibrosis hepática avanzada (25). Aún no se tienen datos de prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DMT2, utilizando el *Hepamet fibrosis score*.

En un estudio, el *Hepamet fibrosis score*, predice fibrosis hepática avanzada con mayor precisión que *FIB-4 index* y *NAFLD fibrosis score* en la población general, y ha sido un poco mejor que *FIB-4* en pacientes con DMT2 (20), pero aún se necesitan más estudios por ser un marcador no invasivo nuevo.

La frecuencia de fibrosis hepática avanzada determinada mediante la evaluación con elastografía transitoria (Fibroscan®), fue de 13.2% (14/106). Este resultado es similar a un estudio realizado en Perú, donde se ha reportado una frecuencia de fibrosis hepática avanzada del 13% con elastografía transitoria (Fibroscan) en 100 pacientes con DMT2 (26). Además, otro estudio que utilizó el Fibroscan® para evaluar fibrosis hepática tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, determinó que la fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos fue del 26.9% mientras solo el 4.5% de pacientes no diabéticos tenía fibrosis hepática avanzada (8). Por lo tanto, la diabetes mellitus tipo 2 está asociado al incremento del riesgo para desarrollar fibrosis hepática avanzada.

En nuestro estudio, el *Hepamet fibrosis score* fue superior a *FIB-4 index* y *NAFLD fibrosis score*, en predecir fibrosis hepática avanzada, puesto que se aproximó al resultado obtenido por el Fibroscan® (10.4% vs. 13.2%).

En el grupo de pacientes de nuestro estudio con fibrosis hepática avanzada, la proporción es mayor en el sexo femenino, 10/14 (71.4%). Un estudio describe resultados similares al nuestro, que la prevalencia de fibrosis avanzada es mayor en mujeres, en el grupo de mujeres post menopáusicas en comparación a los hombres; ello posiblemente está atribuido a la pérdida de efecto protector del estrógeno en contra de la fibrogénesis (29).

En nuestro estudio el promedio de edad fue mayor para el grupo de fibrosis hepática avanzada (59.8 ± 11.5 vs 59.7 ± 11.8), sin embargo, no hubo diferencia significativa. Younossi, describe que, en un estudio afirma que los estadios de fibrosis más avanzados fueron observados en personas de mayor edad, debido a la alta prevalencia de condiciones metabólicas como la DMT2 en estos individuos; esto fue confirmado en un estudio retrospectivo de un grupo de 351 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, evaluados con estudio de biopsia hepática (30).

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio con fibrosis hepática avanzada fueron obesos (9 de 14), con un IMC promedio de 32.1 ± 8.2 kg/m², donde no hubo diferencia significativa del IMC entre los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada. De forma similar, en otro estudio en pacientes diabéticos no hubo diferencia significativa del IMC ($p=0.24$) entre los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada (31). Sin embargo, la obesidad aumenta el riesgo de fibrosis hepática avanzada (12); lo cual tendría relación al resultado de nuestro estudio, donde 9 de 14 pacientes fueron obesos con fibrosis hepática avanzada. Tuong y col., describen que, en un estudio francés en pacientes diabéticos con una frecuencia de 12.9% de fibrosis hepática avanzada, se identificó un IMC promedio de 27.2 kg/m², en comparación a otro estudio en China con una frecuencia de 5.9% de fibrosis hepática avanzada con un IMC promedio de 24.9 kg/m². Esta diferencia en la frecuencia y el IMC probablemente sería debido a la diversidad en las características (los pacientes asiáticos tienen menor IMC) de los pacientes entre ambos estudios (32).

Respecto a las variables de laboratorio en los pacientes de nuestro estudio, los niveles de AST, ALT, recuento de plaquetas, fueron relacionados

significativamente a fibrosis hepática avanzada (Tabla 2). Este resultado, es similar a un estudio en pacientes diabéticos de Vietnam, donde los niveles AST, ALT y GGT (gamma glutamil transpeptidasa) fueron altos y las plaquetas inferiores, en los individuos con fibrosis hepática avanzada. Cabe resaltar que el valor de AST y el recuento de plaquetas fueron factores independientes asociados a fibrosis hepática avanzada en pacientes con DMT2 (32).

No hubo diferencia significativa de los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL y albúmina; en los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada, de nuestro estudio. De forma similar, ocurre con un estudio de pacientes diabéticos con fibrosis hepática avanzada, donde no hubo diferencia significativa respecto a los pacientes sin fibrosis hepática avanzada (31).

Los niveles de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, en nuestro estudio tuvieron significancia para fibrosis hepática avanzada, esto nos indica que este grupo de pacientes son diabéticos no controlados (HbA1c $8.5 \pm 1.9\%$), porque no cumplen con los objetivos glucémicos (33).

La alta prevalencia de DMT2 y obesidad en la población global, además de la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos, causará un impacto en los sistemas de salud (28). Por lo tanto, el *screening* de esteatosis hepática no alcohólica y evaluación de fibrosis hepática en la población con DMT2 es esencial para la detección y manejo temprano de fibrosis hepática avanzada, evitando la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma (32).

La fortaleza de nuestro estudio ha sido el registro de datos de forma prospectiva en tiempos adecuados previos a la determinación Fibroscan® y cálculo de scores no

invasivos de fibrosis realizados por el Programa de Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en consultorio externo de Gastro-Hepatología del Hospital, de esta forma se evitó el sesgo de temporalidad.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el número de registros incluidos en el mismo. Otra limitación vendría a ser la cantidad de pacientes que tuvieron que ser excluidos por falta de exámenes de laboratorio y de estudio de Fibroscan®, el cual es alrededor del 25.5%, lo que podría influir en los resultados obtenidos. Además, al realizar el registro del informe de ecografía abdominal con el diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática de causa no alcohólica, podría influir en la selección de registros el hecho de que hubo varios operadores radiólogos. Y no todos los scores no invasivos de fibrosis hepática han sido estudiados específicamente en población diabética (*Hepamet fibrosis score*).

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica, según scores no invasivos como *FIB-4 index*, *NAFLD fibrosis score* y *Hepamet fibrosis score* fueron de 6.6%, 8.5% y 10.4%, respectivamente; utilizando elastografía transitoria (FibroScan) fue de 13.2%.
2. La mayoría de los pacientes con fibrosis hepática avanzada fueron obesos (9 de 14), sin embargo, no hubo diferencia significativa del IMC entre los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada. Respecto a las variables de laboratorio, los niveles de AST, ALT, recuento de plaquetas, glucosa y hemoglobina glicosilada, fueron asociados significativamente a fibrosis hepática avanzada.

RECOMENDACIONES

En nuestro medio es inusual el uso del Fibroscan® de forma rutinaria para evaluación de fibrosis hepática avanzada. Por ello, se recomienda el uso de los scores no invasivos de fibrosis hepática, que son fáciles de usar, de bajo costo, validados internacionalmente y accesibles en plataformas digitales, para el uso en la práctica clínica diaria en instituciones de salud que no disponen de la tecnología del Fibroscan®.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que reportar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015 May; 61 (5): 1547-1554.
2. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Dec; 2 (12): 1048-1058.
3. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012 Sep; 56 (3): 943–951.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Aug; 34 (3): 274–285
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011 Jan; 140 (1): 124–131.
6. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al.; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the

- Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011 May; 34 (5): 1139–1144.
7. Roulot Dominique, Roudot-Thoraval Françoise, et al. Concomitant Screening for Liver Fibrosis and Steatosis in French Type 2 Diabetic Patients Using Fibroscan. *Liver Int.* 2017 Dec; 37 (12):1897-1906.
 8. Hajiani, E.; Alavinejad, P.; Hashemi, S.; Masjedizadeh, A. Comparison of the transient elastography (Fibroscan) results among diabetic and non-diabetic patients with non- alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 1 (4): 00021.
 9. Bataller, R. and Brenner, DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 Feb; 115(2): 209-218.
 10. Bedossa P, Poynard T, An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group 1996;24 *Hepatology* 1996 Aug, 24 (2), 289-293.
 11. Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: Time for a change. *J Hepatol.* 1995 Jan; 22 (1): 112–114.
 12. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun; 64(6):1388-1402.
 13. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jul; 20(27): 9026–9037.

14. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705–1713.
15. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51 (2): 454–462.
16. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (3): 254–269.
17. Cheah Mark CC, McCullough Arthur J and Boon-Bee Goh George. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017 Sep; 5(3): 261–271.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1):328-357.
19. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014 Jul; 5(3):211-218.
20. Ampuero Javier, Pais Raluca, Aller Rocío, et al. 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*. 2020 Jan; 18(1):216–225.

21. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 Jul; 63 (1): 237–264.
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr; 45(4):846-854.
23. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct; 7(10):1104-1112.
24. Ampuero J, Aller R, et al. Hepamet Score: a new non-invasive method for NAFLD-related fibrosis screening in clinical practice. *Journal of Hepatology*. 2018; 68(1): S97-S98.
25. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. 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 Diabetol*. 2020 Jan 2.
26. Izaguirre Friné, Mayorga Valerie y Mayorga Gillian. Frecuencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de Lima Perú. [Tesis de grado]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019; 1-24.

27. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY* 2011; 54:344-353.
28. Singh A, Le P, Peerzada MM, Lopez R, Alkhoury N. The Utility of Noninvasive Scores in Assessing the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Mar; 52(3):268-272.
29. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59:1406-14.
30. Younossi Zobair M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology.* 2019 Mar; 70(3):531–544.
31. Bazick Jessica, Donithan Michele, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients with Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care.* 2015 Jul; 38(7):1347–1355.
32. Tuong Tran Thi Khanh, Tran Dang Khoa, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Evaluation of Hepatic Fibrosis and Steatosis Using Fibroscan. *Diagnostics (Basel).* 2020 Mar; 10(3), 159.
33. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1): S66–S76.

FIGURAS Y TABLAS



Figura 1. Selección de muestra de registros incluidos.

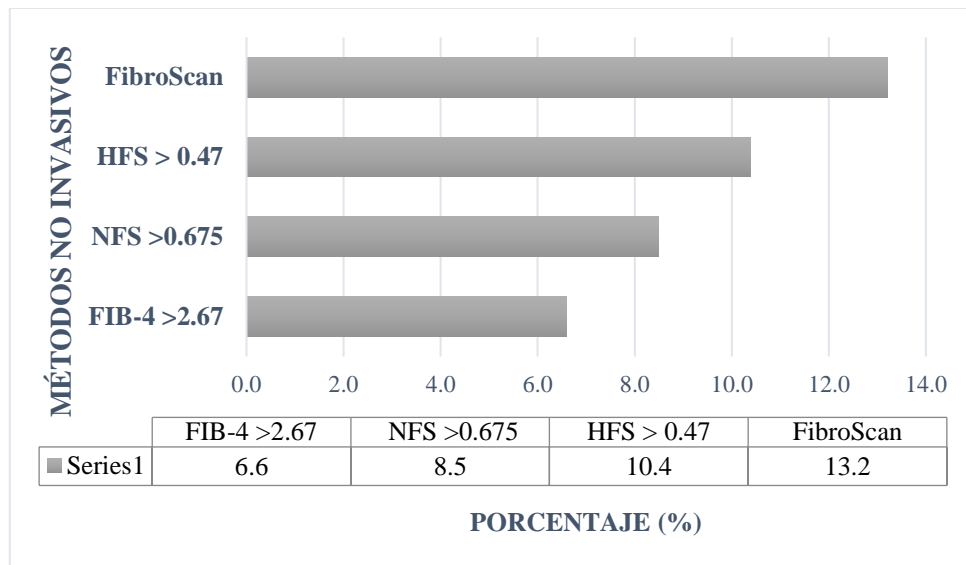


Figura 2. Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos utilizando métodos no invasivos.

HFS, *Hepamet fibrosis score*; NFS, *NAFLD fibrosis score*; FIB-4, *Fibrosis-4*.

Tabla 1. Variables Clínicas y de Laboratorio de los registros de pacientes incluidos en el estudio

NÚMERO DE PACIENTES	106
Aspectos clínicos	
Edad (años)	59.7 ± 11.7
Sexo (F/M)	80 (75.5%) / 26 (24.5%)
Peso (kg)	73.8 (46.9-115)
Talla (m)	1.55 (1.38-1.86)
IMC (kg/m ²)	30.8 ± 5.6
Peso normal (IMC 18.5-24.9 kg/m ²)	14 (13.2%)
Sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m ²)	33 (31.1%)
Obesidad tipo I (IMC 30.0-34.9 kg/m ²)	39 (36.8%)
Obesidad tipo II (IMC 35.0-39.9 kg/m ²)	16 (15.1%)
Obesidad tipo III (IMC ≥ 40.0 kg/m ²)	4 (3.8%)
Antecedente de diabetes mellitus tipo 2	106 (100%)
Datos de Laboratorio	
AST (IU/L)	36 ± 25
ALT (IU/L)	38 ± 28
Albúmina (g/dL)	4.1 ± 0.3
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	277 ± 86
CT (mg/dL)	171 ± 44
TG (mg/dL)	186 ± 97
LDL-c (mg/dL)	88.5 ± 38
HDL-c (mg/dL)	45 ± 11
Glucosa (mg/dL)	137 ± 55
HbA1c (%)	7.6 ± 1.7

Los valores son medias ± DS, en porcentajes (%) o medias (valor min – valor máx.), como sea apropiado.

IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDL-c, *low-density lipoprotein cholesterol*; HDL-c, *high-density lipoprotein cholesterol*; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

Tabla 2. Comparación de Variables Clínicas y de Laboratorio de acuerdo a presencia de fibrosis hepática avanzada*

NÚMERO DE PACIENTES	106		
FIBROSIS	F0-F2 (n=92) 86.8%	F3-F4 (n=14) 13.2%	Valor P (IC 95%)
Aspectos clínicos			
Edad (años)	59.7 ± 11.8	59.8 ± 11.5	0.979
Sexo (F/M)	70 (66.0%) / 22 (20.8%)	10 (9.4%) / 4 (3.8%)	0.706
Peso (kg)	73.7 (46.9-115)	74.9 (49.5-114)	0.770
Talla (m)	1.55 (1.38-1.86)	1.53 (1.40-1.68)	0.387
IMC (kg/m ²)	30.6 ± 5.1	32.1 ± 8.2	0.351
Peso normal	12 (11.3%)	2 (1.9%)	0.905
Sobrepeso	30 (28.3%)	3 (2.8%)	0.485
Obesidad	50 (47.2%)	9 (8.5%)	0.642
Datos de Laboratorio			
AST (IU/L)	32 ± 11	61 ± 27	<0.001
ALT (IU/L)	34 ± 27	55 ± 21	0.002
Albúmina (g/dL)	4 ± 0.3	4.2 ± 0.2	0.523
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	300 ± 73	181 ± 30	<0.001
CT (mg/dL)	173 ± 45	157 ± 44	0.216
TG (mg/dL)	187 ± 93	184 ± 125	0.929
LDL-c (mg/dL)	89.7 ± 37.8	81.1 ± 39.8	0.382
HDL-c (mg/dL)	45 ± 11	43 ± 10	0.532
Glucosa (mg/dL)	133 ± 53	167 ± 65	0.028
HbA1c (%)	7.5 ± 1.6	8.5 ± 1.9	0.035

Los valores son medias ± SD, en porcentajes (%) o medias (valor min – valor máx.), como sea apropiado.

IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDL-c, *low-density lipoprotein cholesterol*; HDL-c, *high-density lipoprotein cholesterol*; HbA1c, hemoglobina glicosilada; F0-F2, ausencia de fibrosis hepática avanzada; F3-F4, presencia de fibrosis hepática avanzada.

*Según estudio de elastografía transitoria (Fibroscan®).

ANEXOS

Anexo 1. Fórmulas de los scores no invasivos de fibrosis hepática usados por el estudio

FÓRMULA	ECUACIÓN	INTERPRETACIÓN
<i>FIB-4 index</i>	$\frac{\text{edad}(\text{años}) \times \text{AST}(\text{U/L})}{\text{plaquetas}(\text{10}^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}}$	<1.30 → F0-F2 >2.67 → F3-F4
<i>NAFLD Fibrosis Score</i>	$-1.675 + (0.037 \times \text{edad} [\text{años}]) + (0.094 \times \text{IMC} [\text{kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{glucosa en ayunas alterada o diabetes} [\text{yes}=1, \text{no}=0]) + [0.99 \times (\text{AST}/\text{ALT})] - (0.013 \times \text{recuento de plaquetas} [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 \times \text{albúmina} [\text{g/dl}])$	< -1.455 → F0-F2 > 0.675 → F3-F4
<i>Hepamet Fibrosis Score</i>	$1 / (1 + e^{ \left[\begin{array}{l} 5.390 - 0.986 \times \text{edad} [45-64 \text{ años de edad}] \\ - 1.719 \times \text{edad} [\geq 65 \text{ años de edad}] + 0.875 \\ \times \text{sexo masculino} - 0.896 \times \text{AST} [35-69 \text{ IU/L}] - \\ 2.126 \times \text{AST} [\geq 70 \text{ IU/L}] - 0.027 \times \text{albúmina} \\ [4-4.49 \text{ g/dL}] - 0.897 \times \text{albúmina} [< 4 \text{ g/dL}] \\ - 0.899 \times \text{HOMA} [2-3.99 \text{ sin diabetes mellitus}] \\ - 1.497 \times \text{HOMA} [\geq 4 \text{ sin diabetes mellitus}] \\ - 2.184 \times \text{diabetes mellitus} - 0.882 \\ \times \text{plaquetas} \times 1000 / \mu\text{L} [155-219] - 2.233 \\ \times \text{plaquetas} \times 1000 / \mu\text{L} [< 155] \end{array} \right] })$	<0.12 → F0-F2 >0.47 → F3-F4

AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; IMC, índice de masa corporal; F0-F2, ausencia de fibrosis hepática avanzada; F3-F4, presencia de fibrosis hepática avanzada.

Fuente: Dyson JK, Anstee QM, McPherson S y Ampuero Javier, Pais Raluca, Aller Rocío, et al.