



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**FACTORES RELACIONADOS CON FIBROSIS AVANZADA EN  
PACIENTES OBESOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Factors related to advanced fibrosis in obese patients with type 2 diabetes  
mellitus

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

MASSIEL MARGOTH FERNANDEZ CAUTI

DIANA FIORELA SANCHEZ VELAZCO

ASESORA

ADELINA LOZANO MIRANDA

LIMA- PERÚ

2021

## JURADO

Presidente: RICARDO ARTURO PROCHAZKA ZARATE

Vocal: BETHSY GITZEL RETO ZAPATA

Secretario: CAROLINA SARRIA ARENAZA

Fecha de Sustentación: 21 de noviembre de 2021

Calificación: Aprobado

**ASESOR**

Dra. Adelina Lozano Miranda

Departamento Académico de Gastroenterología

ORCID: 0000-0002-4355-9643

## **DEDICATORIA**

Queremos dedicar este trabajo a nuestros padres y a nuestros hermanos porque fueron los que siempre nos han apoyado en esta hermosa carrera, sin su apoyo no podríamos haber alcanzado lo que tenemos hasta ahora.

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer en primer lugar a Dios por guiarnos en todo nuestro camino incluido la carrera, a nuestros padres por ayudarnos a cumplir nuestros sueños, y por alentarnos cuando más lo necesitábamos reciban nuestro más sincero agradecimiento.

Además, a toda nuestra familia que también estuvo para nosotros durante toda la carrera.

Asimismo, queremos agradecer a nuestra asesora la Dra. Adelina Lozano, por ayudarnos y guiarnos en este trabajo, por preocuparse que todo salga bien y darnos fuerza para seguir cuando algo no salía como queríamos. Igualmente, al Dr. Jorge Tarrillo por su paciencia y disposición a ayudarnos en el trabajo.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado por los investigadores

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

No hay conflicto de intereses de los autores

## TABLA DE CONTENIDOS

Pág.

I.	RESUMEN	19
II.	INTRODUCCIÓN .....	1
III.	OBJETIVOS	3
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	3
V.	RESULTADOS	7
VI.	DISCUSIÓN	10
VII.	CONCLUSIÓN	17
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	18
	IX. ANEXOS	

## RESUMEN

**Introducción:** En pacientes con EHGNA, la “Diabetes mellitus tipo 2” es considerada el principal factor de riesgo de fibrosis hepática. Considerando que no siempre es posible realizar la biopsia hepática, nosotros pretendemos con este trabajo identificar los factores clínicos, bioquímicos y antropométricos relacionados con fibrosis hepática avanzada, diagnosticados por biopsia hepática, en pacientes obesos con DM2.

**Objetivos:** Identificar los factores relacionados con fibrosis hepática avanzada, diagnosticados por biopsia hepática en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

**Tipo de estudio:** Descriptivo, retrospectivo, serie de casos.

**Material y métodos:** Se revisó historias clínicas de los pacientes obesos con DM2 mayores de 18 años sometidos a cirugía bariátrica en una clínica privada en Perú entre enero 2019 a enero 2021. Se estratificó en 3 grupos con hígado normal, esteatohepatitis con fibrosis temprana y avanzada.

**Resultados:** Cuarenta y un pacientes obesos tuvieron DM2. 56% fueron varones. 6 tuvieron hígado normal y 35 esteatohepatitis, de los cuales 12 presentaron esteatohepatitis con fibrosis avanzada. La edad estuvo relacionada significativamente a la presencia de fibrosis temprana y avanzada ( $p=0.006$ ). El valor de HOMA-IR estuvo relacionado a la presencia de EHNA con fibrosis con un valor de  $p$  de 0.033. También, estuvieron relacionadas significativamente la GGT ( $p=0.011$ ) y la TGO ( $p=0.009$ ).

**Conclusión:** La edad, el índice de resistencia a la insulina, la GGT y la TGO fueron los factores relacionados con la presencia de fibrosis hepática temprana y avanzada en nuestros pacientes.

**Palabras clave:** Hígado Graso no alcohólico, Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo 2, Fibrosis hepática

## ABSTRACT

**Introduction:** In patients with NAFLD, "Type 2 diabetes mellitus" is considered the main risk factor for liver fibrosis. Considering that it is not always possible to perform a liver biopsy, we intend with this work to identify the clinical, biochemical, and anthropometric factors related to advanced liver fibrosis, diagnosed by liver biopsy, in obese patients with T2DM.

**Aim:** To identify the factors related to advanced liver fibrosis, diagnosed by liver biopsy in obese patients with type 2 diabetes mellitus.

**Study type:** Descriptive, retrospective, case series.

**Material and methods:** Clinical records of obese patients with T2DM over 18 years of age who underwent bariatric surgery in a private clinic in Perú between January 2019 to January 2021 were reviewed. The population was stratified into 3 groups with normal liver, early fibrosis, and advanced fibrosis.

**Results:** Forty-one obese patients had T2DM. 56% were male. 6 had a normal liver, and 35 steatohepatitis, of which 12 had steatohepatitis with advanced fibrosis. Age was significantly related with the presence of early and advanced fibrosis ( $p = 0.006$ ). The HOMA-IR was related with NAFLD with fibrosis with a p-value of 0.033. In addition, GGT (p-value =0.011) and TGO (p-value=0.009) were significantly related with fibrosis.

**Conclusion:** Age, the insulin resistance index, GGT, and TGO were the factors related to the presence of early and advanced liver fibrosis in our patients.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Liver fibrosis

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más prevalente de enfermedad hepática crónica. Se caracteriza por un acúmulo de grasa en ausencia de consumo de alcohol o de otras causas de afectación hepática, y es conocida, actualmente, como la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) (1).

La epidemia del sobrepeso y obesidad hace que el médico enfrente con más frecuencia problemas de hígado graso no alcohólico (EHGNA). El espectro de esta enfermedad va desde la esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis, cáncer de hígado y falla hepática (2).

La prevalencia de la EHGNA en población de obesos se estima aproximadamente en 70%, mientras que en pacientes con obesidad mórbida se incrementa hasta 85-95%. Asimismo, la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en pacientes obesos es de 18% aproximadamente y se incrementa hasta 33% en pacientes con obesidad mórbida (3,4).

La obesidad central incrementa el riesgo de insulinorresistencia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, dislipidemia, y enfermedad de hígado graso no alcohólico (5).

En pacientes que sufren de obesidad y EHGNA, la DM2 se considera uno de los principales factores de riesgo de cirrosis hepática. La presencia de diabetes se ha

asociado como predictor de EHNA, fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con EHGNA (6,7).

Para el diagnóstico de EHNA y fibrosis, el *gold standard* es la biopsia. Sin embargo, por ser un procedimiento invasivo, tiene desventajas como error de muestra, costo, complicaciones (1.3%) y mortalidad (0.01%) (8). La fibrosis es el elemento predictor más importante de progresión de enfermedad en este tipo de pacientes e identificarla tempranamente nos ayudará a hacer un seguimiento más adecuado (1). Por ello se han buscado predictores de EHNA y fibrosis tanto clínicos como bioquímicos que reemplacen a la biopsia hepática. Sin embargo, no están del todo consensuados.

Las transaminasas son las enzimas hepáticas más conocidas y utilizadas como marcadores de EHNA y fibrosis, aunque no ha sido posible definir los niveles predictores (9).

Existen estudios que evaluaron pacientes con EHNA, en los que se encontró que la edad, el IMC elevado, la presencia de DM2, los niveles aumentados de transaminasas, y la hipertrigliceridemia estuvieron asociados con fibrosis hepática severa (F3–F4) (10,11).

Al momento, no se cuenta con un estudio nacional acerca de los factores clínicos y bioquímicos relacionados con la esteatohepatitis y fibrosis hepática avanzada en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, nuestro trabajo

pretende determinar los factores relacionados a la fibrosis hepática avanzada en este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar los factores relacionados a la fibrosis hepática avanzada en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Describir las características clínicas de los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 con fibrosis hepática avanzada diagnosticados por biopsia hepática.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

**Diseño del estudio:** descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

**Población:** Pacientes operados de cirugía bariátrica de una clínica privada (Clínica de día Avendaño, Lima, Perú) en el período comprendido entre enero del 2019 a enero del 2021.

**Muestra:** Todos los pacientes cuyas historias clínicas se adecuaron a nuestros criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2.
- 2.- Pacientes cuya historia clínica incluye biopsia hepática.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg), anticuerpo para hepatitis C (anti HCV) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivos.
- 2.- Pacientes con Hepatitis Autoinmune.
- 3.- Pacientes con consumo estimado de alcohol > 20 gramos /día o consumo de drogas ilícitas (se realizó previo a la cirugía evaluación de consumo de marihuana, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, nicotina y benzodiazepinas).
- 4.- Pacientes consumidores de esteroides, tamoxifeno, amiodarona, tetraciclinas, o cirugía gastrointestinal previa.
- 5.- Historias clínicas cuyos datos no sean accesibles o legibles.

A partir de las historias clínicas se extrajo la información correspondiente a las variables del estudio (anexo 1) utilizando una ficha de datos (anexo 2), recopilando los siguientes datos:

- Variables clínicas: Edad, sexo, historia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina e hipertensión arterial.
- Variables antropométricas: Talla, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal y presión arterial.
- Variables bioquímicas: transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALT), transaminasa glutámica oxalacética (TGO o AST), relación AST/ALT, colesterol, HDL y VLDL, triglicéridos, plaquetas, insulina basal, glucosa basal, medición del HOMA-IR, albúmina, hemoglobina y gamma glutamiltransferasa (GGT). El punto de corte de las transaminasas para considerarlas normales fue 19 (12). Todos los valores de las variables antes mencionadas fueron tomados dentro de los 30 días previos a la cirugía.
- Variable histopatológica: se tomaron biopsias en cuña profunda del lóbulo hepático derecho antes del inicio de la cirugía de manga gástrica, para evitar la sobreestimación de la fibrosis u otras alteraciones histológicas agudas que pudieran aparecer por el estrés fisiológico de la cirugía. Las biopsias fueron procesadas con la tinción convencional de Hematoxilina –Eosina, y para la valoración de la fibrosis se utilizó la tinción Tricrómica de Masson. Todos los pacientes habían firmado el consentimiento informado de la institución tanto para la cirugía como para la biopsia hepática. Las biopsias fueron revisadas por dos patólogos con entrenamiento en histología hepática.

Se realizó la lectura de las biopsias hepáticas según las recomendaciones de SFA Brunt et al. (13). De acuerdo a las siguientes definiciones:

Esteatosis simple: infiltración grasa de por lo menos 10% del parénquima hepático, sin inflamación ni degeneración balonizante.

Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA): esteatosis > 10% del parénquima asociada a los siguientes criterios: infiltración lobulillar con polimorfonucleares y degeneración balonizante de los hepatocitos, con fibrosis en cualquier estadio.

La esteatosis macrovesicular fue graduada de 0 –3 en base al porcentaje de hepatocitos con macrovesículas de grasa (0: ninguno; 1: hasta 33%; 2 de 33 a 66%; 3: mayor a 66%). La fibrosis portal fue considerada como el SCORE de la hepatitis crónica de 0 – 4 (0: ninguna; 1: ensanchamiento del espacio porta; 2: fibrosis periportal; 3: fibrosis en puente; 4: cirrosis).

Grupos de Pacientes: Los pacientes fueron separados para el análisis de las variables en tres grupos: Hígado normal, esteatohepatitis con fibrosis temprana y esteatohepatitis con fibrosis avanzada, según los hallazgos de la histología hepática clasificados según Brunt et al. (12).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El registro del protocolo se llevó a cabo en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT). Además, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de ambas de instituciones previo a su realización. Cabe mencionar que el estudio utilizó base de datos de pacientes. Para asegurar la confidencialidad de los datos no se recopilaron identificadores,

sino que la base fue codificada en orden numérico. Esta base es de único acceso por los investigadores.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Respecto al análisis se adquirieron las medidas de resumen de las variables. Para las variables cuantitativas se calculó lo siguiente: media, mediana, su desviación estándar, valor mínimo y máximo y sus percentiles 25, 50 y 75. Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia y el porcentaje.

Para la comparación entre los 3 grupos de pacientes, sin daño hepático, esteatohepatitis con fibrosis temprana (F0 - F2) y con fibrosis avanzada (F3 - F4) se utilizó el Test no paramétrico de Kruskal Wallis para las variables cuantitativas y el Test de CHI Cuadrado para las variables cualitativas. Para la comparación entre los 2 grupos (esteatohepatitis y fibrosis temprana (F0 – F2) vs. esteatohepatitis y fibrosis avanzada (F3 – F4)) se utilizó el Test no paramétrico U de Mann-Whitney y el Test de la CHI Cuadrado para las variables cualitativas, considerando el  $p$  menor de 0.05 indicativo de significancia estadística de las diferencias entre los grupos.

## **RESULTADOS**

Cuarenta y un pacientes obesos tenían diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 23 pacientes (56%) fueron varones. La media de la edad fue de  $39,63 \pm 12,48$ . Diecinueve (46.3 %) pacientes tenían hipercolesterolemia, 18 (43.9 %)

hipertrigliceridemia y 31 (75.6 %) hipertensión arterial. La mediana del peso fue de  $109,0 \pm 83,0$ , la de la talla de  $1,69 \pm 0,43$ , y el IMC de  $37,13 \pm 28,76$ .

La transaminasa TGO estuvo elevada en el 73% de los pacientes diabéticos obesos (27% de los pacientes obesos diabéticos presentó TGO normal). La TGP estuvo elevada en el 83% de los pacientes (17% de los pacientes diabéticos obesos tuvo TGP normal). La GGT estuvo elevada en el 78% de los pacientes. Los triglicéridos estuvieron elevados en el 56% de los pacientes y el colesterol en el 46%. El 97,6% de los pacientes tuvieron resistencia a la insulina (Tabla N°1).

Las características de la población en estudio en relación a las variables bioquímicas y características antropométricas de los pacientes obesos y diabéticos se muestran en la tabla N°2.

De los 41 pacientes obesos con DM2, 6 (14.6%) tuvieron hígado normal y 35 (85.4%) presentaron esteatohepatitis, de los cuales 23 (56.1%) presentaron esteatohepatitis con fibrosis temprana y 12 (29.3%) esteatohepatitis con fibrosis avanzada (F3 – F4). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad y los hallazgos histológicos, con una edad promedio de 24.5 años en los pacientes con hígado normal, 41.8 años en los pacientes con fibrosis leve y 43 años en los pacientes con fibrosis avanzada. Sin embargo, podemos notar que el grupo con EHNA y fibrosis temprana (F0 – F2) tienen  $41,83 \pm 10,04$  años,

resultando que a partir de los 31 años los pacientes diabéticos obesos pueden presentar daño hepático (Tabla N°3).

Con respecto a las características clínicas, el valor del IMC no mostró relación estadísticamente significativa a pesar de estar más elevado en el grupo de fibrosis F3-F4. En relación a la hipertensión arterial, se observó una diferencia estadísticamente significativa si comparamos el grupo de obesos diabéticos con hígado normal contra los que tienen esteatohepatitis con algún grado de fibrosis temprana o fibrosis avanzada.

Con respecto a las características de laboratorio, la resistencia a la insulina tiene una relación directa con la severidad del compromiso hepático. Y los pacientes con hígado normal tienen valores de HOMA-IR menores comparativamente con los de esteatohepatitis con fibrosis temprana y más aun con el grupo de fibrosis avanzada. Se encontró un valor de HOMA-IR de  $3.65 \pm 4.32$ ,  $8.27 \pm 5.57$ ,  $9.45 \pm 8.40$  para el caso de hígado normal, EHNA con fibrosis temprana (F1 – F2) y EHNA con fibrosis avanzada (F3 – F4), respectivamente, con el valor de p estadísticamente significativo.

Otro hallazgo relacionado con la presencia de EHNA es el valor de la GGT. Sus valores tienen un p estadísticamente significativo comparativamente entre los diferentes grupos de estudio. Los pacientes con EHNA y fibrosis temprana presentaron una mediana de  $49.0 \pm 30$ , mientras que en los pacientes con fibrosis avanzada el valor de la mediana de GGT fue de  $68.0 \pm 47.0$ .

La TGO también presenta valores con diferencias estadísticamente significativos entre los pacientes normales y los pacientes con algún grado de lesión hepática. El grupo con fibrosis avanzada presenta TGO más alto que los pacientes con fibrosis temprana. Los valores de TGO fueron  $21.5 \pm 16$ ,  $33.0 \pm 27$ ,  $54.5 \pm 48$ , en los pacientes con hígado normal, los pacientes con EHNA y fibrosis temprana y los pacientes con EHNA y fibrosis avanzada respectivamente ( $p=0.009$ ) (Tabla N° 3).

Cuando evaluamos a los pacientes divididos en dos grupos, los pacientes obesos diabéticos con esteatohepatitis y fibrosis temprana (F0 – F2) y los obesos diabéticos con esteatohepatitis y fibrosis avanzada (F3 – F4) ninguna de las variables obtuvo un valor de p estadísticamente significativo entre ambos grupos, excepto la variable de hipertensión arterial ( $p=0.020$ ) (Tabla N° 4).

## **DISCUSIÓN**

La prevalencia de EHNA en pacientes obesos varía dependiendo de las regiones, siendo en Australia 25%, en España 38.8% y en Perú 76.2% (2,14-16). Cabe destacar que Perú tiene la prevalencia más alta comparativamente a las otras regiones (16). Doycheva et al. reportaron, en pacientes obesos con diabetes y NASH con biopsia hepática en India y Brasil, una prevalencia de EHNA que oscila entre el 63-87% y fibrosis avanzada del 4-9% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (17).

En nuestro estudio, la presencia de EHNA en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 fue del 85.4% y encontramos fibrosis avanzada en el 29.3%. Uno de cada tres pacientes puede presentar fibrosis avanzada. Bazick et al. encontraron en un total de 206 pacientes con síndrome metabólico y 41% con fibrosis avanzada por biopsia en USA, siendo más alto que lo reportado en nuestro estudio (6) (Tabla N°5). Leite et al., utilizando el *NASH Clinical Research Network scoring system*, encontraron que la prevalencia de fibrosis avanzada en diabéticos tipo 2 en Alemania varió del 34% en el mejor escenario (puntaje más bajo) al 60% en el peor escenario (puntaje más alto). Sus correlatos independientes fueron una alta  $\gamma$ -glutamyl transferasa sérica (P = 0.002), una edad más avanzada (P = 0.022) y un género masculino (P = 0.064) (18).

Un estudio que incluyó a 1.249 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia concluyó que los factores asociados con la fibrosis avanzada incluyen edad, etnia hispana, IMC, relación cintura-cadera, hipertensión, relación TGO/TGP, fosfatasa alcalina, globulina, albúmina, bilirrubina (total y directa), insulina sérica, hematocrito, INR y recuento de plaquetas. Estos factores integrados en el modelo clínico propuesto por Bazick et al. predicen fibrosis avanzada con un área bajo la curva ROC de 0,80 (6).

Con respecto a la edad media de nuestras pacientes con obesidad y diabetes mellitus, el grupo de fibrosis temprana comparado con el de fibrosis avanzada fue 41.8 y 43 años, respectivamente, con diferencias significativas respecto al grupo control. Otros estudios también hacen referencia a la edad y consideran

que la edad mayor a 45 años influye en la histología hepática en la EHNA (19-23). Por ejemplo, Angulo et al. mencionan que los pacientes mayores de 45 años, con obesidad y diabetes están en alto riesgo de tener fibrosis avanzada (19). Gramlich et al. también reportan la influencia sobre la alteración de la histología en mayores de 45 años (20). Daryani et al. y Shimada et al. han encontrado que las mujeres mayores de 55 años tenían mayor asociación con la fibrosis avanzada (21-23). Cabe resaltar que de acuerdo a estas publicaciones el riesgo de fibrosis avanzada se presenta en mayores de 45 años o en mayores de 55 años, mientras que en nuestra población de estudio pacientes con una media de 43 años ya presentan fibrosis hepática avanzada (F3 – F4) y el daño hepático representado histológicamente por esteatohepatitis ya se puede ver en el grupo de pacientes con  $41,83 \pm 10,04$  años, es decir, tendríamos pacientes que desde los 31 años podrían presentar una lesión hepática.

En nuestro estudio, cuando comparamos la hipertensión arterial entre el grupo de los pacientes normales y el grupo de los pacientes con esteatohepatitis (con o sin fibrosis) se observó una diferencia estadísticamente significativa con una mayor prevalencia de hipertensión en la fibrosis temprana, y una aparente protección de la hipertensión arterial contra el desarrollo del estadio avanzado de la fibrosis. Sin embargo, este hallazgo podría ser impreciso debido al pequeño tamaño de la población del estudio. En estudios con un mayor número de pacientes como el estudio de Sorrentino et al. reportaron que la hipertensión es un factor de riesgo independiente que predice la progresión de la fibrosis y Dixon et al. afirmaron

que la hipertensión sistémica se asocia independientemente con las formas avanzadas de NAFLD (2,24).

Boza et al. (25) no encontraron una asociación significativa entre el IMC y los cambios histológicos. Bazick et al. (6) tampoco encontraron asociación significativa entre IMC y la severidad de la fibrosis al igual que nuestro estudio.

Cuando se comparan los diferentes grupos de estudio, la resistencia a la insulina medida por el HOMA-IR se relacionó con la progresión de la fibrosis, siendo los valores de  $3.65 \pm 4.32$  en el grupo sin lesiones hepáticas,  $8.27 \pm 5.57$  para el grupo con esteatohepatitis con fibrosis temprana (F0-F2) y  $9.45 \pm 8.40$  para el grupo de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), con p estadísticamente significativo. Similares hallazgos se han reportado en el estudio de Bazick et al. quienes encontraron que el HOMA-IR en los pacientes diabéticos con fibrosis avanzada tenían valores más altos que el grupo sin fibrosis avanzada ( $12.6 \pm 14.8$  vs. el  $8.42 \pm 9.0$ ,  $p=0.003$ ) (6). Los valores del HOMA-IR de nuestros pacientes con fibrosis avanzada son más bajos ( $9.45 \pm 8.40$ ) que los reportados por Bazick et al. que encontraron  $12.6 \pm 14.8$  (6). Asimismo, Dixon et al. consideraron que el valor de HOMA-IR es un predictor independiente de esteatohepatitis no alcohólica (2). En nuestra serie de pacientes, fue posible observar que cuanto más alto es el valor del HOMA-IR mayor es la posibilidad de tener fibrosis temprana y fibrosis avanzada.

En nuestro estudio, el valor de la GGT en los pacientes con fibrosis avanzada fue de  $68.0 \pm 47$  U/L, en los pacientes con fibrosis temprana fue de  $49.0 \pm 30$  U/L y en los pacientes sin daño hepático fue  $26.5 \pm 30$  U/L, con p estadísticamente significativo ( $p=0.011$ ). Bazick et al. analizaron los valores de la GGT en los grupos de pacientes diabéticos con y sin fibrosis avanzada hallando  $118.0 \pm 144.8$  en el grupo con fibrosis avanzada y  $70.7 \pm 86.7$  en el grupo sin fibrosis avanzada ( $p=0.0006$ ) (6). A su vez, Leite et al. definen niveles elevados de GGT en su población de estudio a valores mayores a 85 U/l. y reportan que los valores fueron más altos en los pacientes con fibrosis avanzada en comparación con los pacientes con fibrosis temprana (18). Del mismo modo, Taham et al. reportan que en el grupo de GGT alto, el estadio de fibrosis fue mayor ( $p = 0,048$ ) (26). En otras palabras, cuanto más altos son los valores de la GGT mayor es la posibilidad de tener fibrosis hepática, pero no existe un consenso en el punto de corte de la GGT capaz de predecir la fibrosis avanzada.

Con respecto a la relación del valor de las transaminasas y su relación con EHNA y los grados de fibrosis hepática, se han realizado para evaluar su rol como factor predictivo varios estudios. Por ejemplo, Amarpurkar et al. reportan que los niveles de TGO y TGP, pueden ayudar a determinar la fibrosis en pacientes diabéticos con NASH en la mayoría de los casos (80.6% de los pacientes) (7), y Hossain et al. hallaron que las transaminasas son predictores independientes de fibrosis en pacientes con hígado graso y se pueden usar para identificar a pacientes con enfermedad grasa del hígado con riesgo de fibrosis (27). Gholam

et al. también dijeron que los niveles elevados de transaminasas se correlacionan con EHNA y fibrosis (28). Sin embargo, el 46% de sus sujetos con EHNA tenían transaminasas normales. Similar a lo que nosotros encontramos, el valor de la TGO se relaciona con la severidad de la EHNA y la fibrosis. Sin embargo, un 27% de nuestros pacientes obesos diabéticos tenían TGO normal, la TGP estuvo elevada en el 83% de los pacientes, y un 17% de los pacientes diabéticos obesos tenían TGP normal. Los valores de la TGP en el grupo con EHNA y fibrosis temprana F0 – F2, fueron de  $70.0 \pm 44$  mientras que el grupo de EHNA y fibrosis avanzada F3 – F4 el valor de la TGP fue  $82.5 \pm 69$ . El valor de p no fue estadísticamente significativo.

Por otro lado, parece no estar muy claro el rol de las transaminasas como factor predictivo de esteatohepatitis y fibrosis. Pues, Shi et al. denotó que el nivel sérico elevado de ALT es un predictor independiente del grado de inflamación, pero no de esteatosis y fibrosis. Otros estudios expresaron que ALT y AST no eran marcadores confiables para NASH o para fibrosis (29, 30).

Aunque no hemos encontrado una relación directa entre el número de criterios para síndrome metabólico y la presencia de esteatohepatitis con fibrosis, estos hallazgos coinciden con los reportados por Ulsosoy et al. que tampoco detectó ninguna relación significativa entre los factores de riesgo metabólico individuales y la fibrosis hepática en pacientes con EHNA (31). Moon et al. estudiaron si los factores de riesgo metabólicos tenían una relación con el estadio de fibrosis hepática, pero no encontraron diferencias significativas entre las

características histológicas de los pacientes con EHNA con o sin síndrome metabólico (32). No hubo una concordancia significativa entre la gravedad de la histología hepática y la presencia de predictores de fibrosis hepática, incluidos los factores de riesgo metabólicos (31). Sin embargo, Hossain et al. (27) hallaron en una cohorte de 432 pacientes con NAFLD que la presencia de factores metabólicos aumentó el riesgo de fibrosis avanzada. La diferencia entre estos estudios y nuestros resultados puede deberse al tamaño muestral.

De acuerdo al artículo de Doycheva et al. publicado en 2013, los posibles factores de riesgo para una enfermedad hepática más avanzada incluyen el síndrome metabólico concomitante con tres o más componentes, la obesidad visceral, la edad avanzada, la mayor duración de la diabetes y los antecedentes familiares de diabetes (17).

Fortalezas y limitaciones: La fortaleza del estudio, es el diagnóstico de fibrosis avanzada realizado por biopsias hepáticas en todos los pacientes, sumado a la inclusión de variables clínicas, bioquímicas y antropométricas de los pacientes. Sin embargo, la mayor limitación del estudio es el tipo de diseño serie de casos y el tamaño muestral. Al momento, no hay estudios longitudinales en pacientes obesos diabéticos, considerada una población de alto riesgo, que incluyan biopsias hepáticas en la población peruana. Cabe resaltar la importancia de realizar más estudios prospectivos longitudinales de esta índole, lo cual a su vez será de ayuda para mejorar la predicción de la fibrosis en este grupo de pacientes.

## **CONCLUSIÓN**

La edad, el índice de resistencia a la insulina medido por el HOMA-IR, la GGT y la TGO fueron los factores relacionados con la presencia de fibrosis hepática temprana y avanzada en nuestros pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerra-Ruiz A, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López R, Crespo J, Morales-Ruiz M. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2021;2(2): 209-219. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0062>
2. Dixon JB, Bhathal P.S, and O'brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese *Gastroenterology* 2001; 121:91–100.
3. Coutino TA, Ligocki CA, Uili CJ. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008; 11:267-274
4. Mummandi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, et al. Effect of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty liver disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 1396-1402.
5. Choe EY, Lee YH, Choi YJ, Huh BW, Kim SK, Kang ES, et al. Waist-to-calf ratio is an independent predictor of hepatic steatosis and fibrosis in patients with diabetes type 2. *J Gastroenterol Hepatol* May;33(5):1082-1091
6. Bazick J, Donithan M, Neushwander-tetri B, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes care* 2015; 38:1347-1355.

7. Amarapurkar D.N, Amarapukar A.D, Patel N.D, Agal S, Baigal R, Gupte P, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictor of liver fibrosis. *Annals of hepatology* 2006;5(1): January-March:30-33
8. Sobhonslidsuk A, Pulsombat A, Kaewdoug P, Petraksa S. Non-alcoholic fatty Liver Disease (NAFLD) and Significant Hepatic Fibrosis Defined by Non Invasive Assessment in Patients with Type 2 Diabetes. *Asian Pac J Cancer Prev*, 1685), 1789-1794.
9. Verma S, Jensen D, Hart J, Smruti, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non- alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013; 33: 1398–1405.
10. Tsang SW, Ng WF, Wu BP, Chow DA, Li ET, Wong TC. Predictors of fibrosis in Asian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatoloy* (2006) 21,116-121.
11. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younossi ZM. Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery* 2005; 15: 310-315.
12. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del VecchioE, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Update definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10.

13. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.
14. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. 2018; 17. PMID: 30335697.
15. Ferrer MM, Rico MM, Carvia PC, Gálvez MA, Casado MM, Velasco AJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Cir Esp.* 2008; 84(6):313-7
16. Lozano A, Salinas G, Saavedra L, Dongo P, Wagner W y col. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica y valoración de sus predictores en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Rev. Gastroenterol. Perú* (en prensa).
17. Doycheva I, Patel N, Peterson M, Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes complications* 2013; 27(8):293-300.
18. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, Bottino AC, Rezende GF, Cardoso CR, Salles GF. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: Prevalence and correlated factors. *Liver International* 2011; 31: 700-706
19. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.

20. Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol.* 2004 Feb; 35(2):196-9.
21. Daryani NE, Daryani NE, Alavian SM, Zare A, Fereshtehnejad SM, Keramati MR, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and influence of age and gender on histopathologic findings. *World J Gastroenterol.* 2010 Sep 7; 16(33):4169-75.
22. Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, Noguchi S, Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2002 Dec; 24(4):429-438.
23. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008 Oct; 57(10):1441-7.
24. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Predicting Fibrosis Worsening in Obese Patients with NASH Through Parenchymal Fibronectin, HOMA-IR, and Hypertension. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:336–3449
25. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15:1148-1153
26. Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G, et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1433–8

27. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafig N. Independent Predictors of fibrosis in patients with Nonalcoholic Fatty Liver disease. *Clinical gastroenterology and Hepatology* 2009; 7:1224-1229.
28. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 399-408.
29. Shi JP, Xun YH, Hu CB, Zhang L, Liu H, Lou GQ, et al. Clinical and histological features of non-alcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2009 Nov; 17(11):812-6.
30. Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2009; 8 Suppl 1: S25-33.
31. Uslusoy HS, Nak SG, Gülten M, Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol* 2009; 21; 15(15):1863-1868.
32. Moon KW, Leem JM, Bae SS, Lee KM, Kim SH, Chae HB, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol*. 2004 Sep; 10(3):197-206.

## TABLAS

**Tabla N°1:** Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II.

	N° n = 41	%
TGO Elevada	30	73.2
TGP Elevada	34	82.9
TGO/ TGP Igual/Superior a 1	4	9.8
GGT Elevada	32	78.0
HDL bajo	21	51.2
Triglicéridos mayor de 150	23	56.1
HOMA-IR > 2.5	40	97.6
Colesterol mayor a 200	19	46.3
Igual o menos de 150,000 plaquetas	1	2.4

**Tabla N°2:** Prevalencia de indicadores bioquímicos elevados en los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II.

n = 41	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50	75
TGO	49,22	34,0	38,72	7	169	26,50	34,0	59,0
TGP	77,95	63,0	59,44	10	285	39,0	63,0	88,0
TGO/TGP	0,6756	0,610	0,21	0,30	1,32	0,55	0,61	0,81
GGT	68,71	50,0	67,10	12	348	38,50	50,0	71,0
HOMA-IR	8,8029	8,27	5,88	1,15	34,00	4,15	8,27	11,26
HDL	44,95	45,0	11,32	26	77	35,50	45,0	49,0
Triglicéridos	172,15	145,0	98,21	37	510	113,0	145,0	200,5
Colesterol	201,68	198,0	55,72	112	443	169,00	198,0	228,0
Plaquetas	270,98	261,0	63,63	140,0	398,0	228,0	261,0	313,0
Glucosa	117,32	104,0	39,96	75,00	214,00	88,0	104,0	140,5
Peso	110,27	109,0	22,22	79,0	162,0	90,5	109,0	123,0
Talla	1,68	1,69	0,10	1,47	1,90	1,61	1,69	1,76
IMC	38,98	37,13	6,55	30,03	58,79	33,78	37,13	43,39
Perímetro de Cintura	120,37	122,0	13,41	97,0	154,0	107,5	122,0	130,0

**Tabla N° 3:** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II distribuidos según nivel de fibrosis

	TOTAL 41 (100%)	NORMAL 6 (14.6%)	ESTEATOHEPATITIS/F0/F2 23 (56,1%)	ESTEATOHEPATITIS F3/F4 12 (29,3%)	Valor de <i>p</i>
<b>Características Clínicas</b>					
Edad*	39,63 ± 12,48	24,5 ± 7,28	41,83 ± 10,04	43,0 ± 13,90	0.006
Grupo de Edad					
Hasta 45 años	26 (63.4 %)	6 (23.1 %)	13 (50 %)	7 (26.9 %)	0.131
Mayor de 45 años	15 (36.6 %)	0 (0.0 %)	10 (66.7 %)	5 (33.3 %)	
Sexo***					
Masculino	23 (56.1 %)	2 (8.7 %)	16 (69,6 %)	5 (21.7 %)	0.137
Femenino	18 (43.9 %)	4 (22.2 %)	7 (38,9 %)	7 (38,9 %)	
Peso**	109,0 ± 83,0	104,3 ± 34,5	110,0 ± 38,2	105,5 ± 30,25	0.98
Talla**	1,69 ± 0,43	1,68 ± 0,6	1,71 ± 0,17	1,64 ± 0,17	0.273
IMC**	37,13 ± 28,76	35,2 ± 11,92	36,77 ± 10,76	41,38 ± 10,54	0.547
Obesidad por IMC***					
IMC 30 – 35	13 (31.7 %)	3 (23.1 %)	7 (53.8 %)	3 (23.1 %)	0.381
IMC 35 – 40	12 (29.3 %)	1 (8.3 %)	9 (75 %)	2 (16.7 %)	
IMC 40 >	16 (39.0 %)	2 (12.4 %)	7 (43.8 %)	7 (43.8 %)	
Hipertensión Arterial***	31 (75.6 %)	1 (3.2 %)	22 (71 %)	8 (25.8 %)	0.000
Hipercolesterolemia***	19 (46.3 %)	1 (5.3 %)	14 (73.6 %)	4 (21.1 %)	0.087
Hipertrigliceridemia***	18 (43.9 %)	1 (5.6 %)	11 (61.1 %)	6 (33.3 %)	0.344
Dislipidemia Mixta***	12 (29.3 %)	0 (0.0 %)	9 (75 %)	3 (25.0 %)	0.160
Síndrome Metabólico					
3 Criterio Diagnóstico	12 (29.3 %)	2 (16.6 %)	5 (41.7 %)	5 (41.7 %)	
4 Criterio Diagnóstico	14 (34.1 %)	0 (0.0 %)	11 (78.6 %)	3 (21.4 %)	
5 Criterio Diagnóstico	3 (7.3 %)	0 (0.0 %)	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	
<b>Características bioquímicas</b>					
HOMA-IR**	8.27 ± 32.85	3.65 ± 4.32	8.27 ± 5.57	9.45 ± 8.40	0.033
Colesterol	198.0 ± 331	163.5 ± 36	217.0 ± 60	186.0 ± 38	0.067
HDL**	45.0 ± 51	40.0 ± 14	45.0 ± 18	45.0 ± 9	0.763
Triglicéridos**	145.0 ± 473	97.5 ± 90	149.0 ± 146	154.0 ± 57	0.055
GGT**	50.0 ± 336	26.5 ± 30	49.0 ± 30	68.0 ± 47	0.011
TGO**	34.0 ± 162	21.5 ± 16	33.0 ± 27	54.5 ± 48	0.009
TGP**	63.0 ± 275	37.0 ± 42	70.0 ± 44	82.5 ± 69	0.80
TGO/TGP**	0.61 ± 1.02	0.71 ± 0.36	0.61 ± 0.23	0.73 ± 0.31	0.581
Plaquetas**	261,000 ± 258,000	296,500 ± 82,250	254,000 ± 102,000	246,500 ± 61,250	0.254

\*: Media (desviación estándar), valor de *p* Kruskal-Wallis

\*\* : Mediana (rango y rango intercuartílico), valor de *p* Kruskal-Wallis

\*\*\*: n (%), valor de *p* Chi-cuadrado

**Tabla N° 4:** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II distribuidos según severidad de la fibrosis.

	<b>EHNA /F0/F2</b> 23 (56,1%)	<b>EHNA F3/F4</b> 12 (29,3%)	<b>Valor de p</b>
<b>Características Clínicas</b>			
Edad	41,83 ± 10,04	43,0 ± 13,90	0.794
Grupo de Edad***			
Hasta 45 años	13 (56.5 %)	7 (58.3 %)	0.918
Mayor de 45 años	10 (43.5 %)	5 (41.7 %)	
Sexo***			
Masculino	16 (69,6 %)	5 (41,7 %)	0.110
Femenino	7 (30,4 %)	7 (58,3 %)	
Peso**	110,0 ± 38,2	105,5 ± 30,25	0.794
Talla**	1,71 ± 0,17	1,64 ± 0,17	0.130
IMC**	36,77 ± 10,76	41,38 ± 10,54	0.366
Obesidad por IMC***			
IMC 30 – 35	7 (30.4 %)	3 (25.0 %)	0.237
IMC 35 – 40	9 (39.1 %)	2 (16.7 %)	
IMC 40 >	7 (30.4 %)	7 (58.3 %)	
Hipertensión Arterial***	22 (95.7 %)	8 (66.7 %)	0.020
Hipercolesterolemia***	14 (60.9 %)	4 (33.3 %)	0.122
Hipertrigliceridemia***	11 (47.8 %)	6 (50.0 %)	0.903
Dislipidemia Mixta***	9 (39.1 %)	3 (25.0%)	0.403
TGO Elevada***	17 (73.9 %)	11 (91.7 %)	0.213
TGP Elevada***	19 (82.6 %)	11 (91.7 %)	0.467
TGO/ TGP Igual/Superior a 1***	2 (8.7 %)	2 (16.7 %)	0.482
GGT Elevada***	19 (82.6 %)	11 (91.7 %)	0.467
HDL bajo***	10 (43.5 %)	7 (58.3 %)	0.404
150,000 o menos plaquetas	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)	0.160
Síndrome Metabólico***			
1 Criterio Diagnóstico	5 (21.7 %)	3 (25.0 %)	0.540
2 Criterio Diagnóstico	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
3 Criterio Diagnóstico	5 (21.7 %)	5 (41.7 %)	
4 Criterio Diagnóstico	11 (47.8 %)	3 (25.0 %)	
5 Criterio Diagnóstico	2 (8.7 %)	1 (8.3 %)	
<b>Características de laboratorio</b>			
HOMA-IR**	8.27 ± 5.57	9.45 ± 8.40	0.424
Colesterol	217.0 ± 60	186.0 ± 38	0.230
HDL**	45.0 ± 18	45.0 ± 9	0.944
Triglicéridos**	149.0 ± 146	154.0 ± 57	0.677
GGT**	49.0 ± 30	68.0 ± 47	0.102
TGO**	33.0 ± 27	54.5 ± 48	0.082
TGP**	70.0 ± 44	82.5 ± 69	0.313
TGO/TGP**	0.61 ± 0.23	0.73 ± 0.31	0.330
Plaquetas**	254,000 ± 102,000	246,500 ± 61,250	0.465

\*: Media (desviación estándar), valor de  $p$  U Mann-Whitney

\*\* : Mediana (rango y rango intercuartílico), valor de  $p$  U Mann-Whitney

\*\*\*:  $n$  (%), valor de  $p$  Chi-cuadrado

**Tabla N°5:** Resumen de estudios de pacientes obesos y fibrosis avanzada

Autor	Año de publicación	País de estudio	No. de pacientes con biopsias	Fibrosis avanzada (F3-F4)
Nuestro estudio	2021	Perú	41	29,3%
Bazick J et al.	2015	USA	346*	41%
Dixon et al.	2001	Australia	105	42%
Sorrentino et al.	2009	Italia	132**	33.3 %
Boza et al.	2005	Chile	127	26 %
Gholam et al.	2007	USA	97	25 %
Amarapurkar D.N et al.	2006	España	27	30.5%
Ong JP et al.	2005	USA	197	9%
Brunt EM et at.	1999	USA	51	18%
Pacientes obesos, diabéticos con síndrome metabólico				
Angulo et al.	1999	USA	144	27 %
Shimada et al.	2002	Japón	81	28 %
Harrison et al.	2008	USA	669	30 %

\*Este número representa a pacientes diabéticos y NAFLD. Muestra total 1249 con NAFLD.

\*\*Grupo de pacientes incluidos luego de 6.4 años de su primera biopsia negativa a cirros

## ANEXOS

### Anexo 1: Definición operacional de variables

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>VALOR FINAL</b>
Edad	Según historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Edad del paciente en años
Sexo	Según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Mujer (0) Hombre (1)
Historia de hipercolesterolemia	Según historia clínica, considerando valor de colesterol mayor a 200	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (0) No (1)
Hipertriglicemia	Según historia clínica, considerando triglicéridos mayores de 150	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (0) No (1)
Resistencia a la insulina	Hallado con HOMA-IR	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (0) No (1)
Hipertensión Arterial	Según historia clínica, presión sistólica mayor igual a 130 y presión diastólica mayor igual a 80	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (0) No (1)
Presión arterial	Según información de historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Presión arterial del paciente en mmHg

Talla	Según información de historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Talla del paciente en centímetros
Peso	Según información de historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Peso del paciente en kilogramos
IMC	Calculado con la fórmula $IMC = \text{Peso}/(\text{talla})^2$	Cualitativa tricotómica	Nominal	Normal: 18.5-24.9 (0) Sobrepeso: 25-29.9 (1) Obesidad: mayor igual de 30 (2)
Circunferencia abdominal	Según historia clínica,	Cuantitativa continua	Razón	Valor del paciente en centímetros, considerando alterado un perímetro de cintura > 80 cm en mujeres y >94 cm en varones
TGP o ALT, TGO o AST, GGT, colesterol, HDL, VLDL, triglicéridos, plaquetas, albúmina, hemoglobina	Según historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Valor de laboratorio TGP normal hasta 19, TGO normal hasta 19, colesterol > 200, GGT normal 32, HDL valor considerado normal en mujeres mayor a 50 y en varones 40, triglicéridos mayores a 150, plaquetas mayores a 150 000, albúmina normal >3.5, hemoglobina considerada normal en mujeres mayor a

				12 y en varones mayor a 14
Relación AST/ALT	Calculado con fórmula	Cuantitativa continua	Razón	Valor hallado Considerando alterado TGO/ TGP Igual/Superior a 1
Glucosa basal	Según historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Valor de laboratorio
Insulina basal	Según historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	Valor de laboratorio
HOMA-IR	Calculado con fórmula, considerando alterado > 2.5	Cuantitativa continua	Razón	Valor hallado
Biopsia	Según reporte patológico	Cualitativa	Nominal	Sí (0) No (1)
Fibrosis	Según lectura	Cualitativa politómica	Nominal	F0 = no fibrosis (0) F1 (1) F2 (2) F3 (3) F4 = máxima fibrosis o cirrosis (4)

**Anexo 2: Ficha de recolección**

<b>Ficha de recolección</b>			
N°		Nombre	Apellido
<b>Datos generales</b>			
Sexo	F ( ) M ( )	Edad	
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes	Sí ( ) No ( )	HTA	Sí ( ) No ( )
Hipercolesterolemia	Sí ( ) No ( )	Hipertrigliceridemia	Sí ( ) No ( )
<b>Mediciones</b>			
Peso		Talla	
IMC (valor)		Tipo de obesidad	
Circunferencia abdominal		Presión arterial	
<b>Valores de laboratorio</b>		HOMA-IR	
Glucosa basal		Insulina basal	
Colesterol		Triglicéridos	
TGP o ALT		Albúmina	
TGO o AST		Hemoglobina	
GGT		Plaquetas	

HDL		TGO/TGP	
VLDL		Ácido úrico	
<b>Otros</b>			
<b>Esteatosis</b>		Esteatosis 0 ( )	Esteatosis 1 ( )
FIB4 SCORE		Esteatosis 2 ( )	Esteatosis 3 ( )
Hepamet SCORE		NASH	Sí ( ) No ( )
SCORE NAFLD	F0-F2 ( )	Indeterminado ( )	F3-F4 ( )
<b>Fibrosis</b>	Fibrosis 0 ( )	Fibrosis 1 ( )	Fibrosis 2 ( )
	Fibrosis 3 ( )	Fibrosis 4 ( )	