



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA DETECTADA CON
ELASTOGRAFÍA DE VIBRACIÓN CONTROLADA Y SU RELACIÓN
CON EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS EN UN
ESTABLECIMIENTO PRIVADO DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO
DEL 2016 AL 2023**

**PREVALENCE OF HEPATIC FIBROSIS DETECTED WITH
CONTROLLED VIBRATION ELASTOGRAPHY AND ITS
RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ATTENDED AT A PRIVATE
THIRD-LEVEL ESTABLISHMENT IN THE PERIOD FROM 2016 TO
2023**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES:

LUCY MELINA LAURENCIO MELGAREJO

XIOMARA SHEISSY ORTEGA VELA

VLADIMIR JOSSIAS HUMPIRE MAMANI

ASESOR:

ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA

Lima - Perú

2023

JURADO

Presidente: Dr. Jorge Luis Huerta Mercado Tenorio

Vocal: Dr. Ricardo Arturo Prochazka Zarate

Secretario: Dr. César Augusto Castro Villalobos

Fecha de Sustentación: 14 de noviembre de 2023

Calificación: Aprobado

ASESOR DE TESIS

Dra. Adelina Zarela Lozano Miranda

Departamento Académico de Gastroenterología

ORCID: 0000-0002-4355-9643

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado a todos los que fueron parte de nuestra carrera. A nuestros padres Magda Melgarejo de Laurencio, Luciano Laurencio Carrasco, Elizabeth Vela Soto, Germán Ortega Vargas, Jacinta Mamani y Fidel Humpire por su confianza, apoyo y amor incondicional. A nuestros familiares y amigos por habernos acompañado y alentado en todo este camino. A nuestros profesores, quienes nos guiaron, compartieron su experiencia y conocimiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos, en primer lugar, a Dios por darnos sabiduría. A la Dra. Adelina Lozano, nuestra asesora, y al Dr. Jorge Tarrillo Purisaca expresarles nuestra infinita gratitud por su confianza y apoyo en cada etapa del presente estudio. A nuestra Facultad de Medicina Humana Alberto Hurtado por nuestra formación como médicos y a mis compañeros de tesis por su esfuerzo y perseverancia.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA DETECTADA CON ELASTOGRAFÍA DE VIBRACIÓN CONTROLADA Y SU RELACIÓN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS EN UN ESTABLECIMIENTO PRIVADO DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO DEL 2016 AL 2023

PREVALENCE OF HEPATIC FIBROSIS DETECTED WITH CONTROLLED VIBRATION ELASTOGRAPHY AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ATTENDED AT A PRIVATE THIRD-LEVEL ESTABLISHMENT IN THE PERIOD FROM 2016 TO 2023

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO

CIRUJANO

ALUMNOS:

LUCY MELINA LAURENCIO MELGAREJO

XIOMARA SHEISSY ORTEGA VELA

VLADIMIR JOSSIAS HUMPIRE MAMANI

ASESORES:

Dra. Adelina Zarela Lozano Miranda

Lima - Perú

2023

PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA DETECTADA CON ELASTOGRAFÍA DE VIBRACIÓN CONTROLADA Y SU RELACIÓN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS EN UN ESTABLECIMIENTO

INFORME DE ORIGINALIDAD

21%	21%	9%	6%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	duict.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	1library.co Fuente de Internet	1%
5	catedraaf.org Fuente de Internet	1%
6	docplayer.es Fuente de Internet	<1%
7	sccalp.org Fuente de Internet	<1%

documentop.com

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	6
III. Materiales y Métodos	7
IV. Resultados	13
V. Discusión	15
VI. Conclusiones	23
VII. Referencias bibliográficas	25
VIII. Tablas y gráficos	31
ANEXOS	38

RESUMEN

Antecedentes: La población más prevalente dentro de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) son los diabéticos tipo 2 siendo los más susceptibles al desarrollo de fibrosis hepática avanzada. No se ha establecido claramente la asociación entre fibrosis hepática y el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes con NAFLD. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de fibrosis hepática detectada con elastografía de vibración controlada y su relación con la presencia de evento cardiovascular (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y métodos:** Series de casos. Se revisó historias clínicas de pacientes diabéticos que contaban con resultado de Fibroscan ® de la Clínica Ricardo Palma en el periodo 2016-2023. Los datos clínicos y los resultados del Fibroscan ® fueron registrados en Microsoft Excel y posteriormente trasladados al software SPSS V.25.0 para el análisis estadístico.

Resultados: Los datos de 100 pacientes con NAFLD y diabetes mellitus tipo 2 fueron analizados. La frecuencia de fibrosis hepática avanzada y evento cardiovascular fue de 32% y 11% respectivamente. El coeficiente de correlación de Fisher entre fibrosis avanzada y evento cardiovascular fue significativo con un 0,034.

Conclusión: Existe correlación entre fibrosis avanzada y evento cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Fibrosis hepática, Diabetes Mellitus Tipo 2, Técnica de imagen elastográfica, Evento Cardíaco Adverso, Enfermedad de hígado graso no alcohólico.

SUMMARY

Background: The most prevalent population within non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are type 2 diabetics, who are most susceptible to the development of advanced liver fibrosis. The association between liver fibrosis and the development of cardiovascular events in patients with NAFLD has not been clearly established. **Objectives:** To determine the prevalence of liver fibrosis detected through controlled vibration elastography and its relationship with the presence of cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, and peripheral arterial disease) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods:** Case series. Clinical records of diabetic patients with Fibroscan ® results from the Ricardo Palma clinic were reviewed for the period 2016-2023. Clinical data and Fibroscan ® results were recorded in Microsoft Excel and subsequently transferred to SPSS V.25.0 software for statistical analysis. **Results:** Data from 100 patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus were analyzed. The frequency of advanced liver fibrosis and cardiovascular events was 32% and 11%, respectively. Fisher's correlation coefficient between advanced fibrosis and cardiovascular events was significant at 0.034. **Conclusions:** There is a correlation between advanced fibrosis and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Liver Fibrosis, Type 2 Diabetes Mellitus, Elasticity Imaging Techniques, Cardiovascular Diseases, Non-alcoholic Fatty Liver Disease

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) viene siendo considerada como una enfermedad emergente y de gran relevancia para la salud pública. Se conoce que, dentro de las causas de hepatopatía crónica, NAFLD es la de mayor prevalencia con un 59% (1). Para el año 2021, a nivel mundial presentó una prevalencia del 24%, siendo mayor del 30% en medio Oriente y Sudamérica (1).

La NAFLD se puede definir como la presencia de más del 5% de esteatosis en el parénquima hepático, en ausencia de causas secundarias como hepatopatía crónica por alcohol, hepatitis virales, enfermedad de Wilson, entre los principales (2).

Tiene dos formas distintas: esteatosis hepática no alcohólica (NAFL) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (2). La NAFL es considerada benigna, mientras que la NASH se caracteriza por inflamación e incluso fibrosis hepática, lo que la hace más grave por el mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (3).

La fibrosis hepática es la alteración del parénquima del hígado ocasionado por la aparición de cicatrices fibrosas y nódulos de hepatocitos regenerativos (4). Se ha demostrado que es el principal predictor de la sobrevida de los pacientes con NASH ya que mientras mayor sea el grado de severidad de fibrosis hepática, mayor es la probabilidad de que se desarrolle cirrosis (5). Según el sistema de puntuación de METAVIR se pueden catalogar histológicamente a la fibrosis en 5 estadios: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal), F2 (fibrosis periportal), F3 (puentes de fibrosis entre espacios portal) y F4 (cirrosis). Se considera fibrosis significativa al estadio F2 y fibrosis avanzada a los estadios F3 y F4 (6).

Para establecer el diagnóstico y por consiguiente los grados de fibrosis hepática la prueba *gold standard* es la biopsia hepática. No obstante, al ser una prueba invasiva, no está libre de riesgos como el sangrado, error de muestreo, costo elevado, entre otros. Por consiguiente, se han desarrollado métodos no invasivos basados en score que utilizan datos antropométricos y de laboratorio (NAFLD fibrosis score, FIB 4 index, BARD score, APRI, Hepamet), así como pruebas de imagen (elastografía transitoria de vibración controlada o Fibroscan®, elastografía por ondas de corte o SWE y la elastografía por resonancia magnética) (7).

Entre las pruebas diagnósticas por imagen, el Fibroscan ® ha mostrado ser de gran utilidad presentando una sensibilidad y especificidad alta sobre todo para fibrosis avanzada (F3 y F4) por lo que su uso es recomendado en las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y European Association for the Study of the Liver (EASL) (8, 9).

El Fibroscan ® mide la rigidez hepática mediante el uso de una onda de ultrasonido cuyo principio está basado en la menor resistencia que presenta el tejido fibrótico comparado con tejido normal hepático (8). Se mide por kilopascales (kPa) siendo el punto de corte para fibrosis significativa (F2) de 5,35-7,4 kPa y; para fibrosis avanzada, donde se consideran los estadios F3 y F4, será de 8-12,85 y de 10,3-17,5 kPa respectivamente (8, 10, 11).

Son muchas las ventajas de esta prueba diagnóstica como el bajo riesgo de complicaciones, la corta duración del procedimiento, bajo costo y fácil repetición. Si bien este método se limita en casos de pacientes con ascitis, obesos y en procesos infiltrativos (12), esta mejora con el uso de sonda XL que se encuentra incorporada en las nuevas generaciones de Fibroscan ® (13).

Diversos estudios han demostrado que entre los pacientes con NAFLD, las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son la población con mayor prevalencia conformando el 55,5%, que representa más del doble de la población en general (3).

Igualmente, la presencia de DM2 en los pacientes con NAFLD ocasiona que estos sean más susceptibles a desarrollar estadios más graves de enfermedad hepática como fibrosis avanzada, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (14). Referente a lo anterior, dos estudios nacionales, llevados a cabo en centros de tercer nivel de Lima, demostraron que la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DM2 es significativa. El primero, realizado por Izaguirre et al. (2019) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, donde se encontró una frecuencia del 13% de fibrosis hepática avanzada en 100 pacientes con DM2 de consultorio externo mediante el diagnóstico por Fibroscan® (15). El segundo, de Malca et al. (2020), que al comparar la eficacia de los scores no invasivos (NAFLD fibrosis score, FIB-4 index y Hepamet fibrosis score) y el Fibroscan® para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada se observó una prevalencia de 13,4% en 106 pacientes diabéticos del Hospital Cayetano Heredia (16).

Además de acrecentar el daño a nivel hepático, se demostró en un estudio de metaanálisis realizado por Zhou et al. (2018) que la concomitancia de NAFLD y DM2 aumenta significativamente la morbimortalidad cardiovascular [OR=2,20, intervalo de confianza del 95%: 1,67-2,90] (17). Esto último, es de gran importancia debido a que la primera causa de muerte de los pacientes con NAFLD no se debe a enfermedad hepática sino a eventos cardiovasculares (ECV) (17).

En la literatura, continúa en controversia si la mayor morbilidad cardiovascular se debe a su asociación con factores cardiovasculares tradicionales como obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y, sobre todo, DM2 o si los grados avanzados de fibrosis hepática (F3-F4) contribuyen de manera independiente (9). En EEUU Henson et al (2020) en un estudio de cohorte longitudinal en el que participaron 285 pacientes con NAFLD concluyó que los estadios avanzados de fibrosis hepática comprobada por biopsia se asociaron con mayor incidencia de ECV en un periodo de seguimiento de 5,2 años (18). Por el contrario, al año siguiente, el estudio transversal de Ciardullo et al. (2021) no encontró una asociación independiente entre fibrosis hepática y ECV al analizar los datos de 2732 participantes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) que contaban con estudio de fibrosis hepática por Fibroscan® (19).

En resumen, los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de presentar grados avanzados de fibrosis hepática por NAFLD y, por ello, presentan un peor pronóstico. En Perú, la prevalencia de NAFLD y DM2 es alta y este incremento progresivo se presume que será aún mayor debido a su asociación con el síndrome metabólico. Por tal motivo, el presente estudio busca determinar la relación entre morbimortalidad cardiovascular y el grado de fibrosis hepática en pacientes con DM2 para conocer si existe una correlación en la severidad de estas dos afecciones, es decir, averiguar si la presencia de grados severos de fibrosis hepática implica también mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Igualmente, permitirá enfatizar la relevancia del trabajo multidisciplinario en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que evalúe la incorporación de médicos hepatólogos para la detección temprana de fibrosis hepática y así evitar su

progresión a cuadros más severos. Por último, no existen estudios similares realizados en el Perú, por lo que nuestra investigación además de ser nueva e innovadora, aportará información relevante a los próximos estudios de NAFLD en nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de fibrosis hepática detectada con elastografía por vibración controlada y su relación con la presencia de evento cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un establecimiento privado de tercer nivel.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un establecimiento privado de tercer nivel.
- Conocer la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un establecimiento privado de tercer nivel.
- Establecer la correlación entre la fibrosis hepática y la presencia de evento cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un establecimiento privado de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de estudio:

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo; nivel descriptivo y correlacional. Estudio tipo serie de casos que incluye a los pacientes de la Clínica Ricardo Palma con diabetes mellitus tipo 2 que fueron evaluados en el periodo de enero del 2016 a junio del 2023 mediante el estudio de elastografía de vibración controlada. El presente estudio puede servir como referencia para futuros estudios de interés debido a la data con la que se cuenta.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consultorio externo de la Clínica Ricardo Palma.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de la Clínica Ricardo Palma que fueron sometidos a elastografía de vibración controlada en el periodo de enero 2016 a junio 2023.

Criterios de exclusión:

- Pacientes gestantes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de la Clínica Ricardo Palma.
- Pacientes con historia de enfermedad hepática concomitante (hepatitis viral, hepatitis autoinmune, esquistosomiasis, hígado graso por drogas, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina, hemocromatosis y por alcoholismo).
- Pacientes con cirrosis hepática clínicamente evidente o complicación aguda previa descrita.

- Pacientes con historias clínicas incompletas o cuyos datos no sean accesibles.

Definición operacional de variables:

Los datos presentados a continuación se obtendrán mediante la revisión de las historias clínicas.

- a) **Edad:** Variable cuantitativa continua. Número de años que tiene el paciente desde su nacimiento.
- b) **Sexo:** Variable cualitativa y dicotómica. Describe la condición biológica al nacimiento. Sexo del paciente tomando en consideración si se trata de una mujer o un hombre. Se valorarán como sexo femenino y masculino.
- c) **Índice de masa corporal (IMC):** Variable cuantitativa continua. Cálculo que estima la cantidad de grasa corporal que presenta el paciente. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (Kg/m^2). Se clasificará en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad si obtienen valores $< 18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$, entre $18,5\text{-}24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$, entre $25 - 29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$ y $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$, respectivamente.
- d) **Tiempo de DM2:** Variable cuantitativa continua. Número de años transcurridos desde el día del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 hasta el día de recolección de datos.
- e) **Fibrosis Hepática por Elastografía por transición de vibración controlada (Fibroscan):** Variable ordinal. Es la alteración histológica del parénquima hepático ocasionado por la aparición de cicatrices fibrosas y nódulos de hepatocitos regenerativos. Para lo cual se usará el Fibroscan que es un método no invasivo por imagen que mide la rigidez hepática

mediante el uso de una onda de ultrasonido cuyo principio está basado en la menor resistencia que presenta el tejido fibrótico comparado con tejido normal hepático.

En el metaanálisis publicado por Hashemi et al. en el que se compararon diferentes puntos de corte para determinar cada grado de fibrosis hepática por NAFLD demostró que a valores mayores, la sensibilidad y especificidad aumentaba (11). Por lo cual, nuestro estudio tiene los siguientes puntos de corte.

Clasificación histológica y puntos de corte.

- F0: ausencia de fibrosis
- F1: Fibrosis portal <7,4kPa
- F2: Fibrosis periportal (fibrosis significativa) $\geq 7,4$ kPa
- F3: Puentes de fibrosis entre espacios portal $\geq 12,85$ kPa
- F4: Cirrosis $\geq 17,5$ kPa

*Fibrosis avanzada: F3-F4.

f) **Evento cardiovascular:** Variable cualitativa y politómica. Son una lista de diagnósticos de eventos cardiovasculares constatados en las historias clínicas de cada paciente. El diagnóstico de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio se subdivide en evento no fatal y fatal, este último determina la mortalidad por dicho evento en la población de estudio.

Se consideran *Accidente cerebrovascular no fatal, Accidente cerebrovascular fatal, Infarto agudo de miocardio no fatal, Infarto agudo de miocardio fatal, Enfermedad arterial periférica*

g) **Esteatosis hepática:** Variable cualitativa ordinal. Es la acumulación de grasa a nivel hepático, que además puede estar asociado a la inflamación. Para análisis se considerará la clasificación parámetro de atenuación controlada (CAP), de esta manera, se conseguirá medir el grado de infiltración de grasa; este dato lo proporcionará la elastografía de vibración controlada, con la siguiente clasificación y puntos de corte:

1. S0: <5% infiltración de grasa en hígado (<206,5 dB/m)
2. S1: 5-33% infiltración de grasa en hígado (206,5-232,5 dB/m)
3. S2: 34-66% infiltración de grasa en hígado (232,6-282,5 dB/m)
4. S3: >66% infiltración de grasa en hígado (>282,5 dB/m)

h) **Hipertensión arterial:** variable cualitativa y dicotómica. Es una enfermedad crónica no transmisible que se define por la elevación continua de los parámetros normales. Se consignará su presencia o ausencia como diagnóstico establecido, dato que se obtendrá mediante la revisión de la historia clínica.

i) **Dislipidemia:** variable cualitativa y dicotómica. Se define por la elevación anormal de los lípidos en sangre (alteración de los niveles de colesterol y/o triglicéridos). Se consignará su presencia o ausencia como diagnóstico establecido, dato que se obtendrá mediante la revisión de la historia clínica.

Procedimientos y técnicas:

Para el reclutamiento, se seleccionó a pacientes con previo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que habían sido sometidos a elastografía de vibración controlada (Fibroscan) de la Clínica Ricardo Palma atendidos en consultorio externo del servicio de Gastroenterología-hepatología. Posteriormente, se evaluó historias clínicas de dichos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que no cumplan ningún criterio de exclusión. Los datos obtenidos a partir de dicha evaluación se clasificaron con los distintos puntos de corte estando en el rango de F0 hasta F4 (F0: ausencia de fibrosis; F1: Fibrosis portal; F2: Fibrosis periportal; F3: Puentes de fibrosis entre espacios portal; F4: Cirrosis) teniendo en cuenta que F3-F4 se considera como fibrosis avanzada. De la misma manera se recopilamos los siguientes datos: Edad, sexo, IMC, tiempo de DM2, hipertensión arterial, dislipidemia y grado de esteatosis hepática. Luego de la recolección de los datos anteriores, se continuó con la búsqueda en la historia clínica de cada paciente sobre los posibles eventos cardiovasculares que hayan podido sufrir, categorizados en: evento cardiovascular de tipo accidente cerebrovascular no fatal, accidente cerebrovascular fatal, infarto agudo de miocardio no fatal, infarto agudo de miocardio fatal, enfermedad arterial periférica. Todo esto último para el análisis pertinente. Al ser un estudio transversal y retrospectivo no se realizó seguimiento a los pacientes. Una vez recogidos los datos mediante las historias clínicas proporcionadas, se ordenó en una tabulación en la base de datos de Microsoft Excel para su posterior análisis (anexo 1). Esta información fue no manipulable, y la cual sólo tuvieron acceso los investigadores principales del presente estudio.

Finalizada la fase de recolección de los datos, se procedió al análisis de datos para el desarrollo de la discusión y resultados.

Aspectos éticos del estudio:

Toda información obtenida en el presente trabajo ha sido de manera confidencial, manteniendo la información de los pacientes en reserva, bajo los lineamientos de ética. Además, fue aprobado para su ejecución por el departamento de gastroenterología de la Clínica Ricardo Palma y por el Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) para su realización.

Plan de análisis:

Los datos obtenidos a partir de las historias clínicas fueron ingresados en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2016 (anexo 1). Posteriormente, los análisis se realizaron con el software SPSS V.25.0. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se presentaron las frecuencias absolutas y relativas por categorías; para las variables cuantitativas se consideró la media y la desviación estándar. En el análisis de correlación, para las variables cualitativas, se utilizó la prueba estadística de la Chi cuadrada y se consideró el OR y el intervalo de confianza al 95 %; para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba T de Student y para las variables sin distribución normal se utilizó la prueba de U Mann Whitney. Para todas las pruebas se consideró la significación estadística con un $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 147 registros de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que contaban con estudio de elastografía de vibración controlada (Fibroscan ®) se excluyeron 47 registros. De los cuales, 17 registros no presentaban datos antropométricos completos (talla y peso), 19 registros no tenían el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, y 11 registros no contaban información de antecedente sobre enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, se incluyó un total de 100 pacientes con estudio de Fibroscan ® y data completa según protocolo para el análisis de datos del presente estudio (ver figura 1).

Del total de 100 pacientes, el 36% cuenta con el grado F0-F1 que corresponde a una ausencia o fibrosis portal, el 32% cuenta con el grado de F2 que representa una fibrosis significativa periportal, el 15% cuenta con el grado F3 que representa puentes de fibrosis entre espacios periportal y el 17% cuenta con el grado F4 que representa cirrosis o cicatrización avanzada. (Tabla 1).

En cuanto al perfil demográfico de nuestro grupo total de estudio, la edad promedio fue de $60,43 \pm 10,95$ años. Del total, 55 pacientes (55%) fueron del sexo masculino y 45 pacientes (45%) fueron del sexo femenino. Se encontró que el IMC promedio fue de $31,62 \pm 4,34$ kg/m², del cual se pudo identificar que el grupo mayoritario corresponde a pacientes con obesidad grado I con un 44%, seguido por pacientes con sobrepeso con un 31%, obesidad grado II en un 15%, obesidad grado III con un 7%, y por último pacientes con peso normal del 3% del total de los pacientes. Además, no se encontraron pacientes con bajo peso.

Con respecto a la hipertensión arterial y dislipidemia se halló una prevalencia de 46% y 62%, respectivamente. El Fibroscan ® también permitió describir el grado

de esteatosis hepática no alcohólica en los pacientes observándose que el grupo mayoritario presentaba grado S3 (>67% de infiltración grasa) con un 72%, seguido por el grado S2 (< 34-66% de infiltración grasa) con un 18%, luego el grado S0 (<5% de infiltración grasa) con un 6% y finalmente el grado S1(<5-33%) con un 4%. En cuanto al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se pudo conocer que el tiempo promedio fue de 7.05 ± 6.39 años. Todas estas últimas características se muestran en la Tabla 2.

En cuanto al evento cardiovascular se obtuvo una prevalencia del 11% (11 pacientes) (Tabla 3). Dentro de los eventos cardiovasculares estudiados en la presente investigación se halló que la más frecuente fue la enfermedad arterial periférica representando más de la mitad con el 54.55%, seguida del accidente cerebrovascular con un 27.27%; y, por último, el infarto de miocardio agudo con un 18.18% (Tabla 4). No se reportaron eventos cardiovasculares de tipo fatal. Asimismo, 4 de los ECV ocurrieron en un periodo mayor a 6 meses previos al diagnóstico de fibrosis avanzada pero menor a 1 año; otros 4 eventos tuvieron lugar dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico de fibrosis avanzada y 3 eventos se presentaron durante los 6 meses posteriores al diagnóstico de fibrosis avanzada.

Al determinar la correlación entre grado de fibrosis hepática avanzada y la presencia de evento cardiovascular se pudo encontrar que de los 11 pacientes que desarrollaron evento cardiovascular, 7 tenían fibrosis hepática avanzada y 4 presentaban estadio de fibrosis hepática F0-F2. Asimismo, al aplicar la prueba de correlación de Fisher encontramos que ambas variables fueron estadísticamente significativas con un $p = 0.034$ (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Para fines de análisis la fibrosis hepática se clasificó en dos grupos: Fibrosis avanzada (F3-F4) y no avanzada (F0-F2).

En el presente estudio a través del uso de elastografía de vibración controlada (Fibroscan ®) la prevalencia de fibrosis hepática avanzada fue del 32% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un establecimiento privado de tercer nivel. En Francia, una frecuencia similar a la registrada en nuestro trabajo se observó en el estudio multicéntrico realizado por Castera et al. (2023) en pacientes con DM2 donde se halló una prevalencia del 38% mediante el diagnóstico por biopsia hepática (*gold standard*) (20). Sin embargo, un porcentaje notoriamente menor, incluso menos de la mitad, se reportó en dos estudios con población peruana con DM2 utilizando Fibroscan ®. Es el caso de Izaguirre et al (2019) donde se obtuvo una frecuencia de fibrosis hepática avanzada del 13%; muy similar al estudio publicado por Malca et (2020) donde se encontró un porcentaje de 13,2% (16,17). De igual manera, en Brasil, Pozzan et al. (2022), al utilizar el mismo método diagnóstico, hallaron una prevalencia menor al de nuestro estudio (17,7%) (21).

La alta prevalencia registrada en nuestro estudio podría estar en relación al alto porcentaje de pacientes obesos (65%) y al IMC promedio de 31.62 kg/m² de nuestra población de estudio (p=0,005) (Fig. 2), estas dos características se contemplaron también en la población de Castera et al. donde el IMC elevado se asoció de forma significativa con fibrosis avanzada (p<0,03) y la población con obesidad fue mayor del 60% (20). En esa misma línea, Harrison et al. (2021) reportó que cuando se asocia la diabetes mellitus tipo 2, IMC ≥ 30 e hipertensión

arterial la probabilidad de tener esteatohepatitis con fibrosis hepática se incrementa (22).

Acerca de la obesidad, el estudio de Aguirre et al. (2020) demostró que la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes obesos peruanos sometidos a cirugía bariátrica era elevada obteniendo un porcentaje del 41% (23). De forma similar, el estudio de Vicente et al. (2022) concluyó que la grasa visceral e índice cintura-cadera elevados aumentaba 1,82 veces más el riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática en población española obesa durante la pandemia del COVID-19 evidenciando la importante influencia que tiene como factor de riesgo para el desarrollo de estadios avanzados de fibrosis hepática (24).

Asimismo, es relevante mencionar que nuestra población podría considerarse selecta en comparación a los participantes de otros estudios, debido a que la mayoría de pacientes a quienes se les realizó Fibroscan habían sido referidos por consultorio externo por razones como transaminasas elevadas, alteraciones en estudios de imagen o presencia de tres o más componentes del síndrome metabólico.

Respecto a la edad, se encontró un promedio mayor (61,66 años) en el grupo de pacientes con fibrosis avanzada; no obstante, no hubo una diferencia significativa con el grupo sin fibrosis avanzada ($p=0,38$) (Fig. 3). De forma similar, promedios de 59,8 y 61,7 años fueron descritos en los estudios transversales publicados por Izaguirre et al. y Malca et al. respectivamente; en los cuales se observó también un valor p no significativo (15, 16). En contraste, estudios con tamaños muestrales mayores pudieron demostrar la influencia de la edad para el desarrollo de fibrosis avanzada (25, 26). Es el caso de Manrique et al. (2022), estudio de casos y

controles que describió que la edad mayor de 60 años se asociaba con un riesgo de 3,72 veces mayor para desarrollar fibrosis avanzada en una población de 174 pacientes con NAFLD y DM2 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (25). Del mismo modo, Pitisuttithum et al. (2020), en un estudio multicéntrico en ocho países asiáticos que incluyó 1008 pacientes con NAFLD mostró una asociación entre la edad avanzada y grados severos de fibrosis hepática ($p < 0,001$) (26).

En nuestro estudio, no hubo diferencia significativa respecto al sexo en los pacientes con y sin fibrosis avanzada ($p = 0,121$). El grupo de fibrosis hepática avanzada era predominantemente del sexo femenino con un 56,3% (Tabla 6). Resultados similares se observaron en los estudios realizados en el Perú donde el porcentaje de mujeres hallado en el grupo de fibrosis hepática avanzada fue del 69,2%, 71,4%, y 62,1%, respectivamente (15, 16, 25).

En la literatura, aún no está claro el efecto del género sobre el riesgo y el curso de NAFLD. Una de las teorías planteadas describe una asociación entre el hipogonadismo y el aumento tanto de enzimas hepáticas como de grasa visceral que conlleva a que mujeres posmenopáusicas tengan mayor prevalencia de fibrosis avanzada (9). Balakrishnan et al (2020), en un metaanálisis en la que se analizó 54 estudios reportó que si bien la prevalencia de NAFLD era menor en mujeres en la población general; este efecto se revertía en población femenina con una edad promedio 50 años o más y se asoció con un riesgo mayor para fibrosis avanzada (RR: 1,56; IC 95%; 1,36-1,80) (27).

Pese a que en la literatura se ha evidenciado que la presencia de DM2 es un factor de riesgo importante en los pacientes con NAFLD para la progresión a estadios severos de enfermedad hepática como fibrosis avanzada, cirrosis e incluso

carcinoma hepatocelular; no se encontró una asociación entre el tiempo de enfermedad de DM2 (TDM2) y fibrosis avanzada en nuestro estudio ($p=0,30$) (15). El grupo con fibrosis avanzada registró un promedio de TDM2 de 5,72 años, que fue menor al obtenido por los pacientes sin fibrosis avanzada (7,68 años). Similar a nuestros hallazgos, otras revisiones describieron también una diferencia no significativa (20,21,25). Es el caso de Martínez-Ortega et al. (2022) que demostró, en un estudio de cohorte de 104 pacientes españoles con DM2 y NAFLD comprobada por Fibroscan®, que el riesgo de fibrosis hepática avanzada no tenía relación con el tiempo de enfermedad de DM2 [OR:0.958; IC95%;0.892-1.028; $p=0.234$] (28).

Una explicación para la ausencia de correlación en nuestro estudio podría ser el corto periodo de TDM2 de la población en general (7.05 años) que está por debajo del promedio de años observados para desarrollar complicaciones hepáticas como extrahepáticas. Adicionalmente, podría atribuirse al diagnóstico tardío de DM2 en algunos pacientes de nuestra población.

En cuanto a la esteatosis hepática, nuestro estudio encontró un porcentaje de grado moderado-severo del 90.6% en el grupo de pacientes con fibrosis hepática avanzada. Esta alta proporción se vincula a las características de nuestra población, es decir, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y, en su gran mayoría, obesos. A pesar de esto, no se halló una relación significativa ($p=1,00$). Por el contrario, Sporea et al (2020), en un estudio de cohorte donde se incluyeron 534 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evaluados con Fibroscan®, describió que la esteatosis severa aumentaba 6,5 veces el riesgo de desarrollar fibrosis avanzada (OR=5, IC 95%: 1,5–31,4, $p <0,0001$) (29). De igual manera, Calzadilla et al

(2016) concluyó que la hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 eran factores relevantes para la progresión de esteatosis hepática (Tabla 6) (30).

La hipertensión es una de las enfermedades que se presenta frecuentemente con la diabetes mellitus tipo 2 y se conoce que esta coexistencia genera un mayor impacto en la gravedad de la NAFLD (9, 25). En nuestro estudio, al comparar la hipertensión arterial entre el grupo de pacientes con y sin fibrosis avanzada observamos una mayor prevalencia en el primer grupo (56,3% vs. 41,2%, respectivamente); sin embargo, no se halló una relación significativa ($p=0,158$). De manera similar, Henson et al. (2020) identificó una prevalencia mayor de hipertensión arterial en el grupo de pacientes con fibrosis severa (69,6%) sin hallar una asociación ($p=0,06$) (18). Por otra parte, Andrade et al. (2022), en un estudio transversal retrospectivo en la que se incluyó 143 pacientes con NAFLD comprobado por biopsia hepática, encontró un valor de p significativo ($p=0,003$) (31).

En relación a la dislipidemia, se observó un porcentaje importante de 62,5% en el grupo con fibrosis avanzada; sin embargo, no hubo una diferencia significativa de esta variable entre los pacientes con y sin fibrosis hepática avanzada ($p=0,944$). De forma similar, Souza et al (2023), en un estudio analítico retrospectivo para determinar los factores asociados a fibrosis hepática avanzada, reportó que la dislipidemia no se asociaba a estadios avanzados de fibrosis hepática ($p=0,751$) al evaluar a 81 pacientes con NAFLD que contaban con biopsia hepática (32). En contraste, Méndez-Sánchez et al (2020), en un estudio retrospectivo con mayor tamaño muestral, concluyó que la dislipidemia es un factor de riesgo importante

para la progresión de fibrosis hepática avanzada al hallar valores significativos de p para el colesterol y triglicéridos elevados mediante análisis de regresión logística (0,041 y 0,015, respectivamente) (33).

En Perú, este es el primer estudio que busca establecer la existencia de una correlación entre la fibrosis hepática avanzada y eventos cardiovasculares (ECV) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante el uso de Fibroscan®. En el presente estudio transversal retrospectivo mediante la Prueba exacta de Fisher encontramos un valor de p de 0,034, que demuestra la existencia de una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con fibrosis hepática avanzada y eventos cardiovasculares en población con DM2 de un establecimiento de salud privado (Tabla 3). Así mismo, se evidenció que la población de pacientes diabéticos expuestos a fibrosis hepática avanzada tiene 2,26 veces más riesgo de tener evento cardiovascular que aquellos que no tienen fibrosis avanzada (OR=2.26, IC 95%: 1,298-3,953, $p < 0,05$) (Tabla 5).

Estudios internacionales en población diabética llegaron a conclusiones similares; es el caso de Cardoso et al. (2021) en Brasil que, con el uso de Fibroscan®, encontraron que los valores altos de rigidez hepática se asociaban con mayor incidencia de eventos cardiovasculares ([HR]: 1,05; IC 95 %: 1,01-1,08) catalogando a la fibrosis avanzada como un marcador de riesgo para evento cardiovascular (34). En Corea del Sur, resultados semejantes se observaron en dos estudios de cohorte longitudinal con poblaciones de mayor tamaño de pacientes con DM2 y con periodo de seguimiento largo (35,36). Es el caso de Chun et al (2021) que encontró una incidencia acumulada significativamente mayor para ECV para grados avanzados de fibrosis hepática evaluados por score no invasivos

(FIB-4, NFS y BARD score) en un seguimiento de 10 años (35). Del mismo modo, Park et al (2022) reportó una asociación entre fibrosis hepática avanzada estimada por BARD score y mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cardiovascular e insuficiencia cardiaca (HR (95%) 1.24, 1.28 y 1.48 respectivamente) en un seguimiento de 7,7 años (36).

En nuestro estudio, el 63,63% de pacientes con evento cardiovascular eran pacientes con fibrosis hepática avanzada. Una prevalencia menor (42,3%) se encontró en el estudio de cohorte publicado por Henson et al. (2020) en una población de mayor tamaño donde sólo el 30,9% eran pacientes con DM2 (18). A pesar de no contar con una población exclusiva de pacientes diabéticos, Henson et al. determinaron, de igual manera, que la fibrosis hepática avanzada detectada mediante biopsia hepática era un predictor significativo e independiente de eventos cardiovasculares incidentes, incluso tras el ajuste de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (diabetes mellitus, sexo, edad, tabaquismo) (18). Por el contrario, Hagstrom et al. (2019) no encontró esta asociación al realizar un estudio de casos y controles de 18,6 años de seguimiento en la que también se hizo el reajuste de los factores cardiovasculares conocidos (37).

Por otro lado, en nuestro estudio el evento cardiovascular más frecuente fue la enfermedad arterial periférica, seguido del accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio agudo. Este hallazgo difiere con otros estudios, en los que se incluyó además otras patologías cardiovasculares no evaluadas en nuestra investigación; por consiguiente, no se pudo hacer una comparación adecuada (21, 22, 34).

Si bien en nuestro estudio encontramos la existencia de una relación entre fibrosis hepática avanzada y eventos cardiovasculares, en la literatura, este tema continúa

siendo motivo de discusión ya que los pacientes con NAFLD se relacionan también con factores de riesgo cardiovasculares que suelen presentarse de manera concomitante. Motivo por el cual, la realización de exámenes de detección de NAFLD serán importantes para su intervención temprana ya que se podrá parar o revertir el avance de la enfermedad, sobre todo en la población con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, obesos y de mayor edad.

El presente estudio cuenta con las siguientes limitaciones. Primero, por ser un estudio serie de casos (correlacional) no podemos evaluar causalidad ni la magnitud de esta asociación. Segundo, si bien la elastografía de vibración controlada (Fibroscan ®) es un método diagnóstico preciso y validado para la fibrosis hepática, los resultados no fueron comprobados con biopsia hepática (*gold standard*). Tercero, el presente estudio se llevó a cabo en una clínica privada, por lo que nuestra población fue selecta y los resultados solo serían aplicables en poblaciones similares.

La fortaleza de nuestro estudio es que es el primer estudio a nivel nacional que busca relacionar fibrosis hepática avanzada con eventos cardiovasculares. Al no existir estudios de esta índole en nuestro país, este trabajo puede abrir puertas a futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de fibrosis hepática avanzada mediante el uso de elastografía de vibración controlada (Fibroscan®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de una clínica privada de tercer nivel fue del 32%.
- Existe correlación entre fibrosis avanzada y evento cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Los pacientes con fibrosis avanzada fueron en su mayoría mujeres (56.3%), promedio de edad (61.66 años), con un promedio de IMC alto (33.53 Kg/m²), con alta prevalencia de esteatosis severa (90.6%), hipertensión (56.3%) y dislipidemia (62.5%).
- La frecuencia de eventos cardiovasculares fue del 11%; de los cuales el de mayor prevalencia fue la enfermedad arterial periférica (54.55%), seguido de accidente cerebrovascular (27.27%) y finalmente infarto agudo de miocardio (18.18%).

RECOMENDACIONES

A partir de los hallazgos de este primer estudio que demuestra la existencia de una relación entre fibrosis hepática avanzada y evento cardiovascular se sugiere realizar otros diseños de estudios como casos y controles, cohorte, entre otros, para poder llegar a conclusiones definitivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. Jun 2021;17(5):365-370.
2. Tagle Arróspide M. Hígado graso no alcohólico. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Enero 2017. Diagnóstico Vol. 56.
3. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
4. Bataller, R. and Brenner, DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb; 115(2): 209-218.
5. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554.
6. 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.
7. Robinson, A. and Wong, R.J. (2020), Applications and Limitations of Noninvasive Methods for Evaluating Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Liver Disease*, 15: 157-161.
8. Tsai E, Lee T-P. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2018;22(1):73–92.
9. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical

- assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2023; 77(5):1797–835.
10. Ho Lee D, Young Lee J, Ihn Choi B. Evaluation of Liver Fibrosis Using Shear Wave Elastography: An Overview . *Elastography - Applications in Clinical Medicine*. 2022.
 11. Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(4):242-252.
 12. Mumtaz, S., Schomaker, N. and Von Roenn, N. , Pro: Noninvasive Imaging Has Replaced Biopsy as the Gold Standard in the Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2019. *Clinical Liver Disease*, 13: 111-113.
 13. Roulot, D, Roudot-Thoraval, F, NKontchou, G, et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int*. 2017; 37: 1897– 1906.
 14. 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.
 15. Izaguirre Friné, Mayorga Valerie y Mayorga Gillian. Frecuencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de Lima Perú. . *Universidad Peruana Cayetano Heredia*; 2019; 1-24.

16. Malca Joselito, Cotacallapa Nelsy. Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos en un hospital general de tercer nivel en Lima-Perú. 2020.
17. Zhou, Y. Y., Zhou, X. D., Wu, S. J., Hu, X. Q., Tang, B., Poucke, S. V., Pan, X. Y., Wu, W. J., Gu, X. M., Fu, S. W., & Zheng, M. H. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018 30(6), 631–636.
18. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, Osganian S, Masia R, Corey KE. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):728-736.
19. Ciardullo S, Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Liver Fibrosis and Cardiovascular Disease in the Adult US Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 26;12:711484.
20. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, Roulot D, Gault N, Boitard C, Terris B, Bihan H.; QUID-NASH investigators. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. *Diabetes Care*. 2023 Jul 1;46(7):1354-1362.

21. Pozzan R, Pena RG, Palma CCSSV, de Carvalho Abi-Abib R, Terra C, Cobas RA. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease evaluated by elastography in patients with type 2 diabetes. Arch Endocrinol Metab. 2022 Sept 08;66(4):452-458.
22. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol. 2021;75(2):284-291
23. Aguirre Valody, Ruiz Walter y Zelaya Jorge. Fibrosis hepática en pacientes obesos con enfermedad de hígado graso no alcohólica sometidos a cirugía bariátrica: Características clínicas, bioquímicas e histológicas. [Tesis de Grado]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020
24. Vicente María, Ramirez María, López Angel. Estimación de fibrosis hepática y obesidad en población laboral española durante la pandemia COVID-19: Variables relacionadas. Sociedad Española de médicos generales y familia. 2022; 11(5):215-220
25. Manrique M, Francisco G. Factores de riesgo de fibrosis avanzada en esteatohepatitis no alcohólica en diabéticos tipo 2 en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2009-2018. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2022.
26. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P, Imajo K, Nakajima A, Seki Y, Kasama K, Kakizaki S, Fan JG, Song MJ, Yoon SK, Dan YY, Lesmana L, Ho KY, Goh KL, Wong VWS, Treeprasertsuk S. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. BMC Gastroenterol. 2020 Apr 6;20(1):88.

27. Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S, Dao C, Khan V, Ali H, El-Serag L, Hernaez R, Sisson A, Thrift AP, Liu Y, El-Serag HB, Kanwal F. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;19(1):61-71.e15.
28. Martínez-Ortega AJ, Piñar Gutiérrez A, Lara-Romero C, Remón Ruiz PJ, Ampuero-Herrojo J, de Lara-Rodríguez I, Romero-Gómez M, García Luna PP, Soto-Moreno A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a cohort of patients with type 2 diabetes: the PHIGNA-DM2 study. *Nutr Hosp*. 2022 Oct 17;39(5):1012-1018.
29. Sporea I, Mare R, Popescu A, et al. Screening for Liver Fibrosis and Steatosis in a Large Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Using Vibration Controlled Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in a Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med*. 2020;9(4):1032.
30. Calzadilla Bertot L, Adams L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2016 ;17(5):774.
31. Andrade TG, Xavier LCD, Souza FF, Araújo RC. Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – a survey in a university hospital in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(6):823.
32. Souza MJ, Pereira JG, De Souza Mangrich AC, Beltrame Farina Pasinato AP, Buzaglo Dantas-Corrêa E, Schiavon L de L, et al. Factors associated

- with advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]. 2023 ;53(1):39–48.
33. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F, Salas-García AK, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G, et al. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. 2020 ;9:56.
34. Cardoso CRL, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of liver fibrosis and steatosis by transient elastography for cardiovascular and mortality outcomes in individuals with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2021 Sep 24;20(1)
35. Chun HS, Lee JS, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee YH, Kim YD, Kim SU. Association between the severity of liver fibrosis and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1703-1713.
36. Park JY, Jin SM, Kim BS, Han K, So Young Kwon, So Yeon Park, et al. The associations of hepatic steatosis and fibrosis using fatty liver index and BARD score with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. 2022 Apr 16;21(1).
37. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* . 2019 ;39(1):197–204

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

GRÁFICOS

Figura 1: Selección de muestra

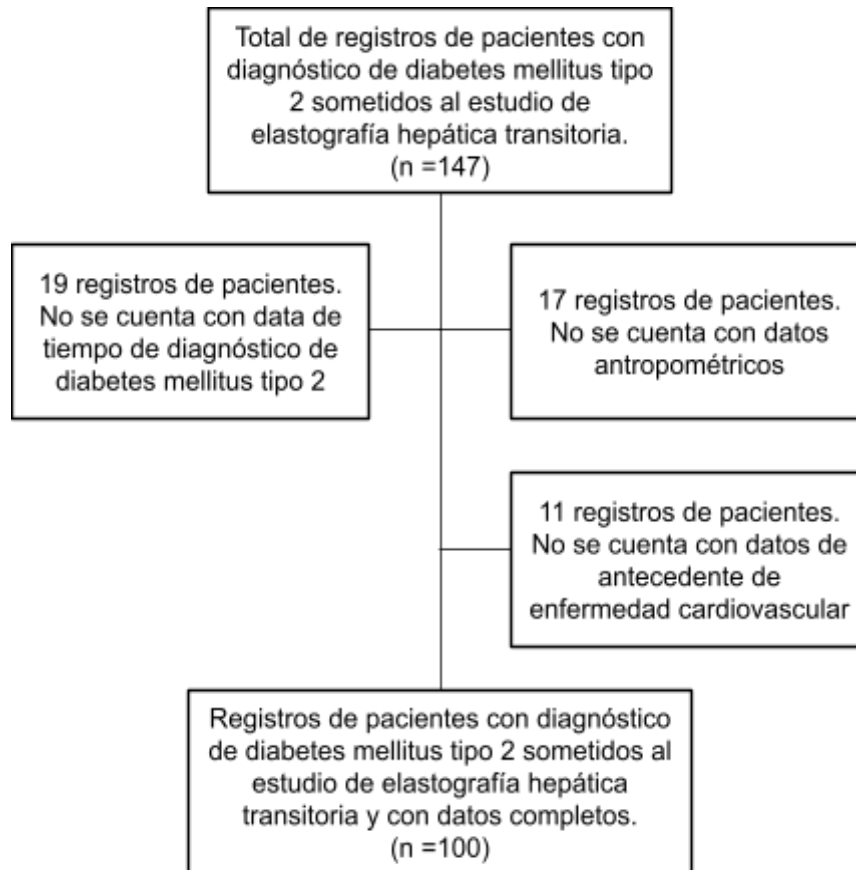


Figura 2: Comparación entre el IMC y fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos elastografía de vibración controlada

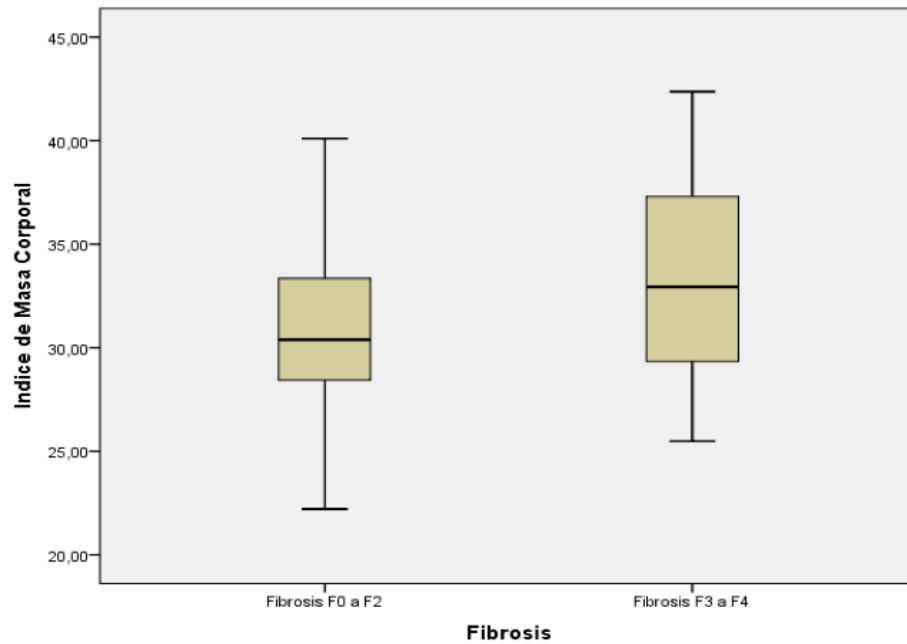


Figura 3: Comparación entre la edad y fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a elastografía de vibración controlada.

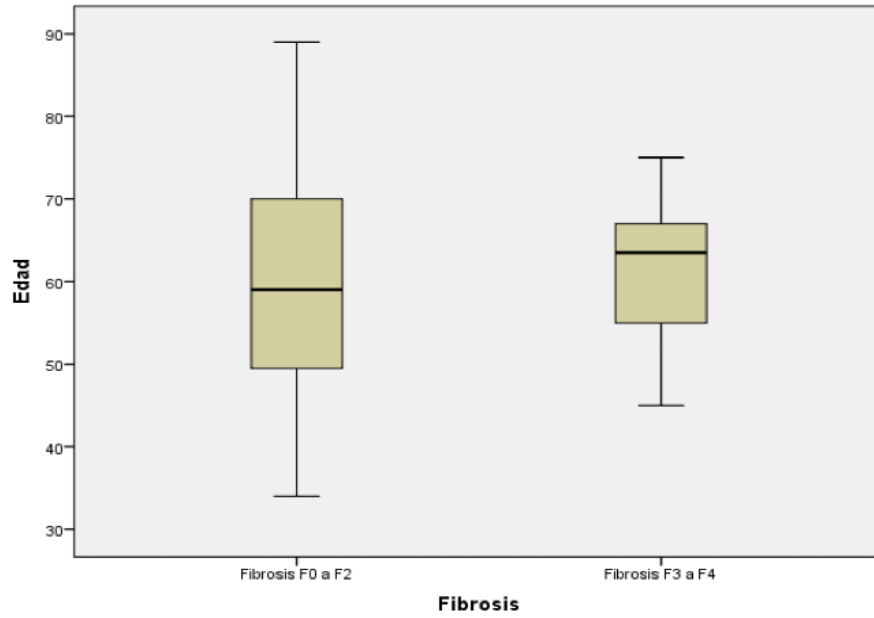
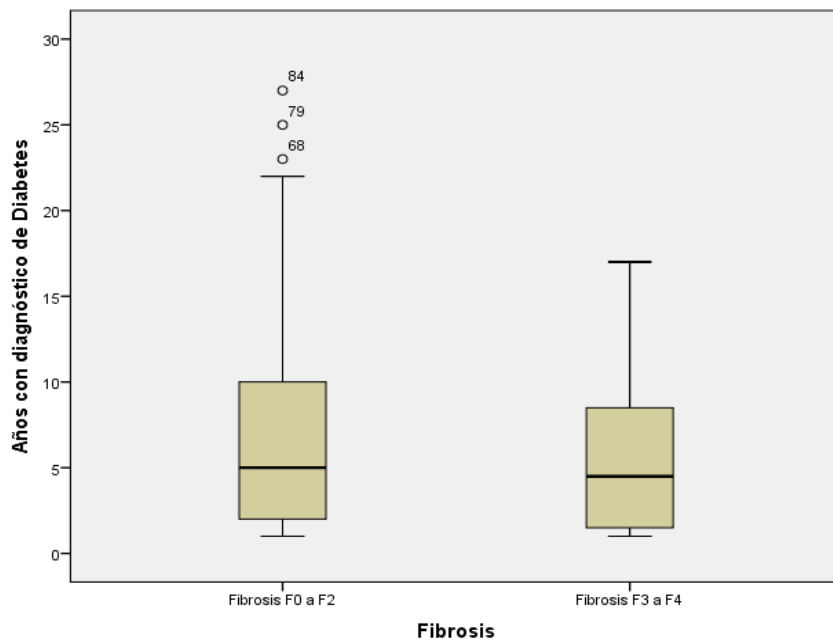


Figura 4: Comparación entre el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y fibrosis hepática en pacientes sometidos a elastografía de vibración controlada



TABLAS

Tabla 1: Prevalencia de Fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a elastografía de vibración controlada.

Fibrosis hepática	N°	%
<i>Valoración de Fibrosis por elastografía de vibración controlada</i>		
F0-F1: Ausencia de fibrosis/Fibrosis portal	36	36.0%
F2: Fibrosis periportal (fibrosis significativa)	32	32.0%
F3: Puentes de fibrosis entre espacios portal	15	15.0%
F4: Cirrosis o cicatrización avanzada	17	17.0%
Total n = 100		

Tabla 2: Se presentan las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a Elastografía de vibración controlada

Variables	N°	Media (DS)
Número de pacientes = 100		
Edad (años)		60.43 (10.95)
Sexo (M/F)		
Masculino	55 (55%)	
Femenino	45 (45%)	
IMC (kg/m ²)		31.62 (4.34)
IMC		
Bajo peso	0 (0.0%)	
Peso normal	3 (3.0 %)	
Sobrepeso	31 (31.0%)	

Obesidad	66 (66.0 %)	
Obesidad Grado 1	44 (44.0 %)	
Obesidad Grado II	15 (15.0 %)	
Obesidad Grado III	7 (7.0 %)	
Tiempo de DM2		7.05 (6.39)
Grado de esteatosis hepática		
Grado S0	6%	
Grado S1	4%	
Grado S2	18%	
Grado S3	72%	
Hipertensión arterial	46 (46.0%)	
Dislipidemia	62 (62.0%)	

IMC: índice de masa corporal; Bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²), peso normal (IMC 18.5-24.9), Sobrepeso (IMC 25-29.9), Obesidad Grado I (IMC 30-34.9 kg/m²), Obesidad grado II (IMC 35-39.9 kg/m²), Obesidad grado III (IMC ≥ 40.0 kg/m²). Los valores son medias (desviación estándar), en porcentajes (%)

Tabla 3: Prevalencia de Fibrosis hepática avanzada y prevalencia de evento cardiovascular en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a Elastografía de vibración controlada

	Nº	%	Valor de p (bilateral)
Prevalencia de Fibrosis severa o avanzada	32	32%	0.034
Prevalencia de Evento Cardiovascular	11	11%	

Tabla 4: Prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a Elastografía de vibración controlada

Evento Cardiovascular	Nº	%
Evento Cardiovascular	11	11.0%
<i>Eventos Cardiovasculares</i>		
Enfermedad Arterial Periférica	6	54.55%
Accidente Cerebrovascular	3	27.27%
Infarto de Miocardio Agudo	2	18.18%

Tabla 5: Correlación entre grado de fibrosis hepática avanzada y la presencia de evento cardiovascular.

	Fibrosis hepática avanzada	Sin Fibrosis hepática avanzada	Valor de p (bilateral)	OR	IC OR (95%)
Evento cardiovascular	7	4	0.034	2.265	1.298- 3.953
Sin evento cardiovascular	25	64			

Tabla 6: Características clínicas y demográficas en los grupos con y sin fibrosis avanzada.

	F0-F2	F3-F4	p
Edad	59.85 (12.09)	61.66 (8.06)	0.380*
Sexo			
Masculino	41 (60.3%)	14 (43.8%)	0.121**
Femenino	27 (39.7%)	18 (56.3%)	
IMC	30.72 (3.86)	33.53 (4.75)	0.005*
Diagnóstico nutricional por IMC			
Con Obesidad	44 (64.7%)	22 (68.8%)	0.690**
Sin Obesidad	24 (35.3%)	10 (31.3%)	
Hipertensión arterial	28 (41.2%)	18 (56.3%)	0.158**
Dislipidemia	42 (61.8%)	20 (62.5%)	0.944**
Grado de esteatosis hepática			
≤33% infiltración de grasa	7 (10.3%)	3 (9.4%)	
>33% infiltración de grasa	61 (89.7%)	29 (90.6%)	1.000***
Tiempo de DM2	7.68 (6.97)	5.72 (4.75)	0.305****

(*) Se utilizó la prueba de T de Student

(**) Se utilizó Chi Cuadrado

(***) Se aplicó la Prueba de Fisher porque 1 casilla (25 %) han esperado un recuento menor de 5

(****) Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney

ANEXO

Anexo 1: Base de datos en el programa Microsoft Excel 2016

A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Código	Edad	Sexo	kPa (IQR%)	Grado Fibrosis	IMC	HTA	Dislipidemia	Grado de esteatosis	Tiempo de diabetes	Evento cardiovascular	Evento
1	56	M	4.2 (17%)	F0-F1	25.3	SI	SI	S1	7 años	no	
2	67	F	6.2 (15%)	F2	34	NO	SI	S3	6 años	no	
3	41	M	6.8 (15%)	F2	28.4	NO	SI	S3	6 años	no	
4	48	M	26.3(5%)	F4	27.2	NO	NO	S2	9 años	no	
5	63	M	5.4 (15%)	F2	30	NO	SI	S3	17 años	no	
6	40	M	6.0 (18%)	F2	31	NO	NO	S3	5 años	no	
7	54	F	20.9 (6%)	F4	36.6	SI	SI	S3	10 años	SI	ACV