



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
Facultad de Medicina

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

**“ROL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA VALORACIÓN NO
INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES
OBESOS EN UNA CLÍNICA PRIVADA ESPECIALIZADA DE LIMA
PERÚ, DURANTE EL PERÍODO ENERO 2017 A DICIEMBRE 2018”**

**“ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN NON-INVASIVE ASSESSMENT
OF ADVANCED LIVER FIBROSIS IN OBESE PATIENTS IN A
SPECIALIZED PRIVATE CLINIC OF LIMA PERU, FROM JANUARY
2017 TO DECEMBER 2018”**

ALUMNOS:

MIRELLA HEIKE MORALES MENDOZA
KATHERINE DENISSE DEZA BRICEÑO
DIEGO RODRIGO CHACÓN YUPANQUI

ASESOR:

DRA. ADELINA LOZANO MIRANDA

LIMA-PERÚ

2020

JURADO:

DRA. NEIRA SANCHEZ, ELSA ROSA

DR. PINTO VALDIVIA, JOSE LUIS

DRA. VALENZUELA GRANADOS, VANESSA

ASESOR:

DRA. LOZANO MIRANDA, ADELINA

AGRADECIMIENTOS:

A nuestra asesora, Dra. Adelina Lozano Miranda, por la paciencia, apoyo brindado desde siempre, los conocimientos transmitidos y sobre todo por esa gran amistad que nos brindó.

DEDICATORIA:

A nuestros padres y amigos, quienes nos apoyaron y nos proporcionaron la mejor educación y lecciones de vida, por habernos enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue. Gracias por cada día hacernos ver la vida de una forma diferente, confiar en nuestras decisiones y darnos la fortaleza necesaria durante este proceso.

FINANCIAMIENTO:

El presente trabajo ha sido financiado únicamente por los investigadores, sin contar con la participación de ninguna entidad pública ni privada.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES:

La presente tesis es un trabajo de investigación de autoría original, no es resultado de la colaboración con otros investigadores o la continuación de un trabajo de investigación previo; no ha sido enviado o sometido a una evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.

TABLA DE CONTENIDOS:

1. Introducción	1
2. Materiales y métodos	7
3. Resultados	11
4. Discusión	13
5. Conclusiones	18
6. Referencias Bibliográficas	19

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad se asocia a EHGNA, fibrosis hepática y resistencia a la insulina (IR). El patrón de oro para el diagnóstico de la fibrosis hepática es la biopsia; sin embargo, se requieren escalas no invasivas. Se pretende estudiar el papel del HOMA-IR en el diagnóstico de la fibrosis avanzada en obesos.

Objetivos: Evaluar el rol de la IR en la valoración de la Fibrosis Hepática avanzada en pacientes mayores de 18 años con obesidad, operados de Cirugía de Manga Gástrica, atendidos en una Clínica Privada Especializada de Lima-Perú, durante el período de enero 2017 a diciembre 2018.

Material y método: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, con adultos obesos, operados de Manga Gástrica que cumplieron los criterios de la IFSO 2016 y cuentan con biopsia hepática, a quienes se les aplicó FIB-4, NAFLD score y HOMA-IR. Se utilizó Microsoft Excel 2016, SPSS25 y GraphPad Prism.

Resultados: El estudio incluyó 203 pacientes, 159 con EHNA que presentaron mayor proporción de IR (91%). En ellos se obtuvo mayor tendencia a presentar esteatosis y fibrosis, aunque no significativa. Analizando la curva ROC, se observó que en conjunto las tres pruebas, alcanzan una especificidad de 95% para EHNA, 96% para fibrosis avanzada y 98% para fibrosis significativa.

Conclusiones: El HOMA-IR es más elevado en pacientes con EHNA con significancia estadística; sin embargo, no es así para el diagnóstico de fibrosis significativa ni avanzada en pacientes obesos. El FIB-4 y NAFLD score obtuvieron una especificidad moderada y pobre sensibilidad en ambos casos con significancia

estadística. El uso conjunto de las tres escalas diagnósticas presentó una especificidad superior, aunque una baja sensibilidad.

Palabras clave: HOMA-IR, Fibrosis Hepática, Resistencia a Insulina, Esteatosis Hepática

SUMMARY

Background: Obesity is associated with NAFLD, liver fibrosis and insulin resistance (IR). Biopsy is the gold standard to diagnose liver fibrosis; however, it's required non-invasive methods for it. This investigation will research the role of HOMA-IR in the diagnosis of advanced liver fibrosis in obese patients.

Objective: Evaluate the role of IR in the assessment of advanced liver fibrosis in patients older than 18 years with obesity, who were operated on sleeve gastrectomy, in a specialized clinic in Lima-Perú, during the period from January 2017 to December 2018.

Material and Methods: Descriptive, transversal and retrospective study with obese adult patients, who were operated on sleeve gastrectomy, met the IFSO 2016 criteria and have available their liver biopsy. FIB-4, NAFLD score and HOMA-IR were applied for them; and Microsoft Excel 2016, SPSS25 and GraphPad Prism were used for statistics.

Results: This study included 203 patients, 159 with NASH who had higher rates of IR (91%). They had more tendency to have liver steatosis and fibrosis, but without statistical significance. By analyzing ROC curve, it was observed that the three methods reached a specificity of 95% together for NASH, 96% for advanced fibrosis and 98% for significant fibrosis.

Conclusions: HOMA-IR is higher in patients with NASH with statistical significance; however, this is not the case for the diagnosis of significant or advanced fibrosis in obese patients. The FIB-4 and NAFLD score obtained moderate specificity and poor sensitivity in both cases with statistical significance.

The joint use of these three diagnostic methods got a higher specificity, although a low sensitivity.

Keywords: HOMA-IR, Liver Fibrosis, Insulin Resistance, Liver Steatosis

1. INTRODUCCIÓN

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza histológicamente por presentar infiltración grasa en más del 5% de hepatocitos, inflamación lobulillar y degeneración balonante; en algunos casos se puede asociar a diferentes grados de fibrosis (1,2). Con respecto al desarrollo de la fibrosis se inicia a nivel acinar sub sinusoidal y continúa afectando hacia el área periportal. Además, se ha evidenciado el depósito de una sustancia llamada fibronectina que se observa en los estadios tempranos de fibrosis hepática, sugiriendo que la presencia de esta sustancia se relaciona con una gran actividad fibrogénica (3).

La EHNA se encuentra en el espectro de la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA). Representa una de las causas más frecuente de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia del 20-30% en la población general y de hasta 90% en personas con obesidad mórbida (4-7). Se caracteriza por ser asintomática, presentándose inclusive con transaminasas en niveles normales (8). Es importante señalar que el 20% de los pacientes con EHNA desarrollará cirrosis hepática, y un 10%, una muerte relacionada a la enfermedad hepática (4, 9-13).

La identificación del grado de afectación hepática se realiza mediante la biopsia de hígado, patrón de oro para el diagnóstico de fibrosis en EHNA y, por tanto, para la clasificación de la severidad de la fibrosis hepática (F0, F1, F2, F3 Y F4) (1,2,5). Así tenemos que Hagström y col. (14) demostraron que la severidad de la fibrosis influye sobre el progreso de la enfermedad hepática, estimando como tiempos promedios de descompensación de 22 a 26 años para el estadio F0 y F1, 9.3 años

para el estadio F2, 2.3 años para el estadio F3 y 0.9 unidad de año para el estadio F4.

Un gran porcentaje de pacientes con EHGNA, están relacionados con comorbilidades como obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia (1,9). Por otra parte, Zhang W. y col. (15) corroboran que la obesidad, evidenciada como grasa visceral, se relaciona de manera proporcional con el grado de esteatosis en pacientes con EHGNA, así como mayor infiltración de grasa en el músculo.

En relación a la IR, diferentes estudios sugieren que facilita la progresión de la fibrogénesis (16-18). Siddiqui M. y col. (19) demostraron que la disminución del funcionamiento de las células β resulta en IR en pacientes que sufren de EHNA, mientras que Sorrentino y col. reportaron que el parámetro de evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR por sus siglas en inglés) supone clínicamente un factor de riesgo independiente que predice la progresión de fibrosis (3).

Alrededor del 80% de los pacientes con hígado graso no son diabéticos y esto no excluye la probabilidad de desarrollar fibrosis, ya que un estudio sugiere la implicancia de la resistencia a la insulina en la fibrogénesis en pacientes obesos (1). Asimismo, otro estudio revela que existe un gran porcentaje de esteatohepatitis con cambios histológicos en pacientes obesos en comparación de los pacientes con sobrepeso, sin diferencias en relación a la fibrosis hepática (20).

Con respecto a la resistencia a la insulina, existen dos posibles alteraciones en el receptor de insulina a nivel periférico o a nivel hepático. Cuando el problema se encuentra en los tejidos periféricos, se incrementa la sensibilidad de la lipasa

aumentando los ácidos grasos libres que llegaron al hígado. Por el contrario, cuando el punto de partida es el hígado, se presenta una elevada producción de glucosa a nivel hepático debido a un error en la supresión de gluconeogénesis. A todo eso se suma un aumento en la síntesis de lípidos con su posterior depósito en el hígado (21). En consecuencia, esta resistencia a la insulina conduciría a la acumulación de grasa en el hígado, dando como resultado un aumento de los radicales libres de oxígeno, que a su vez conduce a la esteatohepatitis (9). A pesar de lo expuesto, aún se desconoce completamente el rol de la resistencia a la insulina en la fibrosis hepática y si se correlaciona con la severidad de la misma (1).

En relación al HOMA-IR, es un método de evaluación de la función de las células β del páncreas, lo que nos demuestra la sensibilidad a la insulina, demostrada a partir de la toma de glucosa basal e insulina o las concentraciones del péptido C. Fue postulado en 1985 y ha sido ampliamente usado por ser una alternativa económica y rápida (22,23). La relación entre glucosa e insulina en el HOMA-IR refleja el balance entre la gluconeogénesis hepática y la secreción de insulina (23).

El estudio de Hashiba y col. (24), demuestra la influencia de la resistencia a la insulina y la relación directamente proporcional entre el aumento del HOMA-IR y la progresión de la fibrosis hepática. Esto podría tener su explicación en la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, que se encuentran presentes en pacientes con EHNA. Además, esta última favorece la aparición de estrés oxidativo y la activación de citoquinas inflamatorias que se conocen como partícipes en la progresión de la fibrosis en pacientes con hígado graso.

Los pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3-F4) requieren un diagnóstico precoz, accesible y mínimamente invasivo. Actualmente, la biopsia es el patrón de oro para la evaluación histológica del hígado (9). Sin embargo, no siempre se puede proceder debido a que la biopsia es costosa, muchos pacientes rechazan el procedimiento, hay falta de personal capacitado en la lectura histopatológica; aparte que es de difícil acceso en todas las regiones de nuestro país y no está exenta de complicaciones. Por todo lo expuesto, es una buena práctica clínica optar por métodos confiables y no invasivos (4,10,25).

Existen métodos de valoración no invasiva de fibrosis hepática; por ejemplo, el APRI, modelo bioquímico no invasivo basado en los niveles de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST), que cuenta con una modesta capacidad diagnóstica y/o predictiva para identificar la presencia de fibrosis hepática y no está validado para población con obesidad. A su vez tenemos otros modelos como el score NAFLD-FS, BARD, FIB-4, FibroMeter™ NAFLD y Hepascore, que evalúan el grado de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA. Dentro de estos modelos, el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el Fibrosis-4 (FIB-4) han mostrado algunos límites, como la influencia a partir de las variables de línea de base incluidas en la fórmula para calcular la puntuación, es decir, la edad en FIB-4 y obesidad en NFS (4, 8-10).

Otro método no invasivo, reproducible y confiable para predecir la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA es la elastografía transitoria por FibroScan. En dos meta-análisis de Sookoian y col. demostraron que el FibroScan presenta un buen rendimiento diagnóstico. Sin embargo, la validez del FibroScan puede ser

influenciada por varios factores, especialmente, la obesidad. En estudios recientes se ha intentado combinar los métodos de Fibroscan y NAFLD o FIB-4 para mejorar la precisión diagnóstica de la fibrosis hepática avanzada, reduciendo así el número de biopsias hepáticas (4,13).

La obesidad es un problema de salud pública nacional que va en crecimiento, resultando en un 66% de mujeres y 55% de hombres que padecen de sobrepeso y obesidad con riesgo de desarrollar EHGNA (26). En este sentido, este grupo de pacientes estaría en riesgo de desarrollar fibrosis y posteriormente, cirrosis; siendo la biopsia hepática una limitante para ser el primer método a elegir en estos pacientes. De acuerdo a proyecciones realizadas en base a información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que para el año 2030 más del 40% de la población del planeta tendrá sobrepeso y más de la quinta parte será obesa (27).

Dada la correlación que se observa entre los pacientes con obesidad y resistencia a la insulina con presencia de fibrosis hepática, sería útil evaluar el papel que juega la resistencia a la insulina, sola o en asociación con las escalas estandarizadas, en el diagnóstico de la fibrosis hepática en pacientes obesos.

El objetivo del estudio fue evaluar el rol de la resistencia a la insulina en la valoración de la Fibrosis Hepática avanzada (F3-F4) en pacientes mayores de 18 años con obesidad ($IMC \geq 30$) operados de Cirugía de Manga Gástrica, atendidos en una Clínica Privada Especializada de Lima-Perú, durante el período de enero 2017 a diciembre 2018.

Se aplicaron las escalas estandarizadas FIB-4 Y NAFLD score índice para valorar fibrosis hepática; determinándose la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del HOMA-IR, FIB-4 y NAFLD score índice para el diagnóstico de fibrosis hepática significativa (F2-F4) y avanzada (F3-F4) (8).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

2.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio involucró a pacientes que cumplieron con los criterios de selección (inclusión y exclusión). Se incluyó en el estudio, pacientes mayores de 18 años con $IMC \geq 30$ que cumplieron los criterios de la IFSO 2016 y fueron operados de Cirugía de Manga Gástrica con biopsia en cuña de lóbulo hepático derecho atendidos en la Clínica Avendaño en el periodo comprendido entre enero 2017 y diciembre 2018, cuyas biopsias fueron revisadas según los criterios de Brunt (28), por anátomo-patólogos entrenados en histología hepática del HNAL.

Se excluyeron pacientes con consumo de alcohol mayor a 20g/d según historia clínica y pacientes con resultados positivos para Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis Autoinmune, Hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson; así como, portadores del virus de inmunodeficiencia humana.

2.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Las variables que serán evaluadas son las mostradas en el Anexo 2.

2.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

La realización del estudio, estuvo a cargo de alumnos de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con la participación de cirujanos bariátricos de la Clínica Avendaño y los médicos del servicio de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

El grupo de estudio estuvo conformado por pacientes adultos y con $IMC \geq 30$, operados de Cirugía de Manga Gástrica en la Clínica Avendaño, que cuenten con historia clínica completa.

Los análisis de laboratorio y las medidas antropométricas se obtuvieron durante los 3 a 5 días previos a la Cirugía de Manga Gástrica. Cabe resaltar que el día previo a la cirugía se les retiró todo tipo de medicación. La información fue recogida utilizando fichas de recolección de datos (Anexo 1) obtenidos de las historias clínicas de la Clínica Avendaño. Asimismo, se aplicaron las escalas estandarizadas para la evaluación no invasiva de fibrosis hepática; tales como, FIB-4 y NAFLD score. Además, se calculó la estimación de resistencia a la insulina mediante el HOMA-IR y con los resultados obtenidos se construyó una base de datos.

Del mismo modo, todos los pacientes fueron sometidos a biopsia en cuña, de 15mm de profundidad, de lóbulo hepático derecho antes de la Cirugía de Manga Gástrica, como protocolo de la Clínica Avendaño, en el periodo comprendido de enero 2017 a diciembre 2018.

Las biopsias de dichos pacientes fueron revisadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, capacitados en el estudio de enfermedades del hígado, de acuerdo a la clasificación de Brunt y col (28). Para fines del presente estudio, se catalogó fibrosis significativa como aquella comprendida entre los estadios F2-F4 y fibrosis avanzada en F3-F4, basándonos en la progresión de la enfermedad (8).

Plan de Análisis

Con la base de datos generada mediante las fichas de recolección de datos, se procedió a realizar el análisis estadístico. Como soporte informático se utilizaron los programas Microsoft Excel 2016, SPSS 25 y GraphPad Prism.

Para el cálculo de las diferentes escalas estandarizadas para la evaluación de la fibrosis hepática y de la resistencia a la insulina se tomaron en cuenta las siguientes plataformas digitales: <https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis> , <https://nafldscore.com/> y <https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>.

Se calculó la media por cada variable cuantitativa y se utilizó para el análisis la prueba estadística de T-student. Se calculó la proporción por cada variable cualitativa para luego realizar la comparación de proporciones mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Se utilizaron los puntos de corte convencionales para valorar fibrosis avanzada (F3-F4) y se obtuvo una sensibilidad de cero por lo que se generaron nuevos puntos de corte para la población de estudio y se construyeron las curvas ROC (Gráficos 1-2) mediante el programa SPSS25. Cabe resaltar que no existen estudios de validación de las escalas estandarizadas en población obesa latinoamericana. Así también, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada escala estandarizada de fibrosis hepática y el HOMA-IR, mediante el programa GraphPad Prism. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos.

Aspectos éticos del estudio

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

Los resultados no incluyen la identificación de ningún participante, ni existe ningún riesgo psicológico, ni invasión de la privacidad, puesto que la información obtenida, procede de la revisión de historias clínicas, tabuladas en una base de datos. Únicamente los investigadores y el asesor tienen acceso a la ficha de recolección y a la base de datos.

3. RESULTADOS

Se obtuvo datos de las historias clínicas de 203 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

De los 203 pacientes seleccionados, 159 tenían EHNA y 44 no presentaban dicha patología (no EHNA). Sesenta y cinco (86%) de los pacientes con EHNA fueron del sexo masculino y noventa y cuatro (74%) fueron del sexo femenino; mientras que en los no EHNA, once (14%) fueron del sexo masculino y treinta y tres (26%) del sexo femenino, según se aprecia en la tabla 1.

Se observó que los pacientes con EHNA presentan mayor edad; la media de edades fue de 38.96 ± 10.38 años, con respecto a los no EHNA, que fue de 33.73 ± 10.26 años. Asimismo, los pacientes con EHNA presentan mayores valores de IMC (38.36 ± 6.07 kg/m²), TGP (58.74 ± 55.09 UI/L), triglicéridos (173.1 ± 95.74 mg/dL), colesterol (205.7 ± 45.68 mg/dL), TGO (38.55 ± 32.45 UI/L), glucosa (95.04 ± 25.84 mg/dL), insulina basal (26.85 ± 14.82 mg/dL), índice de HOMA (6.42 ± 4.40) y FIB-4 (0.743 ± 0.52) con respecto al otro grupo de pacientes, lo que se presenta en la tabla 1.

Se evaluaron las comorbilidades en los pacientes con EHNA y no EHNA, que se muestran en la tabla 2. Se evidencia que los pacientes con EHNA presentan mayor proporción de hipertrigliceridemia (49%) y resistencia a la insulina (91%). Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la presencia de diabetes mellitus (22%), hipertensión arterial (52%) e hipercolesterolemia (59%).

Se procedió a evaluar la presencia de resistencia a la insulina en los 159 pacientes con EHNA clasificados histológicamente según la escala de Brunt (28). De manera retrospectiva, se aplicó el cálculo del HOMA-IR con la data de los pacientes, según se observa en la tabla 3. Se aprecia una mayor tendencia a presentar esteatosis y fibrosis en la histología hepática en los pacientes con resistencia a la insulina, a pesar de no ser significativa.

Finalmente, se graficaron las curvas ROC, de acuerdo a los nuevos puntos de corte generados (Gráficos del 1-2); datos con los que se construyó la tabla 4. En dicha tabla, se encontró que en relación a fibrosis significativa (F2-F4), un FIB-4 mayor a 0.835 y un NAFLD score mayor a 0.7645 presentaron una especificidad de 80% y 74%, y un VPN de 87% y 88%, respectivamente. Para fibrosis avanzada (F3-F4), un FIB-4 mayor a 0.74 y un NAFLD score mayor a 0.7645 presentaron una especificidad de 76% y 74%, respectivamente; además, ambas pruebas presentaron un VPN de 89%.

Cuando se combinan las escalas FIB-4 y el NAFLD score junto con el HOMA-IR para la determinación de fibrosis hepática en la población de estudio, se observó que presentan una baja sensibilidad de 26% y una especificidad de 98% para fibrosis significativa; por otro lado, se obtuvo una sensibilidad de 28% y una especificidad de 96% para fibrosis avanzada.

4. DISCUSIÓN

El presente estudio buscó evaluar el rol de la resistencia a la insulina en la valoración de la fibrosis hepática avanzada en pacientes adultos obesos, debido a la necesidad de mejorar la valoración diagnóstica no invasiva de la fibrosis hepática.

En la tabla 1, se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes EHNA y No EHNA para las variables de sexo, albúmina, plaquetas, HDL y NAFLD score. Además, se puede concluir que los primeros presentan mayor edad, IMC, TGP, TGO, glucosa, insulina basal, índice HOMA-IR y FIB-4, con significancia estadística, en comparación al segundo grupo.

En la tabla 2, encontramos que, dentro de las comorbilidades asociadas a la obesidad, la resistencia a la insulina y los triglicéridos presentaron un p estadísticamente significativo; no así la diabetes mellitus ni la hipertensión arterial, cuando se comparan los grupos de pacientes obesos con EHNA y sin EHNA. Hallazgos similares han sido encontrados por diversos autores que plantean que la Resistencia a la insulina (IR) tiene un rol en el avance de la fibrosis hepática (16, 17, 20) Entre ellos, resalta el estudio de Sorrentino y col. (3), donde encontraron que el HOMA-IR supone clínicamente un factor de riesgo independiente de progresión de fibrosis en pacientes con IMC mayor a 30, siendo un 20% de ellos diabéticos; teniendo al menos estas dos características en su población de estudio, que son similares a la nuestra.

Por otro lado, en el estudio de Corey K. y col (29), se encontró que disminuyendo los niveles de triglicéridos séricos y aumentando los niveles de HDL, se logra

reducir la EHNA. Asimismo, en el presente estudio se evidenció la fuerte relación entre los triglicéridos y el colesterol total con la aparición de EHNA, pero el HDL no resultó estadísticamente significativo.

En la tabla 3 encontramos una tendencia a presentar mayor proporción de esteatosis y fibrosis en la histología hepática de la población con EHNA acorde a la estadificación de Brunt (28) en aquellos pacientes con resistencia a la insulina, a pesar de no ser significativa. Además, en pacientes obesos, es más frecuente llegar a estadios de fibrosis avanzadas debido a que el tejido adiposo produce gran cantidad de reacción inflamatoria que modula a su vez la capacidad regenerativa del hígado (30).

En la revisión de Van Wagner y Rinella(34) se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando compararon la severidad de la fibrosis hepática y la presencia de resistencia a la insulina; mientras que en el presente estudio, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, el grupo de pacientes con fibrosis avanzada presento una mayor tendencia a tener resistencia a la insulina.

A continuación, se obtuvo la tabla 4 a partir de las curvas ROC (Gráficas 1-2) elaboradas para la presencia de fibrosis significativa y fibrosis avanzada. En el caso de fibrosis significativa, la escala diagnóstica con mayor capacidad discriminativa es el FIB-4 con un AUC de (0.70), frente al HOMA-IR (0.64) y al NAFLD score (0.69). Se encuentra en este caso que el punto de corte óptimo extraído para la curva ROC de FIB-4 es de 0.835; es decir, que un valor igual o superior a este en esta escala, indicaría mayor probabilidad diagnóstica de Fibrosis significativa.

Por último, en el caso de Fibrosis avanzada, la escala diagnóstica con mejor capacidad discriminativa también es el FIB-4 con un AUC (0.72) y punto de corte de 0.74 frente al HOMA-IR (0.65) y NAFLD score (0.70). Tomando en consideración que el AUC toma valores de 0 a 1, donde un valor de 0 indica una prueba perfectamente inexacta y un valor de 1 refleja una prueba perfectamente precisa, un AUC de 0.5 indica que se ubicará en la diagonal de referencia de la curva ROC; por lo tanto, sugiere que la prueba de diagnóstico no tiene capacidad discriminativa. En cambio, se considera que las curvas ROC sobre esta línea diagonal tienen capacidad discriminativa razonable: 0.7 a 0.8 se considera aceptable, 0.8 a 0.9 se considera excelente y más de 0.9 se considera excepcional (32, 33).

Además, se muestra los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada método diagnóstico para identificar el grado de fibrosis en las biopsias hepáticas. Para el diagnóstico de fibrosis avanzada, FIB-4 y NAFLD score presentan una sensibilidad del 63% y una especificidad (74-76%) ambos casos con significancia estadística; por otro lado, el HOMA-IR presenta una especificidad de 84%, sin significancia estadística. Mientras que, en fibrosis significativa, NAFLD score presenta una sensibilidad de 62%. Del mismo modo, HOMA-IR presenta una especificidad de 87%, aunque este último sin significancia estadística.

Comparando estos hallazgos con otros estudios, Beltrán O. y col. (34) encontraron en una revisión sistemática un AUC de 0.85 del NAFLD score para fibrosis avanzada con una sensibilidad de 90% y especificidad de 97%; contrastando esto último con los hallazgos del presente estudio. Sin embargo, no se especifica el punto

de corte encontrado por dichos autores. Por otro lado, en el estudio de Treeprasertsuk S. y col. (35) se presenta el punto de corte de 0.675 de NAFLD score para fibrosis avanzada; de la misma manera, en el estudio de Sterling R. y col. (36) se plantea el punto de corte de 3.25 para FIB-4 con una especificidad de 97% para dicha patología. Ambos puntos de corte fueron utilizados para generar las curvas ROC del presente estudio. Por lo tanto, no se puede realizar una comparación de nuestros resultados porque no existen estudios donde se analizan todas las variables que nosotros hemos considerado.

Cuando las tres pruebas se utilizan en conjunto para realizar el diagnóstico de fibrosis hepática, la especificidad mejora, mostrando 96% para fibrosis avanzada y 98% para fibrosis significativa. Lo mencionado nos sugiere que al utilizar las tres pruebas juntas, se mejora su valor diagnóstico y permite descartar la probabilidad de que el paciente evaluado tenga algún grado de afectación hepática. Hallazgos similares se encontraron en el estudio de Mohammed M. y col. (10) realizado en pacientes egipcios con EHGNA, en el que demostró que el uso conjunto FIB-4, HOMA-IR y CK18-Fs resultó tener un rendimiento diagnóstico confiable y aceptable, además de ser importantes predictores no invasivos para determinar la presencia de fibrosis hepática.

Finalmente, se encontraron ciertas limitaciones: solo 203 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y esto puede afectar la potencia del estudio; además, el 22% de los pacientes con EHNA corresponde a pacientes diabéticos que mantuvieron medicación hasta un día previo a la Cirugía de Manga Gástrica. Se debe precisar que dentro de las fortalezas del estudio es que representa la serie más grande en pacientes obesos con biopsias hepáticas en Perú hasta el día de hoy.

La presente investigación permite confirmar que la IR está asociada a la EHNA y es muy frecuente en pacientes con fibrosis hepática significativa y avanzada, aunque la relación no sea estadísticamente significativa. Asimismo, los pacientes evaluados con las escalas estandarizadas presentaron de manera individual valores de p estadísticamente significativos para la valoración de la fibrosis avanzada y significativa como ha sido demostrado en los estudios que los validaron (35,36)

Consideramos que se necesitan más estudios clínicos prospectivos que permitan evaluar el rol de la IR en la valoración no invasiva de la fibrosis hepática con el fin de mejorar la tasa de rendimiento diagnóstico de las escalas estandarizadas.

5. CONCLUSIONES

1. La resistencia a la insulina medida por el HOMA-IR en pacientes obesos adultos operados de Manga Gástrica, con diferencia estadísticamente significativa, está más elevado en pacientes con Esteatohepatitis no Alcohólica que en aquellos sin dicha patología hepática.
2. El HOMA-IR no fue estadísticamente significativo para el diagnostico de fibrosis significativa ni avanzada.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fujii H., Imajo K., Yoneda M., Nakahara T., Hyogo H., Takahashi H. et al. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(8): 1390-1395.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017 ;67(1): 328-357.
3. 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): 336–344.
4. Kao W., Chang I., Chen C., Su C., Fang S., Tang J., et al. Fibroscan-based score to predict significant liver fibrosis in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2020.
5. Diehl A., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017; 377(21): 2063-2072.
6. Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.

7. Carvallo P., Carvallo E., Barbosa-da-Silva S., Mandarim-de-Lacerda C., del Sol M. NAFLD e ingesta de fructosa en altas concentraciones: una revisión de la literatura. *Int. J. Morphol.* 2017; 35(2): 676-683.
8. Ampuero J., Pais R., Aller R., Gallego-Durán R., Crespo J., García-Monzón C., et al. Development and validation of Hepamet fibrosis scoring system: a simple, non-invasive test to identify patients with non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(1): 216-225.
9. Ozsu E., Yazıcıoğlu B. Obese boys with low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol are at greater risk of hepatosteatosis. *Hormones.* 2019; 18(4): 477-484.
10. Mohammed M., Omar N., Mohammed S., Amin A., Gad D. FICK-3 score combining fibrosis-4, insulin resistance and cytokeratin-18 in predicting non-alcoholic steatohepatitis in NAFLD egyptian patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2019; 22(10): 457-466.
11. Bedi O., Aggarwal S., Trehanpati N., Ramakrishna G., Krishan P. Molecular and pathological events involved in the pathogenesis of diabetes associated non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(5): 607-618.
12. Rhee E. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective. *Endocrinol Metab.* 2019; 34(3): 226.
13. Shao C., Ye J., Li F., Feng S., Wang W., Zhong B. Different predictors of steatosis and fibrosis severity among lean, overweight and obese patients

- with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2019; 51(10): 1392-1399.
14. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017; 67(6): 1265-1273.
 15. Zhang W., Huang R., Wang Y., Rao H., Wei L., Su G. et al. Fat accumulation, liver fibrosis, and metabolic abnormalities in chinese patients with moderate/severe versus mild hepatic steatosis. *Hepatol Commun.* 2019; 3(12): 1585-1597.
 16. García C., Lo Iacono O., Mayoral R., Gonzalez A., Miquilena M., Lozano T., y col. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011; (54): 142–152.
 17. Bugianesi E., Marchesini G., Gentilcore E., Cua I., Vanni E., Rizzetto M., et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology.* 2006; 44(6): 1648-1655.
 18. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Younes R., D'Aurizio R., Bugianesi E., et al. Altered metabolic profile and adipocyte insulin resistance mark severe liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(24): 6333.
 19. Siddiqui M., Fuchs M., Idowu M., Luketic V., Boyett S., Sargeant C., et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis

- associate with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 13(5): 1000-1008.
20. Aller R., Burgueño B., Sigüenza R., Fernández C., Fernández N., Antolin B., et al. Comparative study of overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111(4): 256-263.
 21. Rodríguez E., Perea J., López A., Ortega R. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* 2009; 24(4): 415-521.
 22. Antunes L., Elkfury J., Jornada M., Foletto K., Bertoluci M. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(2): 138-142.
 23. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27(6): 1487–1495.
 24. Hashiba M., Ono M., Hyogo H., Ikeda Y., Masuda K., Yoshioka R., et al. Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Plos One.* 2013; 8(11).
 25. Ting Y., Wong S., Anuar Zaini A., Mohamed R., Jalaludin M. Metabolic syndrome is associated with advanced liver fibrosis among pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Pediatr.* 2019;7: 1-10.
 26. MINSA. Un gordo problema, sobrepeso y obesidad en el Perú. Lima, Perú. 2012
 27. Pajuelo J., Torres L., Agüero R., Bernui I. El sobrepeso, la obesidad y la obesidad abdominal en la población adulta del Perú. *An Fac Med.* 2019; 80(1): 21-27.

28. Brunt E., Janney C., Di Bisceglie A., Neuschwander-Tetri B., Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(9): 2467-2474.
29. Corey K., Vuppalanchi R., Wilson L., Cummings O., Chalasani N. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 301–309.
30. Choi S., Diehl A. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19: 295–300.
31. Van Wagner L., Rinella M. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4(4): 249-263.
32. Cerda J., Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infect.* 2012; 29(2): 138-141.
33. Mandrekar J. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(9): 1315-1316.
34. Beltran O., Galindo A., Mendoza Y., Hernández G., Varon A., Garzón M., et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Col Gastroenterol.* 2015; 30(1): 89-96.
35. Treeprasertsuk S., Bjornsson E., Enders F., Suwanwalaikorn S., Lindor K. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver

complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(8): 1219-1229.

36. Sterling R., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Cassia M., Montaner J., et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43(6): 1317-1325.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Características de los pacientes

	Todos los pacientes (n=203)	EHNA (n=159)	NO EHNA (n=44)	<i>P</i>
Sexo				
Masculino	76	65 (86%)	11 (14%)	
Femenino	127	94 (74%)	33 (26%)	
Edad	37.83 ± 10.55	38.96 ± 10.38	33.73 ± 10.26	< 0.01
IMC	37.99 ± 6.05	38.36 ± 6.07	36.67 ± 5.84	< 0.05
TGP	53.73 ± 51.45	58.74 ± 55.09	35.61 ± 29.23	< 0.01
TGO	35.58 ± 30.02	38.55 ± 32.45	24.84 ± 14.69	< 0.01
TGO/TGP	0.78 ± 0.28	0.76 ± 0.28	0.83 ± 0.29	0.08
Albúmina	4.38 ± 0.39	4.40 ± 0.36	4.32 ± 0.46	0.22
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	290.9 ± 72.62	291.6 ± 70.74	288.5 ± 79.86	0.91
Glucosa	92.59 ± 23.69	95.04 ± 25.84	83.70 ± 8.87	< 0.01
Triglicéridos	163.4 ± 92.11	173.1 ± 95.74	128.4 ± 67.63	< 0.01
Colesterol	201.8 ± 44.18	205.7 ± 45.68	187.8 ± 35.26	< 0.01
HDL	45.90 ± 13.72	45.41 ± 12.74	47.68 ± 16.84	0.50
Insulina basal	25.02 ± 15.23	26.85 ± 14.82	18.43 ± 15.03	< 0.01
Indice de HOMA	5.88 ± 4.31	6.42 ± 4.40	3.92 ± 3.36	< 0.01
FIB-4 Score	0.694 ± 0.48	0.743 ± 0.52	0.516 ± 0.23	< 0.01
NAFLD Score	0.133 ± 1.2	0.198 ± 1.22	-0.102 ± 1.11	0.16

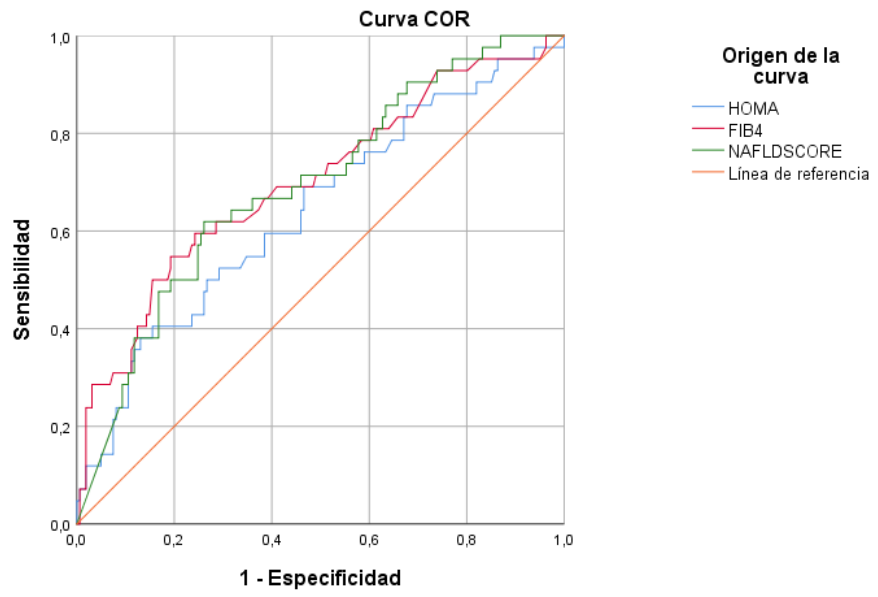
Tabla 2: Tabla de comorbilidades de los 203 pacientes obesos

	EHNA	NO EHNA	<i>P</i>
Diabetes mellitus	35 (22%)	6 (14%)	0.22
Hipertensión arterial	83 (52%)	18 (41%)	0.18
Hipertrigliceridemia	78 (49%)	14 (32%)	< 0.05
Hipercolesterolemia	94 (59%)	19 (43%)	0.06
Resistencia a la insulina	145 (91%)	25 (57%)	< 0.01

**Tabla 3: Clasificación histológica de Brunt de los 159 pacientes con EHNA
según presencia de resistencia a la insulina**

	Resistencia a la Insulina		<i>p</i>
	Si	No	
Esteatosis			
S1	67 (87 %)	10 (13 %)	ns
S2	59 (97 %)	2 (3 %)	ns
S3	14 (88 %)	2 (12 %)	ns
Fibrosis			
F1	27 (93 %)	2 (7 %)	ns
F2	1 (50 %)	1 (50 %)	ns
F3	31 (91 %)	3 (9 %)	ns
F4	6 (100 %)	0 (0 %)	ns

Gráfica 1: Curva ROC F2-F4 (Fibrosis Significativa)



Gráfica 2: Curva ROC F3-F4 (Fibrosis Avanzada)

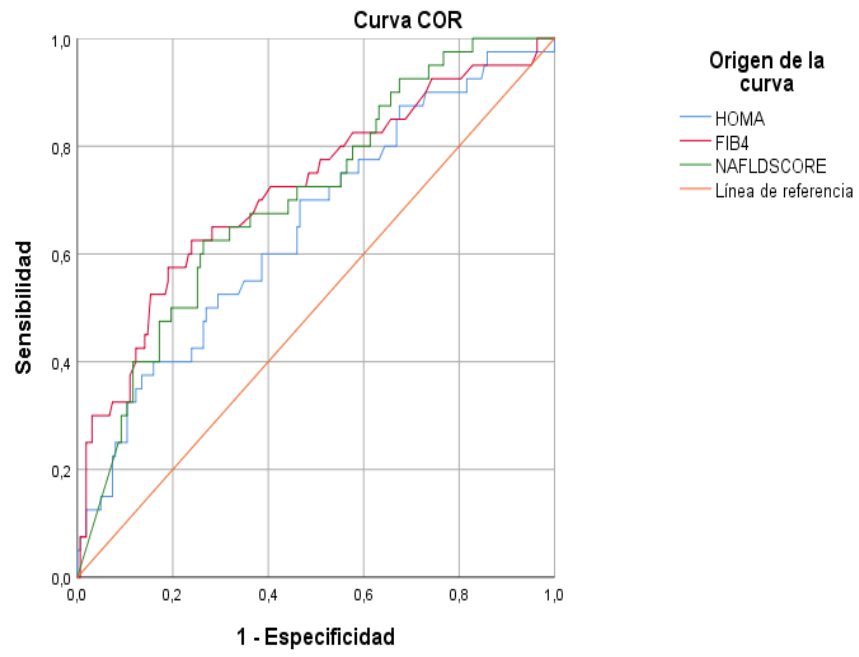


Tabla 4: Exactitud diagnóstica de las pruebas no invasivas con respecto a la biopsia hepática

	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	<i>p</i>
F3-F4 (fibrosis avanzada)							
Índice HOMA	8.315	0.65	40	84	38	85	0.0018
FIB-4 Score	0.74	0.72	63	76	39	89	< 0.0001
NAFLD Score	0.7645	0.70	63	74	37	89	< 0.0001
F2-F4 (fibrosis significativa)							
Índice HOMA	8.815	0.64	38	87	43	84	0.0005
FIB-4 Score	0.835	0.70	55	80	43	87	< 0.0001
NAFLD Score	0.7645	0.69	62	74	38	88	< 0.0001
Combinación							
F3-F4	-	-	28	96	61	84	< 0.0001
F2-F4	-	-	26	98	73	84	< 0.0001

ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código:

Edad:

Sexo: Masculino () Femenino ()

Índice de Masa Corporal:

Aspartato aminotransferasa (TGO):

Alanina aminotransferasa (TGP):

Insulina Basal:

Glucosa en Ayunas:

Albúmina:

Triglicéridos:

Colesterol Total:

Colesterol HDL:

Plaquetas:

Estadio de Fibrosis Hepática: F1 () F2 () F3 () F4 ()

NAFLD Score:

FIB-4 Score:

Hipertensión Arterial: SI () NO ()

Diabetes Mellitus tipo 2: SI () NO ()

HOMA-IR:

ANEXO 2: Variables

Variable	Tipo de variable	Escala de Medición	Definición Operacional	Forma de Registro
Código	Independiente	Numérica Discreta	Es la numeración correlativa asignada a los pacientes	Numeración Correlativa
Edad	Independiente	Numérica Discreta	Representa la edad cronológica al momento del estudio, previo a la cirugía	Edad en Años
Sexo	Independiente	Nominal	Representa el género del paciente según consigna en su Documento Nacional de Identidad	M: Masculino F: Femenino
Índice de Masa Corporal	Independiente	Numérica Discreta	Se consignará el valor obtenido de la aplicación de la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$, con los valores de peso y talla obtenidos previo a la cirugía	Resultado obtenido en números enteros.
Aspartato aminotransferasa (TGO)	Independiente	Numérica Discreta	Corresponde a la concentración de la enzima en la sangre, previo a la cirugía	Valores en UI/L
Insulina Basal	Independiente	Numérica Discreta	Corresponde a la concentración de la hormona en la sangre, previo a la cirugía	Valores en uUI/mL

Glucosa en Ayunas	Independiente	Numérica Discreta	Corresponde a la concentración de glucosa en la sangre, tomado en ayunas, previo a la cirugía	Valores en mg/dL
Albúmina	Independiente	Numérica Continua	Corresponde a la concentración de la proteína en la sangre, previo a la cirugía	Valores en g/dL
Plaquetas	Independiente	Numérica Continua	Corresponde a la concentración de la células en la sangre, previo a la cirugía	Valores en Unidades x 10 ⁹ /L
Alanina aminotransferasa (TGP)	Independiente	Numérica Discreta	Corresponde a la concentración de la enzima en la sangre, previo a la cirugía	Valores en UI/l
Fibrosis Hepática Significativa	Dependiente	Numérica Discreta	Referido al estadio obtenido mediante la lectura histopatológica de las biopsias hepáticas mayor o igual a F2	F2,F3,F4
Fibrosis Hepática Avanzada	Dependiente	Numérica Discreta	Referido al estadio obtenido mediante la lectura histopatológica de las biopsias hepáticas mayor o igual a F3	F3,F4
NAFLD Score	Independiente	Numérica Continua	Cálculo del valor obtenido con datos registrados	Resultado expresado en números decimales.

FIB-4 Score	Independiente	Numérica Continua	Cálculo del valor obtenido con datos registrados	Resultado expresado en números decimales.
Hipertensión Arterial	Independiente	Nominal, Dicotómica (SÍ, NO)	Corresponde al diagnóstico de HTA a su ingreso al estudio, previo a la cirugía	SI: Si cuenta con Diagnóstico de HTA No: No cuenta con Diagnóstico de HTA
Diabetes Mellitus tipo 2	Independiente	Nominal, Dicotómica (SÍ, NO)	Corresponde al diagnóstico de DM2 a su ingreso al estudio, previo a la cirugía	SI: Si cuenta con Diagnóstico de DM2 No: No cuenta con Diagnóstico de DM2
HOMA-IR	Independiente	Numérica Continua	Cálculo del valor obtenido con datos registrados	Resultado expresado en números decimales.
Triglicéridos	Independiente	Numérica continua	Corresponde a la concentración de lípidos en la sangre, previo a la cirugía	Valores en mg/dL
Colesterol Total	Independiente	Numérica continua	Corresponde a la concentración de lípidos en la sangre previo a la cirugía	Valores en mg/dL
Colesterol HDL	Independiente	Numérica continua	Corresponde a la concentración de lípidos en la sangre previo a la cirugía	Valores en mg/dL
