



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

COMPARACIÓN DE FIB-4, ELF, ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA
MAGNÉTICA, ELASTOGRAFÍA POR ONDA DE CORTE BIDIMENSIONAL
Y ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA DE VIBRACIÓN CONTROLADA PARA
DETECTAR FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA
ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

COMPARISON OF FIB-4, ELF, MAGNETIC RESONANCE
ELASTOGRAPHY, BIDIMENSIONAL SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY,
AND VIBRATION-CONTROLLED TRANSIENT ELASTOGRAPHY FOR
DETECTING ADVANCED LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS AND METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED
STEATOTIC LIVER DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-
ANALYSIS

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

AUTORES

MARIA JOSE BALTODANO CALLE

CAMILA CHAVEZ LOZANO

ALVARO JOSE TUMBALOBOS LEON

ASESOR

ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA

LIMA - PERÚ

2026

ASESOR DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

DRA. ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0002-4355-9643

Fecha de aprobación: 02/03/2026

Calificación: Aprobado

DEDICATORIA

A nuestros padres y familia, quienes estuvieron presentes incondicionalmente de principio a fin.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro sincero agradecimiento a nuestras familias por su apoyo constante, comprensión y acompañamiento incondicional durante los siete años de formación médica, siendo un pilar fundamental para la culminación de esta carrera.

A nuestros docentes, por su dedicación, paciencia y compromiso en la transmisión de conocimientos, así como por su ejemplo profesional y humano, que contribuyó de manera significativa a nuestra formación académica y ética.

Asimismo, agradecemos a nuestros compañeros, por el apoyo mutuo y los aprendizajes compartidos a lo largo de este exigente camino, que hicieron más llevadera y enriquecedora esta etapa de nuestra vida universitaria.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara que no existen conflictos de interés que pueden haber influido en el desarrollo y los resultados de la presente investigación

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	BALTODANO CALLE MARIA JOSE
2.	CHAVEZ LOZANO CAMILA
3.	TUMBALOBOS LEON ALVARO JOSE

Pertenecientes al programa de la CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA, autores del trabajo titulado: COMPARACIÓN DE FIB-4, ELF, ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA, ELASTOGRAFÍA POR ONDA DE CORTE BIDIMENSIONAL Y ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA DE VIBRACIÓN CONTROLADA PARA DETECTAR FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO bajo la modalidad de PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	LOZANO MIRANDA ADELINA ZARELA	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de 20 %, según el reporte emitido por el software Turnitin® (identificador de entrega: trn:oid:::1:3502190642; fecha de entrega: 09-03-2026).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: Lima, 09 de marzo del 2026.


ADDELINA MIRANDA ZARELA
GASTROENTERÓLOGO - HEPATÓLOGA
C.M.P. 5349
RNE 01204

Firma del asesor
N° DNI: 17936897
ORCID: 0000-0002-4355-9643



TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN	4
III. MARCO TEÓRICO.....	5
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
V. OBJETIVOS	14
VI. MÉTODOS	15
1. Criterios de elegibilidad	15
2. Fuentes de información	16
3. Estrategia de búsqueda	16
4. Selección de estudios.....	17
5. Extracción de datos	17
6. Evaluación del riesgo de sesgo.....	18
7. Síntesis de datos	19
8. Meta-Bias	22
9. Confianza en la evidencia acumulada	23
10. Aspectos éticos del estudio.....	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
VIII. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	31
ANEXOS	

Registro

Este protocolo será registrado en la International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).

Enmiendas

Cualquier modificación al presente protocolo será debidamente documentada y actualizada en PROSPERO, incluyendo una descripción clara y detallada de las modificaciones realizadas.

Financiamiento

El presente estudio no cuenta con financiamiento externo. Los autores mantienen independencia total en el diseño, análisis, interpretación de los resultados y decisión de publicación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, académicos ni institucionales relacionados con el presente estudio.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de alta prevalencia mundial y se asocia estrechamente con el desarrollo de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), presente hasta en el 75% de estos pacientes. La coexistencia de DM2 incrementa el riesgo de progresión hacia formas avanzadas de enfermedad hepática, incluyendo fibrosis significativa, cirrosis y carcinoma hepatocelular, además de complicaciones cardiovasculares potencialmente fatales. Dado que la fibrosis hepática avanzada constituye el principal determinante pronóstico en MASLD, su detección temprana resulta fundamental para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas. Considerando que los métodos no invasivos (séricos y de imágenes) serían los de elección para evaluar a este grupo de riesgo, el objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar y comparar la exactitud diagnóstica de los siguientes métodos no invasivos: Índices Fibrosis-4 (FIB-4) y de fibrosis hepática mejorada (ELF, por sus siglas en inglés), ambos métodos séricos ampliamente estudiados en valoración de fibrosis hepática, así como la elastografía transitoria de vibración controlada (ET), la elastografía por onda de corte bidimensional (2D-SWE) y la elastografía por resonancia magnética (ERM), para la detección de fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$) en adultos con DM2 y MASLD, utilizando la biopsia hepática como estándar de referencia. Se realizará una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Ovid/MEDLINE y LILACS. Los resultados permitirán sintetizar evidencia cuantitativa sobre el desempeño diagnóstico de estas herramientas y contribuir a optimizar algoritmos de evaluación en una población de alto riesgo clínico y metabólico.

Palabras clave (DeCs): Esteatosis Hepática no Alcohólica, Diabetes Mellitus Tipo 2, Diagnóstico por Imagen de Elasticidad, Fibrosis Hepática

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent chronic disease worldwide and is closely associated with the development of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD), which is present in up to 75% of these patients. The coexistence of T2DM increases the risk of progression to advanced forms of liver disease, including significant fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, as well as potentially fatal cardiovascular complications. Since advanced liver fibrosis represents the main prognostic determinant in MASLD, its early detection is essential for risk stratification and clinical decision-making.

Given that non-invasive methods (serum-based and imaging techniques) are considered the preferred approach for evaluating this high-risk population, the aim of this systematic review and meta-analysis is to assess and compare the diagnostic accuracy of the following non-invasive methods: the Fibrosis-4 Index (FIB-4) and the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test, both widely studied serum-based tools for liver fibrosis assessment, as well as vibration-controlled transient elastography (VCTE), two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE), and magnetic resonance elastography (MRE), for the detection of advanced liver fibrosis (\geq F3) in adults with T2DM and MASLD, using liver biopsy as the reference standard.

A systematic search will be conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Ovid/MEDLINE, and LILACS. The results will provide a quantitative synthesis of the diagnostic performance of these tools and contribute to optimizing evaluation algorithms in a population at high clinical and metabolic risk.

Keywords (DeCs): Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus Type 2, Elasticity Imaging Techniques, Liver Fibrosis

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta actualmente a 588.7 millones de personas entre los 20 y 79 años, con una prevalencia global del 11.1%, de las cuales más del 90 % corresponde a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). La DM2 es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial cuya prevalencia se encuentra en aumento y que se proyecta como la segunda causa principal de carga de enfermedad en el mundo para el 2050 (1). Asimismo, la DM2 se asocia estrechamente con complicaciones metabólicas y hepáticas (2).

El hígado graso no alcohólico (NAFLD), definido como la presencia de esteatosis hepática (>5%) en ausencia de consumo significativo de alcohol u otras causas secundarias de enfermedad hepática (3), fue recientemente renombrado por consenso internacional en el 2023 como Enfermedad Hepática Esteatótica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD) y su forma esteatohepatitis como Esteatohepatitis Asociada a Disfunción Metabólica (MASH) (4). Este cambio resalta el papel central de la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica en su desarrollo, asociados a complicaciones hepáticas y extrahepáticas. Además, mantiene una concordancia cercana al 99% con la población previamente clasificada como NAFLD (4), por lo que incluye prácticamente a los mismos pacientes, pero con un enfoque que resalta su base metabólica.

El MASLD es una de las complicaciones más frecuentes de la DM2, con una prevalencia estimada de 75% (2), de las cuales aproximadamente el 21 % presenta fibrosis hepática y el 10 % fibrosis avanzada (\geq F3) (5,6), superando la prevalencia

de retinopatía y neuropatía diabética (6). Ambas condiciones mantienen una relación bidireccional, ya que la presencia de una representa un factor de riesgo para desarrollar la otra (7). La DM2 condiciona un alto riesgo de presentar formas graves de MASLD, acelerando su progresión hacia cirrosis y carcinoma hepatocelular (5,8,9). Diversos estudios clínicos y preclínicos han demostrado que la DM2 puede contribuir al daño hepático a través de múltiples mecanismos, incluyendo el aumento de la lipogénesis de novo, la hepatotoxicidad y el estrés oxidativo (9). Además, su coexistencia incrementa significativamente el riesgo de eventos hepáticos, metabólicos y cardiovasculares con desenlace fatal (5,6), lo que subraya la importancia de su detección y tratamiento oportunos(6). Por ello, guías recientes recomiendan la evaluación sistemática de fibrosis en pacientes con DM2 para poder realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos con la finalidad de evitar eventos que amenacen la vida del paciente (10).

Evaluar la fibrosis hepática es esencial para establecer el pronóstico en pacientes con MASLD. En estos casos, la biopsia hepática es el gold standard (prueba estándar de referencia) para el diagnóstico y la estratificación del grado de fibrosis, ya que permite evaluar de manera directa las alteraciones histológicas del parénquima hepático, el compromiso del estroma y la actividad inflamatoria (8). No obstante, al ser un procedimiento invasivo, se acompaña de múltiples complicaciones y limitaciones, como alta morbilidad y alto costo económico (6,8), lo cual genera rechazo por parte de los pacientes; de igual forma, la validez de esta prueba depende del tamaño y calidad de la muestra y la experiencia del patólogo que la analiza (8).

En este contexto, se han desarrollado múltiples pruebas no invasivas para evaluar la fibrosis hepática, la mayoría de estas pruebas considera indicadores clínicos y de laboratorio (como el índice Fibrosis-4 y el índice de fibrosis hepática mejorada) e imágenes (como la elastografía transitoria de vibración controlada, la elastografía shear wave bidimensional y la elastografía por resonancia magnética), teniendo en cuenta las características físicas del hígado. Las sociedades científicas recomiendan iniciar la evaluación diagnóstica con exámenes séricos seguidos de exámenes imagenológicos para identificar pacientes de alto riesgo (8), de esta forma, los pacientes podrán ser diagnosticados, estratificados y tratados oportunamente para evitar complicaciones fatales (5).

II. JUSTIFICACIÓN

El rendimiento diagnóstico de estos métodos no invasivos puede variar según la población evaluada, los puntos de corte empleados y la técnica utilizada. Hasta la fecha, no se dispone de una síntesis cuantitativa que compare directamente su exactitud diagnóstica para detectar fibrosis hepática avanzada en pacientes con DM2 y MASLD, lo que limita la interpretación integrada de la evidencia y su aplicabilidad en la práctica clínica. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática y metaanálisis que evalúe y compare el desempeño diagnóstico del índice Fibrosis-4, el índice de fibrosis hepática mejorada, la elastografía transitoria de vibración controlada, la elastografía shear wave bidimensional y la elastografía por resonancia magnética, utilizando la biopsia hepática como estándar de referencia.

III. MARCO TEÓRICO

El diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con MASLD puede realizarse mediante métodos no invasivos, los cuales incluyen pruebas basadas en parámetros clínico-laboratoriales y técnicas de imagen, que constituyen alternativas validadas frente a la biopsia hepática, considerada el estándar de referencia (8).

La exactitud diagnóstica de estas pruebas suele evaluarse mediante la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que representa la sensibilidad frente a 1-especificidad para distintos puntos de corte, y el área bajo la curva (AUROC), la cual resume su capacidad discriminatoria en un valor único, donde 1 indica discriminación perfecta y 0,5 ausencia de utilidad diagnóstica (11). En la comparación de herramientas como la elastografía transitoria frente a la biopsia, la AUROC permite estimar qué método discrimina mejor la presencia de fibrosis, en conjunto con la selección de puntos de corte que optimicen sensibilidad y especificidad según el objetivo clínico (11,12). Sin embargo, la AUROC no refleja directamente la probabilidad post-prueba, por lo que resulta necesario considerar también los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), los cuales dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población evaluada (13). Asimismo, en estudios de exactitud diagnóstica se emplean con frecuencia los likelihood ratios positivo (LR+) y negativo (LR-), ya que permiten estimar cuánto cambia la probabilidad de fibrosis avanzada tras un resultado positivo o negativo, siendo medidas menos dependientes de la prevalencia que los valores predictivos (11,13). Por ello, la interpretación clínica de estudios diagnósticos debe integrar

tanto medidas globales de discriminación como indicadores aplicables al contexto poblacional específico (11,13).

Diagnóstico por imágenes

Tradicionalmente, la evaluación por imágenes de la fibrosis hepática se basaba en la identificación de alteraciones morfológicas mediante ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética convencional (14). Sin embargo, estos hallazgos estructurales suelen manifestarse principalmente en estadios avanzados, como la cirrosis, e incluyen alteraciones como la atrofia del lóbulo hepático derecho o la hipertrofia del lóbulo caudado. En consecuencia, estos criterios presentan una sensibilidad limitada para la detección de fibrosis en fases tempranas y pueden estar ausentes en etapas iniciales de la enfermedad (14). Además, varios de estos criterios son subjetivos y dependen de la interpretación del observador, lo que genera variabilidad en los resultados y diferencias en las medidas de exactitud reportadas entre estudios (14). Por ello, en la práctica clínica actual se han desarrollado técnicas más avanzadas, como la elastografía basada en ultrasonido y la elastografía por resonancia magnética, que permiten una estimación cuantitativa de la rigidez hepática y una evaluación más precisa del grado de fibrosis (14).

Elastografía transitoria de vibración controlada

La elastografía transitoria de vibración controlada (ET) es una técnica ecográfica no invasiva que mide la rigidez hepática mediante ondas de corte (15), con alta precisión para la detección de fibrosis y mayor exactitud para el diagnóstico de

cirrosis. Asimismo, permite estimar la esteatosis a través del parámetro de atenuación controlada (CAP), ambos obtenidos de forma simultánea con la misma sonda, lo que la convierte en una herramienta potencialmente útil para la detección de MASLD en pacientes diabéticos (16).

Su rendimiento puede verse limitado en personas con obesidad, complexión muy delgada o espacios intercostales estrechos. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado sondas de diferentes tamaños (S, M, XL) adaptadas a las características físicas del paciente, cuyo uso combinado ha demostrado mejorar la confiabilidad del procedimiento sin afectar los resultados de rigidez hepática (15,16). Las nuevas sondas XL, además, permiten medir el CAP, reduciendo de manera significativa los fallos diagnósticos en esta población (15,17).

Adicionalmente, a diferencia de la biopsia hepática, la ET analiza un volumen de tejido considerablemente mayor (aproximadamente 3 m³), lo que mejora la representatividad de la muestra (15). Estudios han demostrado una adecuada capacidad diagnóstica para estadios \geq F2 (AUROC 0,82), \geq F3 (0,86) y F4 (0,87), con correlación significativa entre la rigidez hepática y la fibrosis histológica (16,18).

Elastografía por onda de corte bidimensional

La elastografía por onda de corte (SWE) es otra técnica ecográfica que evalúa la elasticidad hepática para estimar la fibrosis (8). Esta puede ser realizada por ondas

de corte bidimensional (2D-SWE) que miden la velocidad de propagación de las ondas transversales en el tejido hepático para estimar su rigidez (19), presentando velocidad constante ante un tejido con elasticidad íntegra o velocidad variable frente a un tejido viscoelástico (20). Es importante recalcar que si bien la dispersión de la velocidad de la onda de corte se encuentra altamente relacionada con la fibrosis hepática, esta no presenta una relación estrecha con la esteatosis hepática (20).

Las herramientas para realizar la SWE están integradas en los ecógrafos empleados para estudios morfológicos normales, lo que permite realizar ambos procedimientos en conjunto y analizar con mayor precisión áreas específicas del hígado libres de lesiones focales o vasos sanguíneos (19).

Estudios han demostrado que la técnica 2D-SWE presenta una alta correlación con la ET para la estratificación de fibrosis (20) e incluso es más precisa que esta (21). La técnica 2D-SWE se encuentra ampliamente disponible en los sistemas de diversas marcas comerciales. No obstante, los parámetros de cada sistema son distintos de acuerdo a cada marca, lo que conlleva a múltiples interpretaciones de resultados, por lo cual es necesario estandarizar estos parámetros para evitar obtener resultados sesgados (22).

Elastografía por resonancia magnética

La elastografía por resonancia magnética (ERM) utiliza ondas transversales de frecuencia específica para calcular la elasticidad del hígado, evaluando así el nivel de rigidez que presenta (23). A diferencia de las técnicas basadas en ultrasonido, tienen la ventaja de tener la capacidad de examinar el hígado en su totalidad y, dado que utiliza campos magnéticos y ondas de radio para generar imágenes, no se ve afectada por la grasa o el líquido abdominal, lo que resulta especialmente útil en pacientes con obesidad o ascitis (23).

Métodos como la ERM y la fracción de grasa de densidad de protones (MRI-PDFF) permiten diagnosticar con precisión la fibrosis y esteatosis hepática respectivamente, y pueden ser integradas a equipos de resonancia magnética que hayan sido equipados previamente para ello (17). En estudios revisados se reporta que la ERM tiene una alta eficacia diagnóstica para la detección de fibrosis hepática avanzada (AUROC 0,92–0,94) y una baja tasa de falla técnica (8).

Estudios comparativos han demostrado que la ERM supera a la ET en todos los estadios de fibrosis. Imajo et al. (24) reportaron que la ET obtuvo un AUROC 0,80-0,78 para F1; 0,83-0,82 para F2; 0,86-0,88 para F3; y 0,88-0,92 para F4, mientras que la ERM alcanzó valores de 0,80, 0,89, 0,89 y 0,97, respectivamente. De forma similar, Park CC. et al. (17) concluyeron que la ERM es más precisa que la ET para el diagnóstico de fibrosis hepática en cualquier estadio, utilizando la biopsia hepática como prueba confirmatoria.

Diagnóstico clínico laboratorial

Los scores clínicos laboratoriales se basan en los cambios fisiopatológicos que produce la fibrosis hepática; tales como triglicéridos en los hepatocitos, alteraciones en las transaminasas, valores de albúmina, insulina o plaquetas; así como factores de riesgo asociados (25). Existe una amplia variedad de estos scores para evaluar la MASLD en sus diversos estadios (desde la esteatosis hasta la fibrosis o cirrosis); pero entre los mejores para la detección de la fibrosis avanzada se encuentran el índice Fibrosis-4 (FIB-4), el índice de fibrosis hepática mejorada (ELF, por sus siglas en inglés), el índice de relación aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI) y el NAFLD fibrosis score (NFS) (26,27).

Fibrosis-4 index

El FIB-4 es una herramienta diagnóstica que emplea los valores de edad, recuento de plaquetas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), calculándose mediante la fórmula $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$, para estimar el riesgo de fibrosis hepática (3). Inicialmente se empleó en pacientes con coinfección por virus de hepatitis C (VHC) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pero se amplió su uso para poder determinar el grado de fibrosis en MASH utilizando los puntos de corte $\text{FIB-4} < 1.30$ y $\text{FIB-4} > 2.67$ que corresponden a un nivel de fibrosis F0-F1 y F3-F4 respectivamente (28).

Aunque el FIB-4 es un score clínico-laboratorial, ha sido ampliamente validado como herramienta no invasiva para la detección de fibrosis hepática avanzada y es

recomendado como prueba de primera línea en pacientes con DM2 por guías internacionales (26,29).

En múltiples estudios se ha encontrado que el FIB-4 presenta un buen valor predictivo en fibrosis hepática en pacientes con DM2. Según un estudio de Ishiba, H. et al (27) en el que se compararon diversos scores para la detección de fibrosis hepática en pacientes con o sin DM2, FIB-4 tuvo el mejor resultado en el grupo de pacientes sin DM2, sin embargo, en el grupo con DM2 el rendimiento presentó una variación significativa para el FIB-4 y el APRI. En otro estudio de Singh A. et al. (30) realizado en pacientes con DM2, el FIB-4, el APRI y el NFS (en ese orden) tuvieron un mejor desempeño para la detección de fibrosis avanzada. Bril F. et al. (31) por su parte, encontró que FIB-4 presentó la mejor combinación de parámetro diagnósticos para la detección de fibrosis avanzada utilizando sus puntos de corte estándar en el grupo de pacientes con DM2, pero tuvo un desempeño intermedio en la comparación con otros scores según le AUROC.

EFL score

El índice de fibrosis hepática mejorada (ELF, por sus siglas en inglés) es un análisis de sangre que mide tres proteínas involucradas en el recambio de la matriz hepática: ácido hialurónico, péptido amino-terminal del procolágeno III (PIIINP) e inhibidor tisular de la metaloproteinasa de la matriz (TIMP-1) para proporcionar una puntuación que refleje la gravedad de la fibrosis hepática (32,33). El ELF ha

demostrado ser un score no invasivo efectivo para diagnóstico, pronóstico y monitoreo de fibrosis hepática (29,33).

La prueba ELF cuenta con una alta sensibilidad, pero una especificidad limitada para la detección de fibrosis asociada a MASLD. Asimismo, presenta un alto VPN, lo que la hace útil para descartar fibrosis avanzada, especialmente en contextos de baja prevalencia de la enfermedad. No obstante, en estos contextos el VPP es bajo, por lo que se recomendaría emplear estrategias diagnósticas adicionales para confirmar la enfermedad (34).

En comparación con el índice Fib-4 y NFS, la prueba ELF ha demostrado un rendimiento diagnóstico preciso y fiable para predecir la fibrosis avanzada en pacientes con MASLD con o sin DM2 (32). Particularmente en pacientes con DM2, el rendimiento diagnóstico de la prueba ELF (área bajo la curva [AUC], 0,820) fue superior al del índice FIB-4 (0,698) y al del NFS (0,700) (32).

Un ELF $<7,7$ se asocia con riesgo muy bajo de fibrosis, mientras que un ELF $\geq 9,8$ identifica a pacientes con fibrosis avanzada y mayor riesgo de progresión a cirrosis y eventos hepáticos. Asimismo, la prueba ELF ha demostrado su utilidad para orientar el seguimiento en poblaciones de atención primaria y clínicas de diabetes (29).

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación se estructura bajo el marco PIRD (Population, Index test, Reference standard, Diagnosis target).

Población: adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y MASLD.

Prueba índice: métodos no invasivos para evaluación de fibrosis hepática, incluyendo FIB-4, ELF, elastografía transitoria de vibración controlada, elastografía por onda de corte bidimensional y elastografía por resonancia magnética.

Estándar de referencia: biopsia hepática con sistemas histológicos validados (METAVIR, NASH CRN u otros equivalentes).

Desenlace diagnóstico: detección de fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$).

V. OBJETIVOS

Objetivo principal: Comparar exactitud diagnóstica entre los métodos no invasivos incluidos: FIB-4 score, ELF score, elastografía por resonancia magnética, elastografía shear wave 2D y la elastografía transitoria de vibración controlada para la detección de fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$) en pacientes adultos con DM2 y MASLD, utilizando la biopsia hepática como estándar de referencia a través de un metaanálisis de exactitud diagnóstica

VI. MÉTODOS

Se realizará una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de exactitud diagnóstica, cuya metodología se desarrollará de acuerdo con las recomendaciones del Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews. El reporte de los resultados seguirá las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para estudios de precisión de pruebas diagnósticas (DTA).

Dado que se trata de un estudio secundario basado en información previamente publicada, no se requiere la utilización de recursos materiales, humanos ni logísticos adicionales.

1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados hasta 2025, independientemente del idioma
- Estudios de diseño observacional analítico, incluyendo estudios transversales y estudios de cohortes (prospectivos o retrospectivos), así como ensayos clínicos que incluyan evaluación de exactitud diagnóstica.
- Estudios que incluyan pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con o sin confirmación histológica previa de MASLD, pero con sospecha clínica o imagenológica de MASLD con fibrosis hepática avanzada ($\geq F3$).

- Estudios que evalúen al menos una de las siguientes pruebas no invasivas: FIB-4 score, ELF score, elastografía transitoria de vibración controlada, elastografía shear wave bidimensional o elastografía por resonancia magnética.
- Estudios que utilicen la biopsia hepática como estándar de referencia para la evaluación de fibrosis hepática, empleando sistemas de puntuación histológica validados (METAVIR, NASH CRN u otros equivalentes).

Criterios de exclusión:

- Estudios que evalúen pacientes con hepatopatías virales u otras enfermedades hepáticas crónicas distintas a MASLD.
- Estudios que no reporten resultados específicos para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o en los que no sea posible extraer dichos datos de forma independiente.

2. Fuentes de información

La búsqueda de estudios relevantes se realizará en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Ovid/EMBASE, Scopus, SciELO y LILACS.

3. Estrategia de búsqueda

Se utilizarán estrategias de búsqueda, adaptadas para cada base de datos, que combinen términos controlados (MeSH y Emtree) y términos libres relacionados

con DM2, MASLD y métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis hepática (Anexo 1). No se aplicarán filtros por diseño de estudio para maximizar la sensibilidad de la búsqueda. Adicionalmente, se realizará una búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos.

4. Selección de estudios

Los registros identificados serán importados al gestor bibliográfico Rayyan, donde se procederá a la eliminación de duplicados. Dos revisores independientes evaluarán los títulos y resúmenes para determinar su elegibilidad inicial. Posteriormente, los estudios potencialmente elegibles serán evaluados en texto completo. Las discrepancias serán resueltas por consenso o mediante la intervención de un tercer revisor. El proceso de selección será documentado mediante un diagrama de flujo PRISMA (Anexo 3).

En caso de que un estudio no reporte de forma completa los datos necesarios para el análisis, se intentará contactar a los autores correspondientes para solicitar información adicional. De no obtener respuesta, el estudio será excluido del análisis cuantitativo y considerado únicamente para síntesis narrativa, si corresponde.

5. Extracción de datos

La extracción de datos será realizada de manera independiente por dos revisores utilizando un formulario estandarizado en Microsoft Excel, que incluirá variables

de filiación (autor, año, país), diseño del estudio, características de la población (número de pacientes, edad, sexo, proporción con DM2 y MASLD), pruebas índice evaluadas (FIB-4, ELF, ET, 2D-SWE, ERM), estándar de referencia (biopsia hepática y sistema de puntuación histológica), puntos de corte y desenlaces de exactitud diagnóstica (VP, FP, VN, FN, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR-, OR diagnóstico, AUROC) (Anexo 3). Las discrepancias entre revisores se resolverán por consenso o mediante un tercer revisor. Los datos extraídos serán verificados antes de su inclusión en el análisis cuantitativo. En estudios que reporten más de un punto de corte para una misma prueba, se priorizará el recomendado por guías internacionales (como EASL, AASLD, NASH CRN) o el más utilizado. En poblaciones mixtas, se extraerán únicamente los datos correspondientes a pacientes con DM2; de no ser posible, el estudio será excluido del metaanálisis cuantitativo.

6. Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluarán mediante la herramienta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2), considerando los dominios de selección de pacientes, prueba índice, estándar de referencia, flujo y temporización.

En el dominio de selección de pacientes se considerará alto riesgo cuando existan diseños tipo caso-control, selección no consecutiva o exclusiones inapropiadas. En la prueba índice se evaluará el cegamiento respecto al estándar de referencia y si los puntos de corte fueron establecidos previamente o definidos post hoc. En el

estándar de referencia se valorará el uso de biopsia hepática con sistemas histológicos validados (METAVIR, NASH CRN u otros equivalentes) y el posible sesgo derivado de interpretación no ciega. En flujo y temporización se analizará si todos los pacientes recibieron ambas pruebas y si el intervalo entre ellas fue clínicamente adecuado.

Cada dominio será clasificado como bajo, alto o incierto riesgo de sesgo, y se evaluarán además las preocupaciones de aplicabilidad. La evaluación será realizada de forma independiente por dos revisores, resolviendo discrepancias por consenso o mediante un tercer evaluador. Los resultados se presentarán en forma tabular y gráfica.

Los hallazgos de QUADAS-2 (Anexo 4) serán utilizados para interpretar críticamente las estimaciones agrupadas, realizar análisis por subgrupos o meta-regresión y fundamentar la evaluación de la certeza de la evidencia mediante GRADE.

7. Síntesis de datos

Síntesis cualitativa: Inicialmente, se realizará una síntesis narrativa de los estudios incluidos, describiendo sus características metodológicas, poblacionales y técnicas, así como las pruebas diagnósticas evaluadas, los puntos de corte utilizados y los principales resultados de exactitud diagnóstica. Esta síntesis permitirá

contextualizar la evidencia disponible y justificar la viabilidad del metaanálisis cuantitativo.

Síntesis cuantitativa: Cuando los datos sean suficientes y comparables, se llevará a cabo un metaanálisis de exactitud diagnóstica.

Preparación de los datos: A partir de la información extraída de cada estudio, se construirán tablas de contingencia de 2×2 que incluirán verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para cada prueba diagnóstica y punto de corte evaluado. Estas tablas constituirán la base para el cálculo de las medidas de exactitud diagnóstica individuales.

Los desenlaces principales del metaanálisis serán sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR-) y área bajo la curva ROC resumida (AUROC). El desenlace primario será la detección de fibrosis hepática avanzada (\geq F3). Cuando la información lo permita, la detección de fibrosis F4 se analizará como un subgrupo, especialmente si se identifica una diferencia sustancial en el desempeño diagnóstico respecto al umbral \geq F3.

Modelo estadístico: El metaanálisis de exactitud diagnóstica se realizará utilizando el software Stata (StataCorp, College Station, TX), aplicando modelos jerárquicos de efectos aleatorios, recomendados para este tipo de estudios. Estos modelos permiten incorporar la variabilidad entre estudios atribuible a diferencias clínicas, metodológicas y técnicas, tales como variaciones en las características de la

población (edad, IMC, proporción de pacientes con DM2), en los puntos de corte utilizados, en el tipo de prueba diagnóstica evaluada y en el sistema histológico empleado como estándar de referencia.

Inicialmente, se utilizará un modelo bivariado de efectos aleatorios, que permite estimar simultáneamente la sensibilidad y la especificidad agrupadas, considerando la correlación inherente entre ambas medidas y la heterogeneidad entre estudios. En presencia de variabilidad relevante en los puntos de corte o evidencia de efecto umbral, se aplicará el modelo jerárquico de curva ROC resumida (HSROC), el cual permite describir el rendimiento diagnóstico global mediante parámetros que representan la precisión, el umbral diagnóstico y la forma de la curva.

Presentación de resultados: Los resultados del metaanálisis se presentarán mediante:

- Forest plots individuales para sensibilidad y especificidad, mostrando las estimaciones puntuales y sus intervalos de confianza al 95%.
- Curvas ROC resumidas (SROC), incluyendo la curva promedio, la región de confianza del efecto promedio y la región de predicción.
- Tablas resumen con las estimaciones agrupadas de sensibilidad, especificidad, LR+, LR- y AUROC para cada prueba no invasiva evaluada.

Evaluación y exploración de la heterogeneidad: La heterogeneidad entre estudios se evaluará principalmente mediante la inspección visual de los forest plots y la dispersión de los puntos en la curva SROC. Cuando el número de estudios lo permita, se realizarán análisis por subgrupos y meta-regresión para explorar

posibles fuentes de variabilidad, incluyendo el tipo de prueba diagnóstica, los puntos de corte empleados, las características poblacionales, el sistema histológico utilizado y el riesgo de sesgo según los dominios de QUADAS-2. De manera complementaria, se estimará el estadístico I^2 para algunas medidas derivadas, reconociendo sus limitaciones en el contexto de metaanálisis de exactitud diagnóstica y utilizándolo únicamente como indicador descriptivo.

8. Meta-Bias

En la presente revisión no se aplicará la prueba de Deeks para la detección de sesgo de publicación, dado que su validez es limitada cuando el número de estudios es reducido, existe heterogeneidad considerable o se evalúan múltiples puntos de corte para una misma prueba diagnóstica. Estas condiciones son frecuentes en estudios de evaluación de fibrosis hepática en el contexto de MASLD y diabetes mellitus tipo 2.

No obstante, se realizará una evaluación cualitativa del potencial sesgo de publicación y otros meta-sesgos mediante: análisis de la distribución del tamaño muestral de los estudios incluidos, evaluación de la dirección y magnitud de los efectos reportados, identificación de financiamiento industrial o potencial conflicto de interés y comparación entre protocolos registrados (cuando estén disponibles) y los desenlaces finalmente reportados.

Asimismo, se evaluará la posibilidad de sesgo de reporte selectivo de puntos de corte, particularmente relevante en estudios diagnósticos, donde múltiples umbrales pueden ser analizados, pero solo algunos reportados. Se registrará si los estudios justifican la elección del punto de corte utilizado y si éste fue preespecificado.

9. Confianza en la evidencia acumulada

La certeza global de la evidencia se evaluará mediante el enfoque GRADE adaptado para estudios de exactitud diagnóstica (GRADE-DTA), aplicado a los desenlaces de sensibilidad, especificidad y a las estimaciones agrupadas derivadas de los modelos bivariados o HSROC.

El dominio de riesgo de sesgo estará informado por la evaluación previa realizada con QUADAS-2 (Anexo 4), reduciéndose la certeza cuando una proporción relevante de estudios presente alto riesgo en dominios clave, particularmente en la prueba índice o en el estándar de referencia. La inconsistencia se analizará considerando la variabilidad observada en los forest plots, la amplitud de las regiones de predicción en la curva SROC y los hallazgos de los análisis por subgrupos o meta-regresión; se considerará que existe inconsistencia importante cuando la heterogeneidad no pueda explicarse por diferencias clínicas o metodológicas plausibles. La indirectitud se evaluará en función de la aplicabilidad de la evidencia a la población objetivo, adultos con DM2 y MASLD, valorando posibles diferencias en el espectro de enfermedad, en las características de los pacientes o en la definición y aplicación del estándar de referencia. La imprecisión se determinará según la amplitud de los intervalos de confianza de las estimaciones

agrupadas y el tamaño muestral total disponible. El sesgo de publicación se valorará de manera cualitativa, conforme a lo descrito en el apartado de meta-bias, dado que no se realizará una prueba estadística formal específica.

La certeza de la evidencia se clasificará como alta, moderada, baja o muy baja y se evaluará para el desenlace primario correspondiente a la detección de fibrosis hepática avanzada (\geq F3) y, cuando la evidencia lo permita, para el subgrupo de fibrosis F4. Los resultados se presentarán en tablas Summary of Findings específicas para estudios de exactitud diagnóstica, en las que se incluirán las estimaciones agrupadas de sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, AUROC resumida y el nivel de certeza GRADE, facilitando una interpretación clínica clara y estructurada del rendimiento diagnóstico de cada método evaluado.

10. Aspectos éticos del estudio

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática y metaanálisis de estudios previamente publicados, por lo que no implica la recolección directa de datos de pacientes ni la intervención sobre seres humanos. No obstante, el estudio será desarrollado respetando los principios éticos de la investigación científica, garantizando la adecuada citación de las fuentes y el uso responsable de la información. Además, será debidamente registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) y enviado para su revisión al Comité institucional de ética en investigación (CIEI) de la Universidad peruana Cayetano Heredia (UPCH).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
2. Kowada A. Risk-stratified hepatocellular carcinoma screening according to the degree of obesity and progression to cirrhosis for diabetic patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in Japan: a cost-effectiveness study. *BMJ Open*. 2024;14(11):e080549. doi:10.1136/bmjopen-2023-080549.
3. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: a literature review. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(5):1069-1083. doi:10.1111/dom.14322.
4. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024;73(4):691-702. doi:10.1136/gutjnl-2023-330595.
5. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):765-781. doi:10.1016/j.ecl.2016.06.005.
6. Arab JP, Castro L, Gómez PC, Vignolo P, Arrese M, Barrera F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: a joint statement of the Chilean Hepatology and Diabetology Societies. *Rev Med Chil*. 2021;149(9):1360-1371. doi:10.4067/S0034-98872021000901360.
7. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations.

- Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(9):849-866.
doi:10.1080/17474124.2019.1649981.
8. González-Ballerga E, et al. Hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2: evaluación diagnóstica y estrategias de manejo. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(2).
 9. Forlano R, Martinez-Gili L, Takis P, Miguens-Blanco J, Liu T, Triantafyllou E, et al. Disruption of gut barrier integrity and host-microbiome interactions underlie MASLD severity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2304157.
doi:10.1080/19490976.2024.2304157.
 10. Khneizer G, Rizvi S, Gawrieh S. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:417-440.
doi:10.1007/5584_2020_532.
 11. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36.
doi:10.4097/kja.21209.
 12. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-847.
doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008.
 13. Gómez González C, Pérez Castán JF. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: pruebas diagnósticas y concordancia. *Med Fam SEMERGEN.* 2007;33(10):509-519. doi:10.1016/S1138-3593(07)73955-2.

14. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, Jhaveri K, Kamath P, Ohliger MA, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the Society of Abdominal Radiology Disease Focus Panel. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(8):2037-2053. doi:10.1007/s00261-017-1211-7.
15. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-7251. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236.
16. Roulot D, Roudot-Thoraval F, NKontchou G, Kouacou N, Costes JL, Elourimi G, et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using FibroScan. *Liver Int*. 2017;37(12):1897-1906. doi:10.1111/liv.13481.
17. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.026.
18. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: comparison of supersonic shear imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-1827. doi:10.1002/hep.28394.
19. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-wave elastography for estimation of liver fibrosis in chronic liver

- disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015;274(3):888-896. doi:10.1148/radiol.14140839.
20. Ferraioli G, Maiocchi L, Dellafiore C, Tinelli C, Filice C. Performance and cutoffs for liver fibrosis staging of a two-dimensional shear wave elastography technique. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):89-95. doi:10.1097/MEG.0000000000001702.
21. Li Q, Gao Y, Wang D, Zhu X, Jia J, Liu L, et al. Prospective comparison of 2D-shear wave elastography and vibration-controlled transient elastography in assessing liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Acad Radiol*. 2025;32(9):5100-5111. doi:10.1016/j.acra.2025.04.009.
22. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329. doi:10.7150/thno.18650.
23. Singh S, Venkatesh S, Wang Z, Miller F, Motosugi U, Low R, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography for staging of liver fibrosis: a systematic review and collaborative individual participant data meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S144.
24. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-637.e7. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.048.

25. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(1):37-46.
26. Caussy C, Vergès B, Leleu D, Duvillard L, Subtil F, Abichou-Klich A, et al. Screening for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-related advanced fibrosis in diabetology: a prospective multicenter study. *Diabetes Care.* 2025;48(6):877-886. doi:10.2337/dc24-2075.
27. Ishiba H, Sumida Y, Seko Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, et al. Type IV collagen 7S is the most accurate test for identifying advanced fibrosis in NAFLD with type 2 diabetes. *Hepatol Commun.* 2021;5(4):559-572. doi:10.1002/hep4.1637.
28. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022;85(2):346-357. doi:10.51821/85.2.9775.
29. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in people with diabetes: the need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057-1082. doi:10.2337/dci24-0094.
30. Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, Gupta M, Lopez R, Lawitz E, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores to detect advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver

disease. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(10):891-897.
doi:10.1097/MCG.0000000000001339.

31. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(2):290-297. doi:10.2337/dc19-1071.
32. Arai T, Takahashi H, Seko Y, Toyoda H, Hayashi H, Yamaguchi K, et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test in patients with type 2 diabetes mellitus and its clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(4):789-797.e8. doi:10.1016/j.cgh.2023.11.022.
33. Day JW, Rosenberg WM. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. *Br J Hosp Med.* 2018;79(12):694-699. doi:10.12968/hmed.2018.79.12.694.
34. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(2):252-262. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.036.

VIII. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Sin costos asociados.

Cronograma

El siguiente cronograma describe la planificación temporal de las actividades necesarias para el desarrollo de la revisión sistemática, este se presenta mediante un diagrama de Gantt para ordenar las etapas del estudio.

Actividades	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión final de protocolo	X					
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética		X				
Recolección de datos		X	X	X		
i. Búsqueda bibliográfica		X				

ii. 1er filtrado de artículos	X	X		
ii. 2do filtrado de artículos		X		
v. Extracción de datos		X	X	
Procesamiento y gestión de datos			X	X
i. Análisis descriptivo			X	
ii. Metaanálisis			X	X
Redacción del manuscrito final			X	X
Publicación del manuscrito				X

ANEXOS

1. Estrategias de búsqueda

- Ejemplos de estrategias según base de datos

PubMed/MEDLINE

#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR "T2DM"[Title/Abstract]
#2	"Fatty Liver"[MeSH] OR "Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease"[Title/Abstract] OR "MASLD"[Title/Abstract] OR "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease"[Title/Abstract] OR "MAFLD"[Title/Abstract] OR "nonalcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR "NAFLD"[Title/Abstract]
#3	"Liver Fibrosis"[MeSH] OR "advanced fibrosis"[Title/Abstract] OR "significant fibrosis"[Title/Abstract] OR "fibrosis stage"[Title/Abstract] OR "F3"[Title/Abstract] OR "F4"[Title/Abstract]
#4	"Biopsy"[MeSH] OR "liver biopsy"[Title/Abstract] OR "histology"[Title/Abstract] OR "METAVIR"[Title/Abstract] OR "NASH CRN"[Title/Abstract]
#5	"Elastography"[MeSH] OR "transient elastography"[Title/Abstract] OR "VCTE"[Title/Abstract] OR "FibroScan"[Title/Abstract] OR "shear wave elastography"[Title/Abstract] OR "2D-SWE"[Title/Abstract] OR "magnetic resonance elastography"[Title/Abstract] OR "MRE"[Title/Abstract] OR "FIB-4"[Title/Abstract] OR "Fibrosis-4"[Title/Abstract] OR "Enhanced Liver Fibrosis"[Title/Abstract] OR "ELF score"[Title/Abstract] OR "ELF test"[Title/Abstract]

#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
----	--------------------------------

SCOPUS

#1	TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes" OR T2DM OR "diabetes mellitus type 2")
#2	TITLE-ABS-KEY (MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "fatty liver")
#3	TITLE-ABS-KEY ("liver fibrosis" OR fibrosis OR "advanced fibrosis" OR F3 OR F4)
#4	TITLE-ABS-KEY ("FIB-4" OR "fibrosis-4 score" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test" OR "transient elastography" OR FibroScan OR "shear wave elastography" OR "2D-SWE" OR "2-dimensional SWE" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE)
#5	TITLE-ABS-KEY ("liver biopsy" OR biopsy)
#6	TITLE-ABS-KEY(("type 2 diabetes" OR T2DM OR "diabetes mellitus type 2") AND (MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "fatty liver") AND ("liver fibrosis" OR fibrosis OR "advanced fibrosis" OR F3 OR F4) AND ("FIB-4" OR "fibrosis-4 score" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test" OR "transient elastography" OR FibroScan OR "shear wave elastography" OR "2D-SWE" OR "2-dimensional SWE" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE) AND ("liver biopsy" OR biopsy))

OVID/EMBASE:

#1	'type 2 diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes':ti,ab,kw OR T2DM:ti,ab,kw
----	-------------------------------------------------------------------------------

#2	'fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver disease'/exp OR MASLD:ti,ab,kw OR MAFLD:ti,ab,kw OR NAFLD:ti,ab,kw OR 'metabolic dysfunction associated steatotic liver disease':ti,ab,kw
#3	'liver fibrosis'/exp OR fibrosis:ti,ab,kw OR 'advanced fibrosis':ti,ab,kw OR F3:ti,ab,kw OR F4:ti,ab,kw
#4	'elastography'/exp OR 'transient elastography'/exp OR fibroscan:ti,ab,kw OR 'shear wave elastography'/exp OR '2d swe':ti,ab,kw OR 2D-SWE:ti,ab,kw OR 'magnetic resonance elastography'/exp OR MRE:ti,ab,kw OR 'fibrosis 4 score':ti,ab,kw OR FIB-4:ti,ab,kw OR 'enhanced liver fibrosis':ti,ab OR 'elf score':ti,ab OR 'elf test':ti,ab
#5	'liver biopsy'/exp OR biopsy:ti,ab,kw
#6	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5

BVS-Lilacs

#1	tw:("diabetes mellitus tipo 2" OR "type 2 diabetes" OR T2DM)
#2	tw:("hígado graso" OR "fatty liver" OR MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica")
#3	tw:("fibrosis hepática" OR "liver fibrosis" OR "fibrosis avanzada" OR F3 OR F4)
#4	tw:("elastografía transitoria" OR "transient elastography" OR FibroScan OR "elastografía por onda de corte" OR "shear wave elastography" OR 2D-SWE OR "elastografía por resonancia magnética" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE OR FIB-4 OR "fibrosis-4 score" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test")

#5	tw:("biopsia hepática" OR "liver biopsy")
#6	tw:("diabetes mellitus tipo 2" OR "type 2 diabetes" OR T2DM) AND tw:("hígado graso" OR "fatty liver" OR MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica") AND tw:("fibrosis hepática" OR "fibrosis avanzada" OR F3 OR F4) AND tw:("elastografía transitoria" OR "transient elastography" OR FibroScan OR "elastografía por onda de corte" OR "shear wave elastography" OR 2D-SWE OR "elastografía por resonancia magnética" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE OR FIB-4 OR "fibrosis-4 score" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test") AND tw:("biopsia hepática" OR biopsy)

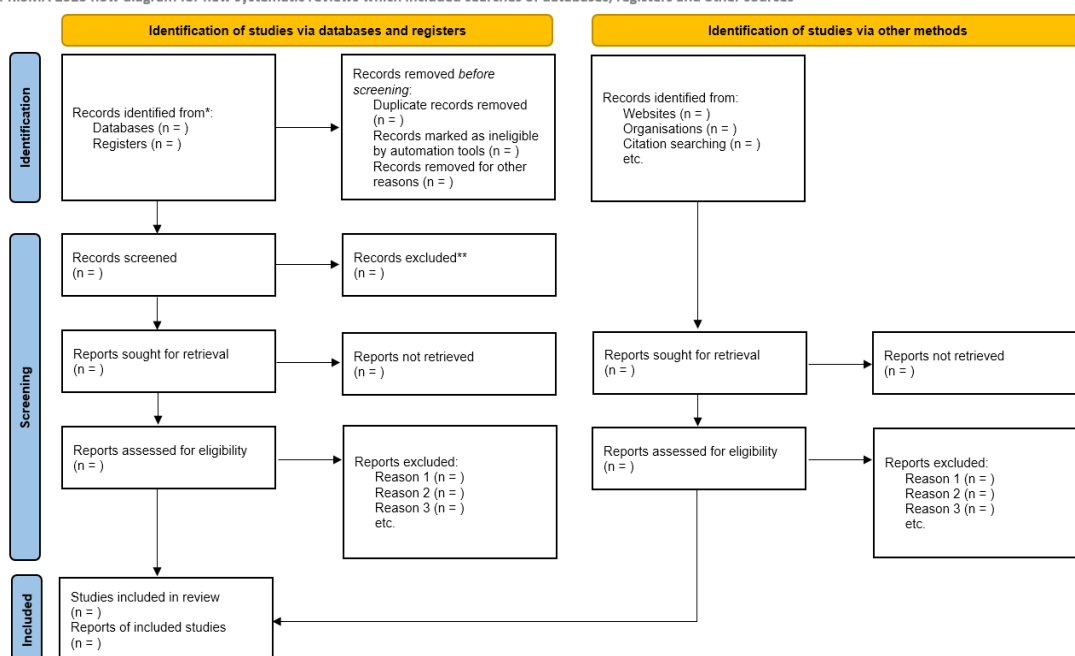
SciELO

#1	"type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus tipo 2" OR T2DM
#2	MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "hígado graso" OR "fatty liver"
#3	"fibrosis hepática" OR "liver fibrosis" OR "fibrosis avanzada" OR F3 OR F4
#4	elastografía OR elastography OR FibroScan OR "shear wave elastography" OR "2D-SWE" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE OR FIB-4 OR "fibrosis-4" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test"
#5	biopsia OR biopsy
#6	("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus tipo 2" OR T2DM) AND (MASLD OR MAFLD OR NAFLD OR "hígado graso" OR "fatty liver") AND ("fibrosis hepática" OR "liver fibrosis" OR "fibrosis avanzada" OR F3 OR F4) AND (elastografía OR elastography OR FibroScan OR "shear wave elastography"

OR "2D-SWE" OR "magnetic resonance elastography" OR MRE OR FIB-4 OR "fibrosis-4" OR "Enhanced Liver Fibrosis" OR "ELF score" OR "ELF test") AND (biopsia OR biopsy)

2. Diagrama de flujo PRISMA

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
 **If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3. Formato de extracción de datos (Data Extraction Sheet)

Table 1. Study Identification and General Characteristics

ID	Title	Authors	Year of publication	Country / Region	Study Design	#Total sample size	Source of funding
1							
2							

3							

Table 2. Diagnostic Test Performance Data

ID	Non-invasive method evaluated	Cut-off	Unit	Device / manufacturer	Measurement technique
1					
2					
3					

ID	True positives (TP)	False positives (FP)	True negatives (TN)	False negatives (FN)	Positive Predictive Value (PPV)	Negative Predictive Value (NPV)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1								
2								
3								

Table 3. Population Characteristics and Sources of Heterogeneity

1								
2								
3								

4. Herramienta de evaluación de calidad QUADAS-2

QUADAS-2

Phase 1: State the review question:

<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):</i>
<i>Index test(s):</i>
<i>Reference standard and target condition:</i>

Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study

Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	
A. Risk of Bias	
Describe methods of patient selection:	
❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/Unclear
❖ Was a case-control design avoided?	Yes/No/Unclear
❖ Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/Unclear
Could the selection of patients have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):	
Is there concern that the included patients do not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes/No/Unclear

❖ If a threshold was used, was it pre-specified? Yes/No/Unclear

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD**A. Risk of Bias**

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes/No/Unclear

❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING**A. Risk of Bias**

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Did all patients receive a reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Did patients receive the same reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Were all patients included in the analysis? Yes/No/Unclear

Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leflang MM, Sterne JAC y Bossuyt PMM. QUADAS-2: Una herramienta revisada para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica . Ann Intern Med 155 (8):529-536, 2011.