

**Universidad Católica de Santa María**

**Facultad de Medicina Humana**

**Segunda Especialidad en Endocrinología**



**“PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA MODERADAMENTE AVANZADA, ASOCIADA A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 Y OBESIDAD, EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO DETERMINADA POR FIB 4 ENTRE JULIO DE 2019 Y JUNIO DE 2022”**

**Proyecto de investigación presentado por:  
M.C. Laura Mamani Eduardo Víctor  
Para optar el Título de Segunda Especialidad  
en: Endocrinología**

**Asesor:  
Dr. Quispe Cuenca Carlos Alberto**

**Arequipa- Perú**

**2023**

## RESUMEN

El presente estudio busca establecer la prevalencia de fibrosis hepática moderadamente avanzada asociada a esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y Obesidad en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo detectada por FIB 4 entre julio de 2019 y junio de 2022.

Se revisará las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes con DM2 y obesidad que cumplan los criterios de inclusión.

Los datos se presentarán en porcentajes para las variables categóricas y como media  $\pm$  SE para las variables numéricas. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Para las comparaciones entre dos grupos, se utilizará la prueba de Kruskal-Wallis o la prueba T de Student para las variables numéricas.

Los resultados obtenidos en el presente estudio servirán para implementar políticas de salud pública, en nuestra región acorde a las recomendaciones de las guías para el tratamiento de NAFLD en pacientes con DM2.

**PALABRAS CLAVE:** Hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes mellitus, obesidad, resistencia a la insulina, análogos del péptido similar al glucagón - 1, carcinoma hepatocelular, cirugía bariátrica.

## ABSTRACT

The present study seeks to establish the prevalence of moderately advanced liver fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis in patients with Diabetes Mellitus 2 and Obesity at the Carlos Alberto Seguín Escobedo National Hospital detected by FIB 4 between July 2019 and June 2022.

Electronic medical records of all patients with DM2 and obesity who meet the inclusion criteria will be reviewed.

Data will be presented as percentages for categorical variables and as mean  $\pm$  SE for numerical variables. Categorical variables will be compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. For comparisons between two groups, the Kruskal-Wallis test or Student's t-test will be used for numerical variables.

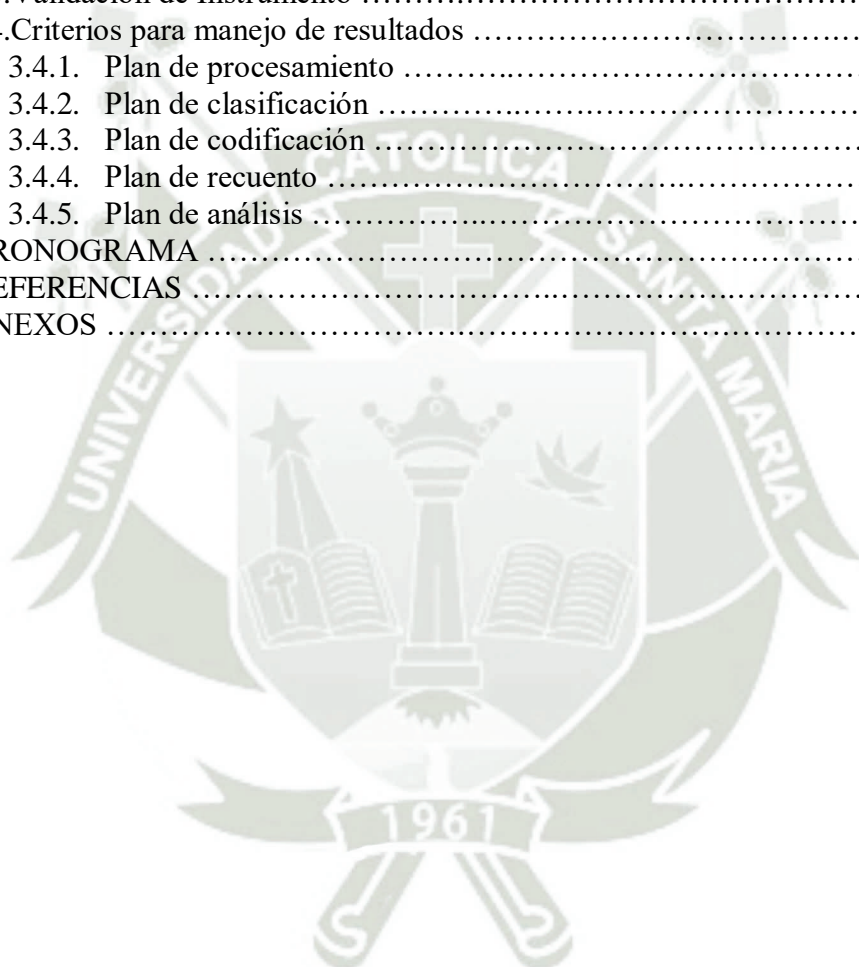
The results obtained in the present study will serve to implement public health policies, in our region according to the recommendations of the guidelines for the treatment of NAFLD in patients with DM2.

**KEY WORDS:** Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, glucagon-like peptide-1 analogues, hepatocellular carcinoma, bariatric surgery.

## INDICE

RESUMEN .....	ii
ABSTRACT .....	iii
I. PREÁMBULO .....	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO .....	3
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	3
1.1.Enunciado del problema .....	3
1.2.Descripción del problema .....	3
1.2.1. Área del conocimiento .....	3
1.2.2. Operacionalización de variables .....	3
1.2.3. Interrogantes básicas .....	4
1.2.4. Tipo de investigación .....	4
1.2.5. Nivel de investigación .....	4
1.3.Justificación del problema .....	4
2. MARCO CONCEPTUAL .....	6
2.1.DEFINICIÓN DE TERMINOS .....	6
2.2.PREVALENCIA .....	6
2.3.FISIOPATOLOGIA DEL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO ..	8
2.3.1. Teoría de golpes múltiples .....	8
2.3.2. NAFLD y susceptibilidad genética .....	9
2.3.3. NAFLD aumenta el riesgo de morbilidad por diabetes mellitus .....	9
2.3.4. La DM aumenta el riesgo de NAFLD .....	10
2.3.5. NAFLD aumenta el riesgo de complicaciones de la DM2 .....	11
2.3.6. La DM2 aumenta el riesgo de progresión de la NAFLD .....	12
2.4.DIAGNÓSTICO Y CRIBADO .....	12
2.5.TRATAMIENTO .....	14
2.5.1. Hipoglicemiantes orales y otros fármacos .....	15
2.5.2. Cirugía bariátrica .....	16
2.6.COMPLICACIONES .....	18
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....	19
3.1. A nivel local .....	19
3.2. A nivel nacional .....	19
3.3. A nivel internacional .....	19
4. OBJETIVO .....	27
4.1. Objetivo general .....	27
4.2. Objetivos específicos .....	27
5. HIPOTESIS .....	27
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL .....	28
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	28
1.1.Técnicas .....	28
1.2.Instrumentos .....	28
1.3.Materiales .....	28
2. Campo de verificación .....	28
2.1.Ubicación espacial .....	28
2.2.Ubicación temporal .....	28
2.3.Unidades de estudio .....	28
2.4.Población .....	28

2.4.1.	Universo .....	28
2.4.2.	Muestra .....	28
2.4.2.1.	Criterios de inclusión .....	29
2.4.2.2.	Criterios de exclusión .....	29
3.	Estrategias de recolección de datos .....	29
3.1.	Organización .....	29
3.2.	Recursos .....	30
3.2.1.	Humanos .....	30
3.2.2.	Materiales .....	30
3.2.3.	Financieros .....	30
3.3.	Validación de Instrumento .....	30
3.4.	Criterios para manejo de resultados .....	30
3.4.1.	Plan de procesamiento .....	30
3.4.2.	Plan de clasificación .....	30
3.4.3.	Plan de codificación .....	30
3.4.4.	Plan de recuento .....	31
3.4.5.	Plan de análisis .....	31
IV.	CRONOGRAMA .....	32
V.	REFERENCIAS .....	33
VI.	ANEXOS .....	51



## I. PREÁMBULO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la enfermedad hepática crónica más común [1-3]. La forma más grave, denominada esteatohepatitis no alcohólica (NASH), se caracteriza por una inflamación necrosante de predominio lobulillar con o sin fibrosis centrolobulillar, que puede progresar a cirrosis e incluso a carcinoma hepatocelular [4, 5]. En 2019, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó que los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) con niveles elevados de ALT en plasma o esteatosis en la ecografía hepática deben ser evaluados para EHNA y fibrosis hepática [6]. La justificación para el cribado de estos pacientes se basa en la creciente evidencia de que la NASH fibrótica avanzada se asocia con morbilidad y mortalidad hepática y extrahepática [7,8]. Además, se cree que es más probable que la esteatohepatitis progrese en pacientes con o sin DM2 [2,9,10]. También se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, que ya aumenta en la diabetes [11,12]. Sin embargo, la evidencia que respalda esta recomendación en el Perú y más en nuestra región es bastante limitada, ya que la verdadera prevalencia de NAFLD, particularmente NASH con fibrosis, sigue sin estar clara. Determinar la gravedad de una epidemia será el primer paso para desarrollar una política de salud pública sólida.

Es importante tener en cuenta que el objetivo de la detección de NAFLD es identificar pacientes con fibrosis hepática en su historia natural, cuando las intervenciones pueden prevenir progresión a cirrosis descompensada. Actualmente existen varias terapias que pueden proporcionar este beneficio: la pérdida de peso mediante intervenciones en el estilo de vida o cirugía bariátrica, fármacos como la vitamina E (en pacientes no diabéticos) y la pioglitazona, o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1RA) en pacientes con y sin diabetes. [13-14]. La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para evaluar la gravedad de la actividad de la enfermedad y el estadio de la fibrosis hepática [5,6]. Sin embargo, no es un método práctico de primera línea para la detección de rutina porque está asociado con el riesgo de procedimientos invasivos, es relativamente costoso y tiene problemas de interpretación (por ejemplo, variabilidad en las lecturas histológicas según el tamaño de la muestra, la ubicación de la biopsia hepática, la experiencia del patólogo, etc.) [15]. Dadas las limitaciones de la biopsia hepática en la detección de casos, la detección de fibrosis clínicamente significativa se ha centrado en el uso de biomarcadores séricos o imágenes hepáticas. Se han probado varios biomarcadores plasmáticos y paneles de diagnóstico para la fibrosis hepática [16,17]. Sin embargo, pocos estudios se han centrado específicamente en pacientes con DM2. En general, se consideró

que el grupo de diagnóstico identificaba las primeras etapas de la fibrosis (especialmente si la AST/ALT plasmática no está elevada), pero con razonable especificidad para identificar cirrosis (F3-4) [4,5] e incluso predecir eventos relacionados con el hígado [18]. Tampoco parecen funcionar tan bien como los pacientes diabéticos que se presentan en consultas de endocrinología [19]. Entre las modalidades de imagen, la medición de la rigidez hepática (LSM) mediante elastografía controlada por vibración transitoria (VCTE) (FibroScan; Echosens, París, Francia) ha sido la más utilizada en las clínicas de gastroenterología y hepatología. Utiliza tecnología de ultrasonido de eco pulsado para cuantificar las velocidades de onda de corte inducidas mecánicamente dentro del tejido hepático.

Se ha establecido bien que LSM se correlaciona con la gravedad de la fibrosis [4,5]. La esteatosis hepática también se puede cuantificar midiendo la atenuación ultrasónica de los ecos, denominada parámetro de atenuación controlada (PAC).

No existe información de prevalencia de esteatosis y fibrosis en pacientes con DM2 seleccionados al azar en visitas al consultorio externo de endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo. El objetivo de este estudio es establecer la prevalencia de fibrosis hepática moderadamente avanzada determinada mediante FIB 4 en pacientes con DM2 y obesidad no seleccionados que acuden a consulta externa de endocrinología en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

Considero que esta información abordaría una laguna de conocimiento y sería fundamental para implementar políticas de salud pública, acorde a las recomendaciones de las guías para el tratamiento de NAFLD en pacientes con DM2.

## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. Problema de investigación

#### 1.1 Enunciado del problema

“Cuál es la prevalencia de fibrosis hepática moderadamente avanzada, asociada a esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y Obesidad, atendidos en el consultorio de endocrinología en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo determinada por FIB 4 entre julio de 2019 y junio de 2022”

#### 1.2 Descripción del problema

##### 1.2.1 Área del conocimiento

Área general: Ciencias de la Salud

Área específica: Medicina Humana

Especialidad: Endocrinología

Línea: Hígado Graso no Alcohólico

##### 1.2.2 Operacionalización de Variables

Variable	Indicador	Subindicador
Edad	Años	18-80
Sexo	Género	Masculino/Femenino
IMC	Valor calculado por ESSI	Obesidad grado I $\geq 30$ a $< 35$ Obesidad grado II $\geq 35$ a $< 40$ Obesidad grado III $> 40$
FIB 4	Valor calculado por calculate	Bajo riesgo $< 1.30$ Riesgo intermedio $\geq 1.67$ a $< 2.67$ Riesgo alto $\geq 2.67$

### 1.2.3. Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles fueron las características clínicas (edad, sexo, IMC ) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología desde julio de 2019 a junio de 2022?
2. ¿Cuáles fueron las características de laboratorio (ALT, AST, plaquetas) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología desde julio de 2019 a junio de 2022?

**1.2.4. Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental

**1.2.5. Nivel de investigación:** Es un estudio observacional, retrospectivo y transversal

### 1.3 Justificación del Problema

Este estudio busca identificar en forma precoz a los pacientes con riesgo de NASH y fibrosis hepática en la consulta externa de endocrinología, la importancia del diagnóstico precoz radica en que con las intervenciones actuales se pueda detener o revertir la enfermedad, además que los datos obtenidos nos permitirán implementar políticas de salud pública que busquen que tanto pacientes como médicos tomen conciencia de las complicaciones que pueda conllevar NASH tanto a nivel hepático como extrahepático y evitar el incremento de casos de cirrosis en pacientes con DM2.

Se elige FIB-4 como panel de diagnóstico ya que ha sido bien validado y respaldado por la literatura [4,5].

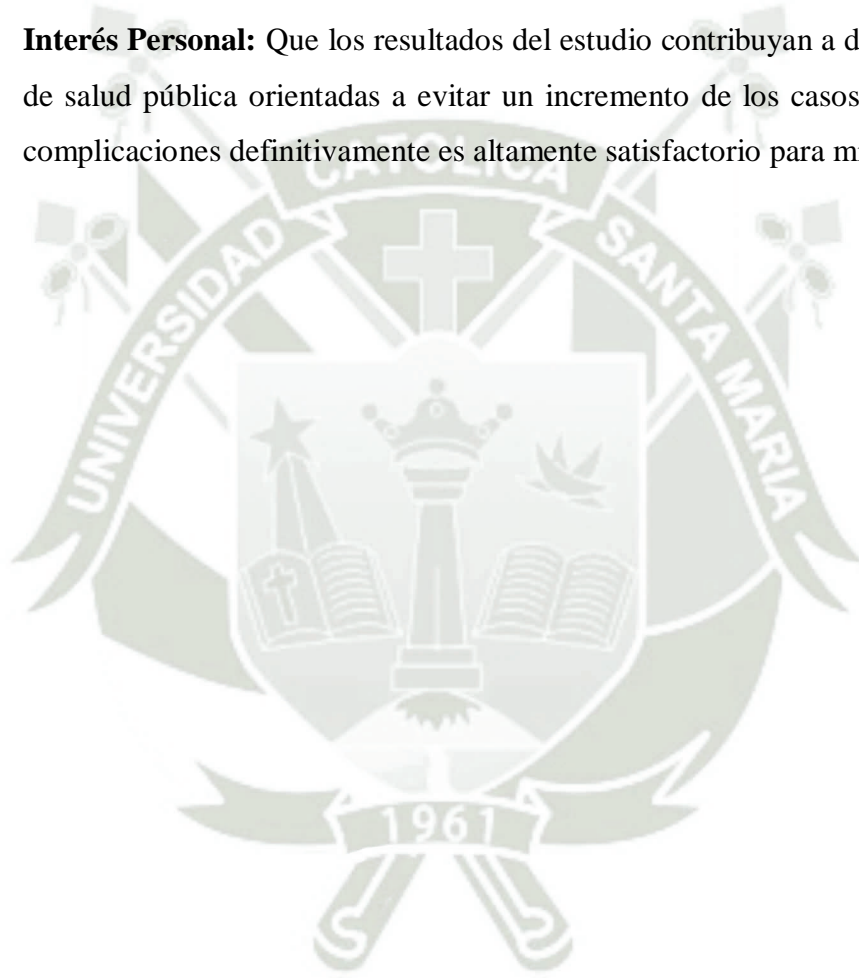
**Originalidad:** En la búsqueda de información bibliográfica no se ha encontrado estudios similares en la región Arequipa, específicamente en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

**Social:** Detectar en forma precoz a los pacientes en riesgo, nos permite orientar a los pacientes y tomar decisiones que tengan un impacto positivo en la calidad de vida de los mismos.

**Contemporánea:** Es un estudio contemporáneo, ya que en la actualidad se vienen realizando estudios en otras latitudes comparando los escores a utilizar en este estudio, con escores de imágenes.

**Factibilidad:** Al ser un estudio retrospectivo es totalmente factible por contar con la data de historias clínicas electrónicas de los pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología en el periodo que comprende el estudio.

**Interés Personal:** Que los resultados del estudio contribuyan a diseñar estrategias de salud pública orientadas a evitar un incremento de los casos de NASH y sus complicaciones definitivamente es altamente satisfactorio para mi persona.



## 2. MARCO CONCEPTUAL.

### 2.1 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico): en ausencia de un consumo excesivo de alcohol persistente o reciente o en presencia de otras causas secundarias de la enfermedad del hígado graso [20].

NASH (esteatohepatitis no alcohólica) está presente en  $\geq 5\%$  de la esteatosis hepática con inflamación y daño de los hepatocitos (también conocida como inflamación de los hepatocitos), con o sin evidencia de fibrosis hepática [20].

Cirrosis NASH: Cirrosis con evidencia histológica de esteatosis o esteatohepatitis [20].

NAS (puntuación de actividad de NAFLD): puntuación compuesta no ponderada de puntuaciones de esteatosis, inflamación lobulillar y abultamiento [20].

Consumo excesivo de alcohol: definido como  $>21$  tragos estándar por semana en hombres y  $>14$  tragos estándar por semana en mujeres en los 2 años anteriores a la histología hepática inicial [20].

FIB-4 (Fibrosis Index-4): índice de estimación del riesgo de cirrosis calculado a partir de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetas. Esta evaluación no invasiva de la cicatrización del hígado se utiliza para evaluar la necesidad de una biopsia. Las puntuaciones se calcularon utilizando la edad de la persona, los niveles de AST, el recuento de plaquetas (PLT) y los niveles de ALT. Puntuación FIB-4 = edad (años)  $\times$  AST (U/L)/[PLT ( $10^9$  /L)  $\times$  ALT  $^{1/2}$  (U/L) [20].

### 2.2 PREVALENCIA

A nivel mundial, la prevalencia global de NAFLD es del 25%, mientras que la prevalencia de la forma potencialmente progresiva de NAFLD o EHNA se sitúa entre el 12% y el 14% [21]. Las tasas más altas de prevalencia de NAFLD y EHNA se han registrado en los países de Oriente Medio [22]. Además, las tasas de prevalencia son significativamente mayores en las personas con T2D y obesidad visceral. De hecho, entre las personas con obesidad, la prevalencia de EHNA se sitúa entre el 25% y el 30%, mientras que aproximadamente entre el 30% y el 40% de las personas con diabetes presentan EHNA [22,3,23,24]. Un estudio reciente indicó que en las clínicas ambulatorias de medicina familiar, medicina interna y endocrinología,

aproximadamente el 70% de las personas con DM2 tienen NAFLD (esteatosis), y aproximadamente el 15% tienen fibrosis hepática clínicamente significativa (estadios  $\geq$  F2) [25], en consonancia con otros estudios recientes basados en la población de los Estados Unidos [26,27]. Se prevé que la prevalencia de la NAFLD siga aumentando [28], probablemente con un incremento desproporcionado de la enfermedad avanzada [29]. Las estimaciones actuales sugieren que aproximadamente el 20% de las personas con EHNA podrían desarrollar una enfermedad hepática importante, incluida la cirrosis y sus complicaciones [14]. La EHNA es actualmente una de las principales causas de carcinoma hepatocelular (CHC) [30,31], y la segunda causa más común de CHC en quienes están en lista de espera para un trasplante de hígado en Estados Unidos, después de la hepatitis C [32].

Este crecimiento es especialmente preocupante para las regiones de Asia, Oriente Medio y el Norte de África, que cuentan con la mayor prevalencia documentada de NAFLD [33].

A pesar de la considerable y creciente prevalencia de la NAFLD, el conocimiento de la enfermedad sigue siendo bastante limitado, ya que  $<5\%$  de las personas con NAFLD son conscientes de su enfermedad hepática, en comparación con el conocimiento de la enfermedad hepática en el 38% de las personas con hepatitis viral [34]. Además, una encuesta mundial realizada a más de 2.200 médicos puso recientemente de manifiesto la falta de conocimientos sobre la NAFLD entre los proveedores, especialmente entre los médicos de atención primaria (MAP) y los endocrinólogos [35].

Otra encuesta reciente realizada a 751 médicos de Estados Unidos, entre encontraban médicos de cabecera, endocrinólogos y gastroenterólogos o hepatólogos, reveló que subestimaban la prevalencia de la NAFLD en los grupos de alto riesgo (por ejemplo, aquellos con obesidad severa o DM2) y que había una infrautilización de los medicamentos con eficacia demostrada en la HNA [36].

Por último, el diagnóstico y la derivación a especialistas para su gestión siguen siendo escasos entre los endocrinos [36,37]. A diferencia de otras enfermedades crónicas no transmisibles de alta prevalencia (es decir, la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares [ECV]), el NAFLD ha recibido poca atención desde el punto de vista de la salud pública y las estrategias sanitarias mundiales se caracterizan por ser inadecuadas y fragmentadas [38].

Este problema de aumento de la carga de la enfermedad, de conocimiento limitado y de inercia clínica agrava el reto de la salud pública. Esto es especialmente relevante dado el hecho de que la gran mayoría de las personas con DM2, que pueden tener NAFLD subyacente, son atendidas predominantemente por médicos de atención primaria y endocrinólogos, pero permanecen sin diagnosticar y sin tratar.

## **2.3 FISIOPATOLOGIA DEL HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD)**

### **2.3.1 Teoría de golpes múltiples:**

Aunque la patogenia de NAFLD se ha estudiado extensamente previamente, todavía no se comprende por completo. El mecanismo más comúnmente propuesto es la teoría de múltiples impactos. Según esto, el primer golpe consiste en la acumulación de triglicéridos en el hígado, lo que puede conducir a la esteatosis. Esto aumenta la sensibilidad del hígado a los choques secundarios causados por el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la disfunción mitocondrial, las citocinas inflamatorias, las adipocinas, la microbiota intestinal y los glucocorticoides [39,40]. La teoría de los dos golpes se modificó para delinear el papel de los ácidos grasos libres (FFA) en la lesión hepática a través de la lipotoxicidad directa. La entrada de FFA en el hígado conduce a la inestabilidad lisosomal y activa vías inflamatorias, como la vía del factor nuclear kappa B dependiente de TNF- $\alpha$  [41]. El tercer golpe sugiere comenzar con la muerte de las células hepáticas. La progresión de NAFLD a NASH ocurre cuando los mecanismos protectores de la lipotoxicidad mediada por FFA se agotan y la mortalidad de hepatocitos excede la tasa de regeneración de hepatocitos. Esto desencadena la activación de miofibroblastos, que dan lugar a células progenitoras hepáticas. Estas células inducen una respuesta inmunitaria inflamatoria y se diferencian para reemplazar los hepatocitos muertos, lo que da como resultado diversos grados de distorsión de la estructura del hígado [42]. El papel de la resistencia a la insulina El vínculo más importante entre NAFLD y DM2 es la resistencia a la insulina (RI). La RI se define como una respuesta subóptima a la función de la insulina en diferentes tejidos [43]. La insulina mejora el transporte de FFA al hígado, reduce la oxidación de FFA B, aumenta la lipogénesis de novo debido a la activación de enzimas lipogénicas a través de la proteína de unión al receptor de esteroles 1c y aumenta la síntesis de triglicéridos a través de la vía Kennedy debido a la capacidad deficiente de la insulina para regular la lipólisis en el hígado, el tejido adiposo y los músculos esqueléticos en los estados de IR [44]. En

estos estados, las células beta del páncreas intentan superarlo secretando más insulina. Además, el aclaramiento de insulina también se suprimió en pacientes con DM2. Todo esto conduce a la hiperinsulinemia, que se ha demostrado que causa hinchazón de los hepatocitos e inflamación lobulillar [43].

### **2.3.2 NAFLD y susceptibilidad genética**

Aunque existe una clara asociación entre NAFLD y RI, se ha demostrado que varias variantes genéticas contribuyen a la esteatosis hepática en ausencia de RI. En primer lugar, una mutación de sentido erróneo de una sustitución de isoleucina por metionina en el residuo 148 de la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) aumentó la progresión de NAFLD y resultó en una reducción de la hidrólisis hepática de triglicéridos [45]. Otra mutación de PNPLA3 [glutamato a lisina en el residuo 434 de PNPLA3, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs2294918] al reducir niveles de proteína y ARN mensajero hepático. El glutamato de las variantes de sustitución de lisina en el residuo 167 (en el SNP rs58542926) de la proteína transmembrana 6 miembro 2 de la superfamilia influye en el contenido de grasa del hígado. Esta variante se asoció con un aumento del 34 por ciento en los niveles de grasa en el hígado en sus portadores. Finalmente, las mutaciones en el gen que codifica la 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa provocan su escasez, lo que provoca una esteatosis grave [46].

### **2.3.3 NAFLD aumenta el riesgo de morbilidad por diabetes mellitus:**

La investigación muestra que NAFLD es un factor de riesgo bien definido para DM2. Varios estudios observacionales coreanos demostraron esta asociación mediante el seguimiento del riesgo de DM2 durante 5 años según el estado de NAFLD en pacientes sin DM [47]. Dado que NAFLD es una enfermedad reversible en sus etapas iniciales y se ha demostrado que el riesgo de DM2 disminuye en pacientes con NAFLD resuelto [48]. Además, los estudios han demostrado que NAFLD persistente es un factor clave que aumenta el riesgo de DM2. Por lo tanto, solo los pacientes con NAFLD persistente durante un período de tiempo considerable muestran un mayor riesgo de desarrollar DM2 [49]. Hasta la fecha, tres estudios de meta análisis publicados anteriormente han demostrado un mayor riesgo de DM2 en pacientes con NAFLD diagnosticados

mediante diferentes modalidades de diagnóstico, incluidas las enzimas hepáticas y los estudios de imagen [50, 51, 52]. El más reciente, publicado en 2018, encontró que la mayoría de los pacientes con NAFLD fueron diagnosticados a través de estudios de imágenes. También se ha demostrado que la gravedad de la NAFLD está directamente relacionada con el riesgo de DM2 y, por lo tanto, tiene implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la DM2 [52]. Este estudio es el más grande y valioso en la literatura, ya que los estudios de imagen se consideran una modalidad más precisa y específica para el diagnóstico de NAFLD que los marcadores séricos [53]. Aunque la biopsia hepática sigue siendo la modalidad diagnóstica estándar de oro, debido a la falta de disponibilidad de tales estudios, no ha habido un metanálisis de NAFLD diagnosticada con biopsia. Por lo tanto, se necesitan más esfuerzos para investigar esto para demostrar una verdadera relación causal entre NAFLD y DM2 y para demostrar el grado de riesgo de DM2 debido a las diferentes etapas de NAFLD.

Además, se necesitan más estudios en poblaciones de diferentes etnias, ya que los estudios anteriores se realizaron principalmente en poblaciones asiáticas [52]. A pesar de estas limitaciones, una recomendación reciente es evaluar a los pacientes con NAFLD para detectar DM2 [53].

### **2.3.4 La DM aumenta el riesgo de NAFLD**

La DM2 se considera un factor de riesgo conocido para NAFLD. Los estudios han demostrado que los pacientes con DM2 tienen una mayor prevalencia de NAFLD [54]. Un metaanálisis reciente publicado en 2017 mostró que la prevalencia combinada de NAFLD en pacientes diabéticos era de aproximadamente el 60 %. Esto puede variar según el sexo, el IMC y la presencia de otras enfermedades crónicas [55]. Además, los pacientes con NAFLD y DM2 tienen un mayor riesgo de enfermedad hepática crónica, fibrosis y cirrosis en comparación con los pacientes no diabéticos [56]. Además, NAFLD en pacientes diabéticos aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y otras complicaciones diabéticas [57]. Debido al aumento gradual de la incidencia de DM2 en los últimos años [58], se han realizado más estudios para evaluar la importancia de la detección y el tratamiento tempranos de NAFLD en pacientes con DM2 [59]. Asimismo, se ha sugerido que el uso de MRI y elastografía por resonancia magnética (MRE) para detectar la presencia de NAFLD en pacientes con DM2 tiene ventajas potenciales [60]. Sin embargo, otros estudios avalan la importancia de la atención por parte de los

profesionales sanitarios de la NAFLD y el desarrollo de hepatopatía crónica en pacientes con DM2 sin cribado periódico [61].

### **2.3.5 NAFLD aumenta el riesgo de complicaciones de la DM2**

Múltiples estudios han demostrado que los efectos de NAFLD ya no se limitan a las complicaciones relacionadas con el hígado. Además, tiene una gran influencia en la exacerbación de las complicaciones de la DM2. Un estudio que involucró a 102 pacientes con NAFLD demostró una mayor incidencia de alteración de la glucosa en ayunas, dislipidemia con triglicéridos elevados y/o hipercolesterolemia e hipertensión después de un diagnóstico de NAFLD, lo que requirió exámenes de detección regulares. Otro estudio con 358 pacientes en un período de seguimiento de 6 años en comparación con NAFLD y 788 controles emparejados mostró que el grupo de pacientes se asoció con niveles más altos de obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, DM2 y múltiples trastornos metabólicos en el grupo de pacientes en comparación con los controles sanos [62]. Además, varios estudios han demostrado que la NAFLD está fuertemente asociada con un mayor riesgo de complicaciones vasculares crónicas en la DM2 [86]. En 2017, Guo et al. encontraron una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas en la carótida y las extremidades inferiores asociadas con la NAFLD diagnosticada por ecografía en DM2 [64] e individuos sanos [65]. Un meta análisis también identificó una asociación entre NAFLD y eventos cardiovasculares [66]. Con respecto a las complicaciones renales de la DM2, múltiples estudios han demostrado consistentemente que la NAFLD está asociada con la enfermedad renal crónica (ERC) [67]. Un estudio de pacientes con DM2 mostró que los pacientes con NAFLD tenían el doble de riesgo de desarrollar ERC o neuropatía diabética avanzada, sin considerar otros factores [68]. En otro estudio en el que participaron pacientes con DM2, se observó una asociación entre NAFLD y un mayor riesgo de eventos de ERC, independientemente de otros factores [69].

Además, un estudio de cohortes encontró que NAFLD se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de ERC, incluso después de ajustar las variables de confusión [70]. Aunque múltiples estudios han demostrado que NAFLD tiene un impacto más severo en las complicaciones de la DM2, se necesita más investigación para establecer esta relación con mayor precisión.

### **2.3.6 La DM2 aumenta el riesgo de progresión de la NAFLD**

DM2 juega un papel importante en la progresión de NAFLD, ya que se ha demostrado que DM2 aumenta el riesgo de NASH aproximadamente dos o tres veces [56]. Según la histología del hígado, los estudios han demostrado que aproximadamente el 80 % de los pacientes con DM2 tienen NASH, de los cuales el 30-40 % tienen fibrosis avanzada [71]. En un estudio, se demostró que NAFLD y DM2 estaban presentes en pacientes con CHC [72]. Además, en presencia de DM2 sola, el riesgo de desarrollar CHC aumenta en un factor de 2 a 3 [73]. Por lo tanto, la progresión de NAFLD está impulsada por la presencia de DM2. Se ha descubierto que muchos pacientes con NASH que desarrollan CHC sufren DM2 y otros trastornos metabólicos [74,75]. Debido a la estrecha relación entre la DM2 y la progresión de NAFLD a NASH, algunos investigadores consideran que NAFLD es una complicación pasada por alto de la DM2 [76]. DM2 aumenta NAFLD de varias maneras. RI aumenta la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo [77]. El estado de RI suele desempeñar un papel importante en la regulación de la captación de ácidos grasos por parte del hígado [78]. La lipotoxicidad directa causada por la entrada excesiva de FFA al hígado en pacientes con DM2 puede inducir inflamación hepática y fibrosis [79,80]. El estrés oxidativo causado por la oxidación y el metabolismo del exceso de FFA en el hígado puede provocar más daño hepático [81], lo que a su vez provoca daño en los hepatocitos y apoptosis. La apoptosis y la necrosis de los hepatocitos se activan posteriormente por la lesión de los hepatocitos [82]. Por lo tanto, esto estimula las células estrelladas hepáticas y eventualmente conduce a la fibrosis hepática [83]. Los estudios también han demostrado que la RI puede promover la fibrosis hepática al estimular la lisil oxidasa 2, independientemente de la actividad de las células estrelladas hepáticas [84].

### **2.4 DIAGNÓSTICO Y CRIBADO**

La NAFLD se diagnostica con evidencia de esteatosis hepática en imágenes o biopsia, excluyendo el consumo excesivo de alcohol, y en ausencia de otras etiologías de esteatosis hepática o enfermedad hepática crónica. La NAFLD generalmente se diagnostica incidentalmente por el descubrimiento de enzimas hepáticas anormales o hallazgos de imágenes abdominales anormales durante el estudio o la detección de otros trastornos [85,86]. Sin embargo, la biopsia hepática es necesaria para el diagnóstico definitivo de NAFLD y para la clasificación y estadificación de la enfermedad [87]. Se

han estudiado muchas modalidades de investigación para diagnosticar NAFLD o monitorear su gravedad, incluidos análisis de sangre, estudios de imágenes, biopsias de hígado y sistemas de puntuación clínica. Los análisis de sangre, como las enzimas hepáticas, no son biomarcadores precisos de NAFLD. Aunque pueden ser la única presentación anormal en pacientes con NAFLD, las enzimas hepáticas pueden ser normales hasta en el 80% de los pacientes con NAFLD [88]. Además, se encontró que los pacientes con NAFLD con niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT) tenían hallazgos histológicos similares a aquellos con niveles elevados de ALT [89]. También se encontró una alta prevalencia de NAFLD en el 76% de los pacientes con niveles normales de DM2 y ALT [56]. Hasta la fecha, se están investigando nuevos marcadores de diagnóstico para el diagnóstico de NAFLD, como el microARN 22, con resultados prometedores [90]. Se han estudiado otros biomarcadores para ayudar a clasificar la fibrosis en NAFLD. Por ejemplo, se ha encontrado que los niveles de inmunoglobulina A están elevados en pacientes con NAFLD y pueden predecir la progresión a una etapa avanzada de fibrosis [91]. Además, los sistemas de puntuación clínica, como el NAFLD Fibrosis Score, se pueden utilizar para identificar a los pacientes con NAFLD que tienen un alto riesgo de enfermedad avanzada y requieren una evaluación adicional [92]. La ecografía se recomienda como la herramienta de imagen de primera línea para el diagnóstico de NAFLD, debido a su capacidad para evaluar el contenido de grasa en el hígado [87, 93,94]. Se recomienda como la técnica de imagen de elección para el cribado del hígado graso debido a su seguridad, bajo coste, accesibilidad y fiabilidad [95]. Otra técnica de imagen es la atenuación controlada paramétrica (PAC) [96]. Es una técnica de elastografía basada en ultrasonido que se utiliza para detectar la gravedad de la esteatosis hepática. Según el metanálisis de Shi et al., se ha demostrado que la PAC tiene una buena sensibilidad y especificidad, pero su precisión diagnóstica es cuestionable [97]. La TC también se puede utilizar como técnica inicial para el diagnóstico de NAFLD [86]. Sin embargo, la TC tiene algunas limitaciones, incluido el alto costo, la exposición a la radiación, la imposibilidad de usarla de forma rutinaria y la baja sensibilidad para detectar un contenido de grasa en el hígado ligeramente elevado [93]. Otras opciones de imágenes incluyen MRI de fracción de grasa de densidad de protones (MRI-PDF) y espectroscopia de inferencia magnética (MRS). Se ha demostrado que la MRI-PDF se correlaciona con precisión con los estadios de esteatosis, pero no es óptima para detectar estadios avanzados de fibrosis [98]. La MRS no se recomienda en entornos clínicos [87], y su uso se limita a la

investigación debido a su alto costo, poca accesibilidad y necesidad de validación adicional [99]. Existen otras técnicas de imagen utilizadas para diagnosticar la fibrosis en NAFLD, como la elastografía transitoria (FibroScan, Echosens™, París, Francia), la ERM y la imagen de pulso de fuerza de radiación acústica [86].

Teniendo en cuenta su naturaleza invasiva, existe mucho debate sobre el uso rutinario de la biopsia hepática para el diagnóstico de NASH, aunque sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Se recomienda confirmar el diagnóstico de NASH, monitorear a los pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad y enzimas hepáticas persistentemente elevadas durante más de 6 meses, excluir otras causas de enfermedad hepática crónica y obtener estudios de imagen indeterminados [86,87]. Para diagnosticar NASH, se requieren tres características histológicas principales: esteatosis, inflamación lobulillar y aumento de volumen hepatocelular [87].

## 2.5 TRATAMIENTO

Los estudios han demostrado que existe una relación recíproca entre DM2 y NAFLD, lo que significa que los dos pueden impulsarse mutuamente [100]. Además, la DM2 y la NAFLD comparten los mismos factores de riesgo, principalmente relacionados con los hábitos de vida. Por lo tanto, los cambios en el estilo de vida se consideran el primer paso en la prevención y el tratamiento de NAFLD y DM2. Estos cambios en el estilo de vida incluyen dieta, ejercicio y pérdida de peso [101]. Con el aumento de la incidencia de NAFLD y DM2 en los últimos años, se consideran factores de riesgo importantes para la enfermedad hepática crónica y la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, se han realizado más esfuerzos para determinar el impacto exacto de los cambios en el estilo de vida sobre la progresión de la enfermedad [102].

Los cambios en la dieta incluyen dietas bajas en calorías en términos de restricción de carbohidratos y grasas [103]. Los estudios han demostrado que la pérdida de peso inducida por una dieta baja en carbohidratos tiene un efecto más significativo en la resolución de NAFLD que una dieta baja en calorías [104]. Además, se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados protegen contra NAFLD [103]. Sin embargo, la ingesta elevada de proteínas aumenta el riesgo de NAFLD [105]. La pérdida de peso juega un papel importante en el tratamiento de NAFLD y DM2. Se requiere una pérdida de peso de más del 5% para revertir la esteatosis hepática, mientras que la resolución de

NASH requiere aproximadamente un 10% [106]. Con respecto a la actividad física, los estudios han demostrado que el aumento de la actividad física se asocia con mejoras significativas en la función hepática y otros marcadores metabólicos en el cuerpo, independientemente del estado de pérdida de peso del paciente [107].

### **2.5.1 Hipoglucemiantes orales y otros fármacos.**

Se cree que mecanismo patogénico de la NAFLD es una respuesta alterada a la acción de la insulina o RI, lo que lleva a niveles elevados de FFA y glucosa en la sangre, que a su vez conducen el principal a la acumulación de grasa en el hígado. Por este motivo, se han realizado varios ensayos sobre el uso de fármacos antidiabéticos en pacientes con NAFLD [108].

#### **Metformina**

Se han realizado cuatro metaanálisis de varios estudios sobre el uso de metformina en NAFLD [109-112]. Aunque no mostró ningún progreso importante en la histología hepática, reveló mejoras significativas en los niveles de colesterol en sangre, glucosa en ayunas y hemoglobina A1c (HbA1c) en el contexto de la fibrosis hepática. Estos resultados sugieren que la metformina puede ser útil para tratar los factores de riesgo de NAFLD. Aunque los efectos de NAFLD e IR en el desarrollo del cáncer son ampliamente reconocidos, el uso de metformina parece proteger contra los cánceres tanto hepático [113,114] como no hepático [115].

#### **Tiazolidinedionas (TZD)**

Se han realizado varios metaanálisis para determinar el papel de las TZD en la histología hepática en pacientes con NASH, con resultados mixtos. Todos estos mostraron un efecto beneficioso de TZD sobre la inflamación lobulillar sin ninguna mejora sustancial en la fibrosis hepática. Sin embargo, agregar cambios en el estilo de vida en TZD produjo mejoras considerables [116-119].

#### **Análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1)**

En un experimento en animales tratados con exenatida, se encontró una reducción de la grasa hepática [120-122]. Sin embargo, no está claro si los hepatocitos humanos tienen receptores de GLP-1 o cómo funcionan los agonistas de GLP-1 en el hígado [120-123].

Según el ensayo de seguridad y eficacia de liraglutida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (LEAN), la liraglutida mejoró significativamente la esteatosis y la inflamación de los hepatocitos, pero no la inflamación lobulillar ni la inflamación de los hepatocitos, pero no hubo diferencias significativas ni en la inflamación lobular ni en la puntuación de actividad de la NAFLD [124].

### **Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2**

Varios estudios preclínicos que utilizan modelos animales experimentales sugieren que la canagliflozina, la empagliflozina, la luseogliflozina, la tofogliflozina, la ipragliflozina y la remogliflozina pueden estar asociadas con mejoras en la esteatosis hepática. Además, otro hallazgo sugirió que la topagliflozina puede reducir el riesgo de progresión a CHC [125-133].

### **Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)**

Un informe de 2012 mostró por primera vez que una mujer asiática de 67 años diagnosticada con NAFLD y tratada con sitagliptina mostró una mejoría en la hemoglobina glucosilada y la esteatosis hepática en la resonancia magnética [134]. Además, un ensayo controlado aleatorio que involucró a 58 pacientes asignados al azar para recibir placebo o 50 mg de vildagliptina dos veces al día durante 12 semanas mostró que los pacientes que tomaban vildagliptina tenían un IMC más alto, niveles más altos de colesterol, transaminasas y triglicéridos mejoraron significativamente [135].

### **Sulfonilureas y Meglitinidas**

Debido a su papel en el metabolismo hepático y la excreción renal, las sulfonilureas suelen estar contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática o renal crónica [136]. La vida media de las meglitinidas es más corta que la de las sulfonilureas y no hay excreción renal significativa. Sin embargo, no está claro si la repaglinida se puede usar con seguridad en pacientes con DM2 y enfermedad hepática crónica [137,138].

#### **2.5.2. Cirugía bariátrica**

La cirugía bariátrica a menudo se considera la última opción para tratar los trastornos

relacionados con la obesidad. Las intervenciones en el estilo de vida con dieta y ejercicio son importantes para mantener la pérdida de peso después de la operación [139]. Se pueden utilizar cuestionarios para evaluar el cumplimiento de la dieta y el ejercicio. El cuestionario de 14 preguntas desarrollado por Dubai y colaboradores demostró ser una herramienta confiable para medir la adherencia a los cambios en el estilo de vida en 100 pacientes obesos con NAFLD [140]. Múltiples estudios han demostrado que la cirugía bariátrica tiene un efecto positivo sobre la DM2 y la NAFLD. Se ha demostrado que la combinación de bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) y fármacos óptimos mejora la HbA1c posoperatoria [141,142]. Después de dos años, los pacientes que recibieron BGYR tenían niveles de glucosa en sangre en ayunas más bajos en comparación con los que recibieron solo el medicamento [141]. Se han informado resultados similares en pacientes sometidos a gastrectomía en manga vertical [142]. Además, la RI mejoró una vez que los pacientes perdieron peso después de la cirugía bariátrica y pareció correlacionarse con mejoras en la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa [143]. Además, la insuficiencia renal también mejoró, como lo demuestra la mejora de la microalbuminuria [144].

También se obtuvieron resultados significativamente favorables cuando se consideró la cirugía bariátrica para candidatos adecuados con NAFLD que no pudieron lograr una pérdida de peso adecuada solo con cambios en la dieta y el estilo de vida. En un metaanálisis de 15 estudios, la esteatosis mejoró en el 91 % de los pacientes y la fibrosis se redujo en el 65,5 % [145]. La resolución completa de NASH ocurre en aproximadamente el 70% de los pacientes. La mayoría de estos estudios fueron prospectivos y utilizaron BGYR como método para la cirugía bariátrica. Por otro lado, un estudio que involucró a 7 pacientes con NASH con obesidad mórbida mostró mejoras en el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1, la actina del músculo liso  $\alpha$  y los marcadores inflamatorios como la interleucina 8, que se cree que regulan la fibrogénesis. Los estudios en pacientes con NAFLD con obesidad mórbida han mostrado resultados positivos de la cirugía bariátrica: reducción de la esteatosis, inflamación lobulillar, hinchazón y fibrosis [146,147]. Sin embargo, cuando se compara la eficacia de los diferentes tipos de cirugía bariátrica, la BGYR parece ser superior a todos los demás procedimientos debido a sus excelentes resultados bariátricos [148]. En otro estudio de cohortes de un año que incluyó pacientes con obesidad mórbida con NASH, el 85 % de los pacientes tuvo una resolución general de NASH, pero la

incidencia fue mayor después de RYGB en comparación con la cirugía de banda gástrica ajustable (BAG) [149]. Además, los pacientes que recibieron BAG tuvieron una mayor incidencia de NASH persistente en comparación con los pacientes que fueron sometidos a RYGB [149].

## 2.6 COMPLICACIONES:

La DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV) son las dos enfermedades extrahepáticas más importantes asociadas con NAFLD y están estrechamente asociadas con la obesidad visceral y la RI. La relación entre NAFLD y DM2 es bidireccional, con la adiposidad visceral y la RI mediando una vía causal [150,151]. Se sabe que el tejido adiposo visceral aumenta la gluconeogénesis de novo, y la grasa hepática está asociada con la RI hepática. [150] NAFLD, especialmente NASH, exacerba la RI en el hígado y el tejido adiposo, lo que puede contribuir al desarrollo de DM2 [152].

La presencia de NAFLD también se asocia con complicaciones microvasculares de la diabetes, especialmente la enfermedad renal crónica (ERC) [153,154].

Un estudio transversal realizado en 2015 encontró una asociación significativa entre NAFLD y arritmias ventriculares [155]. Sin embargo, cabe señalar que en el primer estudio los individuos no recibieron monitoreo Holter de 24 horas, mientras que el segundo estudio incluyó datos de monitoreo Holter. Un metaanálisis de 2020 encontró que otras complicaciones cardíacas, como la miocardiopatía, la calcificación de las válvulas cardíacas y las arritmias cardíacas, también eran más comunes en pacientes con NAFLD [163].

Finalmente, se ha informado que otras complicaciones, como la enfermedad de la vesícula biliar, [157] apnea obstructiva del sueño, [164], [158] tumores colorrectales, [159] y otros cánceres, [156] y sarcopenia, [160] son más prevalentes en pacientes con NAFLD. Curiosamente, las personas con NAFLD y sarcopenia tenían un mayor riesgo de ECV que aquellas sin NAFLD y sarcopenia (OR, 1,83; P = 0,014) [161]. Además, datos recientes sugieren que la sarcopenia en NAFLD se asocia con una mayor mortalidad [162].

### 3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### 3.1. A nivel local.

Realizada la búsqueda en los buscadores científicos, revistas indexadas de la web, no se encontraron trabajos científicos relacionados al trabajo de investigación a nivel local.

#### 3.2. A nivel nacional:

Realizada la búsqueda en los buscadores científicos, revistas indexadas de la web, no se encontraron trabajos científicos relacionados al trabajo de investigación a nivel nacional.

#### 3.3. A nivel Internacional:

**Título:** “A188 Comparing the performance of fibrosis-4 (FIB-4) and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS) with fibroscan scores in non-alcoholic fatty liver disease **Autores:** B D Cox,<sup>1</sup> R Trasolini,<sup>2</sup> C Galts,<sup>2</sup> E M Yoshida,<sup>3</sup> and V Marquez<sup>2</sup>”

**Resumen:** Antecedentes: Con las tasas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) en aumento, la necesidad de identificar a los pacientes en riesgo de cirrosis y sus complicaciones es cada vez más importante. La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para evaluar la fibrosis, aunque los costes, los riesgos y la disponibilidad prohíben su uso generalizado para los pacientes de riesgo. El fibroscan ha demostrado ser una forma no invasiva y precisa de evaluar la fibrosis, aunque la disponibilidad de esta modalidad suele ser limitada en el ámbito de la atención primaria. La Fibrosis-4 (FIB-4) y la Puntuación de Fibrosis de la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (NFS) son sistemas de puntuación que incorporan parámetros de laboratorio comúnmente medidos y el IMC para predecir la fibrosis. En este estudio, comparamos los valores de FIB-4 y NFS con las puntuaciones de fibroscan para evaluar la precisión de estos sistemas de puntuación baratos y fácilmente disponibles para detectar la fibrosis. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar si los sistemas de puntuación no invasivos y económicos (FIB-4 y NFS) pueden utilizarse para descartar la fibrosis en la enfermedad del hígado graso no alcohólico con una eficacia comparable a la del fibroscan. En última instancia, pretendemos demostrar que estos sistemas de

puntuación pueden utilizarse como alternativa al fibroscan en algunos pacientes. Métodos: Se recogieron datos de 317 historias clínicas de pacientes de la Clínica General de Hepatología de Vancouver. Se eliminaron del estudio 93 pacientes debido a la insuficiencia de datos (faltaba la puntuación de Fibroscan o las pruebas de laboratorio necesarias para el FIB-4/NFS). Para los 224 pacientes restantes, se calcularon el FIB-4 y el NFS y se compararon con las puntuaciones de fibrosis tanto de forma independiente como combinada. Resultados: Utilizando una puntuación NFS de  $\geq 1,455$  y una puntuación fibroscan de  $\geq 8,7$  kPa, la NFS tuvo una sensibilidad del 71,9%, una especificidad del 75% y un valor predictivo negativo del 94,1%. Para un punto de corte del fibroscan de  $\geq 8,0$  kPa, el NFS tenía una sensibilidad del 66,7%, una especificidad del 75,7% y un valor predictivo negativo del 91,5%. Utilizando un punto de corte de la puntuación del fibroscan de  $\geq 8,7$  kPa, la puntuación del FIB-4 tenía una sensibilidad del 53,1%, una especificidad del 84,9% y un valor predictivo negativo del 91,6%. Para un punto de corte de  $\geq 8,0$  kPa, tuvo una sensibilidad del 51,3%, y del 85,9%, y un valor predictivo negativo del 89,3%. Conclusiones: El NFS y el FIB-4 son sistemas de puntuación no invasivos que tienen una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo para la fibrosis cuando se comparan con las puntuaciones del fibroscan. Estos resultados sugieren que el NFS y el FIB-4 pueden proporcionar una seguridad adecuada para descartar la fibrosis en determinados pacientes, y tienen un uso prometedor en el ámbito de la atención primaria, donde el acceso al fibroscan suele ser limitado.

“Cox BD, Trasolini R, Galts C, Yoshida EM, Marquez V. A188 COMPARING THE PERFORMANCE OF FIBROSIS-4 (FIB-4) AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FIBROSIS SCORE (NFS) WITH FIBROSCAN SCORES IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. J Can Assoc Gastroenterol. 2020 Feb;3(Suppl 1):59–60. doi: 10.1093/jcag/gwz047.187. Epub 2020 Feb 26. PMID: PMC7043421” [165].

**Título:** “Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scoring Systems in African American and White Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease”

**Autores:** Hemnishil K. Marella, DO,<sup>1</sup> Yala Kirthi Reddy, MD,<sup>1</sup> Yu Jiang, PhD,<sup>2</sup> Surosree Ganguli, MD,<sup>3</sup> Pradeep S.B. Podila, PhD, MHA,<sup>4</sup> Peter D. Snell, DO,<sup>5</sup> Alexander J. Kovalic, MD,<sup>6</sup> George Cholankeril, MD,<sup>7</sup> Ashwani K. Singal,

MD,<sup>8,9</sup> Satheesh Nair, MD,<sup>4</sup> Benedict Maliakkal, MD,<sup>4</sup> and Sanjaya K. Satapathy, MBBS, MD, DM, MS (Epi)<sup>4,10</sup>

**Resumen:** OBJETIVOS La puntuación de la fibrosis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NFS), la puntuación de la fibrosis-4 (FIB-4), la puntuación del índice de relación entre la aspartato aminotransferasa (AST) y las plaquetas (APRI) y la relación entre la AST y la alanina aminotransferasa (ALT) son sistemas de puntuación de la fibrosis no invasivos para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica. MÉTODOS: En una gran cohorte de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, comparamos el cociente AST-ALT, la NFS, la puntuación FIB-4 y la puntuación APRI para predecir la fibrosis avanzada (definida como estadio de fibrosis  $\geq 3$ ) en pacientes afroamericanos (AA) y blancos confirmados histológicamente. Se identificaron 907 pacientes: 677 (74,6%) blancos y 230 (25,3%) pacientes AA con enfermedad de hígado graso no alcohólico. RESULTADOS: De los 907 pacientes, 115 (12,8%) tenían fibrosis avanzada (estadios 3 y 4) en la cohorte total: 6 (2,6%) AA y 109 (16,2%) blancos. En los AA, el área bajo la característica operativa del receptor (área bajo la curva) para predecir la fibrosis avanzada fue de 0,58 por NFS, 0,86 por la puntuación APRI, 0,77 por la puntuación FIB-4 y 0,65 por el cociente AST-ALT. En las personas de raza blanca, el área bajo la característica operativa del receptor para predecir la fibrosis avanzada fue de 0,82 con la NFS, de 0,82 con la puntuación APRI, de 0,88 con la puntuación FIB-4 y de 0,76 con el cociente AST-ALT. En la población AA, la NFS  $> 0,675$ , la puntuación FIB-4  $> 2,67$  y la puntuación APRI  $> 1,5$  tienen cada una un valor predictivo negativo del 98%, mientras que los valores predictivos negativos en los blancos son del 91%, 88% y 85%, respectivamente. DISCUSIÓN: Los sistemas no invasivos de puntuación de la fibrosis pueden excluir de forma fiable la fibrosis avanzada tanto en los AA como en los blancos y tienen una capacidad discriminatoria aceptable para predecir la fibrosis avanzada en los blancos. La utilidad de los sistemas de puntuación de la fibrosis no invasiva para predecir la fibrosis avanzada en los AA necesita una mayor validación en una cohorte multicéntrica más amplia.

“Marella HK, Reddy YK, Jiang Y, Ganguli S, Podila PSB, Snell PD, Kovalic AJ, Cholankeril G, Singal AK, Nair S, Maliakkal B, Satapathy SK. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scoring Systems in African American and White Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Apr;11(4):e00165.

doi: 10.14309/ctg.000000000000165. PMID: 32352687; PMCID: PMC7263664”  
[166].

**Título: “Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease”**

**Autores:** Hannes Hagström<sup>1</sup>, Patrik Nasr<sup>2</sup>, Mattias Ekstedt<sup>2</sup>, Per Stål<sup>3</sup>, Rolf Hultcrantz<sup>4</sup>, Stergios Kechagias<sup>2</sup>

**Resumen:** Antecedentes y objetivos: Se han desarrollado varios sistemas de puntuación no invasivos para determinar el riesgo de fibrosis avanzada en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA). Se examinó la asociación entre 4 sistemas de puntuación y la enfermedad hepática grave incidente y la mortalidad general en una gran cohorte de pacientes con HGNA comprobada por biopsia. Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de los datos de 646 pacientes con NAFLD probada por biopsia, reclutados en 2 hospitales de Suecia, desde 1971 hasta 2009. Se calcularon las puntuaciones de fibrosis de NAFLD (NFS), FIB-4, APRI y BARD en el momento de la biopsia hepática. En función de cada puntuación, los pacientes fueron asignados a categorías de riesgo bajo, intermedio o alto de fibrosis avanzada. La mortalidad global y la enfermedad hepática grave (cirrosis, enfermedad hepática descompensada, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular) se determinaron mediante la vinculación con los registros nacionales hasta finales de 2014. Se utilizaron análisis de regresión de Cox, área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) y estadístico C para estudiar la capacidad predictiva de cada sistema de puntuación. Resultados: Durante un tiempo medio de seguimiento de  $19,9 \pm 8,7$  años, hubo 214 muertes y 76 casos de enfermedad hepática grave. Para la mortalidad global, los valores de la curva AUROC fueron: NFS, 0,72 (IC 95%, 0,68-0,76); FIB-4, 0,72 (IC 95%, 0,68-0,76); BARD, 0,62 (IC 95%, 0,58-0,66); y APRI, 0,52 (IC 95%, 0,47-0,57). Para la enfermedad hepática grave, los valores de la curva AUROC fueron: NFS, 0,72 (95% CI, 0,66-0,78); FIB-4, 0,72 (95% CI, 0,66-0,79); BARD, 0,62 (95% CI, 0,55-0,69); APRI, 0,69 (95% CI, 0,63-0,76). Los estadísticos C de todas las puntuaciones fueron de capacidad moderada para predecir los resultados. Conclusiones: En un análisis retrospectivo de los datos de 646 pacientes con HGNA comprobada por biopsia, se encontró que las puntuaciones NFS y FIB-4 son las que determinan con mayor precisión el riesgo de muerte general o de enfermedad

hepática grave. Sin embargo, los valores AUROC de estos sistemas de puntuación no son lo suficientemente elevados para su uso en la clínica; se necesitan nuevos sistemas para determinar el pronóstico de los pacientes con HGNA. Palabras clave: Cirrosis; Epidemiología; Fibrosis; EHNA.

“Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 May;17(6):1148-1156.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.030. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471458” [167].

**Título: “Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage”**

**Autores:** Mohammad Shadab Siddiqui<sup>1</sup>, Goro Yamada<sup>2</sup>, Raj Vuppalanchi<sup>3</sup>, Mark Van Natta<sup>2</sup>, Rohit Loomba<sup>4</sup>, Cynthia Guy<sup>5</sup>, Danielle Brandman<sup>6</sup>, James Tonascia<sup>2</sup>, Naga Chalasani<sup>3</sup>, Brent Neuschwander-Tetri<sup>7</sup>, Arun J Sanyal<sup>8</sup>, NASH Clinical Research Network

**Resumen:** Antecedentes y objetivos: Se necesitan métodos no invasivos para determinar el estadio de la enfermedad en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA). Se evaluó el rendimiento diagnóstico de varios modelos de fibrosis ampliamente disponibles para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con HGNA. Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de los datos de los individuos inscritos en la Red de Investigación Clínica NASH del NIDDK, desde 2004 hasta 2018. Utilizando la biopsia como estándar de referencia, determinamos el rendimiento diagnóstico de la relación aspartato aminotransferasa (AST): plaquetas (APRI), FIB-4, relación AST: alanina aminotransferasa (ALT) y la puntuación de fibrosis NAFLD (NFS) en un estudio transversal de 1904 sujetos. La capacidad de estos modelos para detectar cambios en el estadio de la fibrosis se evaluó en un conjunto de datos longitudinales de 292 sujetos con 2 biopsias y datos de laboratorio complementarios. Los resultados fueron la detección de fibrosis en cualquier estadio (estadios 0-4), la detección de fibrosis moderada (estadios 0-1 frente a 2-4) y la detección de fibrosis avanzada (estadios 0-2 frente a 3-4). El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante los análisis del estadístico C, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo

(VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Resultados: En el estudio transversal, FIB-4 y NFS superaron a otros modelos no invasivos en la detección de la fibrosis avanzada; los estadísticos C fueron de 0,80 para FIB-4 y de 0,78 para NFS. En el estudio longitudinal, 216 pacientes tenían fibrosis no avanzada al inicio y 35 pacientes progresaron a fibrosis avanzada tras una mediana de seguimiento de 2,6 años. Tras ajustar por el estadio de la fibrosis y la puntuación del modelo en la biopsia inicial, los cambios en APRI, FIB-4 y NFS se asociaron significativamente con los cambios en la fibrosis. Una unidad de cambio en APRI, FIB-4 o NFS se asoció con cambios en el estadio de fibrosis de 0,33 (IC del 95%, 0,20-0,45;  $P < 0,001$ ), 0,26 (IC del 95%, 0,15-0,37;  $P < 0,001$ ) y 0,19 (IC del 95%, 0,07-0,31;  $P = 0,002$ ), respectivamente. El estadístico C validado de forma cruzada para detectar la progresión a fibrosis avanzada para APRI fue de 0,82 (IC del 95%, 0,74-0,89), para FIB-4 fue de 0,81 (IC del 95%, 0,73-0,81) y para NFS fue de 0,80 (IC del 95%, 0,71-0,88). Conclusiones: En un análisis combinado de los datos de 2 grandes estudios, encontramos que FIB-4, APRI y NFS pueden detectar la fibrosis avanzada y la progresión de la fibrosis en pacientes con HGNA. Palabras clave: Diagnóstico; Esteatohepatitis no alcohólica; Pronóstico; Comparación de sistemas de puntuación.

“Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, Brandman D, Tonascia J, Chalasani N, Neuschwander-Tetri B, Sanyal AJ; NASH Clinical Research Network. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1877-1885.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.031. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616027; PMCID: PMC6609497” [168].

**Título: “Transient Elastography (Fibroscan) Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease”**

**Autores:** Dhuha Alhankawi, MD1, Kim HunJung, MD2, Santosh Sharma, MD3, Jonathan Weinberger, MD4, James Park, MD1. 1. New York University Medical Center, New York, NY; 2. New York University, New York, NY; 3. New York University Medical Center, Brooklyn, NY; 4. Maimonides Medical Center, Brooklyn, NY

**Resumen:** Introducción: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es la segunda causa más común de cirrosis hepática que afecta a hasta 100 millones de personas en los Estados Unidos. Las pruebas séricas como el índice de fibrosis-4 (FIB-4), la relación entre aspartato y plaquetas (ARPI) y la relación entre transaminasa de aspartato y transaminasa de alanina (AST/ALT) en comparación con la elastografía transitoria (TE) no han sido bien estudiadas. Nuestro objetivo es comparar la estadificación de la fibrosis significativa mediante TE con las pruebas séricas. Métodos: Nuestro estudio es un estudio transversal retrospectivo que revisó un total de 195 pacientes con NAFLD desde marzo de 2014 hasta marzo de 2017. Los grupos se dividieron en base a la medición de la rigidez hepática (LSM) de fibrosis no significativa F0-F1 (kpa <7,5) y de fibrosis significativa F2-F4 (kpa >7,5). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21. Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La correlación entre las pruebas no invasivas y la elastografía transitoria se comprobó mediante el coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman. Las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor (AUROC) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de los valores AUROC para la detección de fibrosis significativa. Resultados: La población era predominantemente blanca (54%) y masculina (60%) con una edad media de 51 años. El índice de masa corporal (IMC) medio era de 31,2. En nuestro estudio, el 30% y el 39% de los pacientes tenían diabetes e hipertensión respectivamente, mientras que el 25% tenía hiperlipidemia. Los pacientes obesos (IMC>30) tenían una fibrosis más fibrosis en comparación con los pacientes no obesos (IMC <30) ( $p=0,001$ ). El FIB-4, el APRI y el ratio AST/ALT se correlacionaron significativamente con la puntuación del fibroscan ( $r=0,472$ ,  $p<0,0001$ ;  $r=0,418$ ,  $p<0,0001$ ;  $r =0,219$ ,  $p=0,003$ ). El área bajo la curva ROC (AUROC) de FIB-4, APRI y AST/ALT fue de 0,705, 0,644 y 0,643 para la fibrosis significativa (según 7,5kpa). El FB-4 tuvo una mayor precisión para la predicción de la fibrosis singular ( $p<0,0001$ ) y el APRI y el ratio AST/ALT tuvieron una precisión intermitente ( $p=0,002$ ,  $p=0,003$ , respectivamente). Conclusión: En los pacientes con NAFLD, todas las pruebas séricas (FIB-4, APRI, AST/ALT) mostraron correlación con el LSM por TE, siendo el FIB-4 el más preciso para evaluar la fibrosis significativa en comparación con el APRI y el cociente AST/ALT. Teniendo en cuenta los riesgos de la biopsia hepática, el uso de pruebas séricas puede ser una herramienta de diagnóstico útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de fibrosis significativa teniendo en cuenta el estado clínico general y pruebas adicionales como la elastografía transitoria.

“Alhankawi, Dhuha & HunJung, Kim & Sharma, Santosh & Weinberger, Jonathan & Park, James. (2018). Transient Elastography (Fibroscan) Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: 988. American Journal of Gastroenterology. 113. S556. 10.14309/00000434-201810001-00988” [169].

**Título: “Comparison between FIB-4 Index and Fibroscan as Marker of Fibrosis in Chronic HCV Infection in Egyptian Patients”**

**Autores:** Noha A. El Nakeeb<sup>1</sup>, Amir Helmy<sup>1</sup>, Shereen A. Saleh<sup>1</sup>, Heba M. Abdellah<sup>2</sup>, Mostafa H. Abdel Aleem<sup>2</sup>, Dina Elshennawy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt.

**Resumen:** El índice FIB-4 es un algoritmo sencillo y no invasivo que consiste en evaluar la fibrosis hepática en la infección crónica por el VHC. Objetivo: Evaluar la utilidad del índice FIB-4 como marcador no invasivo para evaluar la fibrosis hepática en la infección crónica por el VHC en comparación con la elastografía transitoria. Pacientes y métodos: Se estudiaron 30 pacientes con infección crónica por el VHC basándose en las características clínicas, las pruebas de laboratorio, las imágenes diagnósticas, el Fibroscan y la puntuación de FIB-4. Según los resultados del Fibroscan, los 30 pacientes se clasificaron en dos grupos con el fin de obtener un valor de corte para excluir a los pacientes con fibrosis significativa: grupo Ia: 7 pacientes con fibrosis hepática nula o leve (F0-F1) y grupo Ib: 23 pacientes con fibrosis significativa o cirrosis (F2-F3-F4). Grupo IIa: 17 pacientes sin fibrosis o con fibrosis significativa (F0-F1-F2-F3) y grupo IIb (F4): 13 pacientes con cirrosis (F4). Resultados: La media del índice FIB-4 aumentó con el incremento de la puntuación de la fibrosis. El índice FIB-4 demostró ser sensible y específico en la diferenciación entre pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1) y pacientes con fibrosis significativa o cirrosis (F2-F3-F4), con el mejor valor de corte en 1,61. También demostró ser sensible y específico en la diferenciación entre pacientes sin fibrosis o con fibrosis significativa (F0-F1-F2-F3) y pacientes con cirrosis (F4) con un valor de corte de 1,88. Conclusión: El índice FIB-4 permitió identificar correctamente los tipos extremos de fibrosis. Utilizando estos valores de corte (1,61 - 1,88), el 87% de los pacientes quedaban fuera de estos rangos y

podían así evitar la hepatobiopsia con una precisión global del 70%. Palabras clave Infección crónica por el VHC, elastografía transitoria, FIB-4, fibrosis hepática, cirrosis hepática

“Nakeeb, N. , Helmy, A. , Saleh, S. , Abdellah, H. , Aleem, M. and Elshennawy, D. (2014) Comparison between FIB-4 Index and Fibroscan as Marker of Fibrosis in Chronic HCV Infection in Egyptian Patients. *Open Journal of Gastroenterology*, **4**, 383-391. doi: [10.4236/ojgas.2014.412052](https://doi.org/10.4236/ojgas.2014.412052)” [170].

#### 4. OBJETIVO

##### 4.1 Objetivo General

- Determinar la prevalencia de la fibrosis hepática asociada a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo determinada por FIB 4 entre julio de 2019 y junio de 2022.

##### 4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas (Edad, Sexo, IMC) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo estimada por FIB 4 entre los años 2019 y 2022.
- Describir las características laboratoriales (ALT, AST, plaquetas) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo estimada por FIB 4 entre los años 2019 y 2022

#### 5. HIPOTESIS

La prevalencia de fibrosis hepática asociada a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo determinada por FIB 4 entre julio de 2019 y junio de 2022, es mayor a la reportada internacionalmente.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

**1.1. Técnicas:** Se utilizará la técnica de revisión documentaria.

**1.2. Instrumentos:** Ficha de recolección de datos. (anexo 1)

**1.3. Materiales:**

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio.
- Computadora personal con software de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

#### 2. Campo de verificación

**2.1. Ubicación espacial:** La investigación se realizará en el consultorio externo de endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud, ubicado en esquina de Peral y Filtro s/n Cercado, Arequipa.

**2.2. Ubicación temporal:** El estudio se realizará en el periodo comprendido entre julio de 2019 a junio de 2022.

**2.3. Unidades de estudio:** Historias clínicas electrónicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología, entre julio de 2019 a junio de 2022.

**2.4. Población:**

**2.4.1. Universo:** Todas las historias clínicas de los pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología, entre julio de 2019 a junio de 2022, que cumplan con los criterios de inclusión.

**2.4.2. Muestra:** No se extraerá una muestra, pues se abarcará a todos los pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología, entre julio de 2019 a junio de 2022, que cumplan con los criterios de inclusión.

#### 2.4.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos de entre 18 y 80 años de edad, con diagnóstico de DM2 y obesidad.

#### 2.4.2.2. Criterios de exclusión

- Historia establecida de NAFLD.
- Historia de abuso de alcohol ( $\geq 30$  g/día para los hombres y  $\geq 20$  g/día para las mujeres).
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Cualquier enfermedad hepática distinta de la HGNA (hepatitis B o C, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, hepatitis inducida por fármacos, etc.).
- Estar tomando medicamentos que pudieran inducir esteatosis hepática (estrógenos, amiodarona, metotrexato, raloxifeno, glucocorticoides, etc.).
- Estar tomando pioglitazona o GLP-1RAs en los 6 meses previos.
- Embarazo/lactancia.

### 3. Estrategia de Recolección de datos

#### 3.1. Organización

Se coordinará con las instancias correspondientes para que autoricen la realización del estudio.

A través del módulo de explotación de datos del ESSI se obtendrán las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de DM2 y obesidad atendidos en el consultorio externo de endocrinología en el periodo comprendido entre julio de 2019 y junio de 2022, posteriormente se aplicará el instrumento de recolección de datos de las historias que cumplan los criterios de inclusión.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

### **3.2. Recursos**

#### **3.2.1. Humanos**

- Investigador, asesor.

#### **3.2.2. Materiales**

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio.
- Computadora personal con software de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

#### **3.2.3. Financieros**

- Autofinanciado.

### **3.3. Validación de los Instrumento**

- No requiere validación por ser una ficha de recolección de datos.

### **3.4. Criterios para manejo de resultados**

#### **3.4.1. Plan de Procesamiento**

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

#### **3.4.2. Plan de Clasificación:**

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribirán los datos obtenidos en la ficha de recolección de datos para facilitar su uso.

#### **3.4.3. Plan de Codificación**

Se codificará los datos que contengan indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

#### **3.4.4. Plan de Recuento**

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

#### **3.4.5. Plan de Análisis**

Los datos se presentarán en porcentajes para las variables categóricas y como media  $\pm$  SE para las variables numéricas. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Para las comparaciones entre dos grupos, se utilizará la prueba de Kruskal-Wallis o la prueba T de Student para las variables numéricas.

Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.25.0.



#### IV. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2022				
	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda de antecedentes	X				
Elaboración del Proyecto	X	X			
Presentación del Proyecto			X		
Autorización del Hospital Presentación de proyecto			X		
Recolección de datos			X	X	
Análisis de datos					X
Discusión de resultados					X
Elaboración del informe final					X

## V. REFERENCIAS

1. “Budd J, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know? *Am J Med* 2020;133:536–543” [Google Scholar ].
2. “Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep* 2019;1:312–328” [Google Scholar].
3. “Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801” [Google Scholar].
4. “Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328–357” [Google Scholar].
5. “European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121–1140” [PubMed] [Google Scholar].
6. “American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S37–S47” [PubMed] [Google Scholar].
7. “Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611–1625.e12” [Google Scholar].
8. “Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2017;1:421–428” [Google Scholar].
9. “Alkhoury N, Poordad F, Lawitz E. Management of nonalcoholic fatty liver disease: lessons learned from type 2 diabetes. *Hepatol Commun* 2018;2:778–785” [Google Scholar].
10. “Stefan N, Roden M. Diabetes and fatty liver. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(S 01):S93–S96” [Google Scholar].
11. “Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:313–324” [Google Scholar].

12. “Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020;69:1691–1705” [Google Scholar].
13. “Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280–2289” [PubMed] [Google Scholar].
14. “Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–315” [Google Scholar].
15. “Davison BA, Harrison SA, Cotter G, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol* 2020;73:1322–1332” [Google Scholar].
16. “Loomba R, Jain A, Diehl AM, et al. Validation of serum test for advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1867–1876.e3” [Google Scholar].
17. “Shima T, Sakai K, Oya H, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2020;55:100–112” [Google Scholar].
18. “Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1877–1885.e5” [Google Scholar].
19. “Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:290–297” [Google Scholar].
20. “Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344e353.” [Scopus (472), PubMed, Crossref, Google Scholar].
21. “Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol*. 2021;75(2):284e291.” [PubMed].
22. “Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global

epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73e84.” [Google Scholar].

23. “Kim D, Kim W, Adejumo AC, et al. Race/ethnicity-based temporal changes in prevalence of nafld-related advanced fibrosis in the United States, 2005-2016. *Hepatology Int*. 2019;13(2):205e213.” [Google Scholar].

24. “Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):301e308. e1-e2.” [Google Scholar].

25. “Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021;44(2):399e406.” [Google Scholar].

26. “Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):519e525.” [PubMed] [Google Scholar].

27. “Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(11): 1950e1960.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

28. “Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):564e568.” [PubMed] [Google Scholar].

29. “Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123e133.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

30. “Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0214.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

31. “Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatology Commun*. 2019;3(11):1459e1471.” [PMC free article] [PubMed].

32. “Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605e1616.” [PubMed] [Google Scholar].
33. “Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748e755.e3.” [PubMed] [Google Scholar].
34. “Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, Younossi Y, Tuncer G, Younossi ZM. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: data from global burden of disease 2009-2019. *J Hepatol*. 2021;75(4): 795e809.” [PubMed] [Google Scholar].
35. “Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, Arshad T, Henry L, Younossi ZM. Poor awareness of liver disease among adults with NAFLD in the United States. *Hepatol Commun*. 2021;5(11):1833e1847.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
36. “Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH epidemic: a call to action. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2162e2172.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
37. “Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1657e1669.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
38. “Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H, et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(10):717e729.” [PubMed] [Google Scholar].
39. “Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. *QJM*. 2010;103:71–83.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
40. “Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. *Metabolism*. 2016;65:1096–1108.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
41. “Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. *Hepatology*. 2004;40:185–194.” [PubMed] [Google Scholar].
42. “Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Jou J, Choi SS, Diehl AM. *Semin Liver Dis*. 2008;28:370–379.” [PubMed] [Google Scholar].
43. “The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. *J*

*Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

44. “The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. *Endocr Rev.* 2019;40:1367–1393.” [PubMed] [Google Scholar].

45. “Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, et al. *Diabetes.* 2009;58:2616–2623.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

46. “NAFLD and diabetes mellitus. Tilg H, Moschen AR, Roden M. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:32–42.” [PubMed] [Google Scholar].

47. “Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective. Rhee EJ. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34:226–233.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

48. “Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3637–3643.” [PubMed] [Google Scholar].

49. “The persistence of fatty liver has a differential impact on the development of diabetes: The Kangbuk Samsung Health Study. Bae JC, Han JM, Cho JH, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;135:1–6.” [PubMed] [Google Scholar].

50. “Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. *Ann Med.* 2011;43:617–649.” [PubMed] [Google Scholar].

51. “Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936–944.” [PubMed] [Google Scholar].

52. “Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. *Diabetes Care.* 2018;41:372–382.” [PubMed] [Google Scholar].

53. “Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. Papagianni M, Sofogianni A, Tziomalos K. *World J Hepatol.* 2015;7:638–648.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

54. “Increased prevalence and risk of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese

patients with type 2 diabetes in South China. Yi M, Chen RP, Yang R, Chen H. *Diabet Med.* 2017;34:505–513.” [PubMed] [Google Scholar].

55. “Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, Lai Z. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

56. “High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2231–2238.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

57. “Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. *Diabetes Care.* 2007;30:2119–2121.” [PubMed] [Google Scholar].

58. “Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. *Int J Med Sci.* 2014;11:1185–1200.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

59. “Screening for nonalcoholic fatty liver disease in the primary care clinic. Pandyarajan V, Gish RG, Alkhoury N, Nouredin M. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676352/> *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019;15:357–365.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

60. “Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:83–95.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

61.” Not routine screening, but vigilance for chronic liver disease in patients with type 2 diabetes. Wong VW, Chalasani N. *J Hepatol.* 2016;64:1211–1213.” [PubMed] [Google Scholar].

62. “Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1086–1091.” [PubMed] [Google Scholar].

63. “Clinical Review: nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. Targher G, Byrne CD. *J Clin Endocrinol*

*Metab.* 2013;98:483–495.” [PubMed] [Google Scholar].

64. “Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese inpatients with type 2 diabetes. Guo K, Zhang L, Lu J, et al. *J Diabetes Complications.* 2017;31:80–85.” [PubMed] [Google Scholar].

65. “Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. *Diabetes Care.* 2007;30:1212–1218.” [PubMed] [Google Scholar].

66. “Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. *J Hepatol.* 2016;65:589–600.” [PubMed] [Google Scholar].

67. “CKD and nonalcoholic fatty liver disease. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:638–652.” [PubMed] [Google Scholar].

68. “Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, Muggeo M. *Diabetologia.* 2008;51:444–450.” [PubMed] [Google Scholar].

69. “Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. Targher G, Chonchol M, Bertolini L, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1564–1570.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

70. “Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1729–1736.” [PubMed] [Google Scholar].

71. “Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. *Diabetes Care.* 2015;38:1347–1355.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

72. “Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2183–2191.” [PubMed] [Google Scholar].

73. “Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. *Gastroenterology.* 2004;126:460–468.” [PubMed] [Google Scholar].

74. “Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular

carcinoma. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:428–433.” [PubMed] [Google Scholar].

75. “Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, et al. *Hepatology*. 2014;60:858–871.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

76. “Nonalcoholic fatty liver disease: liver disease: an overlooked complication of diabetes mellitus. Arrese M. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:660–661.” [PubMed] [Google Scholar].

77. “Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apoB-100 particles in Finns. Kim DS, Jackson AU, Li YK, et al. *J Lipid Res*. 2017;58:1471–1481.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

78. “Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. Miquilena-Colina ME, Lima-Cabello E, Sánchez-Campos S, et al. *Gut*. 2011;60:1394–1402.” [PubMed] [Google Scholar].

79. “Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells: mechanism of liver fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice. Tomita K, Teratani T, Suzuki T, et al. *Hepatology*. 2014;59:154–169.” [PubMed] [Google Scholar].

80. “Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. Marra F, Svegliati-Baroni G. *J Hepatol*. 2018;68:280–295.” [PubMed] [Google Scholar].

81. “Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14205–14218.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

82. “Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. *Gastroenterology*. 2014;147:765–783.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

83. “NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. *Hepatology*. 2014;59:898–910.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

84. “Insulin resistance promotes Lysyl Oxidase Like 2 induction and fibrosis accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Dongiovanni P, Meroni M, Baselli GA, et al. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:1301–1315.” [PubMed] [Google Scholar].

85. “The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *Gastroenterology*. 2012;142:1592–1609.” [PubMed] [Google Scholar].
86. “Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Rinella ME. *JAMA*. 2015;313:2263–2273.” [PubMed] [Google Scholar].
87. “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402.” [PubMed] [Google Scholar].
88. “Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH. Piazzolla VA, Mangia A. *Cells*. 2020;9:1005.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
89. “Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. *Hepatology*. 2008;48:792–798.” [PubMed] [Google Scholar].
90. “Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Cai C, Lin Y, Yu C. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:2096161.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
91. “Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. *J Hepatol*. 2014;60:1055–1062.” [PubMed] [Google Scholar].
92. “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Identifying Patients at Risk of Inflammation or Fibrosis. Osayande AS, Kale N. <https://www.aafp.org/afp/2017/0615/p796.html>. *Am Fam Physician*. 2017;95:796–797.” [PubMed] [Google Scholar].
93. “Advances in noninvasive methods for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease. Shen FF, Lu LG. *J Dig Dis*. 2016;17:565–571.” [PubMed] [Google Scholar].
94. “Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. *World J Gastroenterol*. 2019;25:6053–6062.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
95. “Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark

- JM. *Hepatology*. 2011;54:1082–1090.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
96. “Steatosis rates by liver biopsy and transient elastography with controlled attenuation parameter in clinical experience of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus/HCV coinfection in a large US hepatitis clinic. Sansom SE, Martin J, Adeyemi O, et al. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
97. “Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1149–1158.” [PubMed] [Google Scholar].
98. “Association between magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and liver histology features in patients with nonalcoholic fatty liver disease or nonalcoholic steatohepatitis. Wildman-Tobriner B, Middleton MM, Moylan CA, et al. *Gastroenterology*. 2018;155:1428–1435.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
99. “Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:254–269.” [PubMed] [Google Scholar].
100. “Extrahepatic diseases and NAFLD: the triangular relationship between NAFLD, type 2-diabetes and dysbiosis. Scorletti E, Byrne CD. *Dig Dis*. 2016;34:11.” [PubMed] [Google Scholar].
101. “Managing NAFLD in type 2 diabetes: the effect of lifestyle interventions, a narrative review. Parry SA, Hodson L. *Adv Ther*. 2020;37:1381–1406.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
102. “Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:392–407.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
103. “Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:1048–1052.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
104. “Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. Nseir W, Hellou E, Assy N. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9338–9344.” [PMC free article] [PubMed] [Google

Scholar].

105. “Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. *J Hepatol.* 2007;47:711–717.” [PubMed] [Google Scholar].

106. “The role of life style modifications in comprehensive non-alcoholic fatty liver disease treatment. Viveiros K. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;17:11–14.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

107. “The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. *BMC Med.* 2011;9:70.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

108. “Antidiabetic drugs in NAFLD: the accomplishment of two goals at once? Tacelli M, Celsa C, Magro B, Giannetti A, Pennisi G, Spatola F, Petta S. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11:121.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

109. “Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. *Diabetologia.* 2012;55:885–904.” [PubMed] [Google Scholar].

110. “A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. *Hepatology.* 2010;52:79–104.” [PubMed] [Google Scholar].

111. “Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. *Biomed Rep.* 2013;1:57–64.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

112. “Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1211–1221.” [PubMed] [Google Scholar].

113. “Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2601–2608.” [PubMed] [Google Scholar].

114. “Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. *Liver Int.* 2010;30:750–758.” [PubMed] [Google Scholar].

115. “Anti-cancer effects of metformin: recent evidences for its role in prevention and treatment of cancer. Kheirandish M, Mahboobi H, Yazdanparast M, Kamal W, Kamal MA. *Curr Drug Metab.* 2018;19:793–797.” [PubMed] [Google Scholar].
116. “Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkestian A, Kowdley KV, Chaiyakunapruk N. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
117. “Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. He L, Liu X, Wang L, Yang Z. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
118. “Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. Said A, Akhter A. *Ann Hepatol.* 2017;16:538–547.” [PubMed] [Google Scholar].
119. “Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. *Hepatology.* 2015;62:1417–1432.” [PubMed] [Google Scholar].
120. “Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, et al. *Liver Int.* 2011;31:1285–1297.” [PubMed] [Google Scholar].
121. “Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. *J Hepatol.* 2011;54:1214–1223.” [PubMed] [Google Scholar].
122. “GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, et al. *Endocrinology.* 2013;154:127–139.” [PubMed] [Google Scholar].
123. “Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. *Hepatology.* 2010;51:1584–1592.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

124. “Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. *Lancet*. 2016;387:679–690.” [PubMed] [Google Scholar].
125. “The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. *PLoS One*. 2016;11:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
126. “Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. *PLoS One*. 2016;11:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
127. “Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice. Nakano S, Katsuno K, Isaji M, et al. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:190–198.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
128. “Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. *Eur J Pharmacol*. 2013;715:246–255.” [PubMed] [Google Scholar].
129. “Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, Mitori H, Yamazaki S, Koide K, Takakura S. *Eur J Pharmacol*. 2015;754:19–24.” [PubMed] [Google Scholar].
130. “Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:104.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
131. “Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice. Ji W, Zhao M, Wang M, et al. *PLoS One*. 2017;12:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
132. “Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:45.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
133. “Preventive effects of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic mice. Obara K, Shirakami

Y, Maruta A, et al. *Oncotarget*. 2017;8:58353–58363.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

134. “Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2298–2306.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

135. “Vildagliptin ameliorates biochemical, metabolic and fatty changes associated with non alcoholic fatty liver disease. Hussain M, Majeed Babar MZ, Hussain MS, Akhtar L. *Pak J Med Sci*. 2016;32:1396–1401.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

136. “Clinical pharmacokinetics of sulphonylurea hypoglycaemic drugs. Balant L. *Clin Pharmacokinet*. 1981;6:215–241. [PubMed] [Google Scholar]

137. “Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Scott LJ. *Drugs*. 2012;72:249–272.” [PubMed] [Google Scholar].

138. “Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. McLeod JF. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:97–120.” [PubMed] [Google Scholar].

139. “Long-term management of patients after weight loss surgery. Richardson WS, Plaisance AM, Periou L, Buquoi J, Tillery D. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096273/> *Ochsner J*. 2009;9:154–159.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

140. “Questionnaire to assess adherence to diet and exercise advices for weight management in lifestyle-related diseases. Dubasi SK, Ranjan P, Arora C, et al. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:689–694.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

141. “Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1577–1585.” [PubMed] [Google Scholar].

142. “Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1567–1576.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

143. “Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1042–1047.” [PubMed] [Google Scholar].

144. “Bariatric surgery does not exacerbate and may be beneficial for the microvascular

complications of type 2 diabetes. Miras AD, Chuah LL, Lascaratos G, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:0.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

145. “Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1396–1402.” [PubMed] [Google Scholar].

146. “Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1040–1060.” [PubMed] [Google Scholar].

147. “Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. Bower G, Toma T, Harling L, et al. *Obes Surg*. 2015;25:2280–2289.” [PubMed] [Google Scholar].

148. “Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, et al. *Obes Rev*. 2011;12:602–621.” [PubMed] [Google Scholar].

149. “Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. *Gastroenterology*. 2015;149:379–388.” [PubMed] [Google Scholar].

150. “Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496e506.” [PubMed] [Google Scholar].

151. “Gastaldelli A, Sabatini S, Carli F, et al. PPAR-g-induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver Int*. 2021;41(11):2659e2670.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

152. “Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic impact of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):632e638.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

153. “Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):562.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

154. “Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol*. 2020;72(4):785e801.” [PubMed] [Google Scholar].

155. “Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is

associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1416e1423.” [PubMed] [Google Scholar].

156. “Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawatnan P, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1166e1175.” [PubMed] [Google Scholar].

157. “Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389e2396.” [PubMed] [Google Scholar].

158. “Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(5):417e431.” [PubMed] [Google Scholar].

159. “Cho Y, Lim SK, Joo SK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a higher risk of advanced colorectal neoplasm. *Liver Int*. 2019;39(9):1722e1731.” [PubMed] [Google Scholar].

160. “Koo BK, Kim D, Joo SK, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for nonalcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017;66(1):123e131.” [PubMed] [Google Scholar].

161. “Han E, Lee YH, Kim YD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia are independently associated with cardiovascular risk. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):584e595.” [PubMed] [Google Scholar].

162. “Golabi P, Gerber L, Paik JM, Deshpande R, de Avila L, Younossi ZM. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with nonalcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2020;2(6):100171.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

163. “Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691e1705.” [PubMed] [Google Scholar].

164. “Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of nonobese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):739e752.” [PubMed] [Google Scholar].

165. “Cox BD, Trasolini R, Galts C, Yoshida EM, Marquez V. A188 COMPARING THE PERFORMANCE OF FIBROSIS-4 (FIB-4) AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FIBROSIS SCORE (NFS) WITH FIBROSCAN SCORES IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020 Feb;3(Suppl 1):59–60. doi: 10.1093/jcag/gwz047.187. Epub 2020 Feb 26. PMID: PMC7043421.” [Google Scholar].
166. “Marella HK, Reddy YK, Jiang Y, Ganguli S, Podila PSB, Snell PD, Kovalic AJ, Cholankeril G, Singal AK, Nair S, Maliakkal B, Satapathy SK. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scoring Systems in African American and White Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Apr;11(4):e00165. doi: 10.14309/ctg.000000000000165. PMID: 32352687; PMID: PMC7263664.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
167. “Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1148-1156.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.030. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471458.” [PubMed] [Google Scholar].
168. “Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, Brandman D, Tonascia J, Chalasani N, Neuschwander-Tetri B, Sanyal AJ; NASH Clinical Research Network. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;17(9):1877-1885.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.031. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616027; PMID: PMC6609497.” [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
169. “Alhankawi, Dhuha & HunJung, Kim & Sharma, Santosh & Weinberger, Jonathan & Park, James. (2018). Transient Elastography (Fibroscan) Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: 988. *American Journal of Gastroenterology*. 113. S556. 10.14309/00000434-201810001-00988.” [Google Scholar].
170. “Nakeeb, N. , Helmy, A. , Saleh, S. , Abdellah, H. , Aleem, M. and Elshennawy, D. (2014) Comparison between FIB-4 Index and Fibroscan as Marker of Fibrosis in Chronic HCV Infection in Egyptian Patients. *Open Journal of Gastroenterology*, 4, 383-391. doi: 10.4236/ojgas.2014.412052.” [Google Scholar].



## VI. ANEXOS:

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha N°: .....

#### Datos de paciente

DNI:

Autogenerado:

Edad: ..... años.

Sexo:

Masculino	
Femenino	

Peso y talla:

IMC:

Exámenes auxiliares:

TGO	TGP	Plaquetas
-----	-----	-----------

Valoración no invasiva de fibrosis hepática

FIB-4: