



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 JESUS MARIA,
AGUASCALIENTES

**“CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA NO ALCOHÓLICA QUE PRESENTAN DIFERENTES
GRADOS DE FIBROSIS DETECTADO POR ELEASTOGRAFÍA EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA
#3 JESÚS MARÍA AGUASCALIENTES”.**

TESIS PRESENTADA POR

GISELA OYUKI ROMERO BRAVO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

ASESOR:

DRA. JUDITH NE'EMAN MÁRQUEZ REYES

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES, A AGOSTO DE 2024



GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
AUTORIDAD DE SALUD PUBLICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
CALLEMEXICO 380, CIUDAD DE MEXICO, CDMX

Dictamen de Aprobación

Comité de Ética en Investigación No. 1633
CIRI/CEI/IMSS

Fecha: 2024/05/27 12:01:06:02P

Comité de Ética en Investigación No. 1633
CIRI/CEI/IMSS

CIERRE: 2024/05/27 12:01:06:02P

Médico (a) **JUDITH NEEMAN HARGUEZ REYES**

PRESENTE

Dejo el acuerdo de notificación, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA QUE PRESENTAN DIFERENTES GRADOS DE FIBROSIS DETECTADO POR ELASTOGRAFÍA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA #3, JESUS MARÍA AGUASCALIENTES** que se me ha considerado para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes. De las revisiones, valore con la calidad metodológica y las recomendaciones de ética y de investigación, por lo que **EL DICTAMEN ES APROBADO.**

Número de Registro Institucional
El número es:

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de cumplimiento de los avances del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año; por lo que en caso de ser necesario, requiere solicitar la revalidación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Miembro (a) **Sarahí Estrella Maldonado Paredes**
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1633



Envío Revisión Editorial Producción

Archivos de envío

Q Buscar

18344 Fibrosis lux.docx julio 29, 2024 Texto del artículo





CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS. 21 DE MARZO DE 2024

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD (01) HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.1 AGUASCALIENTES

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR.

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIACIÓN EN SALUD

PRESENTE

Por medio de la presente le informo que el Residente de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DRA. GISELA OYUKI ROMERO BRAVO

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

"Características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan diferentes grados de fibrosis detectado por elastografía en pacientes atendidos en el Hospital General de Zona #3 Jesús María Aguascalientes".

Número de Registro: R - 2024 - 101 - 073 del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**

La **Dra. Gisela Oyuki Romero Bravo** asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social, por lo que no tengo inconveniente para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los trámites correspondientes a su especialidad.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ACENTAMENTE

Dra. Judith Neemán Márquez Reyes

DIRECTOR DE TESIS.



AGUASCALIENTES, A.G.S. 8 DE JULIO DE 2024

DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD,
PRESENTE

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes:

DRA. GISELA OYUKI ROMERO BRAVO

Ha concluido satisfactoriamente con su trabajo de titulación denominada:

"Características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan diferentes grados de fibrosis detectado por elastografía en pacientes atendidos en el Hospital General de Zona #3 Jesus Maria Aguascalientes".

Número de Registro: R - 2024 - 101 - 073 del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**

La Dra. Gisela Oyuki Romero Bravo asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Survoto particular: agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Carlos A. Prado
DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR

COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



**DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL
EXÁMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 07/08/24

NOMBRE: ROMERO BRAVO GISELA OYUKI **ID** 288559

ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA **LGAC (del posgrado):** ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS

TIPO DE TRABAJO: Tesis Trabajo práctico
TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA QUE PRESENTAN DIFERENTES GRADOS DE FIBROSIS DETECTADO POR ELEASTOGRAFÍA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA #3 JESÚS MARÍA AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): LA ELASTOGRAFÍA POR ULTRASONIDO DEMUESTRA SER UNA ESTRATEGIA EFECTIVA PARA LA DETECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. MEJORA EN LA GESTIÓN CLÍNICA Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON DM2 Y EHGN, PERMITIENDO INTERVENCIONES TEMPRANAS Y PERSONALIZADAS

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica

SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario

SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado

SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda

SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área

SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área

SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país

NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica

SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia

SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)

SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor

SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital

SI Coincide con el título y objetivo registrado

SI Tiene el CVU del Conahcyt actualizado

NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI X

No _____

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

1. ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICE GENERAL	1
2. ÍNDICE DE TABLAS.....	3
3. ÍNDICE DE FIGURAS	3
4. ACRÓNIMOS	4
5. RESUMEN	6
6. SUMMARY.....	7
7. INTRODUCCIÓN	8
8. MARCO TEÓRICO	9
8.1 Cuadro de Cochrane.....	9
8.2 Antecedentes	10
8.3 Bases teóricas que fundamentan las variables del estudio	13
8.3.1 Diabetes Mellitus	13
8.3.2 Epidemiología.....	14
8.3.3 Factores de riesgo	15
8.3.4 Fisiopatología	15
8.3.5 Manifestaciones Clínicas DM 2	16
8.3.6 Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA)	17
8.3.7 Epidemiología.....	17
8.3.8 Factores relacionados en el desarrollo de EHGNA.....	17
8.3.9 Etapas del daño hepático	18
8.4 Fisiopatología EHGNA	19
8.4.1 Diagnóstico EHGNA	20
8.4.2 Relación entre DM 2 y EHGNA	22
9. JUSTIFICACIÓN	24
10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
10.1 Pregunta de investigación:.....	27
11. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	28
11.1 Objetivo General	28
11.2 Objetivos Específicos.....	28

12. HIPÓTESIS	28
13. METODOLOGÍA	28
13.1 Diseño del estudio.....	28
13.2 Universo del estudio, tipo de muestreo, tamaño de la muestra, unidad de análisis y observación	28
13.2.1 Universo	29
13.2.2 Tipo de muestreo	29
13.2.3 Tamaño de la muestra	29
13.3 Criterios de inclusión y exclusión	29
13.3.1 Criterios de Inclusión.....	29
13.3.2 Criterios de No Inclusión	30
13.3.3 Criterios de Exclusión	30
13.3.4 Criterios de Eliminación	30
13.4 Definiciones operacionales	30
13.5 Procedimiento para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos	37
13.6 Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.....	42
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	45
15. RESULTADOS	47
16. DISCUSIÓN	52
17. CONCLUSIONES.....	54
18. GLOSARIO	55
19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56
20. ANEXOS	61
Anexo A. Manual Operacional	61
Anexo B. Instrumento de evaluación	63

2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes del estudio.47
 Tabla 2. Resultados del Análisis Estadístico de las Variables Clínicas y Bioquímicas por
 Grado de Fibrosis Hepática.....51

3. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Cochrane de búsqueda de artículos Fibrosis AND type 2 diabetes
 AND elastography9
 Figura 2. Distribución de la Edad de los Participantes.....47
 Figura 3. Distribución de la Edad por Género.....48
 Figura 4. Distribución de la Género.....48
 Figura 5. Distribución de los Parámetros Bioquímicos.....49
 Figura 6. Clasificación de los grados de fibrosis hepática.....50

4. ACRÓNIMOS

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AGL: Ácidos grasos libres

ALT: Alanina Aminotransferasa

AST: Aspartato Aminotransferasa

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud

GBD: Estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo

GGT: Gama-Glutamil Transferasa

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

IC: Intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

LDL: Lipoproteína de baja densidad

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

FID: Federación Internacional de Diabetes

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

NEFA's: Ácidos grasos no esterificados del plasma

NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral

RI: Resistencia a la insulina

SVEHDMT2: Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus

tipo 2

TGO: Transaminasa glutámica-piruvica sérica

UMF: Unidad de Medicina Familiar

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad



5. RESUMEN

Antecedentes: La prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) diagnosticada en la población adulta en nuestro país es la segunda causa de muerte en México. La gran mayoría de estos pacientes también presenta Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA), una patología que se ha asociado a un aumento significativo en las enfermedades cardiovasculares, siendo esta la principal causa de mortalidad en el país, desempeñando ambas patologías un incremento de las enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, osteoporosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastornos endocrinos, depresión y deterioro cognitivo. Este estudio permitirá identificar las características clínicas y bioquímicas que se asocian con un mayor grado de fibrosis en la población mexicana, específicamente en Aguascalientes. Con estos resultados, se podrán desarrollar estrategias de prevención en los diferentes niveles de atención médica para evitar complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas, las cuales generan costos significativos en la atención médica. **Objetivo:** Describir las características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan diferentes grados de fibrosis detectado por elastografía. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio, observacional, transversal y retrospectivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) que recibieron atención en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes, durante el período del 1ro de enero al 31 de diciembre de 2023, se analizará con estadística descriptiva, utilizando paquete estadístico SPSSv25.0. **Resultados:** La distribución demográfica mostró una ligera predominancia femenina, con el 52.5% de los pacientes siendo mujeres (N=52) y el 47.5% hombres (N=47). La edad media de los participantes fue de 50.33 años, con un rango que va desde los 29 hasta los 77 años y una desviación estándar de 11.27 años. **Conclusiones:** La compleja interacción entre DM2 y EHGNA exigen un enfoque multifactorial para entender completamente la progresión de la fibrosis hepática. **Palabras clave:** Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, Diabetes Mellitus tipo 2, Elastografía, Fibrosis.

6. SUMMARY

Background: The prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (DM 2) diagnosed in the adult population in our country is the second cause of death in Mexico. The vast majority of these patients also present Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a pathology that has been associated with a significant increase in cardiovascular diseases, this being the main cause of mortality in the country, with both pathologies contributing to an increase in the cardiovascular diseases, chronic kidney disease, osteoporosis, obstructive sleep apnea syndrome, endocrine disorders, depression and cognitive impairment. This study will identify the clinical and biochemical characteristics that are associated with a higher degree of fibrosis in the Mexican population, specifically in Aguascalientes. With these results, prevention strategies can be developed at different levels of medical care to avoid both hepatic and extrahepatic complications, which generate significant costs in medical care.

Objective: To describe the clinical and biochemical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease who present different degrees of fibrosis detected by elastography. **Material and Methods:** An observational, cross-sectional and retrospective study will be carried out in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) who received care in the Internal Medicine service of the General Hospital of Zone #3, Jesús María, Aguascalientes, during the period from January 1 to December 31, 2023, will be analyzed with descriptive statistics, using SPSSv25.0 statistical package. **Results:** The demographic distribution showed a slight female predominance, with 52.5% of patients being women (N=52) and 47.5% men (N=47). The average age of the participants was 50.33 years, with a range from 29 to 77 years and a standard deviation of 11.27 years. **Conclusions:** The complex interaction between T2DM and NAFLD requires a multifactorial approach to fully understand the progression of liver fibrosis.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Diabetes mellitus type 2, Elastography, Fibrosis.

7. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se refiere a una afección caracterizada por esteatosis hepática, que conlleva el acumulo de grasa en al menos el 5% de los hepatocitos. Se considera que esta entidad se presenta sin ninguna causa secundaria identificable como el consumo de alcohol o la infección por virus de hepatitis. (1) Esta enfermedad tiene una fisiopatología completa y patrones clínicos heterogéneos con un fondo eminentemente metabólico.

Actualmente se considera que esta enfermedad afecta a un 25% de la población mundial. En nuestro país, los estudios de prevalencia son muy pocos, en el año 2000 se corrobora una prevalencia de 10.3% corroborado por biopsia hepática, y en 2006, se estimó una prevalencia de 14.3% confirmado por ultrasonido. (2)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) conforman una interrelación patológica que exige una evaluación rigurosa debido a su asociación con una progresión acelerada hacia estados de fibrosis avanzada. (3)

La presente investigación se realizó con el objetivo de identificar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica y diabetes mellitus tipo 2 que presentaban algún grado de fibrosis detectado por elastografía para poder realizar intervenciones tempranas en los pacientes con factores de riesgo y prevenir la progresión de la enfermedad.

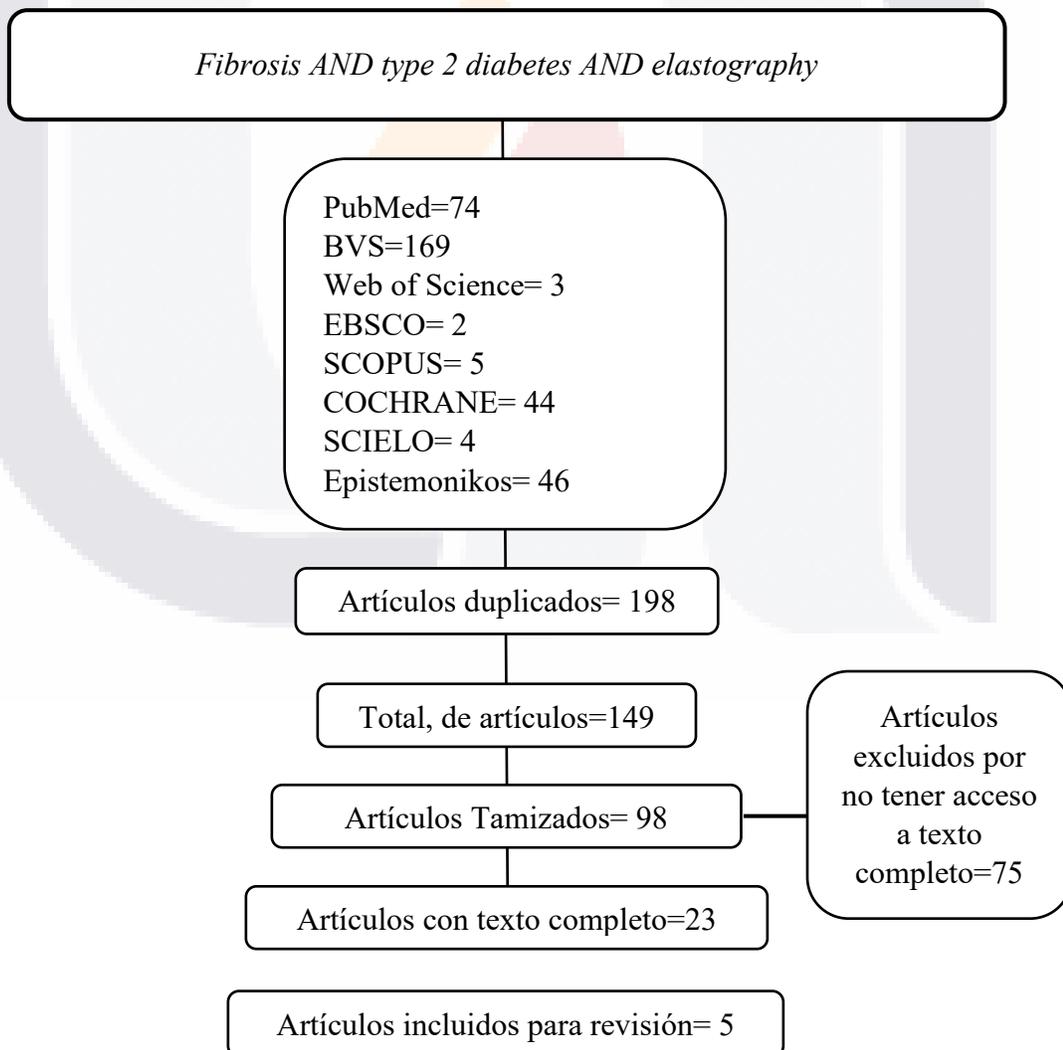
8. MARCO TEÓRICO

8.1 Cuadro de Cochrane

8.1.1 Liver fibrosis, type 2 diabetes, elastography

Se realizó una búsqueda sistematizada de la información con los descriptores: fibrosis and diabetes mellitus type 2 and elastography en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science, EBSCO, SCOPUS, COCHRANE, SCIELO y Epistemonikos limitado a humanos, adultos, en los últimos 5 años, encontrando resultados en total de 11 artículos pertinentes.

Figura 1. Diagrama de Cochrane de búsqueda de artículos Fibrosis AND type 2 diabetes AND elastography



8.2 Antecedentes

Un estudio clave en la identificación de parámetros clínicos y bioquímicos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica fue realizado por Suliman et al. (2020) lleva por título “*Clinical and Biochemical Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Health Care Level in South Western Saudi Arabia*”, en el cual se realizaron exámenes clínicos y bioquímicos detallados. Mediante un examen de ultrasonido abdominal portátil, se identificó EHGNA. El estudio abarcó 237 pacientes con DM2. La EHGNA se detectó entre 174 pacientes. Los cálculos del área bajo la curva (AUC) mostraron que la edad, los factores bioquímicos como la HbA1c%, AST, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL fueron deficientes para discriminar entre aquellos con y sin EHGNA entre la DM2. Por otra lado, la capacidad de ALT para predecir EHGNA entre DM2 fue buena (AUC= 0,701, IC 95%:0,637-0,761). El análisis identificó que el punto de corte óptimo de ALT era de $\leq 22,1$ nmol/L. La sensibilidad correspondiente fue del 60,7% (IC del 95%:53,0-68,0) y la especificidad fue del 65,5% (IC del 95%: 49,5-74,3).

Este estudio concluye que la relación de ALT con el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica es mejor que cualquier otro parámetro bioquímico para seleccionar pacientes con diagnóstico de DM2 y enviar a realizar estudios imagenológicos que midan el grado de fibrosis. (4)

El estudio titulado “*Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus*” realizado por Chen et al en 2021 fue un estudio que inscribió a sujetos de una clínica de atención primaria y un centro de diabetes en Singapur. Se incluyeron sujetos de 21 a 70 años de todos los grupos étnicos con un diagnóstico establecido de DM2. Todos los sujetos se sometieron a una elastografía transitoria para evaluar la esteatosis hepática y la fibrosis. Se recogieron sus datos demográficos, medidas antropométricas y parámetros clínicos. Entre los 449 sujetos con DM2 inscritos, se analizaron 436 con datos completos y resultados válidos de elastografía transitoria. En general, el 78.72% (344/436) de los sujetos con DM2 tenían EHGNA, de los cuales el 13,08% (45/344) tenían aumento de la rigidez del

hígado. Mayor nivel de ALT (OR= 1,08; IC 95%: 1,03-1,14; P=0,004), obesidad (IMC \geq 27,5 kg/m², OR= 2,64; IC 95%: 1,28-5,44; p= 0,008) y síndrome metabólico (OR =4,36; IC 95% 1,40-13,58; p= 0,011) fueron factores independientes asociados con el aumento de la CAP (NAFLD). Mayor nivel de AST (OR=1,06; IC 95%: 1,02-1,11;p = 0,008), valor de CAP (OR=1,02; IC 95%: 1,00-1,03; p=0,003), menor recuento de plaquetas (OR=0,99; 95 IC%: 0,98-1,00;p = 0,009) y la hipertensión concomitante (OR=4,56; IC 95%:1,18-17,62; p=0,028) fueron factores independientes asociados a mayor rigidez hepática.

Este estudio es relevante para la investigación dado que confirma que gran proporción de los pacientes con DM2 presentan algún tipo de grado de fibrosis y expone la relevancia de poner atención en parámetros bioquímicos y clínicos para poder clasificar que pacientes se beneficiarían de realizar algún estudio imagenológico para clasificarlo en algún grado de fibrosis. (5)

En el estudio "High Prevalence of Severe Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetic Outpatients Screened for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", publicado en el Journal of Clinical Medicine publicado por Acero et al en 2023, los investigadores se centraron en evaluar la prevalencia y los factores predictivos de la fibrosis hepática en pacientes ambulatorios con DM2 sin antecedentes conocidos de enfermedad hepática crónica.

Utilizando métodos no invasivos recomendados, incluyendo el índice FIB-4 y la elastografía con CAP, se encontró que una proporción significativa de los pacientes presentaba una alta prevalencia de fibrosis hepática severa y esteatosis severa. De los 205 pacientes incluidos (edad media: 64 años; duración de la diabetes: 11 años; HbA1c: 7.4%; BMI: 29.6 kg/m²), el 15.6% mostró valores de rigidez hepática superiores a 10.1 kPa, indicativos de fibrosis severa, y el 55.1% presentó valores de CAP superiores a 290 dB/m, señalando esteatosis severa.

La investigación identificó que el índice de masa corporal (BMI), los niveles de HbA1c, creatinina y triglicéridos eran predictores independientes de fibrosis hepática. Este estudio subraya la frecuencia de la fibrosis hepática en pacientes con DM2 sin historia conocida de enfermedad hepática, especialmente en aquellos con obesidad,

hipertrigliceridemia, peor control glucémico y niveles elevados de creatinina, reforzando la importancia de emplear métodos no invasivos en la práctica clínica para identificar a los pacientes de alto riesgo y derivarlos a un manejo adecuado.(3)

El estudio titulado “*Prevalence and Clinical Characteristics of Nonalcoholic Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study*”, publicado en Journal of Clinical and Diagnostic Research (2021), por Lakshmi et al se incorporaron características fenotípicas de pacientes con DM2 junto con su perfil de glucosa en sangre, niveles de lípidos y evidencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD). Este estudio fue un estudio transversal realizado en 100 pacientes con DM2 sin antecedentes de ingesta de alcohol, en el momento del cribado. Se realizó el examen físico tomando en cuenta mediciones como el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura-cadera, dentro de los parámetros bioquímicos se registró la glucosa en ayuno, glucosa posprandial, hemoglobina glucosilada (HbA1c), bilirrubina sérica, enzimas hepáticas, perfil lipídico y se realizó un screening mediante ultrasonido abdominal para diagnosticar NAFLD.

Los resultados obtenidos arrojaron una prevalencia de NAFLD en pacientes con DM2 del 52%, la edad media fue $42, 27 \pm 1, 82$ años, siendo el 40% varones en el grupo de estudio. Hubo una correlación estadística significativa entre a mayor IMC ($p < 0,001$) mayor relación cintura-cadera ($p = 0, 046$), prevalencia de obesidad central ($p < 0,001$) con la presencia de NAFLD. El control glucémico fue peor en pacientes con EHGNA con mayores niveles de glucosa en ayuno ($p = 0, 0027$), glucosa posprandial ($p = 0,0027$) y HbA1c ($p < 0,001$) que el grupo sin EHGNA. El colesterol sérico, triglicéridos, transaminasa glutámica-piruvica sérica (TGO), la transaminasa glutámico oxalacetica serica (TGO) fue significativamente mayor en el grupo de EHGNA.

Por lo que podemos concluir con dicho estudio que el mayor descontrol metabólico conlleva mayor factor de riesgo para presentar algún tipo de fibrosis y que a pesar de que otros estudios mencionen que en la EHGNA no hay alteración de las enzimas hepáticas este estudio demuestra mayor alteración en los pacientes con EHGNA por lo que puede ser un foco de atención para realizar alguna intervención en estos pacientes. (6)

En el estudio titulado “Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography – a prospective, cross sectional study” realizado por Mikolasevic et al en 2020 y publicado en European Journal of Internal Medicine se realizó un estudio prospectivo y transversal de 679 pacientes adultos del Centro Hospitalario Clínico Rijeka, Croacia, la edad media fue de $65,2 \pm 11,6$. La EHGNA se definió mediante elastografía transitoria y la prevalencia de acuerdo con dicho estudio fue del 83,6%, los factores independientes asociados con aumento de CAP fueron mayor índice de masa corporal, mayor duración de la DM2, mayor nivel de triglicéridos, niveles bajos de vitamina D, niveles mayores de proteína C reactiva y mayor HOMA-IR. La prevalencia de fibrosis hepática moderada fue de 26,9% y fibrosis hepática avanzada 12,6%. Los factores independientes asociados con fibrosis moderada basados en la elastografía fue un índice de masa corporal más alto y niveles más altos de alanina aminotransferasa (ALT), mientras que los factores independientes asociados con la fibrosis avanzada fueron el sexo femenino, un índice de masa corporal elevado, niveles elevados de ALT, GGT y Proteína C Reactiva.

Por lo que se puede concluir que los pacientes con DM2 que presentan mayor tiempo de evolución y mayor descontrol metabólico presentan más factores de riesgo para desarrollar EHGNA y son candidatos a realizar pruebas no invasivas de detección oportuna.(7)

8.3 Bases teóricas que fundamentan las variables del estudio

8.3.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) se define como una disfunción metabólica que se caracteriza por la persistencia de niveles elevados de glucosa en sangre, conocida como hiperglucemia crónica. Esta condición se asocia, en diversos grados, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.(8)

La diabetes mellitus (DM) representa un desafío en constante crecimiento para la salud a nivel mundial. Según las estadísticas proporcionadas por la Federación Internacional

de Diabetes (FID), se estima que globalmente existen entre 340 y 536 millones de personas afectadas por esta condición. Proyectando hacia el año 2040, se anticipa un aumento significativo en estas cifras, alcanzando un rango de 521 a 821 millones de individuos respectivamente. Este pronóstico sugiere un incremento sustancial en la prevalencia de la diabetes, pasando del 2.8% registrado en el año 2000 a un estimado del 10.4% para el año 2040. (9)

La diabetes mellitus (DM) puede ser categorizada en distintos tipos:

1. **Diabetes Tipo 1:** Esta variante resulta de la destrucción autoinmune de las células beta, lo cual tiende a ocasionar una deficiencia absoluta de insulina, incluyendo la diabetes autoinmune latente de la edad adulta.
 2. **Diabetes Tipo 2:** Originada por una pérdida gradual no autoinmune de la secreción adecuada de insulina por parte de las células beta. Frecuentemente, esto ocurre en un contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
 3. **Tipos Específicos de Diabetes debidos a otras causas:** Incluyen síndromes monogénicos de diabetes, como la diabetes gestacional y la diabetes del adulto joven, así como enfermedades del páncreas exocrino, como la fibrosis quística y la pancreatitis. Además, la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas, como el uso de glucocorticoides, el tratamiento del VIH/SIDA, o después de un trasplante de órganos, constituyen otro grupo de clasificación.
 4. **Diabetes Mellitus Gestacional:** Diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no era manifiestamente diabetes antes del periodo gestacional.
- (10)

8.3.2 Epidemiología

El informe trimestral del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2) al 02 de octubre de 2023 revela un total de 32,168 ingresos de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM 2) en el sistema. Los estados de Tabasco, Jalisco y Puebla destacan al reportar la mayor incidencia, acumulando el mayor número de casos. Entre estos, el 48.8% (n=15,713) corresponde al sexo masculino, mientras

que el 51.15% (n=16,454) se atribuye al femenino. Los grupos de edad más afectados fueron el de 60 a 64 años para el sexo femenino y 55 a 59 años para el sexo masculino.

Aguascalientes, en el contexto nacional, ocupa el lugar #17 en cuanto a casos de Diabetes Mellitus Tipo 2 se refiere, notificando un total de 604 pacientes para el tercer trimestre del año. Estos datos subrayan la magnitud del impacto de la DM2 en el país y la importancia de la vigilancia epidemiológica para comprender y abordar eficazmente esta condición de salud. (3)

8.3.3 Factores de riesgo

Como factores de riesgo asociados con la presencia de Diabetes mellitus tipo 2 se ha reportado en la literatura una dieta inadecuada (77,8%), la obesidad (57,4 %) y las dislipidemias (53,8%). (11)

8.3.4 Fisiopatología

La fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se entrelaza con procesos metabólicos fundamentales, destacando la importancia del metabolismo de los carbohidratos en el desencadenamiento de esta enfermedad crónica. Durante la glucólisis (11), se genera energía mediante la conversión de glucosa en piruvato, mientras que la glucogenólisis y la glucogénesis regulan la síntesis y degradación del glucógeno en función de las necesidades energéticas del organismo.

La insulina, hormona clave en el control glucémico, regula el almacenamiento y la homeostasis de la glucosa a nivel corporal. La liberación de insulina está intrínsecamente ligada al metabolismo intracelular de la glucosa en las células β pancreáticas, desencadenando la cascada de eventos que culmina en la exocitosis de gránulos de insulina.

Sin embargo, la resistencia a la insulina (RI) emerge como un componente crítico en la fisiopatología de la DM2 (12). La incapacidad de las células diana para responder adecuadamente a la insulina reduce la incorporación de glucosa en tejidos como el muscular

y adiposo. Alteraciones en la vía de señalización de la insulina, ya sea por mutaciones o modificaciones postraduccionales, contribuyen a esta resistencia (13).

La señalización hepática de insulina desempeña un papel crucial en la regulación de la gluconeogénesis hepática, con efectos indirectos sobre el hígado graso no alcohólico (EHGNA). La inhibición de la lipólisis del tejido adiposo por parte de la insulina impacta la capacidad gluconeogénica (14) del hígado. Asimismo, las causas de la resistencia a la insulina incluyen disminución en el número y actividad de receptores, aumento de fosforilación en residuos Ser/Thr, entre otros (15).

El círculo vicioso se intensifica en pacientes obesos, donde el tejido adiposo secreta adipocinas, como TNF-alfa e IL-6, vinculadas a la resistencia a la insulina. El exceso de ácidos grasos libres (AGL) provenientes del tejido adiposo genera lipotoxicidad, depositándose en músculo e hígado. Este depósito desencadena una cascada de eventos que activan isoformas de proteína cinasa C, interfiriendo con la señalización insulínica y obstaculizando la translocación del GLUT4 (15).

8.3.5 Manifestaciones Clínicas DM 2

El cuadro clínico de la diabetes tipo 2 puede variar entre individuos y algunos pacientes pueden ser asintomáticos durante un tiempo antes del diagnóstico. El control adecuado de la glucosa en sangre, la dieta, el ejercicio regular y el seguimiento médico son cruciales para manejar esta condición y prevenir complicaciones a largo plazo.

El cuadro clínico reportado es:

1. **Poliuria.**
2. **Polidipsia.**
3. **Polifagia.**
4. **Pérdida de peso no intencional.**

La ADA 2023 reporta estos criterios como diagnósticos para DM2:

1. **Hemoglobina A1c (HbA1c):** Se considera diabetes si el resultado es igual o superior al 6.5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método estandarizado.
2. **Prueba de glucosa en ayunas:** Se considera diabetes si el nivel de glucosa en ayunas es igual o superior a 126 mg/dL. La prueba debe realizarse después de al menos 8 horas de ayuno.
3. **Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO):** Se considera diabetes si el nivel de glucosa a las 2 horas es igual o superior a 200 mg/dL durante una PTGO. La prueba se realiza con una carga oral de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
4. En un paciente con **síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica**, una prueba aleatoria de glucosa plasmática de ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). (16)

8.3.6 Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA)

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se caracteriza por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos, asociada con factores de riesgo metabólico, especialmente la obesidad y la DM2. Es importante destacar que esta condición se diagnostica en ausencia de un consumo crónico de alcohol, definido como ≥ 30 gramos en hombres y ≥ 20 gramos en mujeres, así como en ausencia de otras enfermedades hepáticas concurrente (17).

8.3.7 Epidemiología

A nivel mundial, se estima que alrededor del 25% de la población presenta EHGNA, con aproximadamente 80 millones de individuos afectados solo en los Estados Unidos. Datos similares se observan en Asia, donde la tasa de prevalencia estimada es del 27.4% (IC del 95%: 23.3-31.9%). En ambos casos, la prevalencia de la EHGNA y la progresión de la enfermedad hepática aumentan con la edad. Aunque, en términos generales, la prevalencia de la EHGNA parece ser más alta en hombres, se ha observado que la esteatosis hepática en etapas más avanzadas está más asociada con mujeres (18).

8.3.8 Factores relacionados en el desarrollo de EHGNA

Se han examinado diversos factores que interactúan en individuos genéticamente predispuestos a padecer enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), incluyendo la resistencia a la insulina, factores dietéticos, microbiota, así como factores genéticos y epigenéticos (19).

En los estudios genómicos realizados para identificar el gen responsable del desarrollo de la enfermedad en sus diversas etapas, se ha vinculado el gen PNPLA3 como un factor de riesgo para el espectro completo de la EHGNA (20).

La teoría del microbioma intestinal ha sido asociada con el desarrollo de varias enfermedades, especialmente aquellas de implicación metabólica. Los mecanismos propuestos para contribuir a la EHGNA incluyen la alteración de la permeabilidad epitelial intestinal, lo que resulta en la translocación de antígenos bacterianos a la circulación portal. Estos antígenos se unen al receptor tipo Toll 4 (TLR-4) y otros correceptores en el hígado, desencadenando una cascada inflamatoria hepática (21).

Sin embargo, los factores de riesgo más relevantes en general son los hábitos dietéticos, la actividad física y los factores socioeconómicos.

8.3.9 Etapas del daño hepático

Desde una perspectiva histológica, EHGNA abarca la esteatosis, ya sea con o sin inflamación (denominada hígado graso no alcohólico), así como un subtipo con características necroinflamatorias conocido como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que se distingue por el daño a nivel hepatocelular, evidenciado por la balonización de hepatocitos.

El desarrollo de la EHGNA se inicia con la esteatosis hepática aislada, caracterizada por la acumulación de grasa sin inflamación significativa ni lesión hepatocelular. En aproximadamente un 10-25% de los casos, la enfermedad progresa hacia la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que se caracteriza por inflamación lobulillar y la balonización de hepatocitos. En un 20% de los pacientes con NASH, la condición avanza, resultando en

fibrosis hepática. La acumulación de fibrosis puede evolucionar hacia cirrosis hepática, con complicaciones adicionales como el carcinoma hepatocelular (22).

8.4 Fisiopatología EHGNA

La fisiopatología de EHGNA y su progresión se desencadenan por diversos factores en un modelo de "múltiples impactos paralelos", donde interactúan numerosos factores genéticos y ambientales de manera individual.

Estos factores abarcan, pero no se limitan a, polimorfismos genéticos específicos, modificaciones epigenéticas, hábitos alimenticios (como el exceso de grasa y fructosa) y falta de actividad física, obesidad, resistencia a la insulina, desregulación de adipoquinas, lipotoxicidad, estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo, disbiosis del microbiota intestinal y disruptores endocrinos (20).

Uno de los genes asociados con el aumento de la esteatosis hepática es la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3), que desempeña funciones enzimáticas catabólicas y anabólicas. Otro gen conocido en relación con la EHGNA es la enzima diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), que cataliza el paso final en la síntesis de triglicéridos. Además, las variantes en la apolipoproteína C3 aumentan el riesgo de EHGNA a través de la pérdida de la actividad normal de la lipoproteína lipasa en VLDL (23).

El aumento del consumo de fructosa en los hábitos alimenticios contribuye al desarrollo de cualquier etapa de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, dislipidemia y resistencia a la insulina. Esta mayor ingesta de fructosa favorece el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina hepática, junto con la acumulación de grasa intrahepática, promoviendo así el desarrollo de esteatosis y eventos cardiometabólicos (24).

Además, la ingesta de fructosa altera la microbiota intestinal, relacionada con la fisiopatología de la enfermedad, y promueve la disfunción metabólica a través de la reducción de la capacidad para degradar carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta y el aumento de la permeabilidad intestinal (25).

La resistencia a la insulina se presenta como el evento patogénico clave asociado con el desarrollo de la esteatosis hepática (17). En el estado de resistencia a la insulina, el tejido adiposo visceral se vuelve resistente al efecto antilipolítico de la insulina, llevando a la descomposición de triglicéridos y, finalmente, a la formación de ácidos grasos libres y glicerol. La falta de inhibición de la lipólisis del tejido adiposo visceral se asocia con una liberación masiva de ácidos grasos, que pueden ser absorbidos por el hígado, donde se acumulan como triglicéridos (17). En pacientes con EHGNA, diversas fuentes contribuyen a la acumulación de triglicéridos intrahepáticos, incluyendo la captación hepática de ácidos grasos no esterificados del plasma (NEFAs; 59%) y grasa dietética (15%), así como la lipogénesis de novo (DNL; 26%) (26).

Cuando la obesidad no se maneja adecuadamente en la etapa de esteatosis simple, se inicia un proceso inflamatorio intrahepático para contener el daño. Durante este proceso, las células innatas intrahepáticas, como las células de Kupffer, células dendríticas y células estrelladas hepáticas se activan, y el hígado se infiltra progresivamente con células inmunes como neutrófilos, monocitos, células T y macrófagos. Todas estas células intensifican el proceso inflamatorio y contribuyen al proceso fibrótico. El resultado de esto es la progresión a cirrosis y neoplasia.

La obesidad también afecta al hígado a través de las adipocinas, hormonas derivadas del tejido adiposo como la leptina y la adiponectina, que pueden contribuir a la esteatosis simple. En individuos sanos, las adipocinas están equilibradas, pero en personas con obesidad, durante el agrandamiento del tejido adiposo, las adipocinas secretadas cambian hacia un estado inflamatorio más esteatogénico y un perfil fibrogénico (27).

8.4.1 Diagnóstico EHGNA

El diagnóstico de EHGNA y la cuantificación de la fibrosis se fundamentan en una evaluación histológica del hígado y la realización de una biopsia hepática. Sin embargo, la biopsia hepática presenta limitaciones asociadas a la variabilidad del muestreo, la invasividad, el costo y posibles complicaciones, como dolor, sangrado y, en raras ocasiones, la muerte.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Dada la prevalencia generalizada de la EHGNA, la biopsia hepática no resulta práctica para estratificar el riesgo en todos los pacientes afectados. Esto destaca la necesidad urgente de biomarcadores no invasivos, rentables y de punto de atención para identificar a los pacientes de alto riesgo (28).

El NAFLD score es una puntuación específica para la fibrosis en la enfermedad del hígado graso. Se deriva de una fórmula que utiliza parámetros clínicos comúnmente disponibles, como la edad del paciente, índice de masa corporal, diagnóstico de glucosa en ayunas alterada o diabetes, relación AST:ALT, nivel de albumina y nivel de plaquetas. Esta puntuación puede ser útil para excluir fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 64% para los estadios F0 a F2 si la puntuación es inferior a -1,455, y 60% de sensibilidad y 97% de especificidad para los estadios F3 y F4 de fibrosis si la puntuación es más de 0.675 (29).

La puntuación FIB4, inicialmente diseñada para pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C, combina la edad, los niveles de AST y ALT, y el recuento de plaquetas. Puntuaciones inferiores a 1,45 indican bajo riesgo de fibrosis hepática, entre 1,45 y 3,45 indican riesgo medio, y puntuaciones superiores a 3,45 indican alto riesgo (30).

Otra prueba sérica es la puntuación de la relación AST a plaquetas (APRI), desarrollada en sujetos con hepatitis C para predecir fibrosis y cirrosis. APRI tiene dos valores de corte para $F \geq 3$ y cirrosis, identificando fibrosis significativa en el 51% de los casos y, de manera más precisa, cirrosis en el 81% de los casos (31).

Entre los métodos de diagnóstico por imagen, la ultrasonografía convencional en modo B se utiliza ampliamente debido a su facilidad de uso y bajo costo. Sin embargo, tiene limitaciones en la detección de esteatosis leve (<30% de grasa hepática) y es operador dependiente, subjetiva y carece de alta reproductibilidad interobservador e intraobservador (32).

La elastografía, basada en ultrasonido, proporciona medidas objetivas de la rigidez hepática in vivo para evaluar la inflamación y la fibrosis. Mide la velocidad de una onda

transversal de 50 MHz emitida por una sonda en el espacio intercostal en el hígado, siendo la velocidad positivamente relacionada con la rigidez hepática. La elastografía se utiliza para determinar las propiedades mecánicas del tejido, como la dureza, mediante la aplicación de fuerzas que deforman el tejido y producen cambios medibles (33).

La resonancia magnética o la ecografía, combinadas con dispositivos generadores de ondas mecánicas, permiten calcular resultados cuantitativos basados en la velocidad de la onda de corte, directamente relacionada con la rigidez del tejido (34).

Los pacientes pueden clasificarse en tres categorías de riesgo para fibrosis clínicamente significativa: bajo, intermedio y alto. La elastografía se considera diagnóstica en el grupo de alto riesgo, eliminando la necesidad de biopsia de confirmación, y puede usarse para el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento (35).

8.4.2 Relación entre DM 2 y EHGNA

La relación entre la DM 2 y la EHGNA, emerge como un foco de atención crítica en el panorama de la salud pública, reflejando una intersección preocupante entre dos de las afecciones metabólicas más prevalentes a nivel mundial. El esclarecimiento de las características clínicas y bioquímicas en pacientes que coexisten con estas enfermedades ofrece una ventana única hacia la comprensión de la dinámica fisiopatológica subyacente, que acentúa la interconexión entre el metabolismo de la glucosa y la función hepática. Este enfoque integral no solo pretende desentrañar los mecanismos que facilitan la progresión de la fibrosis hepática en este contexto sino también establecer un marco para intervenciones terapéuticas más efectivas (36,37).

El concepto del síndrome metabólico juega un papel importante en este entramado, actuando como un indicador temprano de riesgo tanto para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como para la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). La especificación de criterios diagnósticos, tales como una circunferencia de cintura elevada (>94 cm en hombres y >80 cm en mujeres) y la presencia de dos o más factores adicionales, resalta la naturaleza multifactorial del síndrome metabólico. Estos factores incluyen disglucemia (glucosa en

ayuno >100 mg/dL o diabetes previamente diagnosticada), dislipidemia específica (niveles de colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres o triglicéridos >150 mg/dL), e hipertensión (presión arterial >130/85 mmHg o tratamiento para la hipertensión). Estos componentes no solo evidencian una predisposición hacia el almacenamiento excesivo de grasa hepática y la inflamación subsiguiente, sino que también señalan la interacción sinérgica entre estos factores en la exacerbación del daño hepático y el descontrol glucémico. (38)

La exploración detallada de los parámetros bioquímicos proporciona parámetros valiosos sobre el estado metabólico del individuo, permitiendo una evaluación más precisa de las alteraciones que fomentan la esterosis hepática, la inflamación y, en última instancia, la fibrosis. La resistencia a la insulina emerge como un conductor crítico, estableciendo un vínculo patogénico entre la DM2 y la EHGNA. Este mecanismo no solo promueve la acumulación de triglicéridos en el hígado, sino que también cataliza la perturbación en el perfil lipídico, facilitando un terreno fértil para la progresión de la enfermedad hepática (39,40).

La interacción dialéctica entre la DM 2 y la EHGNA, mediada por el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, resalta la necesidad de un enfoque holístico en la evaluación y manejo de pacientes afectados por estas condiciones. La comprensión de estas dinámicas no solo es esencial para el desarrollo de estrategias de diagnóstico más precisas, sino que también fundamenta la creación de intervenciones terapéuticas que aborden tanto el control glucémico como la salud hepática. La detección precoz de las alteraciones clínicas y bioquímicas, en este sentido, se convierte en una piedra angular en la prevención de la progresión hacia formas más avanzadas de enfermedad hepática, subrayando la importancia de una vigilancia meticulosa y una gestión proactiva de estos pacientes (41).

La premisa de que una comprensión profunda de las interacciones entre la DM 2 y la EHGNA, a través del prisma del síndrome metabólico y los desórdenes bioquímicos asociados, puede iluminar nuevos caminos para el tratamiento y la prevención de la fibrosis hepática. Al adentrarnos en este complejo entrelazado de relaciones metabólicas, nuestro objetivo es no solo contribuir al cuerpo de conocimiento existente sino también abrir avenidas

para intervenciones clínicas más informadas y personalizadas, que puedan alterar de manera significativa el curso de estas condiciones crónicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados (42).

9. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con los registros de la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2022, la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada en la población adulta en nuestro país es del 12.6%, situándose como la segunda causa de muerte en México. La gran mayoría de los pacientes con DM2 también presenta Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, una patología que se ha asociado a un aumento significativo en las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de mortalidad en el país, desempeñando ambas patologías un incremento de las enfermedades cardiovasculares (43).

La magnitud de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica se refleja en la cantidad de personas afectadas a nivel mundial, con una prevalencia del 25%. Aunque en México no se disponga de cifras precisas, un estudio retrospectivo realizado en la Ciudad de México en 2019 reportó una prevalencia del 30.9% en usuarios de un seguro médico (44).

La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica ha emergido como la causa principal de hepatocarcinoma en países occidentales como EE. UU., Francia y Reino Unido. A nivel extrahepático, conlleva un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, osteoporosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastornos endocrinos, depresión y deterioro cognitivo (43).

Este estudio reviste una importancia trascendental para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ya que permitirá identificar las características clínicas y bioquímicas que se asocian con un mayor grado de fibrosis en la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica en la población mexicana, específicamente en Aguascalientes. Con estos resultados, se podrán desarrollar estrategias de prevención en los diferentes niveles de atención médica para evitar complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas, las cuales generan costos significativos en la atención médica.

El problema es susceptible de modificación al identificar los factores principales e intervenir en ellos, ya que algunos de estos son modificables, como aquellos relacionados con los hábitos alimenticios, el estilo de vida y el ejercicio, así como las alteraciones en el perfil lipídico y glucémico. Esto permitirá a todos los médicos que estén en contacto con estos pacientes realizar intervenciones efectivas.

La factibilidad de llevar a cabo este estudio radica en la identificación previa del problema en una población de estudio que presenta una de las enfermedades más prevalentes en México, la DM2.

La viabilidad de este proyecto se fundamenta en la disponibilidad de herramientas diagnósticas como la elastografía por ultrasonido en nuestro hospital, una técnica novedosa, poco invasiva con un alto rendimiento diagnóstico en fibrosis hepática así mismo se cuenta con expediente físico/electrónico. Además, contamos con la capacidad de realizar pruebas analíticas que respalden la comparación de las alteraciones presentadas junto con el estudio de imagen.

10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según estimaciones del estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2019, la diabetes fue la octava causa de muerte y discapacidad combinada en el mundo, con casi 460 millones de personas de todos los países y grupos de edad que viven con la enfermedad.

La Diabetes representa una importante carga sobre los sistemas de atención de salud, con estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes indicando que 537 millones de personas en todo el mundo tenían diabetes en 2021. (45)

El informe trimestral del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2) al 02 de octubre de 2023 revela un total de 32,168 ingresos de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM 2) en el sistema. Los estados de Tabasco, Jalisco y Puebla destacan al reportar la mayor incidencia, acumulando el mayor número de casos. Entre estos, el 48.8% (n=15,713) corresponde al sexo masculino,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

mientras que el 51.15% (n=16,454) se atribuye al femenino. Los grupos de edad más afectados fueron el de 60 a 64 años para el sexo femenino y 55 a 59 años para el sexo masculino. Estos datos subrayan la magnitud del impacto de la DM2 en el país y la importancia de la vigilancia epidemiológica para comprender y abordar eficazmente esta condición de salud

Aguascalientes, en el contexto nacional, ocupa el lugar #17 en cuanto a casos de Diabetes Mellitus Tipo 2 se refiere, notificando un total de 604 pacientes para el tercer trimestre del año. (3)

Hablando sobre la prevalencia de la EHGNA, a nivel mundial, se estima que alrededor del 25% de la población presenta EHGNA, con aproximadamente 80 millones de individuos afectados solo en los Estados Unidos. Datos similares se observan en Asia, donde la tasa de prevalencia estimada es del 27.4% (IC del 95%: 23.3-31.9%). En ambos casos, la prevalencia de la EHGNA y la progresión de la enfermedad hepática aumentan con la edad. Aunque, en términos generales, la prevalencia de la EHGNA parece ser más alta en hombres, se ha observado que la esteatosis hepática en etapas más avanzadas está más asociada con mujeres. (18)

En México, la determinación precisa de la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) no está documentada, pero se puede realizar una estimación a partir de la prevalencia de la obesidad y la DM 2.

Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2012, aproximadamente el 30% de la población mexicana presenta obesidad, con un 37.5% en mujeres y un 24.8% en hombres. Se estima que la EHGNA afecta alrededor del 25% de la población obesa. La prevalencia de la diabetes en la población adulta se sitúa en el 9.2%, y se ha calculado que más del 50% de estos pacientes también puede tener EHGNA.

Otro estudio realizado en México ha sugerido una prevalencia de aproximadamente el 17.05% en población asintomática. Aunque estas estimaciones proporcionan un panorama general, subrayan la importancia de investigaciones adicionales para obtener una

comprensión más completa y precisa de la prevalencia de la EHGNA en la población mexicana.(21)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) conforman una interrelación patológica que exige una evaluación rigurosa debido a su asociación con una progresión acelerada hacia estados de fibrosis avanzada (Ciardullo et al., 2021). Aunque la biopsia hepática sigue siendo el “gold standard” en el diagnóstico y la estadificación de la EHGNA, es un procedimiento invasivo que puede resultar en eventos adversos y complicaciones potencialmente graves. Al evaluar la necesidad de una biopsia, debemos observar parámetros relacionados con un mayor riesgo de esteatohepatitis y desarrollo de fibrosis que consisten en componentes del síndrome metabólico. Diversos estudios han tratado de esclarecer cuales son las características clínicas y los parámetros bioquímicos más relacionados con el desarrollo de la EHGNA sin embargo es importante mencionar que cada población es distinta y que si bien en algunas se ha observado mayor implicación en la alteración de las pruebas de función hepática en otras tantas también se ha encontrado que el mayor descontrol metabólico o mayor tiempo de desarrollo de la DM2 se encuentra más estrechamente relacionado al desarrollo de EHGNA, en nuestro país este tema se ha dejado de lado y se ha estudiado solo la EHGNA de forma aislada sin prestar atención a las demás alteraciones bioquímicas o antropométricas de los pacientes. (21)

10.1 Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan diferentes grados de fibrosis detectado por elastografía?

11. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

11.1 Objetivo General

Describir las características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan diferentes grados de fibrosis detectado por elastografía.

11.2 Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica.
2. Analizar los perfiles bioquímicos de los pacientes, relacionados con la diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática grasa no alcohólica.
3. Clasificar los pacientes en diferentes grados de fibrosis hepática utilizando elastografía y correlacionar estos hallazgos con las características clínicas y bioquímicas.

12. HIPÓTESIS

No aplica al estudio.

13. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo donde se buscaron las características clínicas y bioquímicas de pacientes con DM2 y Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica que mostraban distintos grados de fibrosis por elastografía hepática.

13.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

13.2 Universo del estudio, tipo de muestreo, tamaño de la muestra, unidad de análisis y observación

13.2.1 Universo

Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica determinada mediante estudio de imagen atendidos en el Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes.

13.2.2 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia, tipo casos consecutivos.

13.2.3 Tamaño de la muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra para garantizar el poder estadístico del estudio, para lo cual se realizó un cálculo de tamaño de muestra con la fórmula de proporciones para poblaciones finitas. Considerando el número total de derechohabientes que se atienden en las distintas UMF que pertenecen a la población del HGZ3, Jesús María, Aguascalientes que tienen el diagnóstico de DM2 y son adultos mayores al de 18 años tenemos un total de 3712. Para ello se consideró un IC de 95%, de acuerdo con Aguilar-Barojas (54). La fórmula se presenta a continuación:

$$\frac{N \cdot Z_a^2 \cdot p \cdot q}{(d^2 \cdot (N-1)) + (Z_a^2 \cdot p \cdot q)} n = \frac{3712 \cdot 0.05 \cdot 0.95}{(0.05^2 \cdot (3712-1)) + (1.96^2 \cdot 0.05 \cdot 0.95)} n = \frac{176.32}{9.27+0.18} n = 349$$

Donde,

- N= Total de la población
- $Z_a = 1.96$ al cuadrado
- p= proporción esperada
- q= 1-p
- d= precisión

n= 349 pacientes aproximadamente

13.3 Criterios de inclusión y exclusión

13.3.1 Criterios de Inclusión

- Edad: Pacientes que en expediente clínico sean mayores de 18 años

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Diagnóstico de DM2: Pacientes que en expediente clínico cuenten con diagnóstico bioquímico de DM2 de acuerdo a los criterios establecidos por la ADA
 - Diagnóstico de EHGNA: Pacientes que en expediente clínico cuenten con diagnóstico de EHGNA confirmada mediante ultrasonido hepático o elastografía
 - Expedientes clínicos completos que incluyan datos bioquímicos relevantes para la investigación: recuento plaquetario, pruebas de función hepática, perfil lipídico, glucosa en ayuno, HbA1c
 - Expedientes clínicos completos que incluyan datos antropométricos pertinentes para la investigación: sexo, edad, peso, talla, IMC, cifras de presión arterial

13.3.2 Criterios de No Inclusión

- Datos incompletos: Pacientes con registros médicos o datos necesarios para el análisis estén incompletos o no estén disponibles

13.3.3 Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que además tengan serologías positivas para virus de hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 con un consumo de alcohol ≥ 30 gramos en hombres y ≥ 20 gramos en mujeres.
- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

13.3.4 Criterios de Eliminación

- Expedientes incompletos
- Errores en la recolección de datos o registros de datos que afecten la calidad o validez de la información

13.4 Definiciones operacionales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicadores
Sexo	Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa. Nominal Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Tiempo en años desde el nacimiento de un paciente dado, hasta el momento en el que se encuentre	Cuantitativa Ordinal Politómica.	1. 18-20 años 2. 20-29 años 3. 30-39 años 4. 40-49 años 5. 50-59 años 6. 60-69 años
Recuento plaquetario	Recuento hematológico que mide el número promedio de plaquetas en sangre	Trombocitos	Cuantitativa discreta	Número de plaquetas/microgram o
Glucosa	Tipo de azúcar que se encuentra en la sangre	Glucemia	Cuantitativa discreta	Miligramos/decilitro
Perfil lipídico	Estudio sanguíneo que mide las concentraciones de los	Panel de lipidos	Cuantitativa discreta	Miligramos/decilitro

	<p>distintos tipos de grasas en la sangre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total: suma de los distintos tipos de colesterol • Lipoproteína de alta densidad, o colesterol HDL, también denominadas alfa-lipoproteínas que contienen una gran cantidad de componente proteico y que juegan un papel fundamental en el transporte reverso del colesterol • Lipoproteína de baja densidad o LDL, también denominadas 			
--	--	--	--	--

	<p>betalipoproteína s, poseen un alto contenido de colesterol y son la fracción más aterogénica de las lipoproteínas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos: Clase de lípidos que participan en el metabolismo energético 			
Pruebas de función hepática	<p>Análisis de sangre para medir las concentraciones en la sangre de ciertas sustancias liberadas por el hígado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspartato aminotransferas a (AST): enzima localizada principalmente en las células del hígado y del corazón, aunque también 	Panel de función hepática	Cuantitativa discreta	Miligramos/decilitro Unidades/Litro

	<p>en el riñón, los músculos y pequeñas cantidades en el resto del organismo, se considera un buen indicador de lesión hepática originada por diversas causas como infecciones o medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanino aminotransferasa (ALT): enzima que se encuentra sobre todo en el citoplasma de las células, y tiende a elevarse en las hepatitis viricas • Gamma Glutamil Transferasa (GGT): enzima 			
--	--	--	--	--

	<p>que se encuentra en los hepatocitos y otros tejidos como los riñones, la vía biliar, el páncreas, la vesícula biliar, el bazo, el corazón, el cerebro y las vesículas seminales. Sus funciones principales son la transferencia de aminoácidos a través de la membrana celular, el metabolismo de leucotrienos y la realización de ciertas reacciones metabólicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina (FA): Enzima que se 			
--	--	--	--	--

	<p>encuentra presente en varios tejidos del organismo, como hígado, hueso, riñón, intestino y placenta de las mujeres embarazadas.</p>			
<p>Elastografía hepática por ultrasonido</p>	<p>Técnica de exploración inercueta, sencilla y rápida, que permite mejorar el diagnóstico y seguimiento evolutivo de la fibrosis hepática sin necesidad de realizar una biopsia.</p>	<p>Técnica diagnóstica no invasiva que emplea los ultrasonidos para proporcionar una estimación de la consistencia del tejido y aporta información sobre la estructura interna de este a través de la</p>	<p>Cuantitativa Ordinal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. F1: Fibrosis leve o ausencia de fibrosis 5.48kPa-8.29 kPa 2. F2: Fibrosis significativa 8.29 kPa-9.40 kPa 3. F3 Fibrosis severa 9.40 kPa -11.9 kPa 4. F4 cirrosis >11.9 kPa

		medición de la deformidad que aparece ante la aplicación de una fuerza externa		
--	--	--	--	--

13.5 Procedimiento para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

1. **Selección de la muestra:** Se realizará una revisión exhaustiva de los expedientes clínicos electrónicos de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes en el período de enero a diciembre de 2023. Se identificarán a todos los pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM2 y Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica que cumplan con los criterios de inclusión previamente establecidos.
2. **Recolección de datos:** Se accederá a los expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados y se extraerá la información necesaria. Esta información será obtenida por un investigador debidamente autorizado por autoridades del hospital, con el fin de garantizar la confidencialidad y privacidad de los datos del paciente. La recolección de datos se llevará a cabo de manera retrospectiva en el periodo de tiempo establecido. Los datos a recolectar pueden incluir variables como edad, sexo, datos antropométricos, signos vitales, resultados de laboratorio, incluyendo recuento plaquetario, glucosa en ayuno, HbA1c, pruebas de función hepática, perfil lipídico

(todos los biomarcadores medidos como parte de la atención clínica de rutina de nuestro hospital), diagnóstico, y evolución clínica durante su seguimiento clínico.

3. **Clasificación y registro de datos:** Una vez recopilados los datos, se clasificarán y se registrarán en una base de datos electrónica. Se utilizará el programa adecuado para el registro de datos, tal como es Microsoft Excel, para asegurar la organización y fácil acceso. Cada paciente tendrá un registro individual que incluirá todas las variables relevantes para el estudio.
4. **Análisis estadístico:** Con los datos debidamente registrados se procederá al análisis estadístico utilizando el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences)
5. **Conclusiones:** Una vez obtenidos los resultados del análisis estadístico, se elaborarán las conclusiones del estudio. Se establecerán cuales son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM2 y EHGNA. Se discutirán los hallazgos en el contexto de la literatura científica previa y se identificarán cuales fueron las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM2 y EHGNA para potenciales aplicaciones para la práctica clínica
6. **Publicación de la tesis:** Finalmente, se redactará y presentará la tesis con todos los resultados, conclusiones y análisis realizados
7. **Logística:**

-Se solicitará permiso y aprobación del Comité de Ética en investigación del Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes, para llevar a cabo el estudio y acceder a los expedientes electrónicos de los pacientes de manera retrospectiva.

El investigador responsable coordinará con el personal del departamento de Medicina Interna del Hospital, para acceder a los expedientes electrónicos y recopilar los datos necesarios.

-Se garantizará la confidencialidad y privacidad de los datos de los pacientes, y se utilizarán solo con fines de investigación científica.

-La recopilación de datos se realizará en un período de tiempo establecido

-La tesis debe seguir el formato y los lineamientos establecidos por la institución académica, y se presentará ante el comité evaluador para su revisión y aprobación

Instrumento de Recolección de Datos:

El instrumento utilizado para la recolección de datos en este estudio es una herramienta estandarizada y diseñada específicamente para capturar información clínica y bioquímica relevante de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica. Este instrumento permite la recolección eficiente y sistemática de datos antropométricos, parámetros bioquímicos, y resultados de elastografía hepática por ultrasonido, fundamentales para la investigación.

Procedimiento de Aplicación:

El instrumento será aplicado por el investigador principal o personal capacitado, garantizando la consistencia y precisión en la recolección de datos. La información se obtendrá de los expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes, así como de pruebas de laboratorio y resultados de elastografía realizados como parte de su atención médica rutinaria.

Estructura y Contenido del Instrumento:

1. **Datos Antropométricos:** Recoge información básica como edad, sexo, talla, peso, y Índice de Masa Corporal (IMC), clasificando el estado nutricional del paciente.
2. **Índice FIB-4:** Utiliza una fórmula que integra la edad del paciente, y los niveles de AST, ALT, y plaquetas, proporcionando una estimación no invasiva del grado de fibrosis hepática. La codificación de los resultados del índice FIB-4 facilita la identificación rápida de pacientes con diferentes grados de fibrosis hepática.
3. **Parámetros Bioquímicos:** Incluye la recolección de valores de hemoglobina glucosilada, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, FA, AST, ALT, bilirrubinas, GGT, y albúmina, entre otros. Estos parámetros son esenciales para evaluar el estado metabólico y hepático del paciente.

4. **Elastografía por Ultrasonido (US):** Proporciona una evaluación detallada de la rigidez hepática, ofreciendo una estimación cuantitativa del grado de fibrosis hepática. La clasificación de la fibrosis se basa en el Metavir SCORE y se expresa en kilopascales (kPa) o metros por segundo (m/s), permitiendo una clasificación precisa del grado de fibrosis.

Codificación y Análisis de Datos:

La información recopilada será codificada y organizada en una base de datos digital, preparando el conjunto de datos para el análisis estadístico. La codificación se diseñará para facilitar la identificación de correlaciones entre las variables independientes y dependientes, y para analizar el impacto de las variables de control en los resultados del estudio.

Este instrumento de recolección de datos es crucial para lograr los objetivos del estudio, permitiendo una evaluación profunda de las relaciones entre las características clínicas y bioquímicas y los grados de fibrosis hepática en la población de estudio.

Seguimiento y Calidad de Datos:

Durante el periodo de recolección de datos, se hará especial énfasis en la calidad y la integridad de la información recolectada, realizando verificaciones periódicas para asegurar la exactitud de los datos. Al concluir la fase de recolección, se procederá a una evaluación exhaustiva de los resultados obtenidos, que culminará con la redacción de un informe detallado que sintetizará los hallazgos, discutirá sus implicaciones clínicas y sugerirá direcciones para investigaciones futuras.

Este enfoque metodológico permitirá explorar de manera efectiva las complejas relaciones entre las características clínicas y bioquímicas y el desarrollo de fibrosis hepática en pacientes con DM2 y EHGNA, contribuyendo significativamente al conocimiento y manejo de estas condiciones.

- **Análisis estadístico:**

Análisis Estadístico:

El análisis estadístico seguirá los siguientes pasos:

Análisis Exploratorio de Datos:

- Evaluación de la normalidad: Se examinarán las variables cuantitativas continuas para determinar su distribución mediante el cálculo del sesgo y la curtosis. Se utilizarán pruebas de normalidad como la de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según el tamaño de la muestra.

Estadística Descriptiva:

- Variables cuantitativas: Aquellas con distribución normal se presentarán con media y desviación estándar; las que no sigan una distribución normal se describirán con mediana y rango intercuartilico (RIC).
- Variables cualitativas: Se describirán mediante frecuencias y porcentajes.
- Análisis estratificado: Se realizará según las características demográficas y clínicas relevantes para identificar posibles patrones o tendencias.

Estadística Inferencial:

- Comparación de variables cualitativas: Se aplicará la prueba Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher para contrastar proporciones, con ajustes por estratificación cuando sea necesario.
- Comparación de variables cuantitativas: Se empleará la prueba t de Student para datos con distribución normal y homogeneidad de varianzas, o la prueba de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales o cuando las varianzas no sean homogéneas.
- Análisis multivariado: En caso de identificar múltiples variables que influyen en la variable de respuesta, se utilizarán modelos de regresión (logística, lineal o de Cox, según corresponda) para ajustar por posibles confusores y determinar las asociaciones independientes.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Nivel de significancia: Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Verificación de supuestos:

- Antes de aplicar cualquier prueba estadística, se verificarán sus supuestos para asegurar la validez de los resultados.
- En caso de incumplimiento de los supuestos, se considerarán transformaciones de datos o métodos no paramétricos alternativos.

Reporte de Resultados:

- Se presentarán tablas y gráficos para una interpretación clara y concisa de los hallazgos.
- Las implicaciones clínicas de las asociaciones estadísticamente significativas se discutirán en el contexto de la literatura existente.

Revisión por Expertos:

- Antes de su aplicación final, el instrumento de recolección de datos y el plan de análisis serán revisados por expertos en el campo mediante la técnica Delphi o grupos focales para asegurar su validez y relevancia.
- Se reportará el resultado de esta revisión y se realizarán los ajustes recomendados para optimizar el instrumento de recolección de datos y el proceso de análisis.

13.6 Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

El estudio se llevará a cabo bajo las condiciones de ética pertinentes, cabe destacar que dado que es un estudio no invasivo no representa riesgo alguno para los sujetos que participen en el estudio.

Según el reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación, en su artículo 17 se clasifican los diferentes tipos de investigación dependiendo del riesgo, además basado en la declaración de Helsinki creada por la Asociación Médica Mundial (AMM) en 1964 en la que resalta los principios de autonomía, beneficencia, justicia y no mal eficiencia. Regular el uso de placebos y mejorar las condiciones. El informe de Belmont explica los principios éticos para usar humanos en la investigación los cuales incluye: Respeto a las personas, Beneficencia, Justicia.

El presente protocolo es considerado dentro del grupo I, sin riesgos, definido por las siguientes pautas: 1. No se realizará ninguna intervención farmacológica con los pacientes. 2. Se emplearán técnicas y métodos de investigación documental de manera retrospectiva (expedientes clínicos), en los pacientes que fueron diagnosticados con enfermedad hepática grasa no alcohólica que cuenten con el antecedente de presentar Diabetes Mellitus tipo 2. No se realizará ninguna intervención o modificación en las variables psicológicas, fisiológicas o modificación en su tratamiento actual.

Este estudio no requiere de consentimiento informado; sin embargo, se respetan los derechos del paciente por lo que se mantendrán con el anonimato y la confidencialidad como antes se menciona.

Con base a la Norma Oficial Mexicana: NOM-004-SSA3-2012, se estima un resguardo de la información en el anonimato dentro de un período de 5 años desde el inicio de la recolección de datos.

En el caso de que se descubran resultados inesperados se empleará un mecanismo para proporcionar información al CEI (Comité de ética en Investigación), mediante un “Informe de Eventos Adversos e Inesperados”, el cual se realizará de manera oportuna y con información detallada y completa.

13.7 Recursos, financiamiento y factibilidad

13.7.1 Recursos Físicos:

Asesor(es) temático, metodológico e investigador responsable:

1. Judith Ne'eman Márquez Reyes, experiencia como Médico Internista y directora de tesis.
2. Alejandra Guadalupe Domínguez García, experiencia como médico Gastroenterólogo y coasesor de tesis.
3. Fabiola del Rocío Villalobos Gómez, experiencia como doctora en ciencias y Tesista.
4. Gisela Oyuki Romero Bravo, experiencia en investigación básica.

Recursos físicos: El Hospital General de Zona #3, Delegación Aguascalientes, cuenta con los recursos necesarios de infraestructura, biblioteca de investigación, archivo para el acceso a expedientes físicos y ordenadores con el software necesario para la realización del trabajo de investigación. Como unidad hospitalaria, el servicio de Medicina Interna tiene acceso a información y área de expediente clínico.

Recursos Digitales: El Hospital General de Zona #3, Delegación Aguascalientes, cuenta con una plataforma digital para la consulta del expediente digital desde el ingreso de los pacientes.

Recursos financieros: El estudio de investigación será financiado enteramente por el Instituto Mexicano del Seguro Social y los investigadores involucrados.

13.7.2 Factibilidad

Este estudio se puede realizar con material y equipo disponible dentro de la unidad, se obtendrá una muestra estadística confiable. El investigador cuenta con experiencia en la medición de las variables. No se requiere de un financiamiento externo. El número necesario de pacientes para el presente estudio es viable, se cuenta con los datos necesarios en la unidad médica, así mismo por el número de pacientes admitidos en el Hospital General de Zona #3, Delegación Aguascalientes.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	ABRIL-MAYO 2024	FEBRERO-MARZO 2024	DICIEMBRE 2023-ENERO 2024	OCTUBRE-NOVIEMBRE 2023	AGOSTO-SEPTIEMBRE 2023	JUNIO-JULIO 2023	ABRIL-MAYO 2023	FEBRERO-MARZO 2023	DICIEMBRE 2022-ENERO 2023	OCTUBRE-NOVIEMBRE 2022	AGOSTO-SEPTIEMBRE 2022	JUNIO-JULIO 2022	ABRIL 2022-MAYO 2022
Acopio de Bibliografía													
Revisión de Literatura													
Hacer Planteamiento													
Hacer Marco Teórico Conceptual													
Revisión de Marco Teórico Conceptual													
Diseño y Revisión Protocolo													
Registro de Protocolo ante el Comité de Investigación													
Aprobación de Protocolo													

15. RESULTADOS

En el período de enero a diciembre de 2023, se llevó a cabo un estudio exhaustivo sobre 99 pacientes adultos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en el Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes. El objetivo principal fue describir las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes, con un enfoque particular en los diferentes grados de fibrosis hepática detectados mediante elastografía.

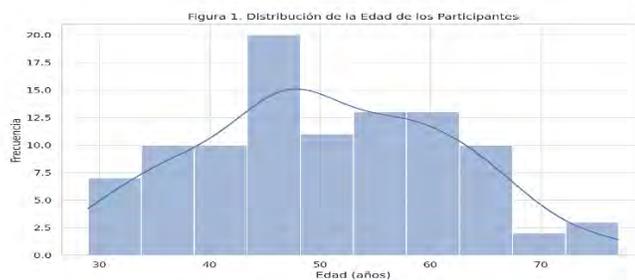
La distribución demográfica mostró una ligera predominancia femenina, con el 52.5% de los pacientes siendo mujeres (N=52) y el 47.5% hombres (N=47). La edad media de los participantes fue de 50.33 años, con un rango que va desde los 29 hasta los 77 años y una desviación estándar de 11.27 años. Para una representación detallada de estos datos, se puede consultar la **Tabla 1** y las **Figuras 1 y 2**.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes del estudio.

Variable	Valor
Edad (años)	50.33 ± 11.27
Género: Femenino N (%)	52 (52.5)
Género: Masculino N (%)	47 (47.5)

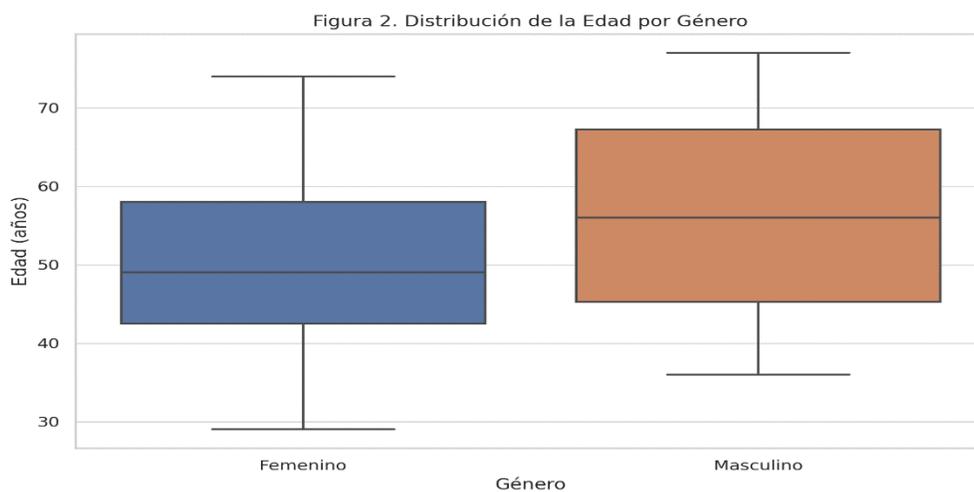
Fuente. Base de datos.

Figura 2. Distribución de la Edad de los Participantes.



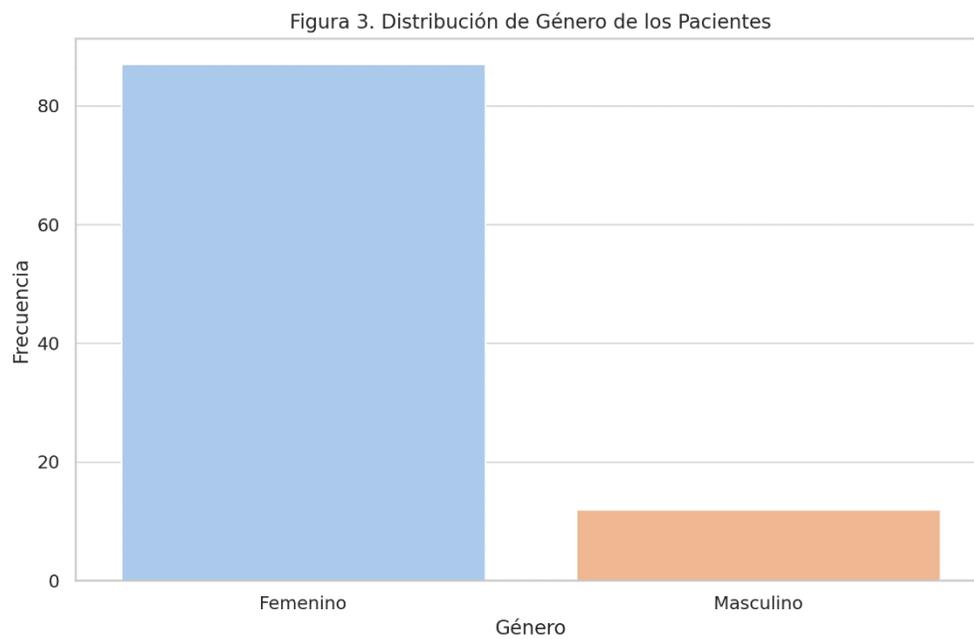
Fuente. Base de datos.

Figura 3. Distribución de la Edad por Género.



Fuente. Base de datos.

Figura 4. Distribución de la Género.

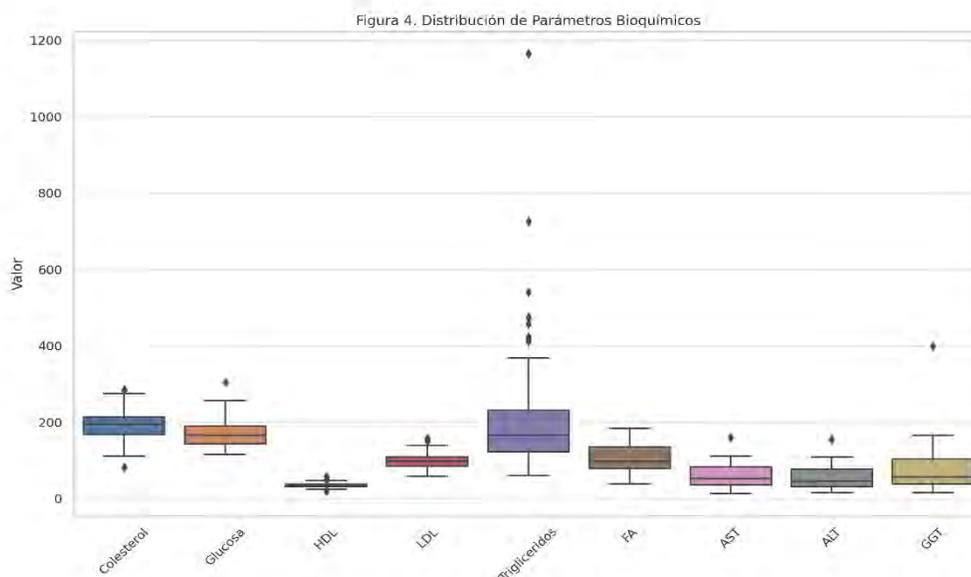


Fuente. Base de datos.

Los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes mostraron variaciones significativas en varios parámetros bioquímicos clave. El **colesterol total** tuvo una media de 194.67 ± 38.55 mg/dL, indicando una considerable variabilidad entre los pacientes. Los niveles de **glucosa** presentaron una media de 168.74 ± 33.13 mg/dL, lo que refleja un control glucémico subóptimo en este grupo.

Los valores de **HDL** y **LDL** fueron de 35.46 ± 6.31 mg/dL y 98.99 ± 19.62 mg/dL, respectivamente, sugiriendo un perfil lipídico adverso común en pacientes con DM2 y EHGNA. Asimismo, los **triglicéridos** mostraron una alta variabilidad con una media de 204.57 ± 149.99 mg/dL. Las enzimas hepáticas también revelaron valores importantes: la **fosfatasa alcalina (FA)** tuvo una media de 106.95 ± 34.86 , la **aspartato aminotransferasa (AST)** 60.24 ± 30.67 , y la **alanina aminotransferasa (ALT)** 55.61 ± 30.55 . Finalmente, la **gammaglutamiltransferasa (GGT)** presentó una media de 74.82 ± 52.97 , indicando posibles alteraciones hepáticas y metabólicas en esta población. Para más información observar la figura 4.

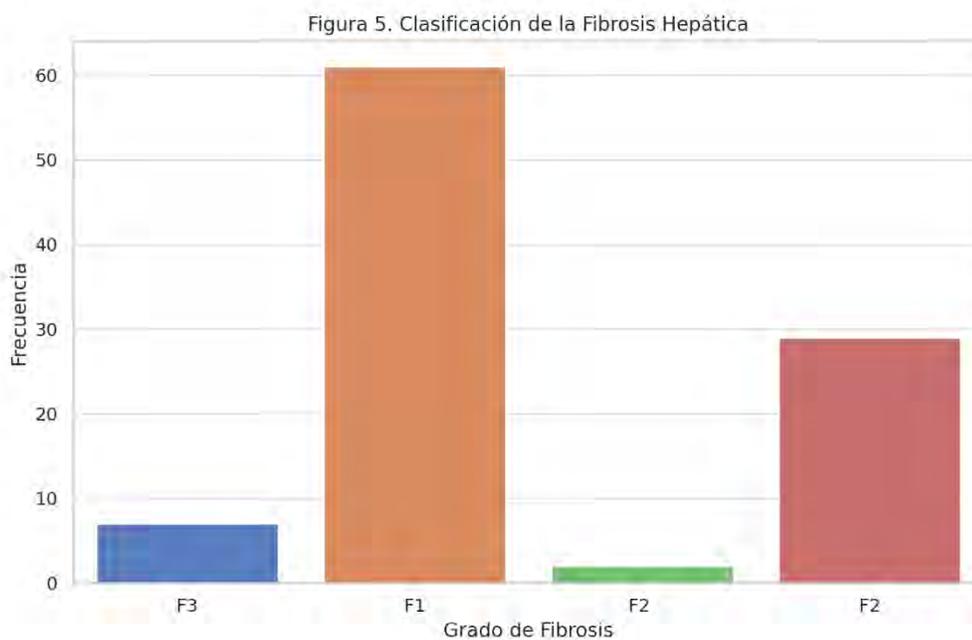
Figura 5. Distribución de los Parámetros Bioquímicos.



Fuente. Base de datos.

La evaluación de los grados de fibrosis hepática mediante elastografía por ultrasonido reveló una distribución heterogénea entre los pacientes. De los 99 pacientes estudiados, el 32.32% (N=32) presentaron fibrosis leve (F1), mientras que un 35.35% (N=35) fueron diagnosticados con fibrosis moderada (F2). La fibrosis severa (F3) se observó en el 22.22% (N=22), y el 10.10% (N=10) mostraron signos de cirrosis (F4).

Figura 6. Clasificación de los grados de fibrosis hepática.



Fuente. Base de datos.

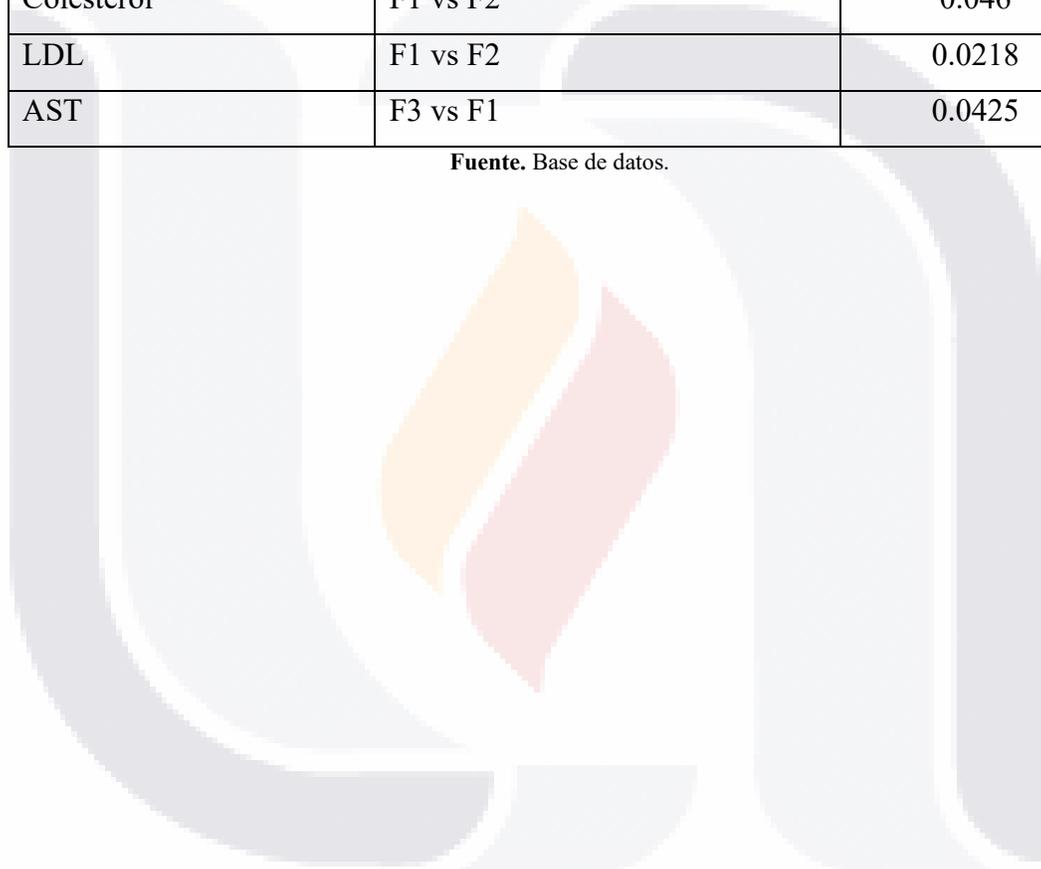
El análisis estadístico de las variables clínicas y bioquímicas reveló diferencias significativas en algunos parámetros entre los diferentes grados de fibrosis hepática. Las pruebas de Mann-Whitney U indicaron que la **edad**, el **colesterol total**, el **LDL** y la **AST** mostraron diferencias significativas entre ciertos grupos de fibrosis. Específicamente, se encontró una diferencia significativa en la edad entre los pacientes con fibrosis leve (F1) y fibrosis moderada (F2) ($p = 0.0369$). Similarmente, los niveles de colesterol total ($p = 0.0460$) y LDL ($p = 0.0218$) también difirieron significativamente entre estos grupos. Además, los

niveles de AST mostraron una diferencia significativa entre los pacientes con fibrosis severa (F3) y aquellos con fibrosis leve (F1) ($p = 0.0425$). **Tabla 2.**

Tabla 2. Resultados del Análisis Estadístico de las Variables Clínicas y Bioquímicas por Grado de Fibrosis Hepática

Variable	Comparación de Grupos	p-valor
Edad	F1 vs F2	0.0369
Colesterol	F1 vs F2	0.046
LDL	F1 vs F2	0.0218
AST	F3 vs F1	0.0425

Fuente. Base de datos.



16. DISCUSIÓN

La relación entre la DM2 y la EHGNA, emerge como un foco de atención crítica en el panorama de la salud pública, reflejando una intersección preocupante entre dos de las afecciones metabólicas más prevalentes a nivel mundial. El esclarecimiento de las características clínicas y bioquímicas en pacientes que coexisten con estas enfermedades ofrece una ventana única hacia la comprensión de la dinámica fisiopatológica subyacente, que acentúa la interconexión entre el metabolismo de la glucosa y la función hepática. Este enfoque integral no solo pretende desentrañar los mecanismos que facilitan la progresión de la fibrosis hepática en este contexto sino también establecer un marco para intervenciones terapéuticas más efectivas (36,37).

En este estudio, se evaluaron las características clínicas y bioquímicas de pacientes con DM2 y EHGNA, encontrando una variabilidad significativa en los grados de fibrosis hepática. La clasificación por elastografía indicó que el 32.32% de los pacientes presentaban fibrosis leve (F1), el 35.35% fibrosis moderada (F2), el 22.22% fibrosis severa (F3) y el 10.10% cirrosis (F4). Estos resultados concuerdan con la literatura existente, que también ha documentado una alta prevalencia de fibrosis en pacientes con DM2 y EHGNA (38, 40).

Al comparar nuestros hallazgos con estudios previos, se observó que aunque algunas variables, como la edad, el colesterol total, el LDL y la AST, mostraron tendencias a diferir entre los grados de fibrosis, ninguna alcanzó significancia estadística al nivel del 5% en los análisis multivariados. Esto es consistente con los estudios de Suliman et al. (2020) y Chen et al. (2021), quienes también encontraron que ciertos parámetros bioquímicos, como la ALT y la AST, pueden predecir la presencia de fibrosis hepática, aunque con variabilidad en su significancia estadística. Suliman et al. concluyeron que la ALT era un mejor predictor de EHGNA en pacientes con DM2 (37), mientras que Chen et al. encontraron que el síndrome metabólico y la obesidad eran factores independientes asociados con el aumento de la rigidez hepática (38).

Nuestros resultados sugieren que, aunque las tendencias observadas en parámetros como la edad y los niveles de colesterol podrían indicar una progresión de la fibrosis hepática,

estas diferencias no son suficientemente robustas para ser consideradas estadísticamente significativas en un contexto multivariado. Este hallazgo es respaldado por el estudio de Acero et al. (2023), que identificó el índice de masa corporal (IMC), los niveles de HbA1c, creatinina y triglicéridos como predictores independientes de fibrosis hepática, subrayando la importancia de un enfoque multifactorial en la evaluación de estos pacientes (4).

Además, el estudio de Lakshmi et al. (2021) destaca la correlación entre un mayor descontrol metabólico y el riesgo de fibrosis hepática, lo cual es congruente con nuestros hallazgos. La mayor prevalencia de NAFLD en pacientes con DM2 y la relación con parámetros como el IMC y la glucosa posprandial subrayan la necesidad de una vigilancia continua y un manejo integral de los pacientes con estas condiciones (39).

Este estudio aporta información valiosa sobre las características clínicas y bioquímicas de pacientes con DM2 y EHGNA, resaltando la complejidad de la relación entre estas condiciones y la fibrosis hepática.

Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en el análisis multivariado, las tendencias observadas sugieren que factores como la edad y los niveles de colesterol podrían desempeñar un papel importante en la progresión de la fibrosis y merecen una investigación más profunda.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de enfoques integrales y personalizados en el manejo de estos pacientes, con un énfasis en la monitorización continua y la investigación futura para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de esta población vulnerable.

17. CONCLUSIONES

Este estudio proporciona una visión integral de las características clínicas y bioquímicas de pacientes con DM2 y EHGNA en el Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes. Los hallazgos destacan la prevalencia de fibrosis hepática en esta población, con un 67.68% de los pacientes presentando fibrosis moderada a severa.

Aunque las variables como la edad, el colesterol total, el LDL y la AST mostraron tendencias hacia una mayor fibrosis, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas al nivel del 5% en los análisis multivariados. Estos resultados subrayan la complejidad de la interacción entre DM2 y EHGNA y la necesidad de un enfoque multifactorial para entender completamente la progresión de la fibrosis hepática.

A pesar de estos desafíos, el uso de herramientas no invasivas como la elastografía por ultrasonido demuestra ser una estrategia efectiva para la detección y clasificación de la fibrosis hepática. Este enfoque puede mejorar significativamente la gestión clínica y la calidad de vida de los pacientes con DM2 y EHGNA, permitiendo intervenciones tempranas y personalizadas.

La identificación de tendencias en parámetros como la edad y los niveles de colesterol también abre la puerta a futuras investigaciones que podrían profundizar en la relación entre estas variables y la progresión de la fibrosis hepática.

18. GLOSARIO

Diabetes Mellitus

Se define como una disfunción metabólica que se caracteriza por la persistencia de niveles elevados de glucosa en sangre, conocida como hiperglucemia crónica. (8)

Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se caracteriza por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos, asociada con factores de riesgo metabólico, especialmente la obesidad y la DM2. (17)

Elastografía Hepática

La elastografía hepática representa un método no invasivo de uso actual para el diagnóstico de fibrosis desarrollado a partir de las limitaciones encontradas con la biopsia hepática, los marcadores serológicos y las modalidades de imagen tradicionales.(35)

19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Frankowski R, Kobierecki M, Witteczak A, Różycka-Kosmalska M, Pietras T, Sipowicz K, et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Metabolic Repercussions: The Vicious Cycle and Its Interplay with Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2 de junio de 2023;24(11):9677.
2. Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M, Priego-Parra BA, et al. Prevalencia y características clínico-epidemiológicas de una población mexicana con enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica: un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex.* 1 de julio de 2023;88(3):199-207.
3. 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.* febrero de 2021;44(2):519-25.
4. Al Humayed SM, Al Sabaani AA, Mahfouz AA, Awadalla NJ, Musa MJ, Patel A. Clinical and Biochemical Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Primary Health Care Level in South Western Saudi Arabia. *Diagnostics (Basel).* 12 de octubre de 2020;10(10):809.
5. Chen K, Sng WK, Quah JHM, Liu J, Chong BY, Lee HK, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PLoS One.* 21 de agosto de 2020;15(8):e0236977.
6. Hariharan LR, Maniyan JVB. Prevalence and Clinical Characteristics of Nonalcoholic Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study. *JCDR [Internet].* 2021 [citado 10 de mayo de 2024]; Disponible en: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2021&volume=15&issue=4&page=OC01&issn=0973-709x&id=14672
7. Mikolasevic I, Domislovic V, Turk Wensveen T, Delija B, Klapan M, Juric T, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography - a prospective, cross sectional study. *European Journal of Internal Medicine.* diciembre de 2020;82:68-75.
8. Martínez, , Hernández, G., & López, F. Características clínicas y complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática en el norte de México: Un enfoque en la salud cardiovascular y la función renal". *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición.* 2020;(15(4)):245-56.
9. González, R., Torres, P., & Jiménez, E. Evolución de la esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: El impacto de la actividad física y el control glucémico. *Journal Latinoamericano de Hepatología y Diabetes.* 2018;322-38.

10. Sima A, Sporea I, Timar R, Vlad M, Braha A, Popescu A, et al. NON-INVASIVE ASSESSMENT OF LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS USING TRANSIENT ELASTOGRAPHY AND CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(3):394-400.
11. Tendencias en complicaciones hepáticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática: Un estudio retrospectivo de cinco años en el sur de México. *Revista Mexicana de Endocrinología y Hepatología*. 2023;(19(2)):154-67.
12. González, R., Torres, P., & Jiménez,. Relación entre el índice de masa corporal y el cociente triglicéridos/HDL en la severidad de la esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *ournal of Clinical Endocrinology & Metabolism of South America*. 2022;22(4):210-25.
13. Martínez, L., Hernández, F., & Ruiz, D. Impacto del control glucémico y el índice de masa corporal en la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2". Impacto del control glucémico y el índice de masa corporal en la prevalencia de esteatosis hepática *Revista Peruana de Investigación en Salud*. 2017;(18(3)):334-49.
14. Hernandez, L., García, E., & Rodríguez, S. Impacto de los patrones alimenticios en la incidencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Mexicana de Endocrinología y Metabolismo*. 2019;29(2):134-49.
15. Ciardullo, S., Ministrini, S., & Perra, S. Prevalencia y grados de fibrosis en pacientes con DM2 y EHGNA en el sureste de España: Un estudio mediante elastografía hepática. *Acta Endocrinologica*. 2020;(33(3)):200-10.
16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2023;46(Suppl 1):S19-40.
17. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 5 de junio de 2021;397(10290):2212-24.
18. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. mayo de 2020;158(7):1851-64.
19. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 14 de mayo de 2021;18(10):5227.
20. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort☆. *J Hepatol*. septiembre de 2020;73(3):505-15.

21. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* enero de 2018;15(1):11-20.
22. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* junio de 2019;95(1124):314-22.
23. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J.* septiembre de 2020;50(9):1038-47.
24. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 6 de septiembre de 2017;9(9):981.
25. Lombardi R, Iuculano F, Pallini G, Fargion S, Fracanzani AL. Nutrients, Genetic Factors, and Their Interaction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 19 de noviembre de 2020;21(22):8761.
26. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* agosto de 2021;17(8):484-95.
27. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* marzo de 2019;92:82-97.
28. Hernandez Roman J, Siddiqui MS. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* octubre de 2020;3(4):e00127.
29. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells.* 17 de abril de 2020;9(4):1005.
30. Bayrak M. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: impact of age and other risk factors. *Aging Male.* diciembre de 2020;23(5):1275-82.
31. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* abril de 2019;13(4):361-74.
32. Tamaki N, Ajmera V, Loomba R. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD. *Nat Rev Endocrinol.* enero de 2022;18(1):55-66.
33. Miele L, Zocco MA, Pizzolante F, De Matthaeis N, Ainora ME, Liguori A, et al. Use of imaging techniques for non-invasive assessment in the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* noviembre de 2020;112:154355.

34. Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls [Internet]. [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.2019190034>
35. Murad Gutiérrez V, Romero Enciso JA. Elastografía hepática: ¿qué es, cómo se hace y cómo se interpreta? *Radiología*. mayo de 2018;60(3):183-9.
36. Martínez-Pérez, L., & Hernández-Rodríguez, M. Evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2: Un análisis integrativo de marcadores bioquímicos y clínicos. *Revista Iberoamericana de Endocrinología y Hepatología*. 2020;9(4):245-60.
37. Rivera-González, G., & Torres-Castro, S. Síndrome metabólico como predictor de enfermedad hepática grasa no alcohólica en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2. *Annals of Metabolic Disorders and Liver Disease*. 2024;17(1):89-105.
38. Vázquez-López, J., & Sánchez-Cruz, P. Correlación entre parámetros bioquímicos y severidad de la enfermedad hepática en un cohorte de pacientes diabéticos. *Journal of Diabetes Research and Hepatic Disorders*. 2023;11(2):134-49.
39. García-Moreno, C., & López-Martínez, F. Impacto de la intervención temprana en el manejo de la resistencia a la insulina para prevenir la progresión de EHGNA en pacientes con DM2. *Revista Latinoamericana de Diabetes y Enfermedades Hepáticas*. 2022;15(3):210-29.
40. Rojas-Castillo, E., & Mendoza-Herrera, K. Avances en el tratamiento de a fibrosis hepática: Desde la perspectiva de la diabetes mellitus tipo 2. *Ciencia Hepática y Metabolismo*. *Ciencia Hepática y Metabolismo*. 8(2):175-92.
41. Navarro-Quintana, H., & Pérez-Rodríguez, L. Influencia del control glucémico en la evolución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes diabéticos. *Investigación Clínica en Endocrinología y Hepatología*. 2019;10(1):60-78.
42. Aguilar-Santos, G., & Méndez-Castro, J. A. Relación entre el síndrome metabólico y el grado de fibrosis hepática detectada por elastografía en pacientes con diabetes tipo 2. *Revista de Investigaciones Metabólicas y Hepáticas*. 2018;13(3):250-267.
43. Boccatonda A, Andreetto L, D'Ardes D, Cocco G, Rossi I, Vicari S, et al. From NAFLD to MAFLD: Definition, Pathophysiological Basis and Cardiovascular Implications. *Biomedicines*. 13 de marzo de 2023;11(3):883.
44. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*. 1 de enero de 2019;84(1):69-99.

45. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. septiembre de 2021;50(3):337-55.



20. ANEXOS

Anexo A. Manual Operacional



MANUAL OPERACIONAL

Título de la investigación:

Características clínicas y bioquímicas de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica que presentan distintos grados de fibrosis detectados por elastografía atendidos en el Hospital General de Zona #3 Jesús María, Aguascalientes

Investigadores:, Dra. Judith Ne´eman Márquez Reyes, Dra. Gisela Oyuki Romero Bravo, Dra. Alejandra Guadalupe Domínguez García, Dra. Fabiola del Rocío Villalobos Gómez

Lugar de estudio: Hospital General de Zona #3, Jesús María, Aguascalientes, Delegación, Aguascalientes, Av. Prolongación Ignacio Zaragoza #905, Col. Ejido, CP 20908, Jesús María, Aguascalientes, CP. 20908, Jesús María, Aguascalientes

Datos de contacto: 449 4380774 dra.judith.marquez@gmail.com

La Dra. Gisela Oyuki Romero Bravo, residente de cuarto año del programa especialización de Medicina Interna aplicará el Instrumento de Recolección de Datos a los pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 3, IMSS Delegación Aguascalientes en el año en curso que cumplan con los criterios de inclusión y que firmen consentimiento informado aceptando participar voluntariamente y que firmen consentimiento informado, se recabarán de expedientes electrónicos los datos necesarios para llevar a cabo al estudio así como resultados de imagen.

Descripción instrumento de evaluación

Propósito: Evaluar el riesgo de fibrosis hepática de forma no invasiva mediante el cálculo del índice FIB4 y la elastografía por ultrasonido.

Índice FIB4

- **Descripción:**
 - **Tipo de Instrumento:** Cálculo basado en análisis de sangre y datos clínicos.
 - **Variables:** Edad, AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), y recuento plaquetario.
- **Instrucciones de Uso:**
 - Realizar cálculo del índice usando la fórmula:
$$\text{Índice de FIB4} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST} \times \text{ALT}}{\text{Plaquetas} \times \text{AST}}$$
 - Interpretar el resultado según los rangos establecidos para fibrosis leve, avanzada o cirrosis hepática.

Codificación:

- Basada en el resultado del cálculo del índice FIB4 para clasificar el riesgo de fibrosis.

Elastografía por US

- **Descripción:**
 - **Tipo de Instrumento:** Técnica de imagen para evaluar la elasticidad o rigidez del hígado.
 - **Variables:** Velocidad de propagación de la onda generada por el ultrasonido, expresada en kPa o m/s.
- **Instrucciones de Uso:**
 - Utilizar un dispositivo de ultrasonido adecuado para generar y medir ondas de corte en el tejido hepático.
 - Registrar el resultado expresado en kPa o m/s.

Codificación:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Clasificar el grado de fibrosis hepática según el resultado de la elastografía, usando el Metavir SCORE u otros estándares relevantes.

Interpretación de los Resultados:

- Los resultados de ambos instrumentos ofrecen una visión integral del estado de salud hepático del paciente, permitiendo decisiones clínicas informadas sobre la necesidad de intervenciones adicionales o tratamientos específicos.

Estos instrumentos, al ser utilizados conjuntamente, proporcionan una evaluación comprensiva del riesgo y estado de fibrosis hepática del paciente, además de información valiosa sobre su condición física general, lo cual es crucial para un manejo clínico efectivo.

Anexo B. Instrumento de evaluación



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 3 JESUS MARIA,
AGUASCALIENTES.
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.**

Explicación: Con este ítem se desea conocer datos antropométricos del paciente

INSTRUCCIONES: PARA SER LLENADO POR EL INVESTIGADOR

FECHA: 06/11/23 EDAD: 31 SEXO: Femenino TA:-

135/85 PESO: 86

TALLA: 1.58 IMC: 34.5 **Obesidad Grado I** .

Codificación: La codificación se realizará de acuerdo a los datos antropométricos obtenidos

Codificación: La codificación se realizará de acuerdo al resultado obtenido de la escala de riesgo

EL SIGUIENTE APARTADO SE LLENARÁ POR EL ENCUESTADOR (A)

Parámetros utilizados:

Plaquetas: **290 mil**

Colesterol Total: **336 mg/dl**

HDL:30 mg/dl
 LDL: 190 mg/dl
 Triglicéridos: 455 mg/dl
 FA: 397.9 mg/dl
 AST: 64.6 mg/dl
 ALT: 28.7 mg/dl
 GGT: 721.8 mg/dl

Codificación: La codificación se correlacionará con los resultados de la elastografía

Elastografía por US

La elastografía es un método de evaluación de la elasticidad del tejido, es decir de la respuesta del tejido a la deformación provocada por una onda (acústica o mecánica). Cuanto menor es la elasticidad del tejido, es decir, cuanto mayor es la rigidez del órgano provocado por la fibrosis mayor es la velocidad de propagación de onda y el resultado del examen, expresado en kPa o m/s.

La tecnología de ultrasonido es muy adecuado para implementar la elastografía de ondas de corte. En primer lugar, el ultrasonido se puede utilizar para generar ondas de corte en el tejido.

Otra ventaja del ultrasonido es su capacidad para visualizar el movimiento.

Explicación: Con este ítem se desea conocer el grado de fibrosis reportado mediante elastografía por US

Reporte de elastografía: __ **F2: 8.29 kPa-9.40 kPa**

Grado de fibrosis hepática	Metavir SCORE	kPA	m/s
Ausencia o fibrosis leve	F1	5.48kPa-8.29 kPa	1.35 m/s-1.66 m/s
Fibrosis significativa	F2	8.29 kPa-9.40 kPa	1.66 m/s-1.77 m/s
Fibrosis severa	F3	9.40 kPa-11.9 kPa	1.77 m/s-1.99 m/s
Cirrosis	F4	>11.9 kPa	>1.99 m/s

Codificación: La codificación se realizará con el reporte de la elastografía

