



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**



**Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General de Zona No. 3
Centro de Ciencias de la Salud**

**ASOCIACIÓN DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA
ESTIMADA POR FIB-4 Y NIVELES DE HEMOGLOBINA
GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2
DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 3.**

**TESIS PRESENTADA POR
Jesús Esteban Ruiz Enriquez**

**Para obtener el grado de especialista
en Medicina Interna**

**Asesor:
Dr. Aurelio Gil Ramírez**

Aguascalientes, Aguascalientes, 21 de julio del 2026

Autorizaciones



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



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 30/06/2026

NOMBRE:	RUIZ ENRIQUEZ JESUS ESTEBAN		ID	345497
ESPECIALIDAD:	MEDICINA INTERNA	LGAC (del posgrado):	ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS	
TIPO DE TRABAJO:	(X) Tesis	() Trabajo práctico		
SEDE HOSPITALARIA:	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL			
TÍTULO:	ASOCIACIÓN DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA ESTIMADA POR FIB-4 Y NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 3			
IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):	USO DE PRUEBA DE SCREENING INDIRECTAS EN INDIVIDUOS QUE PRESENTAN FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE FIBROSIS HEPÁTICA			

INDICAR SI - NO - NA (No aplica) 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 del instrumento antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

SI	Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Posgrado
SI	Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios
SI	Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial
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 de la SEQHTI 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:

MC. E. SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

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

In cumplimiento con el Art. 136 Fracción II, inciso g) del Reglamento General de Posgrado, queda la firma señalada autorización del apoderado del Decano del Centro de Ciencias de la Salud.

Autorizaciones

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 101.
H. GRAL. ZONA NÚM. 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038

Registro CONISOÉTICA CONISOÉTICA 01 CEI 001 2018082

FECHA Viernes, 01 de agosto de 2025

Doctor (a) Aurelio Gil Ramírez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que el protocolo de investigación con título **Asociación del riesgo de fibrosis hepática estimada por FIB-4 y niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 del Hospital General de Zona 3**, que sometió a evaluación por este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los aspectos éticos, por lo que se emite el dictamen de:

APROBADO

Número de Registro Institucional
R-2025-101-119

De acuerdo con la normativa vigente, deberá presentar anualmente un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo hasta su conclusión. El presente dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de no haber concluido la investigación, deberá solicitar la re aprobación al Comité de Ética en Investigación antes del **01-08-2026**.

Este protocolo fue autorizado sin carta de consentimiento informado debido a que se clasificó como "sin riesgo" de acuerdo con el artículo 17 del RLGSMS por ser una revisión de expedientes o bases de datos, manteniendo la confidencialidad de la información y la privacidad de los participantes

ATENTAMENTE



Doctor (a) CARLOS ARMANDO SANCHEZ NAVARRO
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101

Autorizaciones

17/6/25, 14:33 SIRELCIS

 **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **1018**,
H. ORAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 01 CEI 001 2018062**

FECHA **Martes, 17 de junio de 2025**

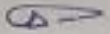
Doctor (a) **Aurelio Gil Ramirez**

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación del riesgo de fibrosis hepática estimada por FIB-4 y niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 del Hospital General de Zona 3** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

ATENTAMENTE



Doctor (a) **AGUILAR MERCADO VIRGINIA VERONICA**
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1018

Autorizaciones



CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS, A 24 DE FEBRERO DE 2026

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1, AGUASCALIENTES

DRA. JANNETTE PADILLA LOPEZ
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
P R E S E N T E

Por medio de la presente le informo que el (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.

DR. RUIZ ENRIQUEZ JESUS ESTEBAN

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

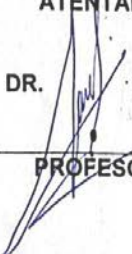
"ASOCIACION DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPATICA ESTIMADA POR FIB-4 Y NIVELES DE HEMGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 3"

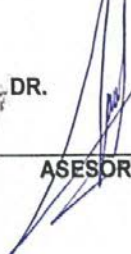
Número de Registro: R-2025-101-119 del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

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

El **DR. JESUS ESTEBAN RUIZ ENRIQUEZ**, asistió a las asesorías correspondientes y realizo las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los tramite correspondientes a su especialidad, Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

DR. 
COORDINADOR CLÍNICO DE
EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD

ATENTAMENTE:
DR. 
PROFESOR TITULAR

DR. 
ASESOR O DIRECTOR DE
TESIS

Autorizaciones



CARTA DE CONCLUSIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS, A 24 DE FEBRERO DE 2026

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

PRESENTE

Por medio de la presente le informo que el (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.

DR. RUIZ ENRIQUEZ JESUS ESTEBAN

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

"ASOCIACION DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPATICA ESTIMADA POR FIB-4 Y NIVELES DE HEMGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 3"

con Número de Registro R-2025-101-119 del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

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

El DR. JESUS ESTEBAN RUIZ ENRIQUEZ asistió a las asesorías correspondientes con su director de tesis y realizó las actividades para la realización del protocolo de investigación, con apego al plan de trabajo, dando cumplimiento a la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

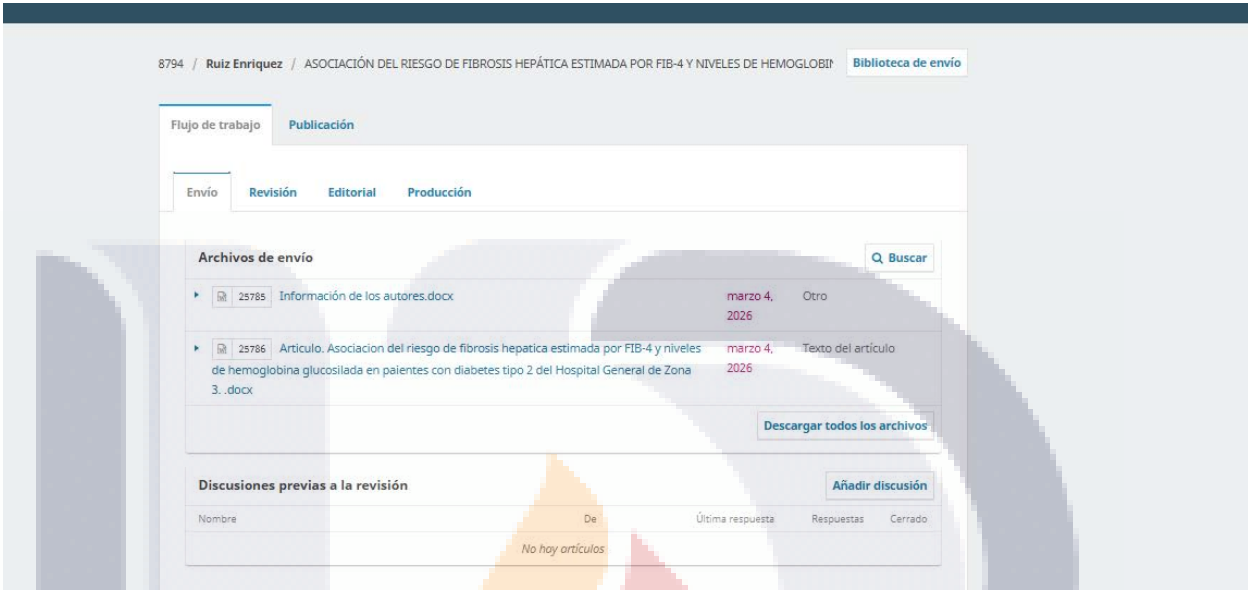
Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

DRA. JANNETTE PADILLA LOPEZ
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
COAD AGUASCALIENTES

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

EVIDENCIA DE PUBLICACIÓN DE TESIS EN REVISTA CIENTÍFICA.



Agradecimientos

Agradezco profundamente a Dios por permitirme culminar esta etapa tan significativa en mi formación como especialista en Medicina Interna, brindándome fortaleza en los momentos de mayor exigencia y claridad para afrontar cada desafío.

A mi familia, por su amor incondicional, paciencia y comprensión durante las largas jornadas hospitalarias, las guardias interminables y los sacrificios personales que implicó este proceso. Su apoyo constante ha sido el pilar fundamental que me sostuvo en cada etapa de la residencia.

A mis maestros y asesores del servicio de Medicina Interna, por su guía académica, su rigor clínico y su ejemplo de ética y humanismo. Gracias por enseñarme que la Medicina Interna no solo exige conocimiento científico, sino también juicio clínico, compromiso y una visión integral del paciente.

A mis compañeros de residencia, con quienes compartí desvelos, incertidumbres, aprendizajes y logros. El trabajo en equipo y el apoyo mutuo hicieron de esta experiencia un camino más llevadero y enriquecedor.

A los pacientes, quienes representan la esencia de nuestra profesión. Cada caso clínico fue una oportunidad de aprendizaje y crecimiento, recordándome siempre la responsabilidad y el privilegio de ejercer la medicina con empatía y profesionalismo.

Finalmente, a la institución que me formó como internista, por brindarme el espacio, los recursos y las oportunidades necesarias para consolidar mi preparación profesional.

Este logro es el resultado del esfuerzo conjunto de todos quienes creyeron en mí y caminaron a mi lado en este exigente pero gratificante trayecto.

Dedicatorias

Dedico este trabajo a mi familia, quienes han sido mi mayor inspiración y fortaleza a lo largo de este camino. Su amor incondicional, paciencia y confianza en mí hicieron posible alcanzar esta meta.

A mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo, la disciplina y la responsabilidad; por sembrar en mí el deseo de superación y acompañarme en cada etapa de mi formación profesional.

A quienes estuvieron presentes en los momentos de mayor exigencia y sacrificio, recordándome siempre el propósito de servir con compromiso y humanidad.

Y, de manera especial, a mis pacientes, quienes representan la razón de mi vocación y el sentido más profundo de la Medicina Interna. Cada historia, cada desafío clínico y cada aprendizaje compartido han dejado una huella imborrable en mi formación como médico especialista.

Índice general

Índice de tablas.....	2
Indice de graficas.....	3
Lista de abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	7
Diagrama de Cochrane.....	9
Introducción.....	10
Marco teórico.....	11
Justificación.....	26
Planteamiento del problema.....	27
Objetivos:.....	28
Hipótesis.....	28
Materiales y métodos.....	29
Caracterización de variables:.....	31
Tabla 1. Tabla de variables.....	31
Resultados.....	37
Tabla 2. comparativa entre categorías cifras de Hba1c y valor de FIB-4.....	38
Discusión.....	40
Conclusión.....	41
Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	42
Glosario.....	44
Bibliografía.....	46
Anexos.....	49
A. Cronograma de actividades.....	49
B. Hoja de recolección de datos.....	50
C. Manual operacional.....	51
Manual operacional.....	51
D. Carta de excepción de consentimiento informado.....	53
E. Carta de no inconveniente.....	54

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla de variables.....31

Tabla 2. comparativa entre categorías cifras de Hba1c y valor de FIB-4.....38



Indice de graficas

Grafica 1. Diagrama de Cochrane.....9

Gráfica 2 . Distribución del total de pacientes por sexo..... 37

Gráfica 3. Distribución de pacientes de acuerdo a categoría de FIB-4.....39

Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo a cifras de HbA1c..... 39



Lista de abreviaturas.

FIB - 4 : Fibrosis Index for Liver.

AST: Aspartato amino transferasa.

ALT: Alanino amino transferasa.

MAFLD: Enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo (Metabolic associated fatty liver disease).

NAFLD: Enfermedad hepática grasa no alcohólica (Non alcoholic fatty liver disease).

Hb1Ac: Hemoglobina glucosilada.

DM2: Diabetes tipo 2.

ADA: Amerdian Diabetes Asociation.

HSC: Hematopoietic steam cell (Celulas hematopoyetica totipotencial).

ERM: Elastografia por resonancia magnetica.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepáticas C.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

MEC: Matriz extracelular

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ASOCIACIÓN DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA ESTIMADA POR FIB-4 Y NIVELES HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 3.

Resumen

ANTECEDENTES. Los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) presentan un riesgo mayor de presentar complicaciones hepáticas entre estas, fibrosis, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que personas con DM2 que presentan niveles elevados de ALT o esteatosis en un ultrasonido hepático sean evaluados para identificar presencia de enfermedad hepática relacionada con el metabolismo y fibrosis.

El FIB-4 es un sistema de puntuación que estima indirectamente el grado de fibrosis hepática utilizando edad, AST, ALT y plaquetas, clasifica el riesgo del paciente y orientar medidas para prevenir su progresión.

OBJETIVO. Caracterizar la asociación entre cifras de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 y el riesgo de fibrosis hepática determinado mediante FIB-4 en el HGZ 3 en un periodo comprendido de agosto del 2023 a agosto del 2024.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, mayores de 18 años, tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión, en el Hospital General de Zona Número 3 del IMSS en Jesús María, Aguascalientes en un periodo comprendido de Marzo del 2025 a junio de 2025.

Resultados: Mediante la aplicación de la prueba de correlación de Spearman se obtuvieron los siguientes resultados: $p = 0.196$; $p = 0.00016$, con lo que se interpreta que existe una correlación positiva débil pero estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y la puntuación FIB-4. Los resultados sugieren que a mayor HbA1c,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aumenta la puntuación de FIB-4, aunque la fuerza de la asociación es débil.

El hallazgo es estadísticamente significativo ($p < 0.05$) con Spearman, pero clínicamente la relación es modesta.

Conclusión: En pacientes con diabetes tipo 2, la HbA1c se asocia de forma significativa pero débil con el FIB-4. Quienes tienen mayor riesgo de fibrosis presentan valores más altos, lo que sugiere que el mal control glucémico influye en su desarrollo; sin embargo, la HbA1c por sí sola no es suficiente para predecirla y deben considerarse otros factores clínicos y metabólicos.

Palabras clave: Fibrosis hepática, Hemoglobina glucosilada, HbA1c FIB-4, ALT, AST, Diabetes tipo 2, Enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo, MALD.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ASSOCIATION OF RISK OF LIVER FIBROSIS ESTIMATED BY FIB-4 AND GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT ZONE 3 GENERAL HOSPITAL.

Abstract

BACKGROUND. Patients with type 2 diabetes have a higher risk of liver complications, including fibrosis. The ADA recommends evaluating those with elevated ALT or ultrasound-detected steatosis for metabolic liver disease and fibrosis.

FIB-4 is a scoring system that indirectly determines the degree of liver fibrosis, based on four patient data points: one clinical and three biochemical: age, AST and ALT levels, and platelet count. This classifies an individual's risk of developing fibrosis, allowing for the implementation of strategies to prevent the progression of this condition.

OBJECTIVE. To characterize the association between glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes and the risk of liver fibrosis determined by FIB-4 in the HGZ 3 study during the period from August 2023 to August 2024.

METHODOLOGY. An observational, analytical, retrospective cohort study was conducted in patients diagnosed with type 2 diabetes, aged 18 years and older, taking into account inclusion and exclusion criteria, at the IMSS Zone 3 General Hospital in Jesús María, Aguascalientes, from March 2025 to June 2025.

Results: Using the Spearman rank test, the following results were obtained: $\rho = 0.196$; $p = 0.00016$, indicating a weak but statistically significant positive ranking between HbA1c levels and the FIB-4 score. The results suggest that higher HbA1c levels increase the FIB-4 score, although the strength of the association is weak.

The finding is statistically significant ($p < 0.05$) using Spearman's test, but clinically the relationship is modest.

Conclusion: In patients with type 2 diabetes mellitus, a significant but weak association was found between glycated hemoglobin levels and FIB-4 score. Patients at moderate and high risk of liver fibrosis had significantly higher HbA1c values compared to those at low risk, suggesting that poor glycemic control may contribute to the increased risk of liver fibrosis. However, the magnitude of the association indicates that HbA1c alone is not a sufficient predictor, and other metabolic and clinical factors should be considered in the comprehensive patient evaluation.

Keywords: Liver fibrosis, Glycated hemoglobin, HbA1c FIB-4, ALT, AST, Type 2 diabetes, Metabolism-associated fatty liver disease, MALD.

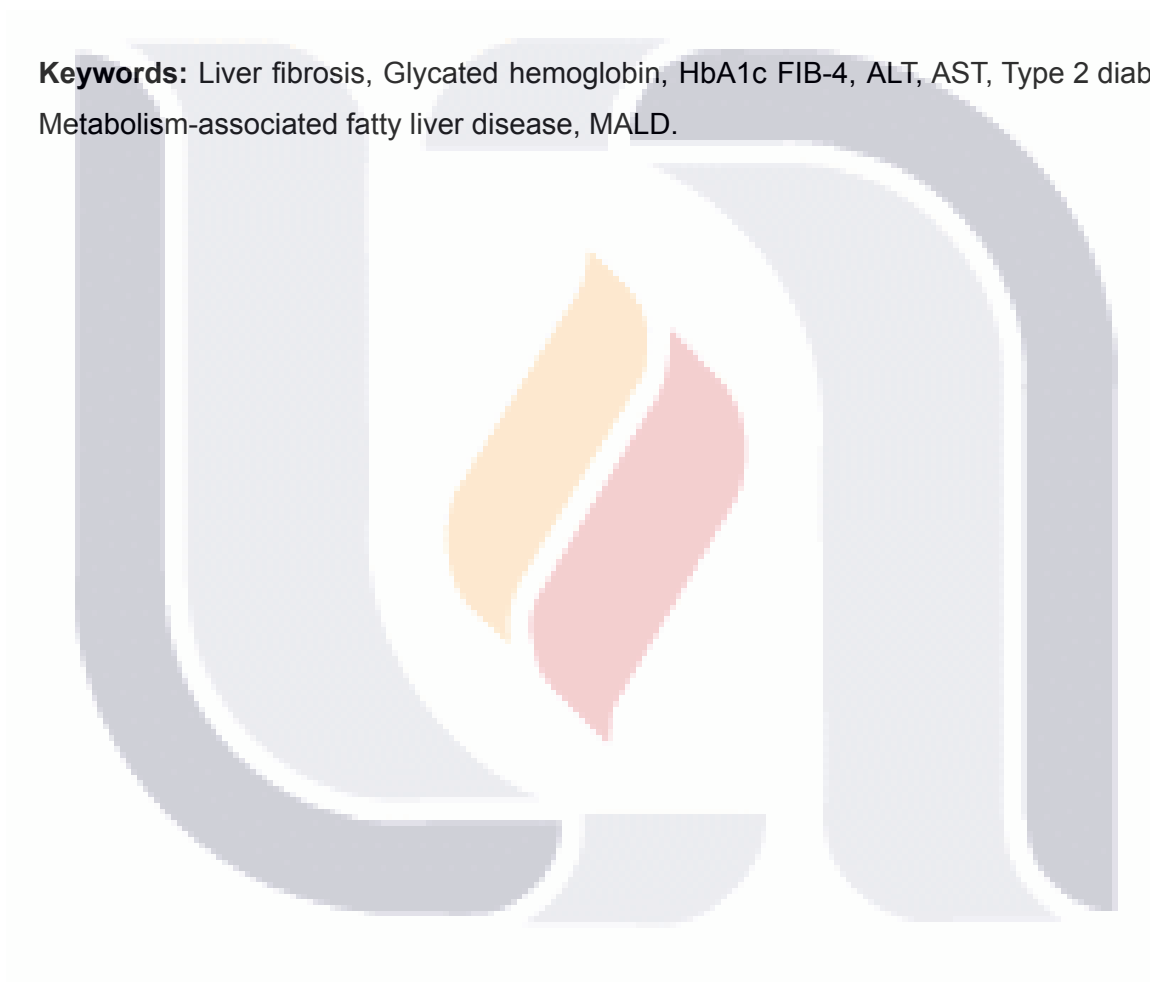
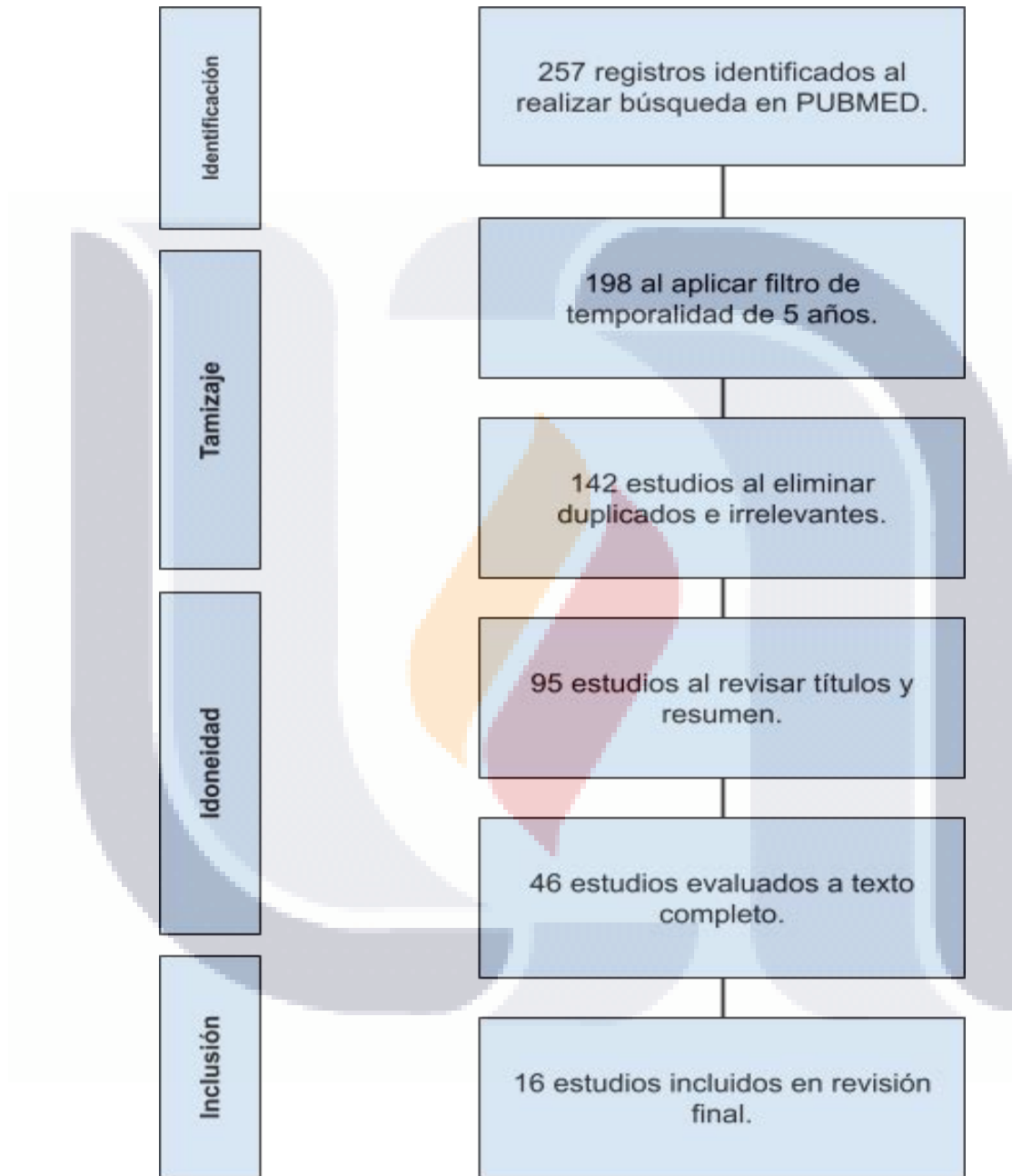


Diagrama de Cochrane



Introducción

La fibrosis hepática representa una respuesta común del hígado ante lesiones agudas o crónicas. En el daño agudo, las células parenquimatosas regeneran el tejido reemplazando las células necróticas y apoptóticas; en cambio, cuando el daño es crónico, esta capacidad regenerativa se deteriora progresivamente y la matriz extracelular va sustituyendo a los hepatocitos, favoreciendo el desarrollo de fibrosis. (1) (Khanam et al., 2021)

La fibrosis hepática está vinculada con una alta morbilidad y mortalidad, contribuyendo de forma relevante a la carga global de enfermedad. (1) (Khanam et al., 2021)

En el caso de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de diabetes tipo 2, se encuentra plenamente identificado como un factor de riesgo que puede llevar al desarrollo de enfermedad hepática relacionada al metabolismo y como parte de la evolución de la enfermedad llegar a la fibrosis.

El uso de scores que permitan una identificación indirecta y más accesible del riesgo de fibrosis hepática cobra especial relevancia en este tipo de casos ya que permite realizar intervenciones de manera temprana en aquellos individuos con riesgo elevado.

En el presente trabajo de investigación se busca determinar la relación entre cifras de hemoglobina glucosilada y el grado de fibrosis estimada mediante el FIB4, ya que de existir una asociación entre ambas variables podría representar una oportunidad terapéutica.

Las alternativas terapéuticas para la fibrosis hepática abarcan distintas estrategias según su causa, como el empleo de antivirales en hepatitis viral, la suspensión del consumo de alcohol en la enfermedad hepática alcohólica y la reducción de peso en los casos asociados a obesidad. No obstante, los tratamientos actuales se orientan principalmente a controlar la inflamación del hígado más que a revertir directamente la fibrosis. (1) (Khanam et al., 2021)

Marco teórico

Introducción

El desarrollo de fibrosis hepática es un proceso dinámico que es la respuesta final ante una lesión hepática continua. Durante la misma se producen diversas interacciones entre células parenquimatosas y no parenquimatosas, mediadas por vías inmunitarias; la persistencia del proceso inflamatorio lleva a la activación de las células estrelladas hepáticas; posteriormente, estas se transforman en miofibroblastos proliferativos y productores de matriz extracelular (ECM). (Khanam et al., 2021).

La fibrosis tiene como característica la acumulación de colágeno y componentes de la matriz extracelular (ECM) que son cruciales en la cicatrización de heridas. (Khanam et al., 2021).

El desarrollo de fibrosis hepática puede derivar de diversas condiciones biológicas, como infecciones crónicas por virus hepatotropos (VHC, VHB), enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) recientemente renombrada como enfermedad hepática relacionada con el metabolismo (MASLD), enfermedad hepática alcohólica (EHA) la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la hepatitis autoinmune (HAI), la lesión hepática inducida por fármacos (HIL). (Khanam et al., 2021).

Fisiopatología

Se puede considerar la generación de fibrosis hepática como una respuesta universal del tejido hepático a la lesión del mismo, ya sea aguda o crónica. (1) (Khanam et al., 2021).

Después de una lesión hepática aguda, en donde se produjo muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis, las células parenquimatosas tienen la capacidad de regenerar y reemplazar a las células perdidas. En el caso de una lesión hepática crónica, esta capacidad regenerativa se va reduciendo de manera progresiva y la matriz extracelular (MEC) comienza a ocupar el lugar de los hepatocitos, contribuyendo al desarrollo de fibrosis hepática. (Khanam et al., 2021).

Cuando existe un estímulo que genera daño hepático de manera crónica, las células que componen el parénquima y mesénquima hepático presentan cambios específicos. Los hepatocitos dañados sufren un proceso de apoptosis, mientras que las células endoteliales de los sinusoides pierden sus fenestraciones, lo que da lugar a un fenómeno conocido como capilarización sinusoidal. Al mismo tiempo, las células de Kupffer (KC) y los macrófagos residentes en el hígado se activan y comienzan a liberar diversas citocinas y quimiocinas. (Khanam et al., 2021)

Esto a su vez genera la infiltración del hígado por células inflamatorias, entre las cuales destacan monocitos, macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, que al activarse conducen a la producción de mediadores proinflamatorios que favorecen que las células madre hematopoyéticas o células perisinusoidales (HSC) se diferencien en miofibroblastos y se conviertan en la principal fuente de matriz extracelular (ECM). (Khanam et al., 2021)

Epidemiología

En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Zamani M. et al. , en donde se incluyeron estudios transversales que informaron sobre la prevalencia de fibrosis hepática avanzada y/o cirrosis en una muestra de al menos 100 personas mayores de 18 años en la población general. Las tasas de prevalencia combinadas de fibrosis hepática avanzada y cirrosis en la población general fueron del 3,3 % (IC del 95 %, 2,4 %–4,2 %) y del 1,3 % (IC del 95 %, 0,9 %–1,7 %) a nivel mundial, respectivamente. (Zamani et al., 2025).

La fibrosis avanzada tuvo una prevalencia del 4,0% (IC del 95%: 0,0%-9,8%) en África (2 estudios), del 2,6% (IC del 95%: 1,8%-3,3%) en Asia (19 estudios), del 3,4% (IC del 95%: 1,5%-5,3%) en Europa (11 estudios), del 2,2% (IC del 95%: 1,0%-3,4%) en América Latina y el Caribe (un estudio), del 4,8% (IC del 95%: 3,8%-5,8%) en América del Norte (5 estudios) y del 10,6% (IC del 95%: 7,6%-13,7%) en Oceanía (un estudio). (Zamani et al., 2025).

Población en riesgo

El hígado está estrechamente relacionado con la diabetes debido a su papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de la glucosa en el organismo. De hecho, existe una fuerte asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo, así como el avance, de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). (Park et al., 2022).

La diabetes está fuertemente vinculada con la presencia de fibrosis hepática en el contexto de enfermedades hepáticas crónicas. Representa un factor de riesgo clave para el avance de la fibrosis en pacientes con EHGNA confirmada mediante biopsia. Asimismo, esta condición también se relaciona con fibrosis hepática significativa o avanzada en personas que no presentan EHGNA. (Park et al., 2022).

En un estudio transversal basado en una cohorte, realizado por Park J. et al. , siendo el objetivo de este estudio examinar la fibrosis hepática mediante datos de elastografía por resonancia magnética (ERM), se estudió una población dividida en tres grupos, con un total de 2090 individuos. Los participantes se clasificaron de acuerdo a su estatus en relación a su tolerancia a la glucosa: sin intolerancia a la glucosa (n = 889), prediabetes (n = 985) y diabetes mellitus (n = 216).

La fibrosis hepática se evaluó mediante la medición de la rigidez hepática (LSM, Liver Stiffness Measurement) mediante ERM bidimensional en tiempo real. (Park et al., 2022).

Los valores medios de LSM en aquellos sin intolerancia a la glucosa, con prediabetes y diabetes fueron de $2,37 \pm 0,43$ kPa, $2,41 \pm 0,34$ kPa y $2,65 \pm 0,70$ kPa, respectivamente ($p < 0,001$). Las proporciones de fibrosis significativa ($LSM \leq 2,97$ kPa) en los grupos sin intolerancia a la glucosa fueron de 3,1 %; prediabetes de 4,4 % y diabetes de 16,7 % ($p < 0,001$). (Khanam et al., 2021)

En comparación con las personas sin intolerancia a la glucosa, aquellas con diabetes mostraron un riesgo considerablemente mayor de desarrollar fibrosis significativa (razón de probabilidades ajustada [ORa]: 3,02; intervalo de confianza del 95 %: 1,57–5,81; $p < 0,001$). (Park et al., 2022).

También en un estudio transversal realizado por Lomonaco R. et al. , que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de fibrosis hepática y esteatosis hepática en adultos sin EHGNA conocida (resultado principal) mediante elastografía de transición de vibración controlada (VCTE), realizando medición de la rigidez hepática (LSM). (4)

La cohorte final incluyó datos de 561 pacientes, quienes fueron evaluados mediante elastografía para identificar esteatosis y fibrosis, utilizando el parámetro de atenuación controlada (≥ 274 dB/m) y la medición de la rigidez hepática (LSM; $\geq 7,0$ kPa), respectivamente. También se midieron paneles de diagnóstico para la predicción de fibrosis avanzada, como el índice de relación AST/plaquetas (APRI) y el índice de fibrosis-4 (FIB-4). (Lomonaco et al., 2021)

La glucemia plasmática media en ayunas fue de 143 ± 61 mg/dl y la HbA1c fue de $7,5 \pm 1,8$ %, con una distribución uniforme entre los pacientes con una HbA1c de $\geq 7,0$ % (52 %) frente a $< 7,0$ % (48 %). (Lomonaco et al., 2021)

En los pacientes con diabetes tipo 2, se estableció una prevalencia de sospecha de fibrosis hepática del 21 %, mediante el cálculo de escalas indirectas, esto de acuerdo al resultado del cálculo de FIB-4 y APRI (es decir, cualquier fibrosis o de F1 [LSM $\geq 7,0$ kPa] a F4). Al evaluar los paneles de diagnóstico bioquímico, los resultados del FIB-4 indicaron que el 57% de los pacientes se encontraba dentro del rango normal, el 38% en la zona indeterminada y el 5% fue clasificado en el grupo con fibrosis avanzada (FIB-4 $> 2,67$). (Lomonaco et al., 2021)

Se ofreció biopsia hepática a los pacientes en los que la puntuación de FIB-4 sugería fibrosis avanzada; entre aquellos con LSM $\geq 7,0$, un total de 21 pacientes se sometieron a biopsia hepática (todos con LSM $\geq 8,2$ kPa). La presencia de fibrosis hepática fue confirmada por biopsia en todos los pacientes, excepto en dos casos (90 % de los que fueron biopsiados), quienes además no mostraron signos de esteatohepatitis. Los métodos no invasivos mostraron concordancia con los hallazgos obtenidos mediante la biopsia hepática. (Lomonaco et al., 2021)

Valoración de población en riesgo

La fibrosis hepática representa un factor clave en el desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC), además de influir en el pronóstico clínico y en la elección de las estrategias terapéuticas. (Xu et al., 2022)

Evaluar el grado de fibrosis ofrece valor pronóstico y tiene utilidad para la toma de decisiones clínicas. Pudiendo generar estrategias de tratamiento y tamizaje en la población afectada. (Xu et al., 2022)

La biopsia hepática y su estudio histopatológico continúan siendo en la actualidad el método diagnóstico considerado como el gold standard para el análisis de las características celulares del hígado; sin embargo, presenta desventajas, entre las cuales se encuentran que se trata de un método invasivo y costoso, con contraindicaciones y posibles complicaciones. (Xu et al., 2022)

Método indirecto de screening, FIB-4.

El FIB- 4 es un sistema de puntuación que permite determinar de manera indirecta el grado de fibrosis hepática, tomando como base 4 datos del paciente, uno clínico y tres bioquímicos: edad, niveles de AST y ALT y el conteo de plaquetas. (Lai & Afdhal, 2019)

La disponibilidad de los resultados de estos estudios vuelve a este score una herramienta de utilidad en la clasificación del paciente.

El índice de fibrosis FIB-4 es una herramienta no invasiva utilizada para estimar el grado de fibrosis hepática, inicialmente validada en pacientes con coinfección por VIH y virus de la hepatitis C (VHC). (Xu et al., 2022)

Originalmente, se derivó de una cohorte de pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC), considerando la puntuación de 1,45 y 3,25, respectivamente, para descartar y diagnosticar fibrosis avanzada y analizó esos puntos de corte para predecir la fibrosis avanzada (Ishak 4). (Lai & Afdhal, 2019)

Este índice se calcula a partir de cuatro variables clínicas y de laboratorio: edad, niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y el recuento de plaquetas. La fórmula empleada para su cálculo es: (Xu et al., 2022)

$$\text{FIB-4} = (\text{edad [años]} \times \text{AST [U/L]}) / (\text{plaquetas [10}^9\text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}}) \quad (5)$$

A partir de este cálculo se obtiene una puntuación de riesgo bajo de fibrosis avanzada (<1,45), riesgo alto de fibrosis avanzada (>3,25) o indeterminado (1,45–3,25). (Lai & Afdhal, 2019)

Posteriormente, fue validada también en pacientes con mono infección por VHC, con mayor sensibilidad y especificidad. Un valor de FIB-4 < 1,45 fue consistente con los resultados del FibroTest en el 92 % de los pacientes. (Xu et al., 2022)

En estudios posteriores, FIB-4 < 1,45 fue capaz de excluir la fibrosis avanzada con una sensibilidad del 60%-92%, una especificidad del 64%-75%, un VPP del 39%-86% y un VPN del 52%-95%, mientras que FIB-4 > 3,25 permitió diagnosticar la fibrosis avanzada con una sensibilidad del 11-54%, una especificidad del 91%-98%, un VPP del 65%-83% y un VPN del 68%-88%. (Xu et al., 2022,)

La enfermedad hepática puede llevar al desarrollo de fibrosis hepática y de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad incluso a cirrosis. La fibrosis hepática avanzada y cirrosis se asocia con aumento en la mortalidad en este grupo de individuos. (Lai & Afdhal, 2019)

Relación entre HBA1C y FIB - 4

Ahmed et al. realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo, en Washington, EUA, en donde se buscó como objetivo principal conocer la prevalencia de MASLD y la subsiguiente presencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2, mediante el uso de sistemas de puntuación de fibrosis no invasivos. En este se incluyeron a pacientes mayores de 18 años con una hemoglobina A1c (HbA1c) de 6,5 o superior. (Ebeid et al., 2025)

Los pacientes con riesgo de fibrosis hepática fueron identificados utilizando el índice de fibrosis-4 (FIB-4), la puntuación de fibrosis de la EHGNA (NFS) y el índice AST/plaquetas (APRI), siempre que se contara con los datos de laboratorio necesarios. Se desarrolló un modelo de regresión logística binomial multivariable para la puntuación de fibrosis (NFS) de la EHGNA, utilizando la raza, el sexo y el nivel de control de la diabetes (cuantificado mediante hemoglobina A1C) como variables predictoras categóricas. (Ebeid et al., 2025)

Se incluyeron en el estudio 1411 pacientes, posterior a la aplicación de criterios de exclusión, se continuó con una muestra de 1075 individuos. La media de HbA1c fue de $8,1 \pm 2,3$, y 643 pacientes (59,8%) requerían insulina. De acuerdo con los resultados del FIB-4, 35 pacientes (3,9%) presentaron una puntuación superior a 2.67, indicativa de fibrosis avanzada, mientras que 257 pacientes (29%) mostraron valores entre 1.3 y 2.67, correspondientes a fibrosis de grado moderado. (Ebeid et al., 2025)

Se concluyó en el estudio que la fibrosis potencialmente avanzada se encuentra en el 1-4% de los pacientes con DMT2 utilizando APRI o FIB-4. En cambio, utilizando NFS, el número de pacientes con posible fibrosis grado F3/F4 el porcentaje aumentó hasta un 28%. (Ebeid et al., 2025)

Dada esta variabilidad significativa en los porcentajes de fibrosis entre las diferentes puntuaciones, se justifica la necesidad de una mayor validación de los sistemas de puntuación en pacientes diabéticos mediante elastografía o biopsia hepática. (Ebeid et al., 2025)

Kenichi et al. en otro estudio de tipo transversal en el que incluyeron a 15,785 individuos que recibieron una revisión general de salud en 2009 o 2010 en uno de tres centros de salud ubicados en la prefectura de Kochi, Japón, la valoración constó de exploración física, ecografía abdominal y un análisis de sangre que incluía cifras de AST, ALT, HbA1C y citometría hemática. Posterior a la aplicación de criterios de exclusión, se obtuvo una muestra de 6927 pacientes. (Tanaka et al., 2018)

Se calcularon las medias y las desviaciones típicas de todas las variables continuas y se realizó la prueba t de Student para el análisis paramétrico. Para el análisis no paramétrico,

se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y post-hoc (ajuste de Bonferroni). (Tanaka et al., 2018)

La prevalencia de riesgo significativo de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA determinada mediante la ultrasonografía, según los rangos de HbA1c (<4,9 %, 5,0–5,9 %, 6,0–6,9 %, 7,0–7,9 %, ≥8,0 %), fue del 19 %, 22 %, 30 %, 52 % y 31 %, respectivamente. Tanto el riesgo de fibrosis hepática como la prevalencia de EHGNA aumentaron progresivamente con niveles más altos de HbA1c, alcanzando su punto máximo en el grupo con HbA1c entre 7,0 y 7,9 %. (Tanaka et al., 2018)

Además se realizó un análisis multivariante para identificar los factores asociados con el índice FIB-4, el sexo (masculino), el IMC, la albúmina, el cHDL, la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y un nivel de HbA1c >6,5% se asociaron de forma independiente con el índice FIB-4. De estos factores independientes, un nivel de HbA1c >6,5% fue influyente, con un cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) de 1,722. (Tanaka et al., 2018)

En este estudio los hallazgos indican una menor prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática en individuos con niveles de HbA1c iguales o superiores al 8,0 %. Una posible interpretación de este resultado es que, a medida que avanza la fibrosis hepática, podría presentarse una forma cirrótica de EHGNA acompañada de una reducción en la cantidad de esteatosis. La prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática aumenta según la glucemia, hasta un 8,0 % de HbA1c. La medición de la HbA1c y el cálculo del índice FIB-4 en chequeos médicos, exámenes médicos en la práctica diaria y exámenes generales podrían ayudar a identificar posibles casos de fibrosis hepática. (Tanaka et al., 2018)

También Watt et al., en una cohorte transversal que incluyó población mexicoamericana, seleccionada de manera aleatoria, en el que se evaluó la asociación entre la fibrosis hepática medida mediante elastografía transitoria y cuatro medidas del metabolismo de la glucosa en la Cohorte Hispana del Condado de Cameron. (Watt et al., 2020)

Los participantes fueron sometidos a una evaluación clínica integral que incluyó una entrevista sobre antecedentes médicos y sociales, datos demográficos, mediciones

antropométricas y una muestra de sangre en ayunas. Las muestras fueron analizadas en un laboratorio certificado para obtener un perfil metabólico completo, incluyendo glucosa, hemograma, perfil lipídico y HbA1c. Posteriormente, se realizó mediante ultrasonografía medición de fibrosis hepática y parámetro de atenuación controlada, obteniendo una mediana de fibrosis hepática expresada en kilopascales. (Watt et al., 2020)

El análisis univariable mostró que las cuatro medidas del metabolismo de la glucosa (HbA1c, glucosa en ayunas, insulina en ayunas y resistencia a la insulina) y las medidas de fibrosis hepática (TE, FIB-4, índice de relación AST/plaquetas [APRI], puntuación de fibrosis de EHGNA y puntuación BARD) se asociaron significativamente con la rigidez hepática evaluada mediante elastografía transitoria. La rigidez hepática medida por TE (transient elastography) tuvo correlación con la puntuación de Fibrosis-4 (FIB-4) ($r = 0,19$, $P < 0,001$). (Watt et al., 2020)

En los modelos multivariantes, la HbA1c transformada logarítmicamente mostró la asociación más significativa con la fibrosis hepática ($\beta = 0,37$; IC del 95 %: 0,04–0,69; $P = 0,038$), incluso después de ajustar por circunferencia de cintura, niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, grasa hepática y otros factores de confusión conocidos. (Watt et al., 2020)

La asociación fue estadísticamente significativa entre las mujeres ($\beta = 0,33$, IC del 95% 0,10-0,56, $P = 0,009$) y similar pero no significativa entre los hombres ($\beta = 0,41$, IC del 95% -0,17 a 0,98, $P = 0,593$). (Watt et al., 2020)

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es una condición que se caracteriza por presentar cifras elevadas de glucosa sanguínea, como consecuencia de resistencia a la acción de la insulina. De manera inicial se observa una tendencia a la sobreproducción de insulina como mecanismo compensatorio; posteriormente, las células B del páncreas encargadas de la producción de la misma presentan deterioro de su función. (Ahmad et al., 2022)

Fisiopatología

La diabetes tipo 2 se desarrolla principalmente por una resistencia del cuerpo a la insulina, acompañada inicialmente de niveles elevados de esta hormona. Con el tiempo, las células β del páncreas pierden progresivamente su capacidad para producir insulina de forma adecuada. Esta interacción entre la disfunción de las células β y la resistencia a la insulina explica la complejidad de la enfermedad. (Ahmad et al., 2022)

Aunque al momento del diagnóstico ya se ha deteriorado entre un 40 % y un 80 % de la función de estas células, es posible recuperar una parte significativa de su función mediante un control adecuado de la glucosa o incluso lograr una remisión. (Ahmad et al., 2022)

Screening

La estrategia de pruebas de tamizaje universal no se encuentra recomendada por las guías de práctica clínica actuales; en cambio, se sugiere el cribado en personas con alto riesgo, siendo las características que confieren esto al individuo el sobrepeso u obesidad, grupos étnicos susceptibles a la diabetes tipo 2 a una edad más temprana o personas con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y diabetes gestacional previa. (Ahmad et al., 2022)

Epidemiología

En los últimos 40 años la prevalencia de pacientes con diagnóstico de diabetes ha aumentado hasta 4 veces. En la década de 1980 se estimaba que aproximadamente 108 millones de personas tenían el diagnóstico, en 2019 se estima que esta cifra alcanzó los 463 millones de personas. Se espera que esta cifra aumente a 783 millones para 2045. (Ahmad et al., 2022)

Se estima que aproximadamente un 90 % a un 95 % de los casos corresponden a diabetes tipo 2. (Damiris et al., 2020)

Diagnóstico

La diabetes se diagnostica al identificar niveles elevados de glucosa en el plasma venoso o un incremento en los valores de hemoglobina A1C en sangre. (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024)

Los criterios diagnósticos de la ADA para diabetes tipo 2 son:

- HbA1C >6,5 % (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio con un método certificado por NGSP y estandarizado según el ensayo DCCT.
- Glucosa en ayuno= 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral= 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia a la glucosa (PTGO). La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- En una persona con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, se debe tomar una glucemia plasmática aleatoria de 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Aleatoriamente, se toma en cualquier momento del día, independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida.(American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024)

Hemoglobina glucosilada

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) ha ganado aceptación como una herramienta de diagnóstico para la diabetes, sirviendo como un indicador de la glucosa promedio y un parámetro de riesgo para el surgimiento de complicaciones relacionadas con la enfermedad. Además, la HbA1c ofrece la ventaja de ser fácil de medir, tener estabilidad biológica y contar con ensayos estandarizados disponibles. (Yu et al., 2019)

Se ha informado que existe relación entre las cifras de hemoglobina glucosilada y la prevalencia de MAFLD. (12) Aunque los datos no son evidencia sólida, ya que en otros estudios dicha relación no se ha observado entre aquellos pacientes con diabetes tipo 2. (Yu et al., 2019)

En un estudio realizado por Yu. et al., de tipo transversal, que tuvo como objetivo explorar la relación entre los niveles de HbA1c y el riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA. En el que se incluyeron a 4826 pacientes chinos aparentemente sanos, que se sometieron a un control de salud entre enero de 2015 y diciembre de 2016. Se realizó una ecografía hepática para evaluar la esteatosis hepática. (Yu et al., 2019)

Del total de individuos incluidos, 1630 fueron diagnosticados con EHGNA. (Yu et al., 2019)

En un modelo multivariable ajustado, los niveles altos de HbA1c se asociaron de forma independiente con una mayor prevalencia de EHGNA. También, se identificó una relación significativa entre los niveles de HbA1c y el riesgo de desarrollar fibrosis en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), destacándose que los individuos en el cuartil más alto (cuartil 1 HbA1C < 5.2; cuartil 2 HbA1C 5.3—5.5, cuartil 3 HbA1C 5.6—5.8; y cuartil 4 HbA1C $\geq$ 5.9) presentaban una razón de probabilidades de 2,69 (IC 95%: 1,60—4,53; para la tendencia $p < 0,001$). (Yu et al., 2019)

Se observó que las cifras de Hb1aC no se relacionaron en los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a diferencia de los pacientes sin dicha entidad. Los niveles de HbA1c no se correlacionaron con la presencia de EHGNA (OR del cuartil extremo: 1,33; IC del 95 %: 0,63-2,81; p de tendencia = 0,511), ni con el riesgo de fibrosis avanzada (p de tendencia = 0,993) en diabéticos. (Yu et al., 2019)

Este estudio poblacional encontró que los niveles de HbA1c se asocian de forma independiente con la presencia y gravedad de la EHGNA, siendo más altos en pacientes con NFS intermedios o elevados. Esto sugiere que la HbA1c podría ser un predictor independiente de fibrosis avanzada. (Yu et al., 2019)

También en un estudio que se realizó por Colosimo et al., que tenía como objetivo evaluar a partir de un análisis retrospectivo de datos de 637 pacientes con diabetes tipo 2, si la mejora en el control glucémico mediante el uso de inhibidores de la DPP-IV, agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de SGLT2 a lo largo del tiempo, influye en el índice de hígado graso (FLI) y en la puntuación de fibrosis FIB-4. (Colosimo et al., 2023)

Los pacientes se siguieron durante 12 meses, y se valoró su respuesta a los tratamientos hipoglucemiantes, dividiéndolos en 3 grupos de acuerdo al descenso de cifras de HbA1C: buenos respondedores glucémicos (44 %), respuestas glucémicas moderadas (36 %) y no respondedores glucémicos (20 %). (Colosimo et al., 2023)

La asociación entre las variables basales se analizó mediante regresión lineal múltiple. Los efectos del control glucémico en el FLI y el Fib-4 se midieron mediante análisis de regresión logística ajustados por factores de confusión, como edad, sexo, tipo de fármaco y variación del IMC. (Colosimo et al., 2023)

El análisis de regresión lineal múltiple reveló una asociación significativa entre la variación en los niveles de hemoglobina glucosilada y el cambio en el índice de hígado graso (FLI), incluso después de ajustar por factores como el cambio en el IMC, la edad, el sexo y el tipo de medicamento utilizado ($R = 0,467$; $p = 0,031$). (Colosimo et al., 2023)

Al inicio del estudio, no se encontró una relación significativa entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la puntuación FIB-4 (Fig. 1c, $R = 0,133$; p del modelo global = $0,045$; ANOVA para HbA1c basal = $p = 0,289$). No obstante, de manera similar a lo observado con el FLI, se identificó una correlación positiva entre los cambios en la hemoglobina glucosilada y en la puntuación FIB-4, después de ajustar por variables como el cambio en el IMC, sexo, edad, clase de medicamentos y el valor inicial de FIB-4 ($R = 0,666$; p global del modelo = $0,001$; ANOVA para el cambio en HbA1c = $p = 0,037$). (Colosimo et al., 2023)

Aunque la pérdida de peso sigue siendo el objetivo principal en el tratamiento de pacientes con EHGNA, los datos indican que mejorar el control glucémico, independientemente del peso corporal, también debe considerarse un componente esencial del manejo. No obstante, estos hallazgos no sustituyen la necesidad de realizar estudios prospectivos, aleatorizados, bien diseñados y controlados que evalúen de manera específica y cuantitativa el efecto del control glucémico en esta población. (Colosimo et al., 2023)

Seguimiento

Las personas que padecen diabetes tipo 2 presentan una mayor frecuencia de fibrosis hepática avanzada y de complicaciones hepáticas asociadas a la EHGNA, en comparación con quienes no tienen diabetes. Además, es relevante destacar que aquellos con diabetes tipo 2 y EHGNA enfrentan un riesgo incrementado de enfermedad y muerte por causas cardiovasculares, un riesgo que se mantiene incluso al margen de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, en comparación con los pacientes con diabetes tipo 2 sin EHGNA. (Collier et al., 2023)

La evaluación del estadio de la fibrosis hepática es una parte fundamental diagnóstica y pronóstica actual de la EHGNA, dada su posición como el predictor más fuerte de los resultados hepáticos a largo plazo. (Collier et al., 2023)

En un estudio realizado por Collier et al. con un diseño tipo cohorte retrospectivo con inclusión de 12,589 pacientes (seguimiento de 2012-2021) en el cual se buscaba describir la distribución de las puntuaciones de biomarcadores para evaluación de riesgo de fibrosis mediante FIB4, NAFLD, NFS y APRI, y las asociaciones entre categorías de riesgo y mortalidad por todas las causas. (Collier et al., 2023)

Los datos se obtuvieron de registros electrónicos de atención primaria en la región de Ayrshire en Escocia, tomando en cuenta individuos >18 años y con diagnóstico de diabetes tipo 2, las puntuaciones de FIB4, NFS y APRI se calcularon utilizando datos medidos lo más cerca posible del ingreso a la cohorte. Las tres puntuaciones se clasificaron en grupos bajo, intermedio y alto según los valores de corte recomendados. (Collier et al., 2023)

Las características categóricas se compararon entre las categorías de riesgo de fibrosis mediante la prueba de chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher cuando correspondía), nuevamente con corrección post hoc de Bonferroni. (Collier et al., 2023)

Durante una mediana de seguimiento de 9,8 años, fallecieron 3925 pacientes (31,1 %), lo que resultó en una tasa bruta de mortalidad de 40,4 por 1000 personas-año. Los índices de riesgo de mortalidad por todas las causas ajustados generales (intervalos de confianza [IC] del 95%) en los grupos de alto riesgo de fibrosis en comparación con los de bajo riesgo fueron 3,69 (1,95-2,75) para FIB4, 2,32 (2,88-4,70) para NFS y 3,92 (2,88-5,34) para APRI. Las tres escalas de evaluación del riesgo de fibrosis mostraron una asociación positiva con la mortalidad por cualquier causa en individuos con diabetes tipo 2, siendo el riesgo relativo más elevado en los pacientes más jóvenes en comparación con los de mayor edad. (Collier et al., 2023)

Estos resultados respaldan estudios previos que han encontrado una relación entre puntuaciones elevadas en las tres escalas y un aumento en la mortalidad por cualquier

causa, particularmente en personas con diabetes tipo 2. Además, se observó que la puntuación FIB-4 fue más efectiva que NFS o APRI para diferenciar entre quienes fallecieron y quienes sobrevivieron. (Collier et al., 2023)

De acuerdo a las recomendaciones de la ADA, los adultos con diagnóstico de diabetes tipo 2 o prediabetes con un FIB-4 $\geq 1,3$ deberían someterse a una estratificación de riesgo adicional mediante la medición de la rigidez hepática con elastografía transitoria o, si no está disponible, la prueba de fibrosis hepática mejorada (ELF). (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024)

Se ha llegado al consenso de que el índice de fibrosis-4 (FIB-4) es la opción más rentable para el cribado inicial de personas con prediabetes y factores de riesgo cardiometabólico, así como de aquellos con diabetes tipo 2 en la atención primaria y en clínicas especializadas en diabetes. (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024)

Después del diagnóstico, estas pruebas deben realizarse nuevamente cada 6 meses a 2 años, según la severidad de la fibrosis y la respuesta del paciente al tratamiento. (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024)

Tratamiento

Como la fibrosis hepática surge a partir de otra afección del hígado, no existe un tratamiento específico dirigido exclusivamente a ella. La forma más eficaz de abordarla o incluso revertirla es tratar la causa subyacente. Los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la formación de fibrosis han impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Las alternativas de tratamiento pueden incluir medicamentos antivirales, la suspensión del consumo de alcohol o la reducción de peso, dependiendo de si la fibrosis se debe a hepatitis viral, enfermedad hepática por alcohol o por obesidad, respectivamente. (Damiris et al., 2020)

Diversas terapias para la fibrosis hepática han sido evaluadas en ensayos clínicos, incluyendo suplementos nutricionales (como la vitamina C), tratamientos biológicos (como el simtuzumab), medicamentos (como la pegbelfermina y compuestos de origen natural),

intervenciones de regulación genética (como el ARN no codificante) y el uso de células madre (como las hematopoyéticas). No obstante, hasta ahora, ninguno de estos enfoques ha recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). (Zhang et al., 2023)



Justificación

En nuestro país la incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 se ha incrementado de manera importante en los últimos años, de acuerdo a los datos obtenidos por la encuesta Nacional de Salud en el año 2022 la prevalencia de diabetes diagnosticada y no diagnosticada fue de 18.3% o aproximadamente 14.6 millones de personas a

comparación del año 2018 en donde se estimaba una prevalencia de 16.8%, esta condición es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la enfermedad hepática asociada al metabolismo siendo este grupo de pacientes un sector de la población que podrían desarrollar algún grado de fibrosis hepática, ante el curso silente en la gran mayoría de las ocasiones.

Un estudio reciente indicó que en clínicas ambulatorias de medicina familiar, medicina interna y endocrina, aproximadamente el 70% de las personas con diabetes tipo 2 tienen NAFLD (esteatosis) y aproximadamente el 15% tienen fibrosis hepática clínicamente significativa (estadios F2),⁹ en consonancia con otros estudios recientes. (8)

El lograr identificar a los pacientes con fibrosis relacionada con MALD mediante métodos no invasivos sería de utilidad en el desarrollo de intervenciones preventivas y de tratamiento.

Planteamiento del problema

La incidencia y prevalencia de factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de fibrosis hepática es elevada en la población mexicana, en especial la diabetes tipo 2. En 2022 la prevalencia de diabetes diagnosticada y no diagnosticada fue de 18.3% o aproximadamente 14.6 millones de personas, esto de acuerdo a ENSANUT. Las personas con diabetes tipo 2 presentan una mayor prevalencia de fibrosis avanzada y de complicaciones hepáticas derivadas de la MAFLD en comparación con quienes no padecen diabetes..

La obtención de estos datos permitirá ofrecer a los pacientes que se encuentren con fibrosis estrategias que disminuyan el riesgo de progresión de la enfermedad.

Pregunta de investigación: ¿Existe asociación de las cifras de hemoglobina glucosilada con el resultado del cálculo del score FIB-4 en los pacientes con Diabetes tipo 2 pertenecientes al hospital general de zona 3?

Objetivos:

General: Determinar el patrón de fibrosis hepática en la población con diagnóstico de diabetes tipo 2 en hospital general de Zona 3 mediante FIB - 4.

Específicos:

- Identificar la prevalencia de fibrosis hepática en los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 del HGZ 3.
- Caracterizar el grado de fibrosis mediante el método no invasivo FIB-4.
- Determinar si existe asociación entre las cifras de Hemoglobina glucosilada a mayor rango de estas con un mayor puntaje de FIB-4.

Hipótesis

Existe una asociación de los niveles de hemoglobina glucosilada elevada con un mayor puntaje de FIB-4 en paciente con Diabetes tipo 2. .

Hipótesis nula

No existe una relación de los niveles de hemoglobina glucosilada elevada con un mayor puntaje de FIB-4 en paciente con Diabetes tipo 2.

Materiales y métodos

Periodo de estudio (fecha de inicio y conclusión): Se llevó a cabo el protocolo de estudio en el periodo de Marzo de 2025 a Junio de 2025.

Ámbito: El estudio se realizó en el estado de Aguascalientes, en el municipio de Jesus Maria, en donde se tomó en cuenta a la población derechohabiente del Hospital General de Zona #3

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, de cohorte retrospectivo.

Universo de estudio: Población derechohabiente del Hospital General de Zona #3.

Universo de trabajo: Población derechohabiente del Hospital General de Zona #3, que tenia la mayoría de edad, con antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2 y que estuvieron hospitalizados en el piso de medicina interna en el periodo de marzo de 2025 a junio de 2025.

Población: La población del estudio se constituyó por pacientes derechohabientes del Hospital General de Zona #3 con el diagnóstico de diabetes tipo 2 que se encontraban hospitalizados en el piso de medicina interna en el periodo de Marzo de 2025 a Junio de 2025.

Criterios de inclusión: Pacientes pertenecientes a la población del HGZ 3, mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2 o que se encuentren en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulinas, los cuales no cuenten con diagnósticos de cirrosis hepática establecido de manera previa.

Criterios de exclusión: Pacientes que no pertenezcan a la población de HGZ 3, menores de 18 años, sin diagnóstico de diabetes tipo 2, con diagnósticos de cirrosis hepática de manera previa. Antecedentes de consumo de alcohol > 40 gr de mujeres y 60 gr en hombres de manera crónica en el último año.

Criterios de eliminación: Pacientes con diagnóstico de infección por virus de hepatitis C, B, pacientes con consumo crónico de fármacos hepatotóxicos, pacientes con diagnóstico de neoplasia hepática o metástasis en hígado.

Tipo de muestreo: Muestreo por conveniencia no probabilístico.

Tamaño de la muestra: Muestreo por conveniencia, se obtuvo a través de la revisión del censo de pacientes del piso de medicina interna, tomando en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y eliminación en el periodo comprendido de marzo a junio de 2025.

De acuerdo con el documento Estadísticas a Propósito del día Mundial de la Diabetes 2021 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México 10.3% de la población de 20 años y más (8,542,718) reportaron contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus.

Por entidad federativa, se estima una prevalencia en Aguascalientes de 7.6% registrando las prevalencias más bajas. La población del municipio de Jesus Maria sitio donde se desarrolló el estudio se estima en 129.929 habitantes por lo que con la tasa de prevalencia por estado se estima un total de 9100 personas con diagnóstico de diabetes.

$$n = \frac{N \cdot n_0}{n_0 + (N - 1)} = \frac{9100 \cdot 384.16}{384.16 + 9100 - 1} = \frac{3495856}{9483.16} \approx 368.56$$

El tamaño de muestra calculado fue de 369 pacientes.

Esto nos permitió obtener resultados representativos con un 95% de confianza y un margen de error del 5%.

Caracterización de variables:

Tabla 1. Tabla de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Indicador
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Tiempo en años, desde el momento de nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa discreta Independiente	Años cumplidos.	Promedio, media.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Variante dicotómica, se clasifica el paciente en femenino o masculino en función de lo establecido en el expediente.	Cualitativa nominal Independiente	Femenino Masculino	Proporción
Niveles de AST	Aspartato aminotransferasa (AST): también conocida como transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT), la AST es una enzima que normalmente está presente en las células del hígado y el corazón. La AST se libera en la sangre	Niveles medidos de AST en sangre, expresado en unidades por litro.	Cuantitativa continua Independiente	Unidades por Litro (U/L)	Proporción

	cuando el hígado o el corazón sufren daños.				
Niveles de Plaquetas	Célula oval de la sangre de los vertebrados, desprovista de núcleo, que interviene en el proceso de la coagulación.	Niveles medidos de plaquetas en sangre, expresado en unidades por microlitro.	Cuantitativa continua Independiente	Plaquetas por microlitro (mcL)	Proporción
Niveles de ALT	Enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado.	Niveles medidos de ALT en sangre, expresado en unidades por litro.	Cuantitativa continua Independiente	Unidades por Litro (U/L)	Proporción
FIB- 4	Un índice para estimar el riesgo de cirrosis hepática calculado a partir del cómputo de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetas. La puntuación se calcula utilizando la edad de una persona, el nivel de AST,	Nivel de fibrosis determinada por cálculo de FIB 4. < 1.3, bajo riesgo de fibrosis avanzada. 1.2 - 2.67 Riesgo indeterminado >2.67, riesgo alto de fibrosis avanzada.	Cualitativa ordinal Dependiente	Puntuación	Proporción

	el recuento de plaquetas (PLT) y el nivel de ALT. Puntuación FIB-4 $\frac{1}{4}$ edad (años) AST (U/L)/[PLT (109 /L) ALT $\frac{1}{2}$ (U/L)				
--	--	--	--	--	--



Análisis estadístico

La información analizada se obtuvo de los censos de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, de donde se recopiló edad, sexo, diagnósticos, además se realizó una búsqueda en el sistema de laboratorio institucional de donde se obtuvieron los resultados de hemoglobina glucosilada y cifras de AST, ALT y plaquetas. Posteriormente de acuerdo a la información de cada individuo se realizó un registro de la información recabada en la hoja de recolección de datos.

Se llevó a cabo estadística descriptiva para las variables hemoglobina glucosilada (HbA1c) y FIB-4, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión.

Se evaluó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para determinar la relación entre los valores de HbA1c y el puntaje FIB-4, se utilizó la prueba de correlación de Pearson ya que las variables no presentaron una distribución normal, o la prueba de Spearman en caso contrario.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS.

Aspectos éticos

Confidencialidad

La información recopilada a lo largo del proceso de investigación se trató con la máxima confidencialidad. Los datos personales e información relacionada con el estado clínico del paciente se encuentran almacenados de manera segura, siendo únicamente accesibles para los investigadores que desarrollaron el protocolo actual.

Los principios de confidencialidad se aplicaron a lo largo de todas las etapas que comprenden el estudio, de acuerdo a las normativas legales vigentes, con apego a la Ley Federal de Protección de Datos Personales y a la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. Los datos obtenidos en este estudio se encuentran resguardados por un período de 5 años a partir de la finalización de la presente investigación.

Conflicto de interés

Los investigadores que participan en el protocolo de investigación presentado en este trabajo declararon que no existe un conflicto de interés personal, financiero o social que puedan influir en los resultados o interpretación de los datos obtenidos. La obtención de información, recolección de datos y analista estadístico se realizó de manera imparcial para evitar comprometer el desarrollo de este trabajo.

Reconocimiento de autores

Dentro del protocolo se incluye referencia al material bibliográfico que fue de utilidad para el desarrollo del presente trabajo, en donde se mencionó a los autores y se brindó reconocimiento y créditos a los mismos.

Riesgo

El protocolo de investigación planteado se considera sin riesgo, ya que se realizó a través de un enfoque retrospectivo, por lo cual no fue necesario la realización de intervenciones o modificaciones en los tratamientos ofrecido al paciente hasta el momento de la recopilación de los datos, esto de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud; así como en apego a lo propuesto por los Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos de la Declaración de Helsinki.

Revisión ética: Se sometió el protocolo a evaluación y aprobación por parte del comité de ética del Hospital General de Zona 1. Y se considero que cumple con las normativas éticas y legales vigentes a nivel institucional.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos: Los recursos humanos que participaron en el trabajo de investigación, diseño de protocolo ,recolección de datos y análisis estadístico a partir de la información obtenida fueron el investigador principal médico especialista en medicina interna y el investigador asociado médico residente de medicina interna.

Recursos materiales: Para el diseño del protocolo, se utilizó un equipo de cómputo portátil perteneciente al investigador asociado, así como el equipo de cómputo institucional para la recolección de datos propios del expediente electrónico.

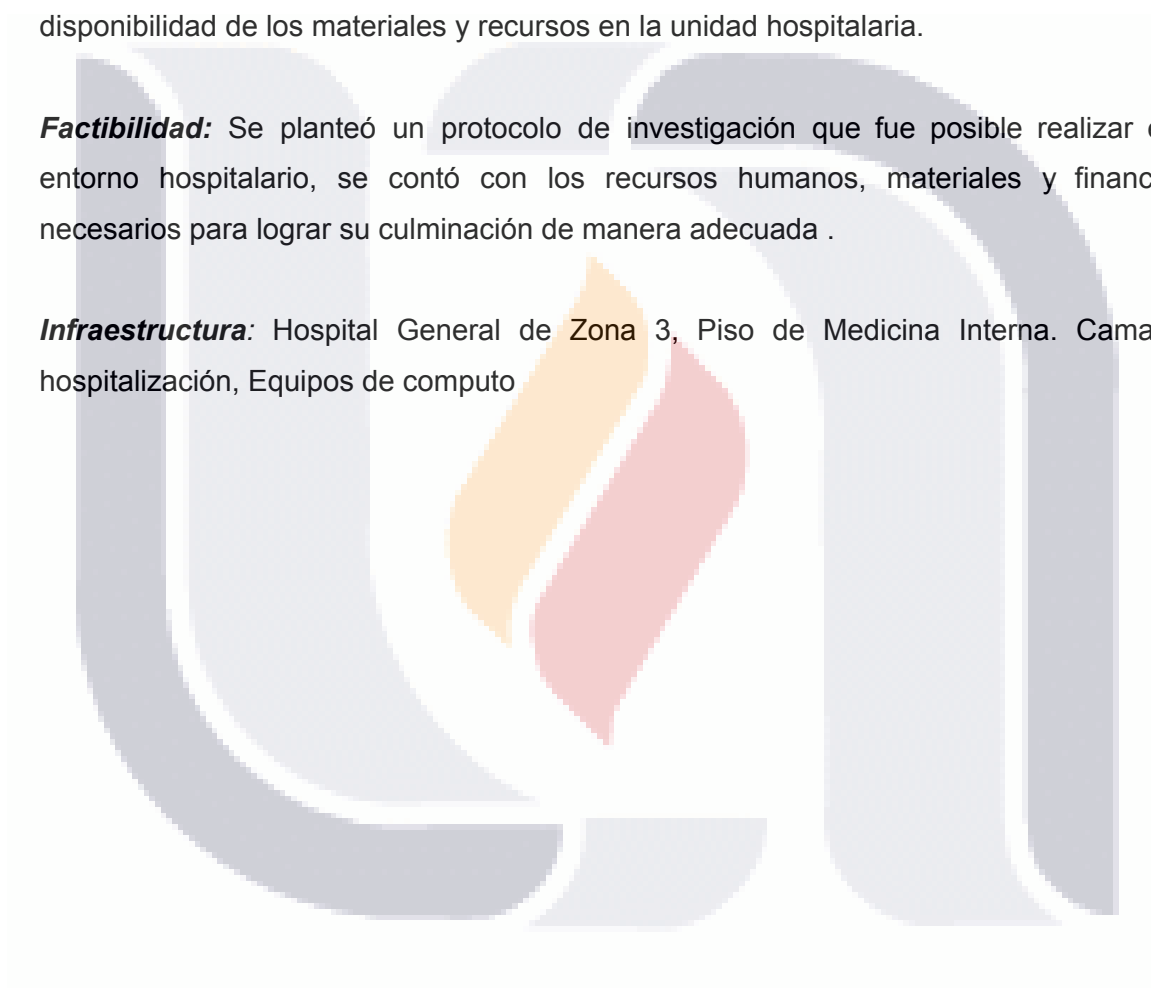
Software de texto para la creación de una base de datos.

SPSS 25.0 para realizar análisis estadístico

Recursos financieros: No fue necesaria financiación externa ya que se contaba con disponibilidad de los materiales y recursos en la unidad hospitalaria.

Factibilidad: Se planteó un protocolo de investigación que fue posible realizar en el entorno hospitalario, se contó con los recursos humanos, materiales y financieros necesarios para lograr su culminación de manera adecuada .

Infraestructura: Hospital General de Zona 3, Piso de Medicina Interna. Camas de hospitalización, Equipos de computo



Resultados

A partir de la recolección de datos en la cual se obtuvo información clínica y laboratorial de 366 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó la aplicación de la prueba de correlación de Spearman y se obtuvieron los siguientes resultados:

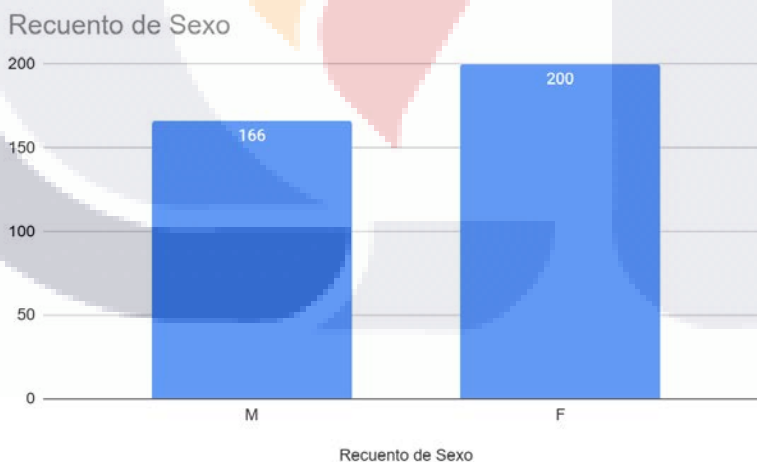
Correlación de Spearman:

- $\rho = 0.196$
- $p = 0.00016$
- Existe una correlación positiva débil pero estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y la puntuación FIB-4.

Los resultados sugieren que a mayor HbA1c, aumenta la puntuación de FIB-4, aunque la fuerza de la asociación es débil.

El hallazgo es estadísticamente significativo ($p < 0.05$) con Spearman, pero clínicamente la relación es modesta.

Esto indica que HbA1c podría no ser un predictor fuerte de fibrosis hepática medida por FIB-4, aunque sí hay un patrón de relación.



Gráfica 2 . Distribución del total de pacientes por sexo

Además se realizó un análisis de varianza dividiendo a los pacientes en grupos de acuerdo a las cifras de HbA1c, bajo: 6.56 %, moderado: 6.99 %, alto: 7.00 %.

ANOVA (paramétrico)

- $F = 4.30$
- $p = 0.014$

Los pacientes con FIB-4 moderado o alto tienden a tener HbA1c ligeramente más elevada que los de riesgo bajo. Aunque la diferencia de medias no es muy grande (≈ 0.4 – 0.5 puntos de HbA1c), el resultado es estadísticamente significativo.

Esto respalda la hipótesis de una asociación entre mal control glucémico y mayor riesgo de fibrosis hepática.

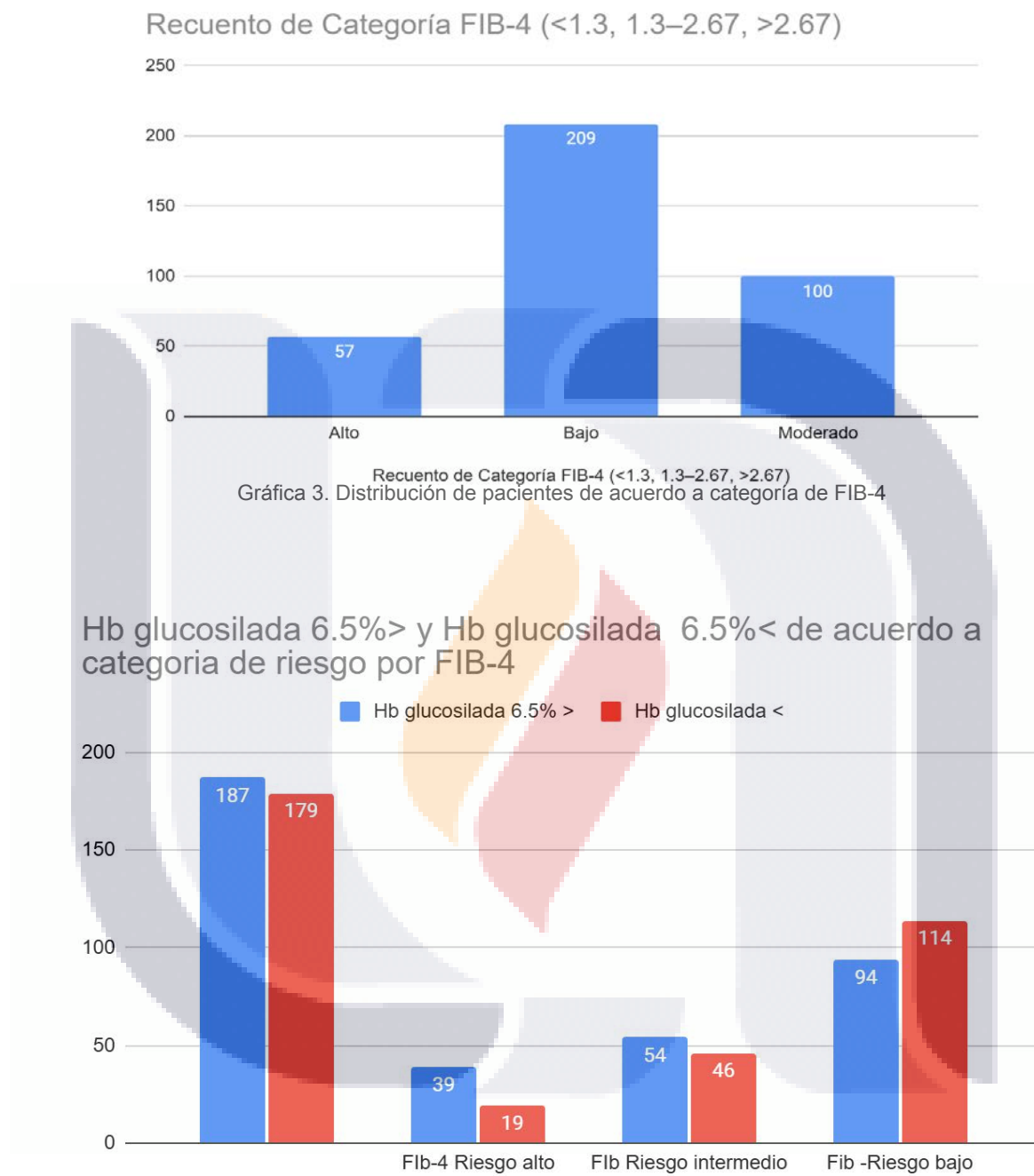
A través de una análisis post hoc se compararon los grupos de categorización de la puntuación de FIB-4 encontrando los siguientes hallazgos:

- **Alto vs Bajo:** $p = 0.00024$
Diferencia significativa: los pacientes en riesgo **alto** de FIB-4 tienen HbA1c más elevada que los de riesgo **bajo**.
- **Bajo vs Moderado:** $p = 0.00697$
Diferencia significativa: los pacientes en categoría **moderada** también tienen HbA1c más elevada que los de riesgo **bajo**.
- **Alto vs Moderado:** $p = 0.153$
No hay diferencia estadísticamente significativa entre **moderado y alto**.

Tabla 2. comparativa entre categorías cifras de Hba1c y valor de FIB-4

Comparación	Valor-p
Alto vs Bajo	0.00024083231565582167
Alto vs Moderado	0.15325398456957234
Bajo vs Moderado	0.006971849207252984

El grupo bajo riesgo de FIB-4 se distingue claramente por tener HbA1c más baja en comparación con los grupos moderado y alto. Entre moderado y alto, no se detectó diferencia significativa en HbA1c. Esto sugiere que la transición de bajo a moderado/alto en FIB-4 sí se asocia a peor control glucémico, pero que la diferencia entre moderado y alto no es tan marcada.



Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo a cifras de HbA1c

Discusión

En este estudio se exploró la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la puntuación FIB-4 en pacientes con diabetes tipo 2. Los hallazgos mostraron una correlación positiva débil pero estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0.196$; $p < 0.001$), lo que sugiere que un peor control glucémico podría relacionarse con un mayor riesgo de fibrosis hepática. Sin embargo, la magnitud de la asociación fue modesta, lo cual indica que la HbA1c por sí sola no es un predictor robusto de progresión de fibrosis medida por FIB-4.

Esto concuerda con los datos obtenidos por Colosimo et al. en un estudio que tenía el propósito de determinar la asociación entre los niveles de HbA1c y la severidad de la EHGNA en pacientes con y sin diabetes tipo 2. Incluyeron 857 pacientes, ya con diagnóstico de EHGNA obtenido por biopsia. (Colosimo et al., 2024)

En la cohorte de descubrimiento ($n = 687$), el riesgo de esteatosis severa, EHNA y fibrosis avanzada mostró una correlación positiva con la HbA1c, incluso después de ajustar por edad y obesidad. Estos hallazgos fueron corroborados en una cohorte independiente de validación ($n = 170$). (Colosimo et al., 2024)

La disminución de la HbA1c se relacionó con mejorías en la esteatosis y la EHNA después de ajustar por el cambio de peso y el tratamiento recibido, mientras que las modificaciones en la fibrosis únicamente se asociaron con la variación del peso y el tratamiento. (Colosimo et al., 2024)

El análisis comparativo entre categorías de FIB-4 reveló que los pacientes con riesgo moderado o alto presentaron cifras significativamente mayores de HbA1c en comparación con aquellos en categoría de bajo riesgo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos moderado y alto, lo cual sugiere que la HbA1c distingue de manera más clara a los pacientes con riesgo bajo frente a los que ya presentan algún grado de fibrosis. Esto podría reflejar que, una vez superado cierto umbral de daño hepático, otros factores metabólicos e inflamatorios adquieren mayor peso en la progresión de la fibrosis que el control glucémico aislado.

En otro estudio realizado por Alexopoulos et. al. que tuvo como objetivo determinar si el nivel de control glucémico en los años previos a la biopsia hepática puede predecir la

gravedad histológica de la EHNA. un mayor valor promedio de HbA1c se relacionó con grados más elevados de esteatosis y balonamiento hepatocitario, aunque no con inflamación lobulillar. Además, cada incremento del 1 % en la HbA1c se asoció con un aumento del 15 % en la probabilidad de presentar un estadio más avanzado de fibrosis hepática. (Alexopoulos et al., 2021)

El control glucémico se asocio con la gravedad del balonamiento hepatocitario y de la fibrosis hepática en la EHGNA/EHNA, por lo que mejorar el control de la glucosa podría contribuir a reducir el riesgo de progresión de la fibrosis relacionada con la EHNA. (Alexopoulos et al., 2021)

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos sugieren que los pacientes con diabetes tipo 2 y mal control glucémico deben ser considerados como un grupo de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática, aun cuando el FIB-4 sea bajo. La combinación de herramientas no invasivas (como FIB-4 y elastografía transitoria) junto con un control metabólico estricto podría mejorar la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas en esta población.

Conclusión

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró una asociación significativa aunque débil entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la puntuación FIB-4. Los pacientes con riesgo moderado y alto de fibrosis hepática presentaron valores de HbA1c significativamente mayores en comparación con aquellos en bajo riesgo, lo que sugiere que el mal control glucémico podría contribuir al incremento del riesgo de fibrosis hepática.

En otro estudio realizado por Alexopoulos et. al. que tuvo como objetivo determinar si el nivel de control glucémico en los años previos a la biopsia hepática puede predecir la gravedad histológica de la EHNA. un mayor valor promedio de HbA1c se relacionó con grados más elevados de esteatosis y balonamiento hepatocitario, aunque no con inflamación lobulillar. Además, cada incremento del 1 % en la HbA1c se asoció con un aumento del 15 % en la probabilidad de presentar un estadio más avanzado de fibrosis hepática. (Alexopoulos et al., 2021)

El control glucémico se asocio con la gravedad del balonamiento hepatocitario y de la fibrosis hepática en la EHGNA/EHNA, por lo que mejorar el control de la glucosa podría contribuir a reducir el riesgo de progresión de la fibrosis relacionada con la EHNA. (Alexopoulos et al., 2021)

No obstante, la magnitud de la asociación indica que la HbA1c por sí sola no es un predictor suficiente, y deben considerarse otros factores metabólicos y clínicos en la evaluación integral del paciente.

Implicaciones prácticas

El control estricto de HbA1c podría ayudar a reducir el riesgo de progresión de fibrosis hepática, por lo que sería de utilidad que los pacientes con diabetes tipo 2 y HbA1c sean evaluados con herramientas no invasivas (FIB-4, elastografía) para descartar daño hepático.

Limitaciones y futuras líneas de investigación

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el diseño transversal impide establecer una relación causal entre el control glucémico y la progresión de la fibrosis hepática, limitando el análisis a una asociación estadística. En segundo lugar, el uso de FIB-4 como marcador de fibrosis, aunque validado y ampliamente utilizado, puede tener un poder discriminativo menor en poblaciones específicas, como en adultos jóvenes o en aquellos con comorbilidades que afectan transaminasas o plaquetas.

Otra limitación es que no se incluyeron otras variables metabólicas relevantes, como perfil lipídico, resistencia a la insulina o marcadores inflamatorios, que podrían influir en la relación entre HbA1c y fibrosis hepática. Asimismo, el tamaño de muestra, aunque suficiente para detectar diferencias significativas, podría no ser representativo de la totalidad de pacientes con diabetes tipo 2 en la población general.

En futuras investigaciones se podría diseñar un estudio longitudinal que permita evaluar la evolución temporal de la fibrosis hepática en relación con el control glucémico. Además, sería de interés integrar métodos diagnósticos más específicos, como elastografía

transitoria o resonancia magnética, y explorar el papel de intervenciones dirigidas al control metabólico (farmacológicas y no farmacológicas) en la progresión de la enfermedad hepática.



Glosario

Fibrosis hepática: Proceso patológico caracterizado por la acumulación excesiva de matriz extracelular en el hígado como respuesta a daño crónico, lo que puede alterar su estructura y función.

Cirrosis: Etapa avanzada de la fibrosis hepática en la que existe distorsión de la arquitectura del hígado, formación de nódulos regenerativos y deterioro progresivo de la función hepática.

Hepatopatía: Término general que engloba cualquier enfermedad o alteración del hígado.

Inflamación hepática: Respuesta del tejido hepático ante una lesión, mediada por células inmunológicas y liberación de citocinas, que puede contribuir al desarrollo de fibrosis.

Esteatosis hepática: Acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, comúnmente asociada a trastornos metabólicos.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA): Trastorno caracterizado por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de consumo significativo de alcohol, frecuentemente asociado a obesidad y diabetes.

Diabetes tipo 2: Enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina y/o secreción inadecuada de insulina.

Resistencia a la insulina: Disminución de la respuesta de los tejidos a la acción de la insulina, lo que conduce a alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Hepatitis viral: Inflamación del hígado causada por virus hepatotropos, como los virus de la hepatitis B y C.

Hemoglobina glucosilada (HbA1c): Biomarcador que refleja el promedio de glucosa en sangre durante los últimos 2 a 3 meses, utilizado para el diagnóstico y control de la diabetes.

Transaminasas (ALT y AST): Enzimas hepáticas cuya elevación en sangre indica daño o inflamación del hígado.

Índice de fibrosis hepática (NFS): Herramienta no invasiva que estima el grado de fibrosis hepática mediante variables clínicas y bioquímicas.

Elastografía hepática: Método diagnóstico no invasivo que mide la rigidez del hígado para evaluar la presencia y grado de fibrosis.

Antivirales: Fármacos utilizados para tratar infecciones virales, incluyendo aquellas que afectan al hígado.

Estrés oxidativo: Desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante del organismo, contribuyendo al daño celular.

Inflamación crónica: Respuesta inflamatoria prolongada que puede favorecer la progresión de enfermedades como la fibrosis hepática.

Células estrelladas hepáticas: Células del hígado que, al activarse por daño hepático, producen matriz extracelular y desempeñan un papel central en la fibrosis.

Fibrogénesis: Proceso de formación de tejido fibroso como resultado de la activación celular y depósito de colágeno.

Matriz extracelular:

Red de proteínas y otros componentes que proporcionan soporte estructural a las células; su acumulación excesiva es característica de la fibrosis.

Citocinas: Proteínas señalizadoras liberadas por células, especialmente del sistema inmunológico, que regulan la inflamación y la respuesta inmune.

Apoptosis: Muerte celular programada que ocurre de manera controlada como parte de procesos fisiológicos o patológicos.

Necrosis: Muerte celular no controlada asociada a daño tisular y respuesta inflamatoria.

Bibliografía

- 1) Alexopoulos, A.-S., Crowley, M. J., Wang, Y., Moylan, C. A., Guy, C. D., Henao, R., Piercy, D. L., Seymour, K. A., Sudan, R., Portenier, D. D., Diehl, A. M., Coviello, A. D., & Abdelmalek, M. F. (2021). *Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 74(3), 1220–1233. <https://doi.org/10.1002/hep.31806>
- 2) American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 2. *Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025*. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- 3) Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D. R., & Davies, M. J. (2022). *Type 2 diabetes*. *The Lancet*, 400(10365), 1803–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01655-5)
- 4) Collier, A., Curran, C., Cameron, L., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2023). *Liver fibrosis markers and all cause mortality in people with type 2 diabetes: A population based study (The Ayrshire Diabetes Outcomes Cohort [ADOC] Study)*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(9), 2659–2668. <https://doi.org/10.1111/dom.15153>
- 5) Colosimo, S., McConnell, N., Younes, R., Cotter, T. G., Tait, P., Gough, S. C. L., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N., & Armstrong, M. J. (2023). *Improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes has a beneficial impact on NAFLD, independent of change in BMI or glucose-lowering agent*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(3), 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.12.010>
- 6) Colosimo, S., Miller, H., Koutoukidis, D. A., Tait, P., Gough, S. C. L., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N., & Armstrong, M. J. (2024). *Glycated haemoglobin is a major*

predictor of disease severity in patients with NAFLD. Diabetes Research and Clinical Practice, 217, 111820. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111820>

- 7) Damiris, K., Tafesh, Z. H., & Pyrsopoulos, N. (2020). *Efficacy and safety of anti-hepatic fibrosis drugs. World Journal of Gastroenterology*, 26(41), 6304–6321. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i41.6304>
- 8) Ebeid, A., Mokhtar, F., Martinez-Lebron, V., Park, S., Degann, S., Payano, J., Vahora, Z., Gray, S., Johnson, L., El-Maouche, D., & Abutaleb, A. (2025). *Use of noninvasive fibrosis calculators in an urban diabetes center suggests a large burden of undetected advanced liver disease. BMC Endocrine Disorders*, 25, Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01881-9>
- 9) Khanam, A., Saleeb, P. G., & Kottlil, S. (2021). *Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: Can it be completely cured? Cells*, 10(5), 1097. <https://doi.org/10.3390/cells10051097>
- 10) Lai, M., & Afdhal, N. H. (2019). *Liver fibrosis determination. Gastroenterology Clinics of North America*, 48(2), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>
- 11) Lomonaco, R., Godinez Leiva, E., Bril, F., Shrestha, S., Mansour, L., Budd, J., Portillo Romero, J., Schmidt, S., Chang, K.-L., Samraj, G., Malaty, J., Huber, K., Bedossa, P., Kalavalapalli, S., Marte, J., Barb, D., Poulton, D., Fanous, N., & Cusi, K. (2021). *Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: The need for systematic screening. Diabetes Care*, 44(2), 399–406. <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>
- 12) Park, J., Kwon, H.-J., Sohn, W., Cho, J.-Y., Park, S. J., Chang, Y., Ryu, S., Kim, B. I., & Cho, Y. K. (2022). *Risk of liver fibrosis in patients with prediabetes and diabetes mellitus. PLOS ONE*, 17(6), e0269070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269070>
- 13) Tanaka, K., Takahashi, H., Hyogo, H., Ono, M., Oza, N., Kitajima, Y., Arihiro, K., Chayama, K., & Hino, K. (2019). *Epidemiological survey of hemoglobin A1c and liver fibrosis in a general population with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology Research*, 49(3), 296–303. <https://doi.org/10.1111/hepr.13282>

- 14) Watt, G. P., De La Cerda, I., Pan, J. J., Fallon, M. B., Beretta, L., Loomba, R., Lee, M., McCormick, J. B., & Fisher-Hoch, S. P. (2020). *Elevated glycated hemoglobin is associated with liver fibrosis, as assessed by elastography, in a population-based study of Mexican Americans. Hepatology Communications*, 4(12), 1793–1801. <https://doi.org/10.1002/hep4.1603>
- 15) Xu, X.-L., Jiang, L.-S., Wu, C.-S., Pan, L.-Y., Lou, Z.-Q., Peng, C.-T., Dong, Y., & Ruan, B. (2022). *The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? Journal of the Formosan Medical Association*, 121(2), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.07.013>
- 16) Yu, C., Wang, L., Xue, H., Lin, H., Li, Y., & Chan, S. O. (2019). *Association of glycated hemoglobin with the risk of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients without diabetes. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 43(1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.08.007>
- 17) Zamani, M., Alizadeh Tabari, S., Ajmera, V., Singh, S., Montori, V. M., Murad, M. H., & Loomba, R. (2025). *Global prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: A systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 23(7), 1123–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.08.020>
- 18) Zhang, C.-Y., Liu, S., & Yang, M. (2023). *Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. World Journal of Hepatology*, 15(6), 755–774. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i6.755>

Anexos

A. Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN													
Actividad	Sep tie mbr e 202 4	Octu bre 2024	Novi emb re 202 4	Dicie mbre 2024	Ener o 2025	Febrero 2025	Marzo 2025	Abril 2025	Mayo 2025	Junio 2025	Julio 2025	Agosto 2025	Septiem bre 2025
Título / Pregunta de investigación	X												
Marco teórico	X												
Revisión bibliográfica	X												
Diseño del protocolo	X												
Justificación		X											
Planteamiento del problema			X										
Objetivos				X									
Hipótesis					X								
Material y métodos						X							
Aspectos éticos							X						
Recursos, financiamiento y factibilidad								X					
Carta de no inconveniente									X				
Registro de ética										X			
Registro a SIRELCIS											X	X	
Recolección de información												X	X
Análisis de la información													X
Interpretación de resultados													X
Discusión													X
Conclusiones													X
Envío del proyecto de investigación y													X

C. Manual operacional

Manual operacional

En el desarrollo del presente trabajo de investigación se siguió la siguiente metodología para la obtención y manejo de los datos.

Técnicas e instrumentos

- El investigador asociado se presentó en el piso de medicina interna del Hospital General de Zona 3, en donde a través del equipo de cómputo y la red de intranet local, se llevó a cabo la búsqueda de censos de pacientes hospitalizados en el piso de Medicina interna por fecha, del periodo comprendido entre Marzo de 2025 y Junio de 2025, de donde se obtuvieron los datos generales de los paciente, así como los diagnósticos de estos, siendo el principal para la inclusión el diagnóstico de Diabetes tipo 2.
- En caso de ser elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se procedió a la confirmación de diagnóstico a través de la revisión de expediente clínico virtual en el sistema PHEDS, una vez corroborados los criterios de inclusión, se realizó una revisión en el sistema de laboratorio en búsqueda de resultados de bioquímica hepática, para determinar niveles de AST, ALT, citometría hemática para determinación de nivel de plaquetas, datos necesarios en el cálculo de FIB 4, además de cifras de hemoglobina glucosilada.

Selección de las fuentes, métodos y procedimientos de recolección de la información:

- Contando con los datos obtenidos estos se registraron en hoja de recolección de datos que funcionó como base de datos, de acuerdo a los resultados de laboratorio y edad, se calculó el score FIB-4 mediante el uso de la calculadora disponible en la página MDCalc, el puntaje obtenido también se registró en la hoja de recolección de datos, y también de acuerdo a este se clasificó al paciente en riesgo bajo, indeterminado y alto de presentar fibrosis hepática.

Procedimientos de recolección de datos

Instrumentos a utilizar: Censos de servicio de medicina interna de pacientes hospitalizados del Hospital General de Zona Número 3, expediente clínico electrónico accesible mediante sistema PHEDS, sistema electrónico de laboratorio para consulta de resultados de exámenes sanguíneos, hoja de recolección de datos que funcionó como base de datos.



D. Carta de excepción de consentimiento informado

 **Gobierno de México**  **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD HGZ 3
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA EN AGUASCALIENTES
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.3
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Fecha: 24 de abril de 2025

Dra. Virginia Verónica Aguilar Mercado
Presidenta de CIS
Delegación Aguascalientes

CARTA DE EXCEPCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicité al Comité de Ética en Investigación de Hospital General de Zona No 1 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Asociación del riesgo de fibrosis hepática estimada por FIB-4 y niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 en Hospital General de Zona 3". es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a. Sexo y edad.
- b. Niveles de AST y ALT
- c. Niveles de plaquetas
- d. Niveles de hemoglobina glucosilada
- e. Peso
- f. Talla

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como modificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardar, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Asociación de riesgo de fibrosis hepática estimada por FIB-4 y niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 del Hospital General de Zona 3", cuyo propósito es realizar un producto de tesis. La información extraída de los expedientes será resguardada por el investigador principal por lo menos durante 5 años.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Nombre: Dr. Aurelio Gil Ramírez.
Categoría contractual: Médico Internista adscrito al HGZ 3 OOAD Aguascalientes.
Investigador(a) responsable: Ruiz Enriquez Jesús Esteban

E. Carta de no inconveniente

 **Gobierno de México**  **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL** 

CARTA DE NO INCONVENIENTE
Dr. Carlos Armando Sánchez Navarro
Presidente del CLIES 101
Delegación Aguascalientes

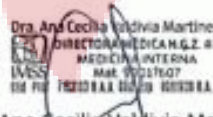
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA EN AGUASCALIENTES
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

FOLIO
010103/200200/01/206/2025

Presente
ASUNTO: CARTA DE NO INCONVENIENTE

Por este conducto manifiesto que **NO TENGO INCONVENIENTE** para que la **Dr. Aurelio Gil Ramirez** investigador principal, médico internista adscrita al Hospital General de Zona No. 3, así como el investigador asociado **Dr. Jesus Esteban Ruiz Enriquez** residente de Medicina Interna de tercer año adscrito al Hospital General de Zona No. 1, realicen el proyecto con el nombre **"Asociación del riesgo de fibrosis hepática estimada por FIB-4 y niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 en Hospital General de Zona 3"**

En espera del valioso apoyo que usted siempre brinda. Le reitero la seguridad de mi atenta consideración.


Dra. Ana Cecilia Valdivia Martinez
DIRECTORA MEDICA H.G.Z. #3
MEDICINA INTERNA
Médico Registrado
del Poder Judicial del Estado de Aguascalientes

Dra. Ana Cecilia Valdivia Martinez
Director del Hospital General de Zona No. 3

Av. Proferización Ignacio Zaragoza No. 905, Ejido de Jesús María, Jesús María, Aguascalientes. Tel: (449) 153 59 90. Ext. 41620
www.imss.gob.mx