

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



**ÍNDICE FIB-4 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICALI.**

TRABAJO TERMINAL:

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DRA. ROMINA FLORES CÁRDENAS

ASESOR:

Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado



HOSPITAL GENERAL
DE MEXICALI
ARTE • CIENCIA • HUMANISMO

No. Acta: 68

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD EN EL ESTADO
DE BAJA CALIFORNIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

Acta de Examen Reglamentario

En la ciudad de Mexicali, Baja California, a las 08:00 horas del día 03 del mes de **noviembre** del 2025, se reunieron en LA SALA DE JUNTAS DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI,

Los señores profesores: DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ, DR. JESÚS ALBERTO CAMACHO ESCOBEDO, DR. RODOLFO RUIZ LUJÁN, DRA. SUSANA ESTEFANÍA VALDIVIA MEJÍA, DR. JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ SARMIENTO, bajo la presidencia del primero y con carácter de secretario el último para proceder al examen reglamentario que para obtener el diploma de la especialidad en

MEDICINA INTERNA

presentó en forma individual el sustentante:

DRA. ROMINA FLORES CÁRDENAS

quien realizó su especialidad como médico residente durante el periodo comprendido del 1º de marzo del 2021 al 28 de febrero de 2025, con el trabajo terminal con número de registro ante el CEI de este hospital: 02-01-HGMXL/CEI/2025-18 titulado: "ÍNDICE FIB-4 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI". Hecha la réplica y examen conforme a las disposiciones en vigor, los miembros del jurado resolvieron

APROBADO POR UNANIMIDAD

Acto seguido el presidente del jurado le hizo saber el resultado del examen, le tomó la protesta y procedieron con la firma del acta.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

SUSTENTANTE

DRA. ROMINA FLORES
CÁRDENAS

ASESOR DE TESIS

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO
RAMIREZ

SINODAL

DR. JESÚS ALBERTO
CAMACHO ESCOBEDO

SINODAL

DR. RODOLFO RUIZ
LUJÁN

SINODAL

DRA. SUSANA ESTEFANÍA
VALDIVIA MEJÍA

JEFATURA DE ENSEÑANZA

DR. DIEGO FERNANDO
OVALLE MARROQUIN

EL DIRECTOR

DR. ROMÁN ARTURO DE LA
TORRE VALENZUELA

SECRETARIO

DR. JOSÉ ALBERTO
GONZÁLEZ SARMIENTO

Agradecimientos

Al **Hospital General de Mexicali**, todo su personal, parte fundamental de mi formación y de este logro, en especial a mis compañeros residentes y mis maestros en el servicio de medicina interna, gracias a ustedes lo logré. A mis papás, Renato y Marisela, sin ustedes nada de esto sería posible.

Abreviaturas

ADA: asociación americana de diabetes

AGIs: inhibidores de la α -glucosidasa

ALT: alanino aminotransferasa

AMPK : quinasa activadora de adenosina 5'-monofosfato

AST: aspartato aminotransferasa

CI: intervalo de confianza

COL1A1: colágeno tipo I

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

ECM: matriz extracelular

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores

GLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1c : hemoglobina glucosilada

HBV: virus de hepatitis B

HCC: carcinoma hepatocelular

HCV: virus de hepatitis C

HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidad

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

IFN- γ : interferon- γ

iNOS: sintetasa inducible de óxido nítrico

IRS-1: sustrato del receptor de insulina

JAK: transductores de señalización cinasas Janus

LPS: lipopolisacaridos bacterianos

MASH: esteatohepatitis por disfunción metabólica

MASLD: enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica

NO: óxido nítrico

OMS: organización mundial de la salud

ROC: receiver operating characteristic

SGLT-is: inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa

STAT: activadores de transcripción

TNF: factor de necrosis tumoral

TZDs: tiazolidinedionas

VAI: índice de adiposidad visceral

VLDL: lipoproteina de muy baja densidad

Contenido

| | |
|---|----|
| Abreviaturas..... | 4 |
| Índice de Tablas | 7 |
| Índice de Figuras | 8 |
| Resumen..... | 9 |
| Hipótesis | 18 |
| Introducción | 10 |
| Justificación | 11 |
| Marco Teórico O Conceptual | 12 |
| Objetivo general | 18 |
| Objetivos específicos | 18 |
| Planteamiento Del Problema | 11 |
| Pregunta de investigación | 18 |
| Material Y Metodos..... | 19 |
| Material Y Métodos | |
| Criterios De Selección | 20 |
| Criterios de eliminación | 21 |
| Criterios de exclusión | 20 |
| Criterios de inclusión | 20 |
| Descripción de la intervención..... | 19 |
| Diseño del estudio..... | 19 |
| Instrumentos para la recolección de datos | 22 |
| Universo, Muestra y Tamaño de la muestra | 19 |
| Materiales Y Métodos | |
| Definición de la intervención..... | 21 |
| Variables..... | 21 |
| Definición operativa de las variables..... | 22 |
| Variables dependientes | 21 |
| Variables independientes | 21 |
| Resultados | 23 |
| Discusión | 30 |
| Conclusiones | 34 |
| Referencias..... | 35 |

Índice de Tablas

| | |
|--------------|----|
| Tabla 1..... | 23 |
| Tabla 2..... | 27 |
| Tabla 3..... | 28 |

Índice de Figuras

| | |
|---------------|----|
| Figura 1..... | 20 |
| Figura 2..... | 24 |
| Figura 3..... | 25 |
| Figura 4..... | 26 |
| Figura 5..... | 27 |

RESUMEN

Título: Índice de fib-4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital General de Mexicali.

Antecedentes: La diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) son condiciones que afectan a millones de personas en todo el mundo, con un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y hepáticas. La fibrosis hepática avanzada es una complicación frecuente, pero a menudo no detectada, de la MASLD. La evaluación oportuna de la fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es crucial para prevenir la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Objetivo: Determinar el puntaje de índice de fib-4 en pacientes con DM2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali.

Métodos: Se realiza un estudio observacional, transversal y retrospectivo. Los datos son obtenidos de expedientes clínicos de pacientes atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali entre enero del 2018 a diciembre del 2024, se utiliza el índice FIB-4 para estimar la fibrosis hepática avanzada. Se recogen variables clínicas como el índice de masa corporal (IMC), niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c), así como antecedentes de hipertensión y dislipidemia.

Resultados: Se incluyeron 188 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2. El análisis bivariado entre los grados de fibrosis hepática estimado por el índice FIB-4 mostró que aquellos sin fibrosis (es decir F0) eran más jóvenes, tenían mejor tiempo de evolución de la diabetes tipo 2, mayor frecuencia de uso de metformina y uso de sulfonilureas, además de niveles menores de AST y mayor conteo plaquetario. El resto de las variables no fueron significativas en este análisis.

Conclusiones: La fibrosis hepática asociada a MASLD representa una complicación silenciosa pero relevante en pacientes con DM2. En este estudio, utilizando el índice FIB-4, se identificó que el 3.7% de los pacientes presentaban fibrosis avanzada (F3–F4), mientras que el 24.5% se encontraba en estadios F1–F2, lo que sugiere que cerca de un tercio de la población evaluada tenía algún grado de fibrosis.

INTRODUCCIÓN

Aunque la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia comúnmente con enfermedades cardiovasculares, retinopatía y enfermedad renal crónica, la creciente prevalencia no reconocida de fibrosis hepática debido a enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) presenta una carga significativa para todos los sistemas de salud a nivel mundial [1–3].

Tanto la DM2 como MASLD son factores de riesgo independientes para enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas [1, 4]. Sin embargo, durante la evolución de la diabetes tipo 2, MASLD puede permanecer silenciosa y asintomática hasta que el paciente desarrolla manifestaciones clínicas de fibrosis hepática avanzada [5, 6]. En este contexto, mejorar los esfuerzos para reconocer y detectar la enfermedad hepática en pacientes con diabetes tipo 2, de manera similar a como se hace rutinariamente para otras complicaciones micro y macrovasculares, podría reducir la carga global de la enfermedad hepática crónica [1].

Evaluar la fibrosis hepática juega un papel crucial en determinar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Es un factor de riesgo distinto para la progresión a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (HCC), especialmente en pacientes con enfermedades cardiometabólicas [2, 6]. Por lo tanto, evaluar la fibrosis hepática es esencial en el manejo de condiciones hepáticas crónicas.

El presente estudio tiene como propósito examinar los resultados de la aplicación del índice fib-4 en pacientes con DM2 atendidos en el Hospital General de Mexicali. Identificar esta prevalencia no solo permitirá comprender mejor la interacción entre la diabetes tipo 2 y la fibrosis hepática, sino también desarrollar estrategias de intervención temprana que puedan mitigar las complicaciones a largo plazo de ambas condiciones. Los objetivos específicos incluyen evaluar el índice de fib-4 en esta población, identificar los factores de riesgo más relevantes y proponer recomendaciones para estudios futuros y mejorar la detección y manejo de la fibrosis hepática en pacientes con diabetes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La creciente prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y MASLD, junto con la falta de detección temprana de fibrosis hepática, representa un desafío significativo para los sistemas de salud [1-3]. A pesar de las complicaciones bien conocidas de la DM2, como las enfermedades cardiovasculares y renales, la fibrosis hepática inducida por MASLD a menudo no se reconoce hasta que ha progresado a etapas avanzadas [4]. Esta falta de detección temprana puede llevar a un manejo inadecuado y a un aumento en la morbilidad y mortalidad. Existe una necesidad urgente de identificar los factores que contribuyen a la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con DM 2 para mejorar las estrategias de detección y tratamiento [2]. La detección oportuna puede disminuir las complicaciones asociadas a fibrosis hepática avanzada y de tal manera también disminuimos el gasto invertido en pacientes con estas patologías que pueden ser prevenibles. En años recientes, a través del índice de fib-4, se puede estimar el grado de fibrosis hepática de forma no invasiva.

Por tal motivo, la pregunta de investigación es la siguiente: ¿Cuál es el índice de fib-4 en pacientes con DM2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali?

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 y la MASLD son problemas de salud pública que afectan a millones de personas a nivel mundial y representan una carga significativa para los sistemas de salud. La fibrosis hepática, una complicación grave de MASLD, a menudo permanece asintomática hasta etapas avanzadas, lo que dificulta su detección y tratamiento oportuno. Tanto la diabetes mellitus tipo 2 como MASLD son factores de riesgo independientes para enfermedades cardiovasculares y mortalidad por lo que es esencial mejorar la detección y manejo de la fibrosis hepática en pacientes que viven con diabetes. Este estudio pretende contribuir al conocimiento sobre el índice de fib-4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual es crucial para desarrollar estrategias de intervención temprana y mejorar los resultados clínicos a largo plazo.

MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

Debido al aumento exponencial de paciente que viven con diabetes tipo 2, esta se ha convertido en un desafío de salud pública tanto en México como a nivel mundial [7]. Actualmente, alrededor de medio billón de personas viven con diabetes tipo 2 en el mundo, y se espera que esta cifra aumente en las próximas décadas [7]. En México, la prevalencia en 2018 fue del 16.8%, posicionándose como la segunda causa de muerte y la principal causa de discapacidad debido a sus complicaciones micro y macrovasculares.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) actualizó sus datos en 2022, proporcionando un panorama más reciente. En ese año, la prevalencia de diabetes diagnosticada y no diagnosticada alcanzó el 18.3%, lo que representa aproximadamente 14.6 millones de personas [7]. Entre 2006 y 2022, la prevalencia de diabetes aumentó en un 3.9%, mientras que la diabetes no diagnosticada disminuyó en un 1.3%, sugiriendo una mejora en la detección de la enfermedad y, en consecuencia, una reducción parcial en los riesgos de complicaciones [7].

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que se caracteriza por la pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β en los islotes del páncreas no asociada a autoinmunidad. Comúnmente en la presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. La hiperglucemia continua provoca daño a órgano blanco aumentando el riesgo de enfermedad microvascular así como aterosclerosis y enfermedad macrovascular. La enfermedad se acompaña de otros componentes del síndrome metabólico como sobrepeso y obesidad, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y dislipidemia. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que provocan DM2 que a la fecha no están totalmente entendidos. Además de los 2 mecanismos ya mencionados (resistencia a la insulina y disfunción de células β pancreáticas), también están involucrados la inflamación, depósito ectópico de lípidos, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo. [22]

La resistencia a la insulina es la pérdida de los tejidos diana de responder al señalamiento de insulina lo que resulta en hiperinsulinemia. Suele presentarse previo a la DM2 por lo

que se considera un factor de riesgo. Cuando existe nutrición excesiva de manera crónica como glucosa elevada y ácidos grasos no esterificados se interfiere la activación del receptor de insulina lo que conlleva al desarrollo de inflamación crónica y depósito ectópico de lípidos tanto en músculo como en el hígado. En etapas tempranas las células β se esfuerzan por mantener niveles normales de glucosa trabajando de manera excesiva. Con el paso del tiempo se vuelven incapaces de seguir secretando insulina por lo que progresa a DM2. [22]

Otro factor importante en la fisiopatología de la DM2 es la presencia de obesidad. Esta induce infiltración de macrófagos e hipoxia crónica que conllevan a inflamación en el tejido adiposo liberándose factores proinflamatorios como interleucina (IL) 1- β y factor de necrosis tumoral (TNF)- α lo que interfiere con la vía de señalamiento de la insulina. También causan una síntesis acelerada de ceramidas lo que agrava el depósito ectópico de lípidos. [22]

Entre las vías inflamatorias implicadas en la DM2 se encuentra la vía de señalización NF- κ B que es el factor nuclear-kappa B, este se activa por el estado inflamatorio. La presencia de este factor promueve la expresión de sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y la producción de óxido nítrico (NO) los cuales inhiben la activación del receptor de insulina. También causa un feedback positivo al aumentar la transcripción de IL-1- β , IL-18 y TNF- α . Otra vía implicada es la de los transductores de señalización cinasas Janus (JAK) y los activadores de transcripción (STAT) debido a los factores inflamatorios elevados en personas con DM2 como la IL-6 y el interferón- γ (IFN- γ) que provocan una cascada que inhibe el sustrato del receptor de insulina (IRS-1). El estrés oxidativo resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno lo que excacerba la resistencia a la insulina. Esto convierte a los carbohidratos en mayor presencia de grasa hepática así como aumento de plasma de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). La vía de señalización mTOR también se ve implicada, se activa en hígado y músculo contribuyendo a desarrollar resistencia a la insulina. Otro efecto de la inflamación crónica es la disminución de adiponectina lo que a su vez ocasiona disminución de la actividad de la vía de quinasa activadora de adenosina 5'-monofosfato (AMPK). El defecto en esta vía excacerba la hiperglucemia y la hiperlipidemia. Otro de los mecanismos implicados en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 es la alteración la microbiota intestinal que

se observa en pacientes con obesidad. Esta alteración causa niveles aumentados en plasma de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) resultando en endotoxemia metabólica. También se altera la permeabilidad intestinal lo que desencadena una respuesta inmune que contribuye a la resistencia a la insulina. [22]

La disfunción de las células β es clave en la progresión de DM2, ocurre temprano en la enfermedad y usualmente para el momento del diagnóstico ya se han perdido aproximadamente el 50% de estas. En etapas tempranas la síntesis de insulina se ve afectada así como la secreción de esta inducida por estímulo de niveles de glucosa. Con el tiempo, la exposición crónica a hiperglucemia causa la muerte de estas células y la masa disminuye pasando a ser este el principal factor de secreción insuficiente en etapas posteriores de la enfermedad. Distintas formas de muerte celular se ven implicadas entre ellas apoptosis, desdiferenciación, senescencia, autofagia, piroptosis y ferroptosis.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 está establecido de manera internacional, existen criterios por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), así como por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los criterios diagnósticos según la ADA son los siguientes: nivel de hemoglobina glucosilada A1C mayor o igual a 6.5% o glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL o nivel mayor o igual a 200 mg/dL posterior a 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 gramos o individuo con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia y glucosa plasmática al azar mayor o igual a 200 mg/dL. En el contexto de hiperglucemia, se requieren 2 pruebas anormales. [22]

Existen en la actualidad diversos grupos de medicamentos para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Dentro de estos se encuentran los hipoglucemiantes como la metformina, inhibidores de la α -glucosidasa (AGIs), tiazolidinedionas (TZDs), inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa (SGLT-is), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), todos con mecanismos de acción distintos. A su vez el uso de insulina es otro tratamiento. La decisión sobre el tratamiento debe ser individualizada a cada paciente y dependerá de las metas de glucemia así como sus niveles actuales de glucosa sérica. Se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, órganos diana a proteger, costo de medicamentos y

acceso a estos así como la preferencia del paciente al momento de iniciar la terapéutica. En la mayoría de los pacientes la meta es mantener una hemoglobina glucosilada por debajo de 7%. Sin embargo, esto varía como en caso de personas jóvenes sin daño a órgano blanco, en las cuales se pueden llevar a cabo metas más estrictas como HbA1c menor a 5.7%. Por el contrario, en pacientes mayores, con expectativa de vida corta, múltiples comorbilidades y riesgo de hipoglucemia la meta es menos estricta y según la ADA debe ser una HbA1c menor a 8%. El inicio del tratamiento dependerá del nivel de HbA1c de inicio. En casos donde los pacientes se presenten con una HbA1c mayor a 10% se recomienda terapia intensiva con insulina de inicio. Parte fundamental del tratamiento son los cambios en el estilo de vida. Entre estos se incluye la actividad física, nutrición así como el manejo de sobrepeso y obesidad. Estas medidas por sí solas pueden reducir los niveles de HbA1c de 0.3-2%. [22]

Al momento de seleccionar terapia farmacológica existen 3 metas en su efecto a tomar en cuenta que son la eficacia de reducir glucosa en sangre, el efecto en el peso del paciente y la reducción del riesgo cardiorenal. Por su efecto hipoglucemiante puede utilizarse distintos fármacos que dependen de la función de la célula β pancreática. Entre estos se encuentran los secretagogos, dependientes de la función de la célula β , los DPP-4i que son parcialmente dependientes y la metformina, AGI, SGLT-I, TZD e insulina los cuales son independientes de la función. Dentro de los que otorgan beneficio cardiovascular se encuentran los dependientes de glucosa que incluye la insulina, DPP-4i y secretagogos, los que proporcionan esta protección independientemente de la glucosa son los SGLT-i, pioglitazona, GLP-1 (dulaglutida, semaglutida y liraglutida). Tomando en cuenta las características del paciente al momento del diagnóstico orienta sobre qué fármacos utilizar. En pacientes sin otras comorbilidades pero con requerimiento de pérdida de peso los recomendados son semaglutide o tirzepatida ya que son altamente efectivos para reducir peso. Pacientes con riesgo cardiovascular alto la primera opción recomendada son SGLT-I o GLP-1, cuando no se alcanza la meta de glucosa con estos, la TZD se pueden agregar al manejo. En casos de pacientes con falla cardíaca y/o falla renal, los SGLT-I son los recomendados. [22]

Aunque las principales complicaciones de la diabetes tipo 2 son los eventos

cardiovasculares y la enfermedad renal crónica, en los últimos años se ha puesto más atención al daño hepático causado por disfunción metabólica, resultante del descontrol glucémico crónico [5, 6, 8]. Existen distintas mediciones que funcionan como indicadores como lo son el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, índice de adiposidad visceral (VAI), glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y colesterol total. El VAI es un parámetro metabólico que está clínicamente disponible y tiene un valor predictivo tanto para DM2 como para enfermedad cardiovascular. Este también se ha asociado a enfermedad hepática esteatósica, fibrosis hepática, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño. [23]

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es la principal causa de enfermedad hepática crónica [1, 2, 5]. La disfunción metabólica crítica subyacente en MASLD es la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 [1, 9, 10]. Aunque la diabetes tipo 2 se asocia comúnmente con enfermedades cardiovasculares, retinopatía y enfermedad renal crónica, la creciente prevalencia no reconocida de fibrosis hepática debido a MASLD representa una carga significativa para todos los sistemas de salud a nivel global [1, 2, 4]. Tanto la diabetes como MASLD son factores de riesgo independientes para enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas [1, 6, 8]. Sin embargo, durante la progresión de la diabetes tipo 2, MASLD puede permanecer silenciosa y asintomática hasta que el paciente desarrolle manifestaciones clínicas de fibrosis hepática avanzada [1]. En este contexto, mejorar los esfuerzos para reconocer y detectar la enfermedad hepática en pacientes con diabetes tipo 2, de manera similar a como se hace rutinariamente para otras complicaciones micro y macrovasculares, podría reducir la carga global de la enfermedad hepática crónica [2].

La inflamación crónica del hígado puede llevar a fibrosis, cirrosis y al desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) [11]. La fibrosis hepática implica la formación de una cicatriz fibrosa debido a la acumulación de proteínas de matriz extracelular (ECM), principalmente colágenos tipo I y tipo III entrecruzados, que reemplazan el tejido normal dañado [2, 11]. La fibrosis hepática resulta de dos tipos generales de lesiones crónicas del hígado: lesión hepatotóxica y lesión colestática. La lesión hepatotóxica es causada por daño crónico a los hepatocitos, como infecciones por hepatitis B (HBV) y/o hepatitis

C (HCV), consumo de alcohol o síndrome metabólico/MASLD que induce esteatohepatitis por disfunción metabólica (MASH) [2, 3]. La progresión hacia la fibrosis hepática es multifactorial; sin embargo, los principales factores precursores incluyen lesión crónica de los hepatocitos, daño a la barrera epitelial o endotelial, liberación de citoquinas inflamatorias, reclutamiento de células inflamatorias derivadas de la médula ósea, producción de TGF β por macrófagos, activación de miofibroblastos hepáticos que secretan colágeno tipo I (COL1A1), producción excesiva de ECM y formación de una cicatriz fibrosa [11, 12].

Actualmente el estándar de oro para diagnosticar las características histopatológicas hepáticas en fibrosis es la biopsia hepática. Sin embargo, esta es costosa e invasiva y puede tener complicaciones además de que tiene contraindicaciones por lo que no se puede realizar a todo paciente. Una forma sencilla y accesible de estimar la fibrosis hepática en pacientes con DM2 es a través del índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB-4) [24]. Este es un método no invasivo creado en el año 2006 que en un inicio se desarrolló para valorar fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH/ virus de la hepatitis C (VHC). Los 4 factores que evalúa son la edad, nivel de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y recuento de plaquetas. Se calcula a través de la fórmula $\text{edad (años)} * \text{AST (U/L)} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)} * \text{ALT (U/L)}$. Un punto de corte menor a 1.45 tiene un valor predictivo negativo para excluir fibrosis extensa (F4-F6 en la clasificación de Ishak) del 90% y un resultado mayor a 3.25 tiene un valor predictivo positivo para el diagnóstico de fibrosis extensa del 65% en pacientes coinfectados con VIH/VHC. Vallet-Pichard realizó un estudio donde se evaluó el rendimiento del índice FIB-4 para diferenciar entre fibrosis leve/moderada a avanzada en pacientes mono infectados con VHC y comparar resultados con FibroTest, otra forma no invasiva de evaluar daño hepático. Se demostró que el índice FIB-4 es una herramienta que identifica de manera correcta a los pacientes con fibrosis severa y cirrosis con un área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) de 0.85 para fibrosis con intervalo de confianza (CI) del 95% 0.82-0.89 y de 0.91 para cirrosis (CI 95% 0.86-0.93). A su vez también demostró una fuerte correlación con resultados de FibroTest con una concordancia de 92.1% en punto de corte menor a 1.45 y 76% con corte mayor a 3.25 [25]. Los puntos de corte descritos son 1.3 para descartar fibrosis y 2.67 para considerar

fibrosis en pacientes por MASLD. El punto de corte difiere según la etiología de la fibrosis. Una de las limitaciones de este índice es que se desarrolló con una cohorte que no incluía pacientes jóvenes o añosos lo que puede que disminuya el rendimiento diagnóstico en estas poblaciones, esto es en pacientes de edad menor o igual a 35 años o edad mayor o igual a 65 años. [25].

Es por este motivo que dentro de la elección de fármacos para tratar la DM2 es importante considerar cuales tienen un efecto benéfico a nivel hepático. Diversos estudios han valorado el efecto de los fármacos hipoglucemiantes en esta patología. A pesar de que a nivel histológico se ha demostrado cambio benéfico en niveles de esteatohepatitis con las tiazolidinedionas, el resultado final comparado al basal no es significativo cuando se compara con placebo. Además de las TZD, se ha estudiado el efecto de distintos GLP-1 en MASLD. El estudio ESSENCE ha reportado que 2.4 mg de semaglutide semanales mejora resultados histológicos hepáticos comparado a placebo. Esto se demostró en pacientes con fibrosis hepática por MASLD en estadio 2 o 3 tras 72 semanas de manejo con el fármaco [26].

Pregunta de investigación

¿Cuál es el índice de fib-4 en paciente con DM2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali?

Hipótesis

No aplica por el tipo de estudio.

Objetivo general

Determinar el puntaje de índice de fib-4 en pacientes con DM2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali.

Objetivos específicos

Describir los diferentes niveles de fibrosis hepática estimada por el índice FIB-4 en pacientes con diabetes tipo 2.

Examinar las diferencias en variables clínicas y bioquímicas entre los subgrupos de pacientes con distintos niveles de fib-4.

Describir las características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Establecer la asociación entre el control metabólico y el índice FIB-4.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional transversal retrospectivo.

Descripción de la intervención

Se solicitaron los números de expedientes a estadística con los siguientes diagnósticos según el código de ICD 10 e ICD 11 (E.10, E.11, E11.1, E11.2, E11.3, E11.9) de la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali en el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2024. Se revisaron los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se calculó el índice de FIB-4 según la calculadora.

Los datos se descargaron en una base de Excel.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 26 (Chicago, IL)

Para las variables continuas se realizó estadística descriptiva de la población mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos).

Para las categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Universo, Muestra y Tamaño de la muestra

Universo: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali.

Muestra: Se seleccionaron los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Tamaño de la Muestra:

Se obtuvieron de la base de datos del hospital registro de 882 expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se incluyen en el análisis final aquellos que cumplan criterios de selección.

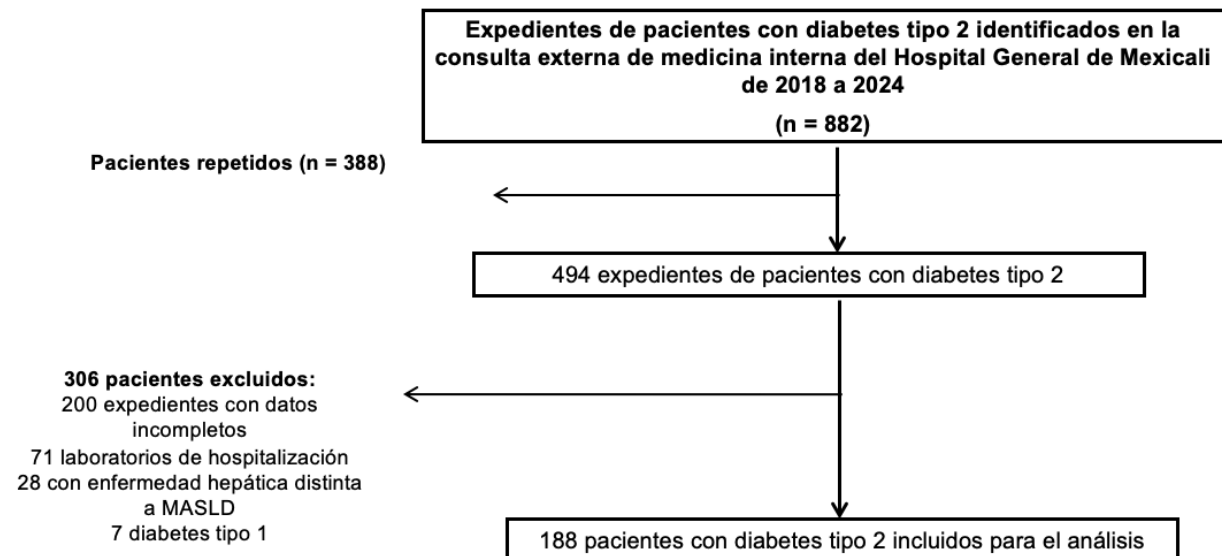


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Mayores de 18 años
2. Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 según los criterios de la American Diabetes Association (ADA).
3. Pacientes atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali entre enero del 2018 ha diciembre del 2024.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades hepáticas de etiología distinta a MASLD (como hepatitis viral, hepatitis autoinmune, consumo significativo de alcohol, enfermedades colestásicas).

2. Pacientes con cirrosis hepática diagnosticada previamente.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no cuenten con registros completos en los expedientes clínicos, incluyendo exámenes de laboratorio necesarios para el cálculo del índice FIB-4 (AST, ALT, plaquetas, edad).

Definición de la intervención

Este estudio es observacional y transversal, por lo que no se implementó una intervención en los pacientes. Sin embargo, se evaluó el índice FIB-4, calculado con los datos clínicos y de laboratorio disponibles.

Criterios para la evaluación de la intervención

No se realiza una intervención directa en los pacientes, pero se estima el grado de fibrosis hepática utilizando el índice FIB-4, que clasifica a los pacientes en diferentes grados de fibrosis:

- FIB-4 < 1.30: bajo riesgo de fibrosis.
- FIB-4 entre 1.30 y 2.67: riesgo intermedio.
- FIB-4 > 2.67: alto riesgo de fibrosis avanzada.

Variables

- **Variable dependiente:** La **fibrosis hepática avanzada**, evaluada mediante el índice FIB-4 >2.67.
- **Variables independientes:**
 - **Duración de la diabetes tipo 2** (años desde el diagnóstico).
 - **Índice de masa corporal (IMC).**
 - **Control glucémico** (medido por los niveles de hemoglobina glucosilada, HbA1c).
 - **Presencia de dislipidemia** (niveles de triglicéridos y colesterol).
 - **Niveles de ALT y AST.**
 - **Recuento de plaquetas.**

Definición operativa de las variables

- **Fibrosis hepática avanzada:** Se define como un valor de FIB-4 superior a 2.67, según los valores de AST, ALT, edad y recuento de plaquetas.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** Diagnóstico basado en los criterios de la ADA.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Relación entre el peso (kg) y la altura (m²), categorizado como normal, sobrepeso, y obesidad.
- **Hemoglobina glucosilada (HbA1c):** Medida del control glucémico de los últimos 3 meses, con un valor mayor a 6.5% considerado como mal control.
- **Dislipidemia:** Niveles de triglicéridos \geq 150 mg/dL o tratamiento para la hipertrigliceridemia, colesterol HDL $<$ 40 mg/dL en hombres o $<$ 50 mg/dL en mujeres.

Instrumentos para la recolección de datos

La recolección de datos se llevó a cabo utilizando dos principales fuentes:

1. **Expedientes clínicos:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con DM2 atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General de Mexicali entre enero del 2018 y diciembre del 2024. Estos expedientes proporcionaron información demográfica, antecedentes médicos, resultados de exámenes clínicos y tratamientos actuales.
2. **Índice FIB-4:** Para la evaluación de la fibrosis hepática se utilizó el **índice FIB-4**, que es un marcador indirecto de fibrosis hepática. Este índice se calcula utilizando los valores de **aspartato aminotransferasa (AST)**, **alanina aminotransferasa (ALT)**, **conteo de plaquetas**, y la **edad del paciente**. La fórmula del FIB-4 es:

$$\text{Índice FIB-4} = (\text{Edad} * \text{AST}) / (\text{Plaquetas} * \sqrt{(\text{ALT})})$$

Resultados

Características generales de la población.

Se incluyeron 188 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2. En la tabla 1 se muestran las variables demográficas, clínicas y medicamentos de los pacientes con diabetes.

Tabla 1. Características de los 188 pacientes con diabetes tipo 2

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Sexo mujer n,(%) | 131 (69.7) |
| Edad (años) | 56.89 ± 9.59 |
| IMC (kg/m ²) | 32.15 ± 7.94 |
| Evolución de diabetes tipo 2 (años) | 10 (5-18) |
| Evolución de diabetes tipo 2 n,(%) | |
| 0 – 4 años | 44 (23.4) |
| 5 – 9 años | 36 (19.1) |
| > 10 años | 108 (57.4) |
| Hipertensión arterial sistémica n,(%) | 131 (69.7) |
| Metformina n,(%) | 154 (81.9) |
| Insulina n,(%) | 92 (48.9) |
| I-SGLT2 n,(%) | 19 (10.1) |
| I-DPP4 n,(%) | 67 (35.6) |
| GPL1 n,(%) | 1 (0.5) |
| Tiazolidinedionas n,(%) | 3 (1.6) |
| Sulfonilureas n,(%) | 30 (16.0) |
| Fibratos n,(%) | 20 (10.6) |
| Estatinas n,(%) | 85 (45.2) |

La mayoría eran mujeres, alrededor del 70%. En cuanto a la edad, su promedio estaba en 56.89 años (Figura 2). La edad mínima fue de 32 años y la máxima de 89 años.

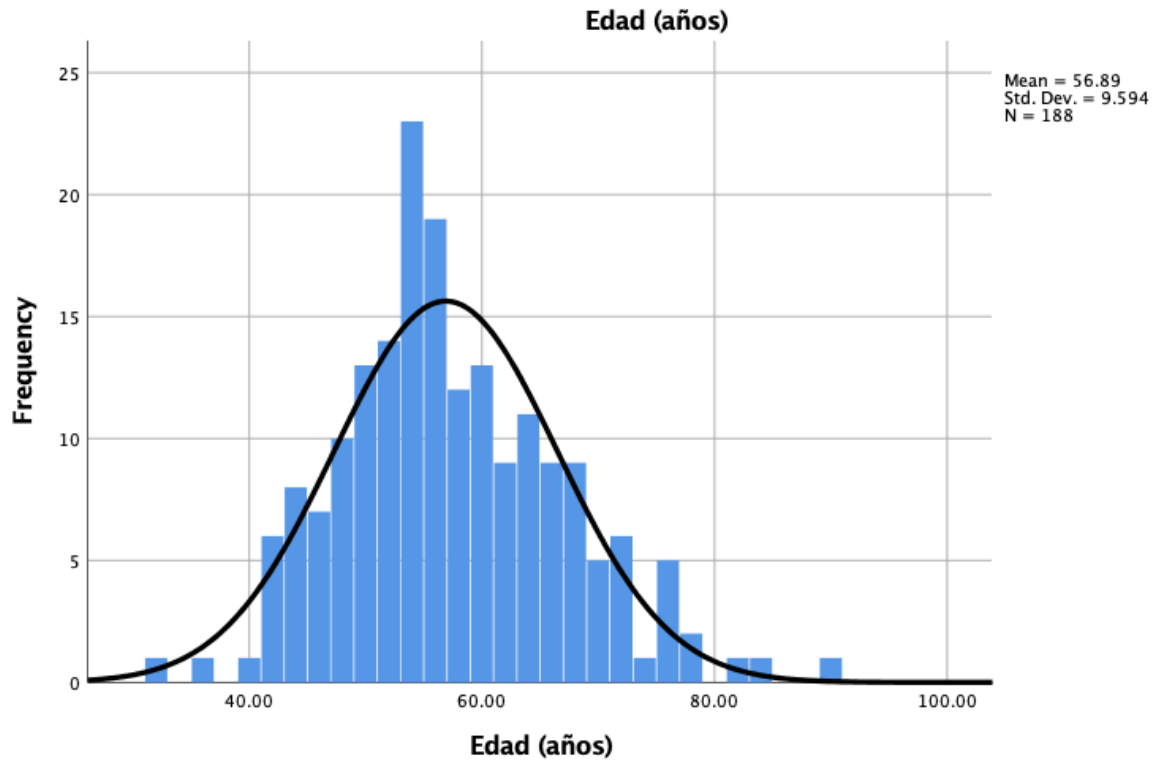


Figura 2. Histograma de la edad en años de la población.

El índice de masa corporal (IMC) promedio estaba en rango de obesidad. En cuanto al tiempo desde el diagnóstico de diabetes, la mediana fue de 10 años (5–18); el 23.4% (n = 44) de los pacientes tenía entre 0 y 4 años de evolución, el 19.1% (n = 36) entre 5 y 9 años, y el 57.4% (n = 108) más de 10 años (Figura 3).

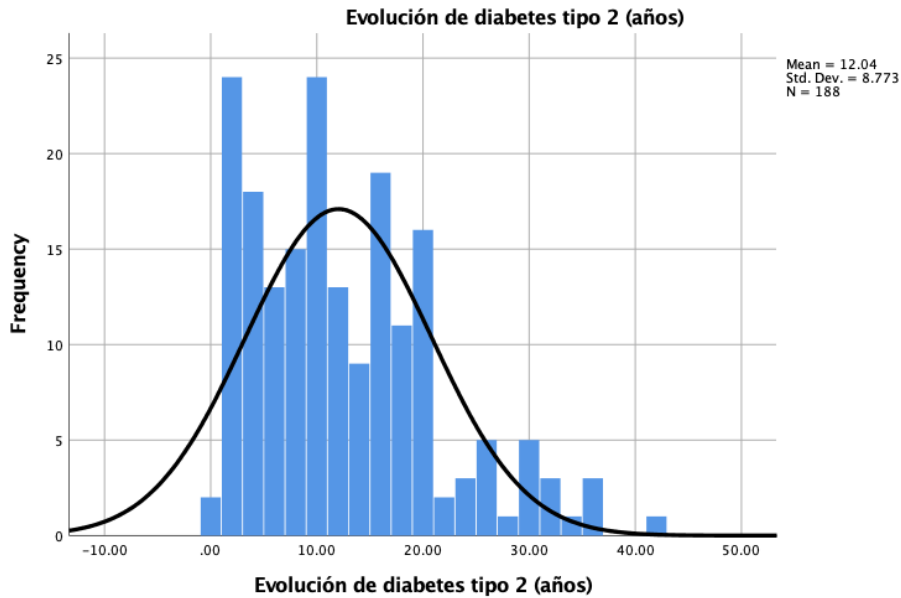


Figura 3. Histograma de la evolución de diabetes tipo 2 en años de la población.

En relación con el tratamiento farmacológico (Figura 4), el medicamento anti hiperglucemiante más frecuentemente utilizado en la población fue la metformina (81.9%), seguido por la insulina subcutánea (48.9%), los inhibidores de la DPP-4 (35.6%), las sulfonilureas (16.0%), los inhibidores del SGLT2 (10.1%), las tiazolidinedionas (1.6%) y el grupo de medicamentos menos utilizado fueron los agonistas del receptor GLP-1 (0.5%).

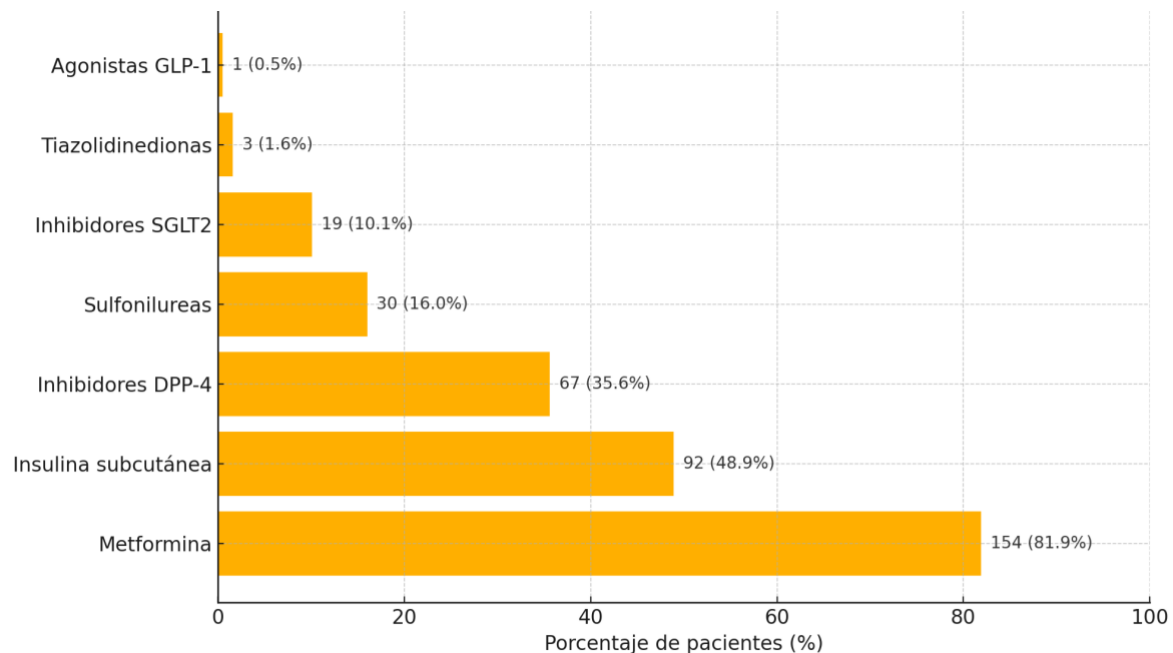


Figura 4. Distribución de los medicamentos para diabetes en la población.

Casi dos tercios de la población tenía hipertensión arterial sistémica. Además, el 45.2% estaba en tratamiento con estatinas y el 10.6% con cualquier fibrato.

Características bioquímicas de los pacientes

Se recabaron variables bioquímicas sobre el control metabólico de los pacientes (Tabla 2). La mediana de glucosa en ayuno fue de 152 (116 – 226) mg/dL, la cual estaba por encima de la meta de glucosa en ayuno (menor a 120 mg/dL). De la misma manera, el promedio de HbA1c está por encima de la meta de 7%. En cuanto a las pruebas de función hepática, tanto AST como ALT estaban dentro del parámetro de normalidad, al igual que GGT. La media de albúmina estaba por encima de 3.5 g/dL en la población. La mediana de plaquetas estaba por encima de 150 mil. Con los datos bioquímicos más la edad se calculó el índice FIB-4. La mediana estaba en 0.99.

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes con diabetes tipo 2

| | |
|---------------------------------|------------------|
| Glucosa en ayuno (mg/dL) | 152 (116-226) |
| HbA1c (%) | 8.32 ± 2.14 |
| AST (U/L) | 19 (15-25) |
| ALT (U/L) | 20 (15-28) |
| GGT (U/L) | 31 (23-53) |
| Albumina sérica (g/dL) | 4.07 ± 0.45 |
| Plaquetas (×10 ⁹ /L) | 244 (210-302) |
| Índice FIB-4 (numérico) | 0.99 (0.71-1.39) |

Fibrosis hepática en los pacientes

Utilizando la calculadora FIB-4 para estimar los niveles de fibrosis, se estimó que de los 188 pacientes, 71.8% tenía F0, 24.5% F1-F2, y finalmente 3.7% F3-F4 (Figura 5).

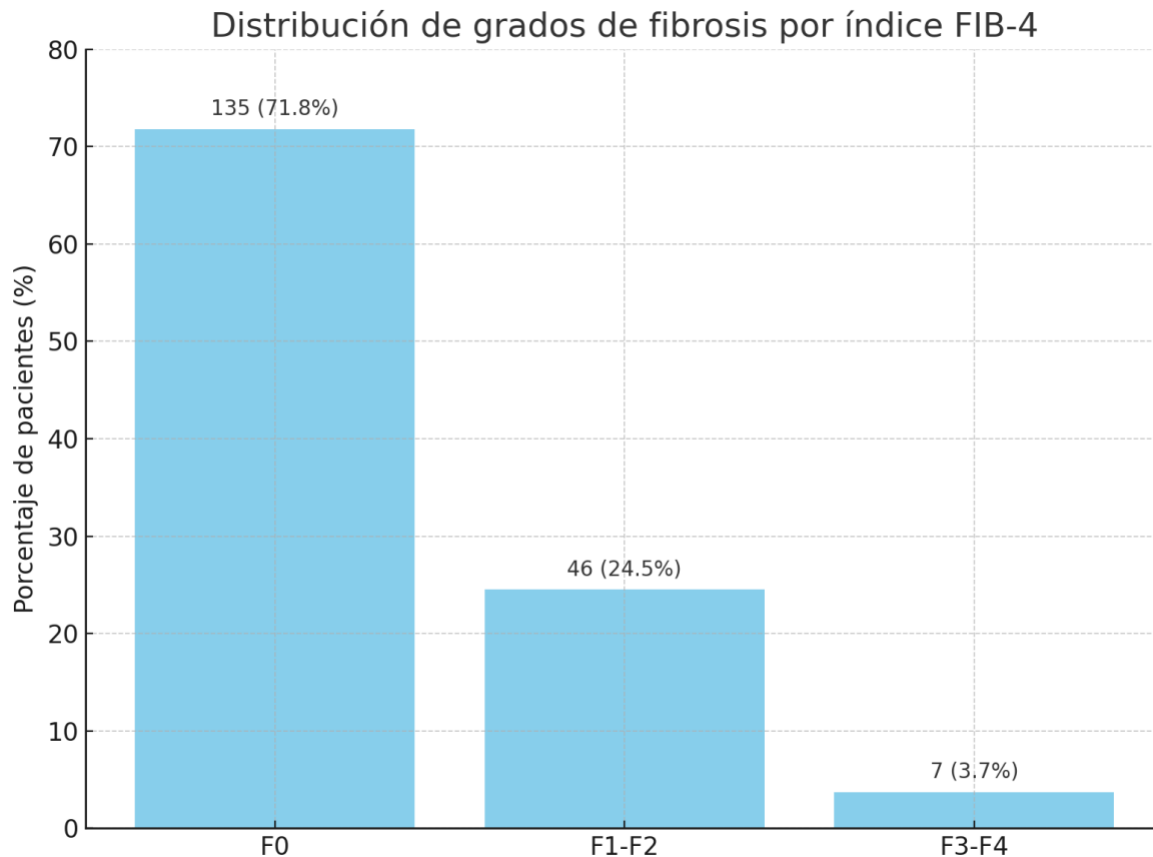


Figura 5. Distribución de fibrosis hepática estimada por índice FIB-4 en la población.

En la tabla 3 se muestran los análisis bivariados de las variables clínicas y bioquímicas de los pacientes con fibrosis hepática avanzada.

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los sujetos por fibrosis hepática

| Variables | F0 (N = 135) | F1-F2 (N = 46) | F3-F4 (N = 7) | Valor p |
|--|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|
| Sexo n,(%) | | | | |
| Mujer | 91 (67.4) | 33 (71.7) | 7 (100) | 0.177 |
| Hombre | 44 (32.6) | 13 (28.3) | 0 (0.0) | |
| Edad (años) | 54.6 ± 8.7 | 62.6 ± 9.5 | 63.1 ± 9.3 | <0.001 |
| IMC (kg/m2) | 32.36 ± 8.25 | 31.34 ± 7.56 | 33.32 ± 3.08 | 0.701 |
| Evolución de diabetes tipo 2 (años) | 10 (4-16) | 11 (8-19) | 20 (9-30) | 0.049 |
| Evolución de diabetes tipo 2 n,(%) | | | | |
| 0 – 4 años | 38 (28.1) | 5 (10.9) | 1 (14.3) | 0.172 |
| 6 – 9 años | 24 (17.8) | 11 (23.9) | 1 (14.3) | |
| > 10 años | 73 (54.1) | 30 (65.2) | 5 (71.4) | |
| Hipertensión arterial sistémica n,(%) | 92 (68.1) | 33 (71.7) | 6 (85.7) | 0.579 |
| Metformina n,(%) | 117 (86.7) | 32 (69.6) | 5 (71.4) | 0.026 |
| Insulina n,(%) | 60 (44.4) | 29 (63.0) | 3 (42.9) | 0.088 |
| I-SGLT2 n,(%) | 12 (8.9) | 5 (10.9) | 2 (28.6) | 0.237 |
| I-DPP4 n,(%) | 44 (32.6) | 20 (43.5) | 3 (42.9) | 0.380 |
| GPL1 n,(%) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.821 |
| Tiazolidinedionas n,(%) | 2 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0.895 |
| Sulfonilureas n,(%) | 27 (20.0) | 2 (4.3) | 1 (14.3) | 0.043 |
| Fibratos n,(%) | 15 (11.1) | 5 (10.9) | 0 (0.0) | 0.648 |
| Estatinas n,(%) | 58 (43.0) | 25 (54.3) | 2 (28.6) | 0.271 |
| Glucosa en ayuno (mg/dL) | 156 (118-233) | 139 (106-198) | 159 (130-222) | 0.165 |
| HbA1c (%) | 8.42 ± 2.03 | 7.87 ± 2.48 | 9.08 ± 2.03 | 0.297 |

| | | | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------|
| AST (U/L) | 17 (14-21) | 25(20-29) | 31 (19-44) | <0.001 |
| ALT (U/L) | 20 (14-26) | 21 (17-30) | 29 (13-31) | 0.397 |
| GGT (U/L) | 32 (23-49) | 27 (22-54) | 37 (17-124) | 0.853 |
| Albumina sérica (g/dL) | 4.09 ± 0.43 | 4.00 ± 0.51 | 4.06 ± 0.42 | 0.564 |
| Plaquetas (×10⁹/L) | 268 (233-325) | 207 (179-234) | 138 (98-156) | <0.001 |

El análisis bivariado entre los grados de fibrosis hepática estimado por el índice FIB-4 mostró que aquellos sin fibrosis (es decir F0) eran más jóvenes, tenían mejor tiempo de evolución de la diabetes tipo 2, mayor frecuencia de uso de metformina y uso de sulfonilureas, además de niveles menores de AST y mayor conteo plaquetario. El resto de las variables no fueron significativas en este análisis.

Discusión

La esteatosis hepática metabólica, ya conocida como MASLD, es una de las principales causas de cirrosis (fibrosis hepática grado 4), y ha ido exponencialmente en aumento en las últimas décadas [2,3]. En datos del Global Burden of Disease Study, entre 1990 y 2017, los casos de cirrosis por MASLD (reportado anteriormente como NAFLD) se incrementaron en un 81.1%, mientras que la mortalidad asociada creció un 65.4%, reflejando su creciente impacto en salud pública mundial [2]. ¿Por qué ha ido en aumento la prevalencia de MASLD y su carga mundial a la enfermedad?

Esta es una pregunta recurrente, y se ha observado por dos fenómenos principalmente. El primero, las otras etiologías que llevan a cirrosis han ido disminuyendo por estrategias adecuadas de salud pública, como, por ejemplo, campañas de vacunación contra virus de hepatitis B y tratamiento contra virus de hepatitis C (con proyecciones a erradicar la cirrosis de etiología viral en futuros años) o campañas para reducción en el consumo de alcohol [27,28]. Y, segundo, porque se ha hecho cada vez mayor diagnóstico en todas las áreas de atención a pacientes (desde primer nivel hasta alta especialidad) [1-4].

Por lo tanto, la MASLD ha sido reconocida como una condición hepática crónica de naturaleza multisistémica, que refleja no solo la acumulación de grasa en el hígado, sino también consecuencias metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares [1,6,8,14]. Este cambio de nomenclatura desde el tradicional término NAFLD responde a la necesidad de centrar la atención en la fisiopatología subyacente (particularmente la disfunción metabólica [14]) en lugar de definir la enfermedad por la exclusión de otras causas, como el consumo de alcohol [1]. El diagnóstico de MASLD requiere evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o histología, junto con al menos uno de los siguientes criterios: obesidad (definida por IMC o distribución de grasa), DM2, o dos o más alteraciones metabólicas como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia (niveles bajos de HDL), prediabetes o elevación de proteína C reactiva [2]. La prevalencia global de MASLD se estima en alrededor del 25 al 30% de la población adulta, con variaciones regionales importantes: por ejemplo, alcanza hasta el 31.8% en América Latina, 27.4% en Oriente Medio, y 23.7% en Europa [1,10]. Sin embargo, este porcentaje se incrementa notablemente en poblaciones de alto riesgo.

[6,13,15]. En personas que viven con obesidad, la prevalencia puede llegar al 75%, mientras que en pacientes con DM2 se reporta hasta en el 70–80% de los casos [1–3,6]. Esta fuerte asociación con la diabetes se explica por mecanismos compartidos, principalmente la resistencia a la insulina, que favorece la acumulación de lípidos en los hepatocitos, la lipotoxicidad, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la activación de vías inflamatorias como NF- κ B y JNK [3,9-12]. Los pacientes con MASLD e hiperglucemia sostenida presentan mayor riesgo de progresión hacia fibrosis hepática avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma [9]. Se ha documentado que hasta el 20% de los pacientes con MASLD podrían desarrollar fibrosis significativa (estadios F2–F4) y que aquellos con fibrosis en estadio F3–F4 tienen una probabilidad 3.4 veces mayor de mortalidad total y 6.7 veces mayor de mortalidad hepática en comparación con aquellos sin fibrosis [2,15]. Estudios longitudinales han demostrado que la presencia de fibrosis avanzada es el principal predictor de eventos clínicos adversos, incluso más que la presencia de esteatohepatitis [2,12,13,16,17]. Por tal motivo, en pacientes con diabetes, que tienden a tener una progresión más rápida y silenciosa de la enfermedad hepática, se requiere una detección aún más temprana de fibrosis como una prioridad clínica [3]. Existe un problema para poder identificar a los pacientes con fibrosis hepática avanzada en etapas iniciales, ese problema es que la fibrosis hepática suele ser asintomática [8]. La mayoría de los pacientes con MASLD presentan niveles normales o solo ligeramente elevados de transaminasas, lo que limita la utilidad de las pruebas hepáticas convencionales como método de tamizaje [1,14]. Por esta razón, en años recientes se ha sugerido ampliamente el tamizaje con herramientas no invasivas validadas, como el índice FIB-4, el NAFLD Fibrosis Score (NFS) o el algoritmo FAST [14,20,29]. En particular, el índice FIB-4 (calculado a partir de edad, niveles de AST y ALT, y plaquetas) ha mostrado un buen rendimiento diagnóstico, con un valor predictivo negativo superior al 90% para descartar fibrosis avanzada cuando se utiliza un punto de corte bajo (<1.3 en adultos menores de 65 años) [2,20,24,25]. Estas herramientas permiten estratificar el riesgo y determinar qué pacientes requieren evaluación adicional mediante elastografía transitoria o biopsia hepática [2,14].

Como se ha comentado ampliamente, hay que identificar a más pacientes (principalmente a aquellos con DM2) con mayor probabilidad o riesgo de presentar

cualquier grado de fibrosis hepática [29]. En este contexto, nuestro estudio aporta evidencia local en Mexicali sobre el puntaje en índice de fib-4 en pacientes con DM2 atendidos en un hospital público de segundo nivel. Usando la calculadora del índice FIB-4, nosotros reportamos como hallazgo principal que la prevalencia de fibrosis avanzada (F3–F4) fue de 3.7%. Aunque sabemos que el tamaño de muestra resultó en una limitación metodológica importante, 3.7% es una cifra menor a la reportada por Lomonaco et al. en una cohorte de pacientes con DM2 atendidos en consulta externa, donde se identificó fibrosis avanzada hasta en el 18% de los casos [4]. Esta diferencia puede atribuirse a variaciones poblacionales, criterios de inclusión y métodos de clasificación de fibrosis hepática [2,14]. Sin embargo, la proporción de pacientes en estadio F1–F2 (24.5%) y F3–F4 (3.7%) refleja que casi un tercio de los pacientes con DM2 presentan algún grado de fibrosis. De manera global, esto podría parcialmente sugerir que se requieren, en mayor frecuencia, una mayor cantidad de evaluaciones seriadas a estas poblaciones en riesgo, que identifiquen más pacientes, así como se ha recomendado en revisiones epidemiológicas globales [2,5]

Diversos mecanismos fisiopatológicos parcialmente explican la relación entre DM2 y fibrosis hepática, como la resistencia a la insulina (piedra angular), inflamación crónica y alteraciones en la microbiota intestinal [6,9,11]. Además de que es alarmante la creciente elevación de casos de DM2 en el mundo [9,29]. En México, la prevalencia de DM2 ha alcanzado el 18.3% según ENSANUT 2022, lo que implica un alto número de personas potencialmente en riesgo de desarrollar MASLD y fibrosis hepática [7]. Aunque la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaban niveles normales de AST y ALT, esto no excluye la posibilidad de fibrosis [8,14]. Por lo que es imperativo usar métodos no invasivos como el FIB-4 para la evaluación inicial de tamizaje [20].

En nuestro estudio, aunque la edad avanzada salió significativamente mayor en pacientes con mayor grado de fibrosis hepática, este dato se toma con cautela porque la variable es parte de la definición en el cálculo del índice FIB-4 [20].

Por otro lado, el mayor tiempo de evolución de la diabetes, niveles más elevados de AST y menor conteo plaquetario se asociaron de forma bivariada con mayor grado de fibrosis hepática, lo cual es similar al estudio multicéntrico en población mexicana de la ciudad

de México donde también mostraron una asociación independiente con el tiempo de duración desde el diagnóstico de la diabetes tipo 2 [30]. Por lo tanto, son factores para considerar en la consulta de seguimiento de diabetes, debido a que la progresión de la fibrosis es silenciosa y remarca la importancia de identificar estos factores clínicos de riesgo [11,29,30].

Estudios realizados en Asia y China también han reportado que la edad, la duración de la diabetes y las alteraciones metabólicas son predictores independientes de fibrosis hepática en pacientes con DM2 [12,13], lo cual pareciera estar en la misma línea con nuestros resultados. Si bien algunos estudios reportan prevalencias de fibrosis avanzada más altas, como los descritos por Sohn et al. y Luo et al., estos se han realizado en poblaciones con mayor carga metabólica o con criterios más estrictos de inclusión [12,13].

El uso de metformina fue significativamente menor en los pacientes con fibrosis avanzada, y podría coincidir con las hipótesis de otros estudios observacionales donde han reportado un posible efecto protector de este fármaco sobre la progresión de fibrosis hepática [18,30]. Por otro lado, aunque el uso de GLP-1 fue bajo en nuestra población, existe creciente evidencia, como el ensayo ESSENCE, sobre su beneficio en la regresión de esteatohepatitis y fibrosis [26]. Esto plantea oportunidades terapéuticas futuras en nuestra población, especialmente en quienes presentan riesgo intermedio o avanzado.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que proporciona datos actualizados sobre la frecuencia de fibrosis hepática en pacientes con DM2 en un entorno de atención pública de segundo nivel en Mexicali, utilizando una herramienta no invasiva ampliamente validada como el índice FIB-4 [20]. Esto permite visibilizar la necesidad de estrategias de tamizaje en poblaciones de alto riesgo. No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones, entre las que destacan el tamaño muestral reducido, que puede limitar la generalización de los resultados, y el diseño transversal, que impide establecer relaciones causales. Al ser un estudio retrospectivo la información sobre el consumo de alcohol y algunos otros factores de riesgo para fibrosis están limitados a lo que esté consignado en el expediente. Además, el índice FIB-4 tiene limitaciones inherentes, como su dependencia de variables como la edad y número de plaquetas, lo cual puede sesgar los resultados en ciertos subgrupos poblacionales.

Conclusiones

En conclusión, la fibrosis hepática asociada a MASLD representa una complicación silenciosa pero relevante en pacientes con DM2. En este estudio, utilizando el índice FIB-4, se identificó que el 3.7% de los pacientes presentaban fibrosis avanzada (F3–F4), mientras que el 24.5% se encontraba en estadios F1–F2, lo que sugiere que cerca de un tercio de la población evaluada tenía algún grado de fibrosis (aunque sin estudio de imagen ni biopsia de hígado). Dado el alto riesgo de progresión y la baja sensibilidad de las pruebas convencionales, es fundamental implementar herramientas de tamizaje no invasivas como el FIB-4 en la práctica clínica, especialmente en poblaciones de alto riesgo, para identificar oportunamente a los pacientes que requieren evaluación y seguimiento especializado.

Referencias

- [1] Kaya, E., & Yilmaz, Y. (2022). Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *Journal of clinical and translational hepatology*, 10(2), 329–338. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00178>
- [2] Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology*, 79(2), 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- [3] Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [4] 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>
- [5] Cao, L., An, Y., Liu, H., Jiang, J., Liu, W., Zhou, Y., Shi, M., Dai, W., Lv, Y., Zhao, Y., Lu, Y., Chen, L., & Xia, Y. (2024). Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 22(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0>
- [6] Bocatonda, A., Andreetto, L., D'Ardes, D., Cocco, G., Rossi, I., Vicari, S., Schiavone, C., Cipollone, F., & Guagnano, M. T. (2023). From NAFLD to MAFLD: Definition, Pathophysiological Basis and Cardiovascular Implications. *Biomedicines*, 11(3), 883. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030883>

- [7] Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud publica de Mexico*, 65, s163–s168. <https://doi.org/10.21149/14832>
- [8] Duell, P. B., Welty, F. K., Miller, M., Chait, A., Hammond, G., Ahmad, Z., Cohen, D. E., Horton, J. D., Pressman, G. S., Toth, P. P., & American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 42(6), e168–e185. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000153>
- [9] Santoleri, D., & Titchenell, P. M. (2019). Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 7(2), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>
- [10] de Vries, M., Westerink, J., El-Morabit, F., Kaasjager, H. A. H. K., & de Valk, H. W. (2022). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its association with surrogate markers of insulin resistance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 186, 109827. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109827>
- [11] Kisseleva, T., & Brenner, D. (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(3), 151–166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
- [12] Sohn, W., Kwon, H. J., Chang, Y., Ryu, S., & Cho, Y. K. (2022). Liver Fibrosis in Asians With Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American*

Gastroenterological Association, 20(5), e1135–e1148.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.042>

[13] Luo, Y., Wang, C., Zhang, T., He, X., Hao, J., Shen, A., Zhao, H., Chen, S., & Ren, L. (2023). Factors Associated with Liver Fibrosis in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of general medicine*, 16, 293–302. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S395948>

[14] Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D. R., ... NAFLD Nomenclature consensus group (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, 79(6), 1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>

[15] Ekstedt, M., Franzén, L. E., Mathiesen, U. L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G., & Kechagias, S. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(4), 865–873. <https://doi.org/10.1002/hep.21327>

[16] Eguchi, Y., Hyogo, H., Ono, M., Mizuta, T., Ono, N., Fujimoto, K., Chayama, K., Saibara, T., & JSG-NAFLD (2012). Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of gastroenterology*, 47(5), 586–595. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0533-z>

[17] Hossain, N., Afendy, A., Stepanova, M., Nader, F., Srishord, M., Rafiq, N., Goodman, Z., & Younossi, Z. (2009). Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11), 1224–1229.e12292. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.007>

- [18] Lee, H. W., Lee, J. S., Kim, B. K., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., & Kim, S. U. (2021). Evolution of liver fibrosis and steatosis markers in patients with type 2 diabetes after metformin treatment for 2 years. *Journal of diabetes and its complications*, 35(1), 107747. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107747>
- [19] Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D. R., ... NAFLD Nomenclature consensus group (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, 79(6), 1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
- [20] Vilar-Gomez, E., & Chalasani, N. (2018). Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *Journal of hepatology*, 68(2), 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>
- [21] Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., & Tiribelli, C. (2006). The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*, 6, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>
- [22] Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., Zhang, Y., Shen, S., & Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
- [23] Deng, R., Chen, W., Zhang, Z., Zhang, J., Wang, Y., Sun, B., Yin, K., Cao, J., Fan, X., Zhang, Y., Liu, H., Fang, J., Song, J., Yu, B., Mi, J., & Li, X. (2024). Association Between Visceral Obesity Index and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(10), 2692–2707. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae303>

[24] 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 = Taiwan yi zhi*, 121(2), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.07.013>

[25] Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., & Pol, S. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(1), 32–36. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>

[26] Sanyal, A. J., Newsome, P. N., Kliers, I., Østergaard, L. H., Long, M. T., Kjær, M. S., Cali, A. M. G., Bugianesi, E., Rinella, M. E., Roden, M., Ratziu, V., & ESSENCE Study Group (2025). Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2413258. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258>

[27] Usuda, D., Kaneoka, Y., Ono, R., Kato, M., Sugawara, Y., Shimizu, R., Inami, T., Nakajima, E., Tsuge, S., Sakurai, R., Kawai, K., Matsubara, S., Tanaka, R., Suzuki, M., Shimozawa, S., Hotchi, Y., Osugi, I., Katou, R., Ito, S., Mishima, K., ... Sugita, M. (2024). Current perspectives of viral hepatitis. *World journal of gastroenterology*, 30(18), 2402–2417. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i18.2402>

[28] Ayares, G., Diaz, L. A., Idalsoaga, F., Alkhouri, N., Nouredin, M., Bataller, R., Loomba, R., Arab, J. P., & Arrese, M. (2025). MetALD: New Perspectives on an Old Overlooked Disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 45(5), e70017. <https://doi.org/10.1111/liv.70017>

[29] Martínez-Sánchez, F. D., Medina-Julio, D., Córdova-Gallardo, J., Corredor Nassar, M. J., & Méndez-Sánchez, N. (2024). Type 2 Diabetes Subtypes and Their Role in Metabolic Liver Disease and Fibrosis Progression. *Medical science monitor : international*

medical journal of experimental and clinical research, 30, e946016.
<https://doi.org/10.12659/MSM.946016>

[30] Martínez-Sánchez, F. D., Corredor-Nassar, M. J., Feria-Agudelo, S. M., Paz-Zarza, V. M., Martinez-Perez, C., Diaz-Jarquín, A., Manzo-Santana, F., Sánchez-Gómez, V. A., Rosales-Padron, A., Baca-García, M., Mejía-Ramírez, J., García-Juárez, I., Higuera-de la Tijera, F., Pérez-Hernandez, J. L., Barranco-Fragoso, B., Méndez-Sánchez, N., & Córdova-Gallardo, J. (2025). Factors Associated With Advanced Liver Fibrosis in a Population With Type 2 Diabetes: A Multicentric Study in Mexico City. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 15(4), 102536. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.102536>