

# UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## FACULTAD DE MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



#### VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN METABÓLICA HEPÁTICA

Del Hospital General Universitario de Elche

**AUTORA:** Aida Canales Bas

**TUTORA:** Dra. María Dolores Picó Sala

**Departamento de Medicina Clínica**

**Curso académico:** 2024-2025

**Convocatoria:** 21 de mayo 2025

**ÍNDICE:**

ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
HIPÓTESIS .....	9
OBJETIVOS .....	10
MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
RESULTADOS .....	15
DISCUSIÓN .....	21
CONCLUSIÓN .....	24
ASPECTOS ÉTICOS .....	25
ANEXO .....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	28

## ABREVIATURAS

EHGNA (enfermedad hepática grasa no alcohólica)

IQR (rango intercuartílico)

IMC (índice de masa corporal)

MASH (siglas en inglés de metabolic associated steatohepatitis)

MASL (siglas en inglés de metabolic associated steatosis with liver disease)

MASLD (siglas en inglés de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica)

ME (mediana)

NAFLD (siglas en inglés de enfermedad hepática esteatósica no alcohólica)

UBE (unidad de bebida estándar)

SAOS (síndrome apnea obstructiva del sueño)

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) se define por la presencia de esteatosis asociada a al menos un factor de riesgo metabólico.

### **Hipótesis:**

La identificación de pacientes con MASLD mediante métodos no invasivos permitiría un abordaje precoz que prevenga la progresión hacia estadios avanzados de la enfermedad.

### **Objetivos:**

Analizar los factores de riesgo cardiometaabólicos presentes en los pacientes con MASLD y evaluar el grado de fibrosis hepática en función de dichos factores.

### **Métodos:**

Diseño: estudio observacional, analítico, retrospectivo y unicéntrico. Se analizaron pacientes diagnosticados de esteatosis hepática y al menos uno de los criterios de síndrome metabólico, en seguimiento actual en el HGU de Elche.

### **Resultados:**

Se incluyeron 20 pacientes con enfermedad hepática esteatósica de origen metabólico, con una edad media de 51,6 años y un IMC medio de 29,0 kg/m<sup>2</sup>. El 60% eran mujeres.

Se observaron diferencias significativas por sexo sugiriendo un perfil metabólico más desfavorable en hombres. Aunque el FIB-4 y Fibroscan mostraron una correlación positiva, no se alcanzó la significación estadística.

**Conclusiones:**

Los pacientes clasificados con mayor grado de fibrosis presentaban un mayor número de factores de riesgo cardiometabólico y el valor de las variables analizadas empeoraba conforme aumentaba el grado de afectación hepática.

**Palabras clave:**

MASLD, factores de riesgo cardiometabólico, síndrome metabólico, esteatosis, grado de fibrosis, elastografía, Fibroscan, índice FIB-4.

**ABSTRACT****Introduction:**

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is defined by the presence of hepatic steatosis in conjunction with at least one metabolic risk factor.

**Hypothesis:**

The identification of patients with MASLD through non-invasive methods would enable early intervention, potentially preventing progression to advanced stages of the disease.

**Objectives:**

To analyze the cardiometabolic risk factors present in patients with MASLD and to assess the degree of hepatic fibrosis based on these factors.

**Methods:**

Design: observational, analytical, retrospective, single-center study. The analysis included patients diagnosed with hepatic steatosis and at least one criterion of metabolic syndrome, currently under follow-up at the General University Hospital of Elche (HGU Elche).

### **Results:**

A total of 20 patients with metabolic-associated steatotic liver disease were included, with a mean age of 51.6 years and a mean BMI of 29.0 kg/m<sup>2</sup>. Sixty percent of the patients were female. Significant sex-related differences were observed, suggesting a more unfavorable metabolic profile in males. Although FIB-4 and Fibroscan showed a positive correlation, statistical significance was not reached.

### **Conclusions:**

Patients classified with a higher degree of fibrosis exhibited a greater number of cardiometabolic risk factors, and the values of the analyzed variables worsened as the severity of hepatic involvement increased.

### **Keywords:**

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), cardiometabolic risk factors, metabolic syndrome, steatosis, degree of fibrosis, elastography, Fibroscan, FIB-4 index.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) se define como la presencia de esteatosis hepática y al menos un factor

de riesgo metabólico (ver tabla 1); excluyendo el consumo significativo de alcohol (>21 UBE/semana en hombres y >14UBE/semana en mujeres) y otras causas específicas de daño hepático (infecciones, enfermedades autoinmunes...).<sup>1</sup> Se entiende por esteatosis hepática la presencia de acúmulos de grasa en forma de grandes vacuolas (esteatosis macrovesicular) en el interior de los hepatocitos, afectando al 5% o más de estas células.<sup>2</sup> La importancia de su estudio radica en su elevada incidencia (mayor al 30%) que continua en aumento.<sup>3, 4</sup>

Factores de riesgo	Criterios para adultos.
<b>Sobrepeso u obesidad</b>	Índice de masa corporal: >25 kg/m <sup>2</sup> (>23 kg/m <sup>2</sup> si etnia asiática). Circunferencia de la cintura: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥94 cm en hombres y ≥80 cm en mujeres (europeas).</li> <li>- ≥90 cm en hombres y ≥80 cm en mujeres (sudasiáticas y chinas).</li> <li>- ≥85 cm en hombres y ≥90 cm en mujeres (japoneses).</li> </ul>
<b>Glucosa</b>	<u>Prediabetes</u> : HbA1c 39-47 mmol/mol (5,7-6,4%) o glucemia en ayunas 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) o un valor de 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/mol) tras 2h en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). <u>Diabetes tipo 2</u> : HbA1c ≥ 48 mmol/mol (≥6,5) o glucemia en ayunas ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/L) o un valor de ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/mol) tras 2h en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). <u>Tratamiento para la diabetes tipo 2</u> .
<b>Triglicéridos</b>	≥150 mg/dl (≥1,7 mmol/L) en plasma o tratamiento hipolipemiante.
<b>HDL-colesterol</b>	≤39 mg/dl (≤1,0 mmol/L) en hombres y ≤50 mg/dl (≤1,3 mmol/L) en mujeres o en tratamiento hipolipemiante.
<b>Presión arterial</b>	≥130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo.

Tabla 1: factores de riesgo cardiometabólico.

El término MASLD abarca todo el espectro de enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica. Dentro de este se incluyen categorías como MASL que

corresponde a la esteatosis hepática con evidencia de daño hepático, y MASH, un subtipo avanzado caracterizado histológicamente por balonización hepatocelular e inflamación lobulillar. Además, el espectro de MASLD comprende complicaciones más graves, como la fibrosis y la cirrosis, esta última definida por la presencia de tabiques fibrosos que forman nódulos cirróticos.<sup>2</sup> Se calcula que aproximadamente el 10-30% de las personas con esteatosis aislada avanzan hacia esteatohepatitis y enfermedad hepática avanzada.<sup>5</sup>

La detección incidental de esteatosis debe motivar el estudio etiológico y la determinación del grado de fibrosis mediante pruebas no invasivas, puesto que el riesgo de progresión y de complicaciones hepáticas depende más del grado de afectación y de la elevación mantenida de las enzimas hepática que de la propia esteatosis.<sup>6</sup>

Aunque en términos poblacionales esta entidad no muestra una relación directa con el desarrollo de enfermedad hepática, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar alteraciones sistémicas, el cual aumenta en función del número de factores de riesgo cardiometaabólicos presentes.<sup>5, 7</sup> En términos generales, las personas con MASLD tienen un riesgo aumentado en comparación con la población general de enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>, enfermedad cardiaca coronaria<sup>9</sup>, insuficiencia cardiaca<sup>10</sup>, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 2, polineuropatía diabética y apnea obstructiva del sueño.<sup>11</sup>

La relación entre MASLD y los factores de riesgo cardiometaabólicos es bidireccional, pudiendo llegar a manifestarse la enfermedad hepática antes que estos.<sup>12</sup> En esta línea es importante señalar que no todos los factores de riesgo ejercen el mismo impacto en

la progresión de la enfermedad. La diabetes tipo 2 y la obesidad; especialmente la abdominal, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>13</sup> La presencia, duración y severidad (medida por el IMC en la obesidad) de ambas condiciones guardan relación directa con el riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>13-16</sup>

La relevancia del diagnóstico precoz en estos pacientes radica en la implementación de tratamientos específicos que conlleva a la prevención de la evolución a cirrosis. Respecto a las pruebas disponibles para estudiar el grado de fibrosis, se prefiere el uso de pruebas no invasivas, como el sistema de puntuación sanguínea FIB-4.<sup>17</sup>

El índice FIB-4 considera variables como la edad, ALT (GPT), AST (GOT) y el recuento de plaquetas, y se utiliza para estimar el grado de fibrosis hepática. En pacientes con resultados sugestivos de fibrosis, se recomienda realizar una elastografía hepática, que mide la rigidez hepática, un indicador indirecto del grado de fibrosis en el hígado.<sup>18</sup>

En cuanto al tratamiento, se basa en tres pilares: intervención no farmacológica que incluye medidas higiénico-dietéticas para corregir o disminuir en la medida de lo posible los factores metabólicos, tratamiento farmacológico para evitar la progresión a fibrosis y tratamiento quirúrgico en el contexto de la obesidad ya que queda demostrado el papel beneficioso de dicha intervención en las comorbilidades asociadas a dicha enfermedad.

### **HIPÓTESIS:**

La presencia de factores de riesgo metabólico en pacientes con disfunción hepática esteatósica actúa como factor pronóstico para la evolución y desarrollo de patologías

hepáticas y sistémicas. La esteatosis está asociada a un aumento del riesgo de disfunción metabólica y enfermedades cardiometabólicas. La disponibilidad de métodos diagnósticos no invasivos junto con herramientas terapéuticas subraya la necesidad de identificar precozmente a estos pacientes y corregir los factores de riesgo, con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones.

## **OBJETIVOS:**

- Analizar los factores de riesgo cardiovascular presentes entre los pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.
- Analizar la presencia de otras patologías crónicas (hepatopatías, cardiovasculares, respiratorias y nefropatías).
- Estudiar las variables en función del sexo.
- Evaluar la presencia de fibrosis hepática en función de las siguientes variables clínicas: glucemia, trigliceridemia, colesterolemia, IMC  $\text{kg}/\text{m}^2$  y tensión arterial.
- Valorar la asociación entre pruebas de diagnóstico no invasivas.
- Correlacionar la presencia de sedimento urinario patológico en pacientes con un mayor grado de enfermedad hepática.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que están en seguimiento en consultas externas de Medicina Digestiva en el Hospital General Universitario de Elche.

Se realizó un análisis descriptivo en el que se describieron los datos clínicos y biológicos de los pacientes con enfermedad hepática esteatósica que cumplen al menos un factor de riesgo del síndrome metabólico.

**Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de esteatosis hepática con evaluación inicial mediante prueba de imagen.
- Factores de riesgo en la historia clínica de síndrome metabólico.
- Posibilidad de obtención de los datos o variables a estudio.

**Criterios de exclusión:**

- No posibilidad de obtención de los datos o variables a estudio necesarios.
- Menores de edad (18 años).
- Embarazadas.
- Pacientes en tratamiento con fármacos que puedan producir esteatosis hepática como efectos secundarios.
- Evidencia de consumo significativo de alcohol.
- Presencia de enfermedades autoinmunes que puedan producir esteatosis hepática.
- Serología positiva para VHB y VHC.

**Recogida de variables:**

La recogida de datos para el estudio se llevará a cabo, a partir de los datos de filiación en la plataforma Orion Clinic, Abucassis, historias clínicas digitalizadas, y registros

obtenidos, con anonimización previa al análisis de pacientes diagnosticados de esteatosis hepática que cumplan al menos un criterio de síndrome metabólico en seguimiento en las consultas externas de Medicina Digestiva del Hospital General Universitario de Elche.

**Variables del estudio:**

**Sociodemográficas:**

Se registraron el género y la edad de los pacientes.

**Factores de riesgo del síndrome metabólico:**

Se registró el Índice de Masa Corporal (IMC) en kg/m<sup>2</sup>, la glucemia basal en ayunas en mg/dL, el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c), los valores de triglicéridos en sangre en mg/dL, los valores de HDL colesterol en mg/dL y la tensión arterial en mmHg.

**Uso de fármacos**

Se recogió información sobre el tratamiento antidiabético, hipolipemiante y antihipertensivo. La prescripción de estos fármacos se considera como equivalente clínico de la alteración correspondiente atendiendo a los criterios diagnósticos del síndrome metabólico.

**Datos analíticos basales:**

Se incluyeron diversas variables bioquímicas obtenidas a partir de analíticas realizadas en ayunas orientadas a la evaluación de la función hepática, cardiovascular, renal y hematológica. La función hepática se estudió mediante la determinación de los niveles

de aspartato aminotransferasa (AST/GOT), alanina aminotransferasa (ALT/GPT), gamma-glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA). Estas enzimas actúan como marcadores de daño hepatocelular (AST y ALT) y colestasis (GGT), siendo útiles para la identificación y seguimiento de enfermedades hepáticas crónicas. Asimismo, se valoró el perfil lipídico mediante la determinación de colesterol total y colesterol LDL, como indicadores complementarios del riesgo cardiovascular y en apoyo al análisis de los factores de riesgo incluidos en el síndrome metabólico. La función renal se evaluó mediante el filtrado glomerular (FG) expresado en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Finalmente se registró el número de plaquetas como marcador indirecto de afectación del parénquima hepático.

***Enfermedades asociadas:***

Se consideró la presencia de comorbilidades clínicas asociadas al síndrome metabólico, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), dada su frecuente coexistencia con alteraciones metabólicas.

***Pruebas no invasivas:***

Se registró si contaban con una elastografía (Fibroscan), técnica que permite estimar el grado de fibrosis de forma no invasiva. En los casos en los que la prueba se había realizado, se registró el grado de fibrosis hepática expresado en una escala de F0 a F4, donde F0 significa ausencia de fibrosis, F1 fibrosis leve, F2 fibrosis moderada, F3 fibrosis avanzada y F4 cirrosis. Además, se incluyó el análisis del sedimento urinario en aquellos pacientes que disponían de esta prueba, clasificando el resultado como anormal o patológico.

### **Parámetros complementarios calculados:**

El índice FIB-4 no figuraba registrado en las historias clínicas, por lo que fue calculado específicamente para este estudio a partir de las variables previamente recogidas: edad, niveles de aspartato aminotransferasa (AST/GOT), alanina aminotransferasa (ALT/GPT) y recuento de plaquetas.

### **Selección de pacientes:**

Para el proceso de selección de pacientes se empleó la plataforma Orion Clinic, usando la base de datos del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital General Universitario de Elche donde están registrados todos los pacientes con el diagnóstico de esteatosis hepática confirmada mediante prueba de imagen; concretamente diagnosticados por ecografía transabdominal. La base de datos previamente anonimizada contaba con pacientes diagnosticados de esteatosis con y sin factores de riesgo de síndrome metabólico vistos en consulta entre enero de 2023 y marzo de 2023. Se rechazaron aquellos que no presentaban ningún factor de riesgo. Con ello, se seleccionaron 20 pacientes que cumplían con los criterios establecidos de enfermedad hepática esteatósica y al menos un factor de riesgo de síndrome metabólico registrado en la historia clínica.

### **Análisis estadístico:**

Para el análisis de las variables, se utilizó el software estadístico R, aplicando pruebas de normalidad, correlaciones no paramétricas y comparaciones entre grupos mediante pruebas no paramétricas adaptadas al tamaño muestral.

En primer lugar, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas, siempre que el tamaño muestral lo permitiera. Se optó por el uso de pruebas no paramétricas dado que muchas de las variables no seguían una distribución normal o bien la muestra era reducida. Para la evaluación de la asociación entre variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, adecuado para datos que no siguen una distribución normal. En el análisis comparativo según el sexo, se empleó el test de U de Mann-Whitney para variables continuas ya que permite comparar medianas entre dos grupos independientes. Por último, se utilizó el test de Fisher para el análisis de las variables cualitativas dada la baja frecuencia de algunas categorías.

## **RESULTADOS:**

La muestra del estudio incluyó un total de 20 pacientes diagnosticados de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. La edad media de los participantes fue de 51,6 años (DE: 6,6), y el índice de masa corporal (IMC) medio se situó en 29,0 kg/m<sup>2</sup> (DE: 5,0), valor correspondiente a sobrepeso. En cuanto a la distribución por sexo, el 60% de los pacientes eran mujeres (n=12) y el 40% hombres (n=8), sin encontrarse diferencias significativas en la edad ni IMC entre ambos grupos. Del total de participantes, el 55% (n=11) contaban con una elastografía hepática (Fibroscan) registrada en su historia.

### **Resultados en pacientes clasificados como F0:**

Dentro del grupo de pacientes que contaban con Fibroscan realizado, 6 de ellos (54,54%) fueron clasificados como F0, es decir, sin evidencia de fibrosis hepática. Se observó una

predominancia femenina, con un 83,3% de mujeres (n=5), frente a un 16,7% de hombres (n=1). La edad mediana fue de 56,6 años (IQR: 49,8-61,0 años).

Respecto a los parámetros relacionados con el síndrome metabólico, los pacientes F0 mostraron un perfil metabólico relativamente favorable. La mediana del IMC fue de 26,4 kg/m<sup>2</sup> (IQR: 24,2-27,3), lo que corresponde al rango de sobrepeso leve. Los niveles de glucemia basal, triglicéridos y colesterol HDL se mantuvieron dentro de la normalidad, con una mediana de 94,0 mg/dL (IQR: 89,5-100,8), 116,5 mg/dL (IQR: 82,0-145,0) y 50,0 mg/dL (IQR: 39,2-70,5) respectivamente. La presión arterial también se encontraba en rangos no patológicos en todos los casos, con una mediana de 123/79 mmHg.

Pese a presentar valores analíticos dentro de la normalidad, un porcentaje no despreciable de pacientes clasificados como F0 recibía tratamiento farmacológico: un 16,7% (n=1) tomaba antidiabéticos, un 33,3% (n=2) estatinas y hasta un 83,3% (n=5) estaba en tratamiento antihipertensivo.

Desde el punto de vista analítico, los valores de las enzimas hepáticas se encontraban en su mayoría dentro del rango de la normalidad. GOT (AST) y GPT (ALT), con medianas de 41 U/L (IQR: 37,8-42) y 43,5 U/L (IQR: 35,2-49,5), respectivamente. La GGT (ME:59 U/L; IQR: 44,2-100) y la fosfatasa alcalina (FA) (ME: 57,0 U/L; IQR: 55,5-62,5) también presentaron valores bajos.

En cuanto al perfil lipídico, aunque no forman parte de los criterios diagnóstico del síndrome metabólico, los niveles de colesterol total y colesterol LDL se encontraron dentro de los valores normales, con medianas de 185 mg/dL (IQR: 161,8-198,5) y 102 mg/dL (IQR: 84,5-116,5), respectivamente.

El recuento de plaquetas fue alto siendo la mediana 225500/ $\mu$ L; lo que concuerda con la ausencia de daño hepático estructural.

Ninguno de los pacientes clasificados como F0 presentaba síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) ni otras patologías crónicas de interés. El sedimento urinario fue normal en todos los casos analizados y el filtrado glomerular estimado (FG) fue superior a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Resultados en pacientes clasificados como F1:**

Del total de pacientes con Fibroscan disponible, 2 se clasificaron como F1, correspondiente a un grado de fibrosis hepática leve. El reparto entre sexos fue equitativo y la mediana de la edad fue de 47,0 años (IQR: 46,5-47,5).

Atendiendo a los parámetros del perfil metabólico, el IMC mediano fue de 24,2 kg/m<sup>2</sup>, correspondiendo al rango de normopeso. Tanto los valores de la glucemia basal como los niveles de triglicéridos se situaron dentro de la normalidad, con medianas de 98,0 mg/dL (IQR: 93,5-102,5) y 100,5 mg/dL (IQR: 86,2-114,8), respectivamente. El colesterol HDL mostró una mediana de 51,0 mg/dL (IQR: 50,5-51,5) también dentro del rango normal. Ambos pacientes presentaban tensiones adecuadas, con una mediana de 120/78 mmHg.

Respecto al uso de tratamiento farmacológico, ninguno de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo. Uno de ellos estaba en tratamiento hipolipemiante con estatinas y el otro en tratamiento antidiabético.

Desde el punto de vista analítico las enzimas hepáticas presentaban valores ligeramente elevados: GOT (AST) con una mediana de 58,5 U/L (IQR: 55,8-61,2) y GPT (ALT) con 82,0 U/L (76,0-88,0). La GGT también se encontraba elevada (ME: 114,0 U/L, IQR: 97,5-130,5), mientras que la fosfatasa alcalina FA permanecía dentro del rango normal (ME: 117,5 U/L, IQR: 89,2-145,8).

En cuanto al perfil lipídico, tanto el colesterol total como el LDL se encontraban dentro de la normalidad, con medianas de 174,0 mg/dL (IQR: 172,0-176,0) y 113,5 mg/dL (IQR: 106,8-120,2), respectivamente.

El recuento de plaquetas fue normal y ninguno presentaba otras comorbilidades, como el SAOS. Sin embargo, en este grupo, uno de los pacientes presentó un sedimento patológico, a pesar de mantener un filtrado glomerular conservado ( $> 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

#### **Resultados en pacientes clasificados como F2, F3 y F4:**

Del total de pacientes con Fibroscan realizado, tres presentaban grados más avanzados de fibrosis hepática, correspondientes a F2 (fibrosis moderada), F3 (fibrosis avanzada) y F4 (cirrosis). Cada uno de estos estadios estuvo representado por un solo participante, factor limitante para realizar comparaciones estadísticas, pero permite realizar una descripción individual detallada de los hallazgos clínicos y analíticos. Los tres pacientes eran varones y el de mayor edad fue el clasificado como F3.

Respecto a los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, los pacientes F3 y F4 cumplían el criterio de exceso ponderal, con un IMC de  $28,8 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso), y 36,71  $\text{kg/m}^2$  (obesidad grado II), respectivamente. En cuanto a la glucemia basal, se observó

una tendencia ascendente paralela a la del IMC, con valores elevados en F3 (139 mg/dL), y F4 (129 mg/dL). El nivel más bajo de colesterol HDL se registró en el paciente F4 (47 mg/dL), pese a estar dentro de la normalidad. En cuanto a la tensión arterial, el paciente F4 presentó las cifras más elevadas (151,98 mmHg), compatibles con hipertensión arterial, mientras que los pacientes F2 y F3 mostraban cifras dentro de los rangos normales (118/75 mmHg y 130/70 mmHg, respectivamente).

En relación con el tratamiento farmacológico, el paciente clasificado como F2 se encontraba en tratamiento hipolipemiante y antihipertensivo; el paciente F3 recibía antidiabéticos, estatinas y antihipertensivos; y el paciente F4 estaba en tratamiento antidiabético exclusivamente.

En lo que respecta a la bioquímica, los valores de GOT (AST) se encontraba dentro de la normalidad en F3 (37 U/L), y discretamente elevados, aunque sin relevancia clínica en F2 (43 U/L) y F4 (50 U/L). La GPT fue normal en F2 (38 U/L) y F3 (23 U/L), mientras que se encontraba elevada en F4 (123 U/L). La GGT estaba elevada en los tres pacientes (F2: 299 U/L, F3: 125 U/L y F4: 109 U/L). En cambio, la fosfatasa alcalina (FA) permanecía dentro de la normalidad en todos los casos.

En cuanto al perfil lipídico, los niveles de colesterol total fueron ligeramente superiores al límite normal en F2 (221 mg/dL) y F3 (210 mg/dL), mientras que en F4 se encontraban dentro del rango adecuado (187 mg/dL). El colesterol LDL fue normal en los tres casos (F2: 129 mg/dL, F3: 116 mg/dL, F4: 101 mg/dL).

El recuento de plaquetas fue más bajo en estos tres pacientes en comparación con los grupos F0 y F1, aunque dentro de los valores normales: F2: 180000/ $\mu$ L, F3: 182000/ $\mu$ L,

F4: 160000/ $\mu$ L. En cuanto a las comorbilidades, el paciente F3 y el F4 presentaban síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Finalmente, el único paciente con análisis del sedimento urinario fue F3, cuyo resultado fue normal. No obstante, este presentaba un filtrado glomerular discretamente disminuido 63,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, hallazgo que podría interpretarse como adecuado en el contexto de la edad.

#### **Análisis comparativo por sexos:**

Además del análisis de las variables en función del grado de fibrosis hepática, se realizó una comparación de las características clínicas y analíticas según el sexo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros evaluados: edad, índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico (colesterol total, HDL y LDL), cifras de tensión arterial, ni en los indicadores de función hepática o función renal. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al uso de tratamiento farmacológico (antidiabéticos, estatinas, antihipertensivos) ni en los hallazgos del sedimento urinario.

Sin embargo, las variables que sí mostraron diferencias significativas reflejan un perfil metabólico y hepático menos favorable en los hombres. Los niveles de triglicéridos fueron significativamente más elevados en varones, con una mediana de 165 mg/dL frente a 99 mg/dL en mujeres ( $p=0,011$ ). El recuento plaquetario fue también inferior en hombres, con una mediana de 181000/ $\mu$ L en comparación con la mediana de 244500/ $\mu$ L en mujeres ( $p=0,014$ ). En cuanto a las comorbilidades, la presencia de SAOS fue significativamente más frecuente en varones ( $p=0,049$ ). Finalmente, el grado de esteatosis hepática, variable clave del estudio fue también significativamente más

elevado en el grupo masculino, con una mediana de 2 [1-3] frente a 0 [0-0] en mujeres ( $p=0,028$ ), lo que podría indicar una mayor carga metabólica hepática en hombres, incluso en ausencia de diferencias significativas en otros parámetros.

#### **ÍNDICE FIB-4:**

Se calculó el índice FIB-4 en todos los pacientes a partir de las variables: edad, GOT (AST), GPT (ALT) y recuento de plaquetas. En el análisis de correlación, se observó una asociación positiva significativa con la edad ( $r=0,59$ ;  $p=0,01$ ), así como una correlación negativa significativa con los valores de GPT (ALT) ( $r=-0,58$ ;  $p= 0,01$ ).

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el FIB-4 y otras variables analizadas.

#### **Comparativa del índice FIB-4 con el grado de fibrosis:**

Al estudiar la distribución del FIB-4 en función de la presencia o no de Fibroscan, y según los distintos grados de fibrosis hepática (F0-F4) registrados en aquellos pacientes que disponían de esta prueba, se observó una tendencia ascendente del valor FIB-4 conforme aumentaba el grado de afectación hepática. Asimismo, se identificó una correlación positiva entre el valor del FIB-4 y el grado de fibrosis determinada por Fibroscan ( $r=0,42$ ;  $p=0,20$ ). Sin embargo, ninguna de estas comparaciones llegó a alcanzar la significación estadística ( $p > 0,05$  en todos los casos).

#### **DISCUSIÓN:**

El objetivo principal del estudio fue analizar la presencia de factores de riesgo cardiometaabólico y la relación con el grado de fibrosis hepática en pacientes con

enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), destacando la evaluación mediante pruebas no invasivas como el índice FIB-4 y la elastografía hepática (Fibroscan).

El análisis descriptivo de los pacientes con Fibroscan, mostró una tendencia progresiva hacia un perfil clínico y metabólico más negativo conforme aumentaba el grado de fibrosis. Los pacientes clasificados como F0-F1 cumplían un menor número de factores de riesgo de síndrome metabólico y la mayoría de los valores bioquímicos se encontraban dentro del rango de la normalidad. En contraposición, en los pacientes con afectación hepática significativa (F2-F4), destacan un mayor número de variables alteradas relacionadas con un aumento del riesgo cardiom metabólico (elevación de los niveles de glucemia, triglicéridos, presión arterial y enzimas hepáticas), además de una mayor necesidad de tratamiento farmacológico y presencia de comorbilidades asociadas, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Estos hallazgos concuerdan con la progresión fisiopatológica esperada en esta entidad; sin embargo, es necesario realizar más estudios que profundicen en la interacción bidireccional entre estos factores y la progresión de la fibrosis tal y como reflejan otras investigaciones<sup>19</sup>.

En esta misma línea, el análisis por sexos sugiere una mayor carga metabólica hepática en el sexo masculino<sup>20</sup>. Aunque en la mayoría de las variables no se encontraron diferencias significativas, los varones mostraron un perfil metabólico más desfavorable, con niveles significativamente más elevados de triglicéridos, recuento menor de plaquetas y mayor prevalencia de SAOS en comparación con las mujeres.

Por otro lado, los resultados del análisis del índice FIB-4 revelaron una correlación positiva significativa con la edad, evidenciando una mayor puntuación con el incremento de esta; lo que contrasta con la literatura, que describe que, a pesar de ser una herramienta ampliamente establecida, puede presentar limitaciones para detectar fibrosis cuando sus valores se encuentran en rangos intermedios, especialmente en ancianos<sup>17</sup>.

La correlación positiva, aunque no estadísticamente significativa entre el índice FIB-4 y el grado de fibrosis medida por elastografía, mostró un incremento progresivo en el valor del índice FIB-4, a medida que aumentaba el grado; hallazgo que respalda su utilidad clínica en el cribado inicial.

Según las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), se propone un algoritmo escalonado para la evaluación no invasiva del riesgo de fibrosis hepática avanzada y posibles complicaciones en grupos de riesgo (paciente con DM 2, obesidad y uno o más factores de riesgo cardiometabólico, elevación persistente de las enzimas hepáticas). Una vez identificados a los pacientes, se calcula el índice FIB-4, y en función del resultado, se considera la realización de pruebas de imagen (Fibroscan).

Esta estrategia utiliza el FIB-4 para la valoración inicial del riesgo de fibrosis, lo que resulta especialmente útil en centros sin acceso a elastografía o con listas de espera prolongadas. La implementación de este índice permitiría seleccionar mejor a los pacientes que más se beneficiarían del Fibroscan, evitando solicitarlo de forma sistemática.

Tanto las recomendaciones de las guías, como los resultados de este estudio, ponen de manifiesto la necesidad de promover el uso sistemático de herramientas accesibles y validadas como el FIB-4<sup>21</sup>, en combinación con técnicas no invasivas como la elastografía hepática, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con MASLD<sup>22</sup>. Detectar precozmente el estado de fibrosis hepática permite intervenir y frenar la progresión de la enfermedad, puesto que, al presentar una evolución lenta<sup>23</sup>, ofrece la oportunidad de aplicar medidas terapéuticas adecuadas.

La principal limitación de este estudio fue el escaso tamaño muestral, así como el bajo porcentaje de pacientes con Fibroscan realizado; lo que impidió establecer asociaciones estadísticamente significativas, restringiendo la generalización de los resultados obtenidos.

No obstante, este trabajo puede establecerse como una base preliminar sobre la que diseñar nuevos estudios con un mayor número de participantes, que permitan validar los hallazgos obtenidos e indagar en la identificación precoz de patrones clínico-analíticos asociados a la progresión de MASLD.

## **CONCLUSIONES:**

- Todos los pacientes del estudio cumplían al menos un criterio de riesgo del síndrome metabólico.
- Se observó una mayor incidencia de comorbilidades asociadas, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en los pacientes con afectación hepática significativa (F2-F4).

- El sexo masculino presentó diferencias estadísticamente significativas las siguientes variables: triglicéridos, recuento plaquetario, comorbilidades asociadas (SAOS) y grado de esteatosis. Hallazgos que orientan a un peor perfil metabólico en comparación con el grupo femenino.
- Los pacientes con mayor grado de fibrosis determinado por Fibroscan, tendieron a cumplir un mayor número de factores de riesgo cardiometabólico, y las variables estudiadas mostraron valores más alterados a medida que aumentaba el grado de afectación hepática.
- Se evidenció una asociación positiva, entre el índice FIB-4 y el grado de fibrosis, lo que apoya el uso de este índice en el estudio de los pacientes con factores de riesgo.
- No se encontraron relaciones entre las variables analizadas y el sedimento urinario.

#### **ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:**

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de medicamentos del Hospital General Universitario de Elche, así como ha obtenido el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GME.MDPS.AC.B.250408. Además, ha seguido la normativa europea del documento de investigación y buenas prácticas clínicas de Helsinki.

#### **ANEXO:**

	<b>F0</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
<b>Nº de pacientes</b>	6	2	1	1	1
<b>Mujeres n (%)</b>	5 (83,3%)	1 (50,0%)	0	0	0

<b>Hombres n (%)</b>	1 (16,7%)	1 (50,0%)	1	1	1
<b>Edad (años)</b>	ME: 56,5 (49,8-61,0)	ME: 47,0 (46,5-47,5)	54,0	77,0	58,0
<b>IMC (kg/ m<sup>2</sup>)</b>	ME: 26,4 (24,2-27,3)	ME: 24,2 (24,2-24,2)	25,0	28,8	36,71
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	ME: 94,0 (89,5-100,8)	ME: 98,0 (93,5-102,5)	98,0	139,0	129,0
<b>HbA1c (%)</b>	ME: 5,8 (5,8-5,8)	ME: 5,8 (5,8-5,8)			
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	ME: 116,5 (82,0-145,0)	ME: 100,5 (86,2-114,8)	152,0	193,0	141,0
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	ME: 50,0 (39,2-70,5)	ME: 51,0 (50,5-51,5)	52,0	55,0	47,0
<b>Tensión arterial (mmHg)</b>	ME: 123,5 (120,5-131,8) / 79,0 (72,0-83,0)	ME: 120,0 (120,0-120,0) / 78,0 (78,0-78,0)	118,0/75,0	130,0/70,0	151,0/98,0
<b>Antidiabéticos sí</b>	1 (16,7%)	1 (50,0%)	0	1	1
<b>Antidiabéticos no</b>	5 (83,3%)	1 (50,0%)	1	0	0
<b>Estatinas sí</b>	2 (33,3%)	1 (50,0%)	1	1	0
<b>Estatinas no</b>	4 (66,7%)	1 (50,0%)	0	0	1
<b>Antihipertensivo sí</b>	5 (83,3%)	2 (100,0%)	1	1	0
<b>Antihipertensivo no</b>	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0	0	1
<b>GOT/AST (U/L)</b>	ME: 41,0 (37,8-42,0)	ME: 58,5 (55,8-61,2)	43,0	37,0	50,0
<b>GPT/ALT (U/L)</b>	ME: 43,5 (35,2-49,5)	ME: 82,0 (76,0-88,0)	38,0	23,0	123,0
<b>GGT (U/L)</b>	ME: 59,0 (44,2-100,0)	ME: 114,0 (97,5-130,5)	299,0	125,0	109,0
<b>FA (U/L)</b>	ME: 57,0 (55,5-62,5)	ME: 117,5 (89,2-145,8)	45,0	86,0	62,0
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	ME: 185,0 (161,8-198,5)	ME: 174,0 (172,0-176,0)	211,0	210,0	187,0

<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	ME: 102,0 (84,5-116,5)	ME: 113,5 (106,8- 120,2)	129,0	116,0	101,0
<b>Plaquetas (μL)</b>	ME: 225500,0 (207500,0- 248750,0)	ME: 280500,0 (279750,0- 281250,0)	180000,0	182000,0	160000,0
<b>Comorbilidades (SAOS)</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	1	1
<b>Sedimento normal</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	1	0
<b>Sedimento patológico</b>	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0	0	0
<b>Sedimento no realizado</b>	6 (100,0%)	1 (50,0%)	1	0	1
<b>Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m2)</b>	ME: 90,0 (88,3-90,0)	ME: 90,0 (90,0-90,0)	90,0	63,3	90,0

Tabla 2: análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiometabólico en función del grado de fibrosis medida por Fibroscan.

	<b>Edad</b>	<b>GOT/AST</b>	<b>Plaquetas</b>	<b>GPT/ALT</b>	<b>FIB-4</b>
<b>Edad</b>	1 (NA)	0,16 (0,51)	-0,02 (0,93)	-0,26 (0,27)	0,59 (0,01)
<b>GOT/AST</b>	0,16 (0,51)	1 (NA)	-0,11 (0,63)	0,74 (0)	-0,1 (0,69)
<b>Plaquetas</b>	-0,02 (0,93)	-0,11 (0,63)	1 (NA)	-0,24 (0,3)	-0,28 (0,24)
<b>GPT/ALT</b>	-0,26 (0,27)	0,74 (0)	-0,24 (0,3)	1 (NA)	-0,58 (0,01)
<b>FIB-4</b>	0,59 (0,01)	-0,1 (0,69)	-0,28 (0,24)	-0,58 (0,01)	1 (NA)

Tabla 3: análisis comparativo entre las variables del índice FIB-4.

<b>FIB-4</b>	<b>Value</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
<b>FIBROSCAN</b>	No	ME: 1,0 (IQR: 0,9-1,6)	9 (45,0)
	Si	ME: 1,6 (IQR: 1,1-1,7)	11 (55,0)

<b>F0</b>	No	ME: 1,6 (IQR: 1,1-2,1)	5 (45,5)	0,361
	Si	ME: 1,4 (IQR: 1,1-1,6)	6 (54,5)	
<b>F1</b>	No	ME: 1,6 (IQR: 1,2-1,7)	9 (81,8)	0,239
	Si	ME: 1,1 (IQR: 1,1-1,1)	2 (18,2)	
<b>F2</b>	No	ME: 1,4 (IQR: 1,1-1,7)	10 (100,0)	0,206
<b>F3</b>	Si	ME: 1,4 (IQR: 1,1- 1,7)	10 (100,0)	0,114
<b>F4</b>	No	ME: 1,4 (IQR: 1,1-1,7)	10 (100,0)	0,752

Tabla 4: análisis comparativo entre los grados de Fibroscan y el índice FIB-4.

	<b>FIB-4</b>	<b>Grado</b>
<b>FIB-4</b>	1 (NA)	p=0,42 (0,2)
<b>Grado</b>	0,42 (0,2)	1 (NA)

Tabla 4: análisis comparativo entre el total de pacientes con Fibroscan realizado y el índice FIB-4.

## BIBLIOGRAFÍA:

[1] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;78(6):1230-45.

[2] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. doi:10.1002/hep.29367

[3] Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol.* 2023;79(2):310–322. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.020

[4] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2021;73(5):1845–1856. doi:10.1002/hep.31462

[5] Golabi P, Paik JM, Kumar A, Al Shabeb R, Eberly KE, Cusi K, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y mortalidad asociada en individuos con diabetes tipo 2, prediabetes, individuos metabólicamente insalubres y metabólicamente sanos en los Estados Unidos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115(11):693–701. doi:10.17235/reed.2023.8909/2023

[6] Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: Results from a nationwide cohort. *Hepatology*. 2020;71(4):1301–1311. doi:10.1002/hep.31181

[7] Liu Y, Zhong GC, Tan HY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):11124.

[8] Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):903–913.

[9] Toh JZK, Pan XH, Tay PWL, Ng CH, Yong JN, Xiao J, et al. A meta-analysis on the global prevalence, risk factors, and screening of coronary heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2462–2473.e10.

- [10] Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: An updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(7):797–808.
- [11] Xiao J, Ng CH, Chan KE, Fu C, Tay P, Yong JN, et al. Hepatic, extra-hepatic outcomes and causes of mortality in NAFLD – An umbrella overview of systematic review of meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(4):656–665.
- [12] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537–2564.
- [13] Koutny F, Aigner E, Datz C, Genslucker S, Maier A, Mega A, et al. Relationships between education and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med.* 2023;118:98–107.
- [14] Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2023;78(3):471–478.
- [15] Haam JH, Kim BT, Kim EM, Kwon H, Kang JH, Park JH, et al. Diagnosis of obesity: 2022 update of clinical practice guidelines for obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(2):121–129. doi:10.7570/jomes23031
- [16] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

[17] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689.

[18] Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2022;47(9):3037–3050. doi:10.1007/s00261-021-03269-4

[19] Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Waltermann B, Naoum A, Abdelkarim M, et al. NAFLD and cardiometabolic risk factors: The liver–heart axis. *Hepatology.* 2021;73(2):874–888. doi:10.1002/hep.31607

[20] Rinaldi R, De Nucci S, Donghia R, Donvito R, Cerabino N, Di Chito M, et al. Gender differences in liver steatosis and fibrosis in overweight and obese patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease before and after 8 weeks of very low-calorie ketogenic diet. *Nutrients.* 2024;16(10):1408. doi:10.3390/nu16101408

[21] Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. FIB-4 first in the diagnostic algorithm of metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease in the era of the global metabodemic. *Life (Basel).* 2021;11(2):143. doi:10.3390/life11020143

[22] Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: An individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006–1019. doi:10.1136/gutjnl-2021-324243

[23] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–654.e9. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014

