

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

**“Predicción diagnóstica del Índice de Hígado Graso e Índice de Esteatosis
Hepática para la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes
diabéticos tipo 2”.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES

Bach. Carlos Jamanca, Isabel
ORCID: 0009-0005-3756-0778

Bach. Castrejón Pompa, Wilder Saúl
ORCID: 0009-0008-0802-9402

ASESOR

Mc Mg. Dr Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
ORCID: 0000-0002-6805-6786

CO-ASESOR

Mc Mg. Dr Pérez Luján, Lorenzo Emilio
ORCID: 0000-0001-9118-3938

Nuevo Chimbote - Perú

2025

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

ASESOR

Mc Mg. Dr Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

DNI: 18212554

ORCID: 0000-0002-6805-6786

CO-ASESOR

Mc Mg. Dr Pérez Luján, Lorenzo Emilio

DNI: 32816855

ORCID: 0000-0001-9118-3938

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

Mc. Mg. Dr. Salazar Ramirez, Ricardo Segundo
PRESIDENTE
DNI: 16703360
ORCID: 0000-0002-8941-7368

Mc. Mg. Dr. Arana Morales, Guillermo Alberto
SECRETARIO
DNI: 18188140
ORCID: 0000-0003-2979-0088

Mc Mg. Dr Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
INTEGRANTE
DNI: 18212554
ORCID: 0000-0002-6805-6786

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna 02 de la EPHH, siendo las 18:30 horas del
día Lunes 11 de agosto del año 2025, dando cumplimiento a la Resolución N°
210-2025-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Hc.Hg. Salazar
Ramírez Ricardo Segundo teniendo como miembros a Hc.Hg. Arana Morales
Guillermo (secretario) (a), y Hc.Hg. Alpaca Salvador Hugo (integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano
realizado por el, (la), (los) tesista (as) Bach. Carlos Jamanca Isabel
Bach. Castrejón Pompa Wilder Saúl
quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

Predicción diagnóstica del Índice de hígado graso e Índice
de esteatosis hepática para enfermedad de hígado graso
no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2.

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
Bueno asignándole un calificativo de 18 puntos, según
artículo 112° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 337-2024-CU.-
R-UNS).

Siendo las 19:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del Jurado en señal de conformidad


Nombre: Hc.Hg. Salazar Ramírez Ricardo
DNI: 16703320 ORCID: 0000-0002-8941-7368
Presidente


Nombre: Hc.Hg. Arana Morales Guillermo
DNI: 18188140 ORCID: 0000-0003-2979-0088
Secretario


Nombre: Hc.Hg. Alpaca Salvador Hugo Aurelio
DNI: 18212554 ORCID: 0000-0002-6805-6786
Integrante

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).



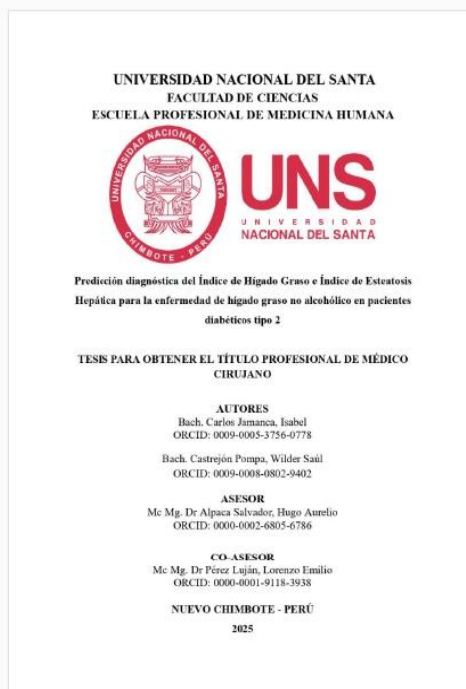


Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Isabel Carlos Jamanca
Título del ejercicio: Tesis de Pregrado EPMH
Título de la entrega: INFORME DE TESIS PARA TÍTULO CARLOS_CASTREJÓN
Nombre del archivo: INFORME_DE_TESIS_PARA_TÍTULO_CARLOS_CASTREJÓN.pdf
Tamaño del archivo: 4.27M
Total páginas: 88
Total de palabras: 21,577
Total de caracteres: 120,322
Fecha de entrega: 27-ago-2025 09:04a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 2736218893



INFORME DE TESIS PARA TÍTULO CARLOS_CASTREJÓN

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	revcmpinar.sld.cu Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad San Francisco de Quito Trabajo del estudiante	<1%
5	prezi.com Fuente de Internet	<1%
6	contenidos.usco.edu.co Fuente de Internet	<1%
7	1library.co Fuente de Internet	<1%
8	buleria.unileon.es Fuente de Internet	<1%
9	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1%
10	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1%
11	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1%

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación va dedicado con todo mi corazón y aprecio, a mi querida madre Josefa García Chávez, pues sin su ayuda continua, su aliento permanente y su dedicación diaria hacia mí, no hubiese sido posible nada de este gran logro y nueva experiencia en mi vida.

A mi compañera de vida, Isabel Carlos Jamanca, ya que gracias a su ejemplo, admiración, paciencia, comprensión, amor y apoyo mutuo, me ha enseñado que cuando decidimos hacer algo juntos, conseguimos mucho más de lo que planificamos y un claro ejemplo de ello, es este trabajo y todo lo que estamos logrando en estos 5 años juntos.

A mis 3 amados hermanos Jaime, Jovany y Abigail quienes me incentivaron cada día a ser fuerte, a luchar por mis sueños y salir victorioso frente a las adversidades, a no poner límites a mis objetivos y a saber perseverar en lo que deseo y anhelo lograr en mi vida.

A mi querido padre, Jaime Castrejón que a pesar de sus dificultades, pudo construir en mí, un ser luchador que supo ganarse algo a base de trabajo y esfuerzo; un ser que supo salir adelante frente a múltiples dificultades, un hijo que sabe esperar el momento perfecto según la voluntad de Dios.

A mis hermosas sobrinas; Daney, Johana, Tatiana, Cristina, Bayro, Vasty, Valentina y Angelita; estoy seguro que con esfuerzo y mucho esmero, podrán sobresalir hacia adelante y también podrán llegar muy lejos

Wilder Saul Castrejón Pompa

A mis padres; Mary Jamanca, Alfredo Carlos, quienes me han brindado su apoyo incondicional y continuo en estos años de etapa profesional; siendo ellos mi motivación diaria de fortaleza, trabajo arduo, resiliencia, perseverancia y ejemplo de lucha diaria por cumplir las metas que me he propuesto.

A mis hermanos, José, Jimena y Ángel, quienes son mi motor y motivo para lograr todos mis objetivos; dejándoles un ejemplo de que la perseverancia a pesar de las adversidades, es un valor que nos lleva a lograr todo lo que nos proponemos.

A mis amadas abuelitas y bisabuelas; Isidora Simón, Asunción Prudencio, Toribia Reyes y Sergia Zavala; influyentes en mi personalidad y carácter; pues formaron a mis padres con los valores y principios que hoy son pilares fundamentales en mi vida.

A mi compañero de vida; decirle que este trabajo no solo representa el fruto de nuestro esfuerzo académico, sino también una prueba más, de que en unidad hemos podido superar cualquier desafío durante estos 5 años de experiencias compartidas; paciencia, resiliencia, fe y determinación son los valores que me deja el gran privilegio de haber compartido esta experiencia, que con altos y bajos; suman a mi crecimiento personal. Con amor, estima y admiración; Wilder Castrejon Pompa, te dedico esta parte de nuestra historia. Un profundo, sincero y gran sentimiento compartido, que perdurará como **"Nuestra estrella en el cielo"**.

Isabel Carlos Jamanca

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento sincero en primer lugar a Dios por habernos guiado hasta esta etapa de nuestra vida profesional, brindándonos fortaleza, paciencia y comprensión mutua en cada paso del desarrollo de nuestro trabajo.

A nuestros padres (Mary Jamanca Prudencio, Alfredo Carlos Simon; Josefa García Chávez, Jaime Castrejón Moncada) por ser nuestro motor que nos impulsó paso a paso a perseguir nuestras metas, brindándonos su apoyo incondicional a lo largo de nuestra experiencia académica

Así mismo, nuestro profundo y sincero agradecimiento al Dr Alpaca Salvador Hugo Aurelio, quien con paciencia, empatía y entusiasmo, nos demostró su buena disposición desde el primer día para el desarrollo estructural y metodológico de nuestro proyecto de investigación.

De igual manera agradecemos a la Dra Ivonne Cuadros y a la Lic. Mariela Castillo quienes nos recibieron amablemente en consultorio externo de endocrinología facilitándonos el acceso diario a los pacientes del programa de diabéticos del Hospital Regional Eleazar Guzman Barrón.

También nuestro agradecimiento al personal del laboratorio del Hospital Regional Eleazar Guzman Barrón liderado por la Dra. Rosita Bellota y Dra Natalia Briceño en trabajo conjunto con el Lic. Pedro Barrón y el Lic. Ricardo Carretero quienes nos brindaron todas las facilidades en la ejecución de nuestro proyecto.

A la Universidad Nacional del Santa que a través de la 1ra convocatoria 2024 del proceso de selección de subvenciones económicas para el desarrollo de actividades académicas y de investigación, organizado por el Vicerrectorado de Investigación (VRI) pudimos hacernos acreedores del financiamiento económico para la ejecución de nuestro trabajo de investigación.

Isabel Carlos Jamanca & Wilder Saul Castrejón Pompa

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	19
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	19
3.1. HIPÓTESIS NULA (H0).....	19
3.2. HIPÓTESIS ALTERNA (H1).....	19
4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	20
5. LIMITACIONES.....	21

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....22

1. ANTECEDENTES.....	22
2. MARCO CONCEPTUAL.....	27

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....31

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	31
2. UNIVERSO.....	31
3. POBLACIÓN.....	32
4. UNIDAD DE ANÁLISIS.....	32
5. MARCO MUESTRAL.....	32
5.1. MÉTODO DE SELECCIÓN.....	32
5.2. TAMAÑO MUESTRAL.....	32
5.3. MUESTRA.....	34
5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	34
6. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	35
7. VARIABLES DE ESTUDIO.....	35
7.1. VARIABLE INDEPENDIENTE.....	35
7.2. VARIABLE DEPENDIENTE.....	37
7.3. VARIABLES INTERVINIENTES.....	38
8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	41
9. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	44
10. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	48
11. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	49
12. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	50

12.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE O DESCRIPTIVO.....	50
12.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	50
12.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	51
13. ÉTICA DE INVESTIGACIÓN.....	51
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	53
1. RESULTADOS.....	53
1.1. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	53
1.2. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	54
1.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y UNIVARIANTE.....	54
1.2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	56
1.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	59
2. DISCUSIÓN.....	70
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	74
1. CONCLUSIONES.....	74
2. RECOMENDACIONES.....	75
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	83

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro 1: Operacionalización de variables	41
Cuadro 2: Prueba de normalidad para variables cuantitativas.	54
Cuadro 3: Medida de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas paramétricas.....	55
Cuadro 4: Medida de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas no paramétricas.....	55
Cuadro 5: Distribución de frecuencias de variables cualitativas.....	56
Cuadro 6: Comparación de medias entre las variables cuantitativas paramétricas y resultados de ecografías.....	56
Cuadro 7: Comparación de medianas entre las variables cuantitativas no paramétricas y resultados de ecografías.....	57
Cuadro 8: Comparación de asociación entre las variables cualitativas y resultados de ecografías.....	58
Cuadro 9: Comparación de asociación entre las variables cualitativas y resultados de ecografías.....	58
Cuadro 10: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI original (Modelo Introducir)	59
Cuadro 11: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI que incluye variables intervinientes	60
Cuadro 12: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI que incluye variables estadísticamente significativas.....	60
Cuadro 13: Modelo lineal generalizado para variables TGP, IMC y HbA1c con las interacciones de primer orden del modelo predictivo HSI modificado para valorar la linealidad con el Logit.....	61
Cuadro 14: Regresión logística multivariante del Ln de cada variable del modelo predictivo HSI modificado para valorar la multicolinealidad.....	62
Cuadro 15: Varianza inflacionada del Ln de cada variable del modelo predictivo HSI modificado para valorar la multicolinealidad.....	62
Cuadro 16: Matriz de correlación de coeficientes estimados del modelo predictivo HSI modificado.....	63
Cuadro 17: Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow para modelo predictivo HSI modificado..	63

Cuadro 18: Test de exactitud para modelo predictivo HSI.....	64
Cuadro 19: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI original (Modelo Introducir).....	65
Cuadro 20: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI que incluye variables intervinientes.....	66
Cuadro 21: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI que incluye variables estadísticamente significativas.....	66
Cuadro 22: Modelo lineal generalizado para variables CC, TG y HbA1c con las interacciones de primer orden del modelo predictivo FLI modificado para valorar la linealidad con el Logit.....	67
Cuadro 23: Regresión logística multivariante del Ln de cada variable del modelo predictivo FLI modificado para valorar la multicolinealidad.....	68
Cuadro 24: Varianza inflacionada del Ln de cada variable del modelo predictivo FLI modificado para valorar la multicolinealidad.....	68
Cuadro 25: Matriz de correlación de coeficientes estimados del modelo predictivo FLI modificado.....	69
Cuadro 26: Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow para modelo predictivo FLI modificado.....	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Flujograma del estudio.....	53
Figura 2: Curva ROC sensibilidad y especificidad entre el modelo predictivo HSI modificado y la probabilidad de esteatosis hepática.....	64
Figura 3: Flujograma de diagnóstico y manejo de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2	75

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Aprobación de solicitud para servicios de laboratorio.....	83
ANEXO 2: Ficha de recolección de datos.....	84
ANEXO 3: Modelo de consentimiento informado.....	85
ANEXO 4: Ficha de seguimiento de diabetes.....	87
ANEXO 5: Resolución de aprobación del “Reglamento de otorgamiento de subvenciones económicas para el desarrollo de actividades académicas y de investigación formativa de pregrado de la uns y anexo (para graduados y estudiantes de pregrado de la uns) – 1ra convocatoria–2024”	88
ANEXO 6: Manual de tomas de muestras de exámenes de laboratorio-Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón 2021	89
ANEXO 7: Manual de procedimientos del área de bioquímica-Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón 2021.....	90

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad del hígado graso no alcohólico, definida por acumulación de ácidos grasos $>5\%$ en el citoplasma de los hepatocitos, en ausencia del consumo significativo de alcohol, es una enfermedad hepática crónica prevalente a nivel mundial con una prevalencia de 25-30%. Sin embargo, dicha prevalencia aumenta significativamente en poblaciones de riesgo como: pacientes $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2); encontrando en este último grupo una prevalencia de hasta un 60% a nivel mundial. **OBJETIVO:** Validación externa del Índice de Hígado Graso y del Índice de Esteatosis Hepática como modelos predictivos para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en diabéticos tipo 2 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón en el año 2024. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Es un estudio de validación de modelos predictivos para el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica; de tipo observacional, analítico, transversal, prospectivo de predicción diagnóstica. La muestra está conformada por 175 pacientes con DM2 atendidos en consultorio externo de endocrinología en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón. **PLAN DE ANÁLISIS:** Se realizó un análisis univariado calculando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas; para las cualitativas se utilizó tablas de frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado permitió establecer asociaciones entre variables independientes de los modelos predictivos con la variable dependiente. Finalmente, para el análisis multivariado se utilizó la regresión logística multivariante binaria. **RESULTADOS:** Se incluyeron 175 pacientes; de ellos, 74.29% fueron diagnosticados con esteatosis hepática mediante ecografía. El análisis multivariante determinó que ni el Índice de Esteatosis Hepática (HSI) ni el Índice de Hígado Graso (FLI) fueron replicados en su forma originalmente propuesta; sin embargo posterior a la creación del modelo paso a paso se obtuvo el modelo predictivo $\text{HSI modificado} = -42.19 + 2.40(\text{LnTGP}) + 6.46(\text{LnIMC}) + 7.54(\text{LnHbA1c})$, el cual cumple con los criterios de regresión logística multivariante, con una óptima bondad de ajuste y disminución, estadísticamente significativa, del estándar de error respecto al modelo HSI original, además de un 80.57% de aciertos al aplicar un punto de corte de 0.36, alcanzando una sensibilidad de 94.62% y SP de 40%; evidenciando que el modelo HSI modificado, es un modelo aplicable a nuestra población; sin embargo, en cuanto al modelo FLI; este no logró ser replicado con el análisis multivariante; además el modelo FLI modificado obtenido mediante Step-Wise presentó un $p < 0.05$ para el test de Hosmer-Lemeshow. **CONCLUSIÓN:** Tanto el modelo predictivo HSI y FLI no son aplicables a nuestra población para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con DM2 atendidos en consultorio externo de endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron. **PALABRAS CLAVE:** esteatosis hepática no alcohólica, Índice de Hígado Graso, Índice de Esteatosis Hepática, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Non-alcoholic fatty liver disease, defined by the accumulation of fatty acids >5% in the cytoplasm of hepatocytes in the absence of significant alcohol consumption, is a chronic liver disease that is prevalent worldwide with a prevalence of 25-30%. However, this prevalence increases significantly in at-risk populations such as patients with a BMI $\geq$ 25 kg/m² and/or type 2 diabetes mellitus (DM2); in the latter group, a prevalence of up to 60% was found worldwide. **OBJECTIVE:** External validation of the Fatty Liver Index and the Hepatic Steatosis Index as predictive models for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients at the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital in 2024. **MATERIALS AND METHODS:** This is a validation study of predictive models for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease; The study was of an observational, analytical, cross-sectional, diagnostic prediction type. The sample consisted of 175 patients with DM2 treated in the endocrinology outpatient clinic at the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital. **ANALYSIS PLAN:** A univariate analysis was performed calculating measures of central tendency and dispersion for quantitative variables; for qualitative variables, frequency and percentage tables were used. The bivariate analysis allowed establishing associations between independent variables of the predictive models with the dependent variable. Finally, regarding the multivariate analysis, binary multivariate logistic regression was used. **RESULTS:** 175 patients were included; of them, 74.29% were diagnosed, by ultrasound, with hepatic steatosis. The multivariate analysis determined that neither the Hepatic Steatosis Index (HSI) nor the Fatty Liver Index (FLI) were replicated in their originally proposed form; However, after creating the step-by-step model, the modified HSI predictive model = $-42.19 + 2.40 (\text{LnTGP}) + 6.46 (\text{LnIMC}) + 7.54 (\text{LnHbA1c})$ was obtained, which meets the multivariate logistic regression criteria, with an optimal goodness of fit and a statistically significant decrease in the standard error with respect to the original HSI model, in addition to 80.57% correct answers when applying a cut-off point of 0.36, reaching a sensitivity of 94.62% and SP of 40%; showing that the modified HSI model is an optimal model applicable to our population; however, regarding the FLI model; this could not be replicated with the multivariate analysis; in addition, the modified FLI model obtained by Step-Wise presented a $p < 0.05$ for the Hosmer-Lemeshow test. **CONCLUSION:** Neither the FLI nor the HSI predictive models are applicable to our population for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in patients with T2DM treated in the endocrinology outpatient clinic of the Eleazar Guzman Barron Regional Hospital. **KEY WORDS:** non-alcoholic fatty liver disease, Fatty Liver Index, Hepatic Steatosis Index, type 2 diabetes mellitus.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA o NAFLD por sus siglas en Inglés) se define como la acumulación de ácidos grasos en el citoplasma de >5% de los hepatocitos, en ausencia del consumo significativo de alcohol (Chalasani N, 2018); sin embargo, recientemente diversos consensos sostienen que esta denominación subestima la importancia de los factores de riesgo metabólico, centrándose solo en la ausencia del consumo de alcohol (Eslam M, 2020); por tal, en la actualidad se recomienda la denominación de enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en Inglés) como término más apropiado, pues refleja mejor la fisiopatología de NAFLD; además de cambiar un criterio de exclusión a uno de diagnóstico positivo (Kang SH, 2021), en una realidad donde las alteraciones metabólicas van tomando relevancia clínica.

MAFLD se ha convertido en una enfermedad hepática crónica prevalente en el mundo, que, tanto por su frecuencia como por su gravedad, es considerada como un problema de salud de primera magnitud dada su incidencia creciente debido a la estrecha relación con la epidemia global de las alteraciones metabólicas. Se estima que; a nivel mundial, la prevalencia en la población adulta es del 25-30% (Caballería L, 2019) y de 30.45% en América del Sur (Younossi Z, 2019); aumentando significativamente en poblaciones de riesgo como pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2; siendo este último el principal factor de riesgo, en quienes la prevalencia de hígado graso es de hasta un 60-80% a nivel mundial (Caballería L, 2019) y de 56.8% en América del Sur (Younossi ZM, 2020).

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC, Perú) informó que, hasta diciembre del año 2024, se ha registrado una prevalencia de alrededor 48 936 casos de diabetes; de los cuales el 97,54% corresponde a pacientes con diabetes mellitus tipo 2; así mismo, se estima que de entre los diabéticos tipo 2, el 18% padece de enfermedad de hígado graso no alcohólico (Márquez M, 2022). Resaltando que, 8 808 diabéticos tipo 2 a nivel nacional padecen de MAFLD.

En la población diabética existen factores de riesgo para desarrollar hígado graso, tales como: dislipidemia, obesidad central y resistencia a la insulina; factores que

predisponen a un acumulo de grasa a nivel visceral, siendo el hígado uno de ellos; en caso de la persistencia de estos factores, tales pacientes pueden progresar a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática como estadio final. Dada la creciente prevalencia e incidencia con el pasar de los años, se prevé que MAFLD irá en ascenso, con una progresión más rápida y grave, que conlleven a un alto riesgo del desarrollo de cirrosis (Zarean, 2019).

En la actualidad, la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de MAFLD; sin embargo, la invasividad, el costo y las complicaciones inevitables limitan su aplicación clínica de manera rutinaria, proponiéndose de esta manera, a la ecografía abdominal como herramienta principal y de inicio en la detección de esteatosis hepática; además, recordando que esta patología cursa de forma asintomática y que los paciente son diagnosticados en fases avanzadas de MAFLD, resulta de vital importancia validar una prueba de tamizaje no invasiva, de bajo costo y con parámetros accesibles, que permita identificar oportunamente a los pacientes con alta probabilidad de tener MAFLD para posteriormente ser evaluados ecográficamente y obtener una detección temprana y oportuna de hígado graso (Chen J, 2023).

Estudios asiáticos y europeos proponen múltiples índices para la detección o predicción de esteatosis hepática no alcohólica; de los cuales, el Índice del hígado graso (FLI) e Índice de esteatosis hepática (HSI) son los que parecen mostrar mejor predicción diagnóstica, además de tener la ventaja de ser fácilmente medibles, ya que utilizan parámetros antropométricos, laboratoriales de bajo costo y que son solicitados por los médicos de manera rutinaria (Lind L, 2020); sin embargo, hasta el momento no se ha evaluado la validez pronóstica de estos índices en poblaciones con características biológicas, raciales y estilos de vida similares a la nuestra.

Finalmente, teniendo en cuenta que la DM2 constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática y la posible progresión a etapas terminales, resulta vital poder evaluar la validez de predicción diagnóstica de marcadores no invasivos que permitan reconocer tempranamente la aparición de MAFLD; por lo cual, el presente estudio tiene como finalidad comprobar la capacidad predictiva del Índice del hígado graso e Índice de esteatosis hepática, especialmente a nivel del ámbito local, donde aún no se han realizado estudios similares o referente al tema.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Validación externa del Índice de Hígado Graso y del Índice de Esteatosis Hepática como modelos predictivos para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características antropométricas (peso, talla, circunferencia abdominal) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024.
- Identificar las características laboratoriales (triglicéridos, TGO, TGP y GGTP) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024.
- Comparar medidas de desempeño (calibración, discriminación y clasificación) del Índice de Hígado Graso e Índice de Esteatosis Hepática como modelos predictivos para diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024.

3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS NULA (H0)

El Índice de Hígado Graso y el Índice de Esteatosis Hepática como modelos predictivos no son aplicables a nuestra población para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 en el año 2024.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

El Índice de Hígado Graso y el Índice de Esteatosis Hepática son aplicables como modelos predictivos a nuestra población para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 en el año 2024.

4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

El presente trabajo de investigación tiene relevancia en el ámbito de la salud pública, por considerarse a la esteatosis hepática no alcohólica como un problema médico asociado a altas tasas de morbilidad por el curso asintomático e inespecífico inicial que este presenta. MAFLD va adquiriendo importancia clínica en pacientes con DM2 debido a la relación bidireccional fisiopatológica que comparten; llevando a complicaciones hepáticas graves.

En el ámbito clínico, MAFLD se diagnostica mediante biopsia, considerado como el gold estándar; sin embargo, según las guías de la práctica clínica, se plantea a la ecografía como método diagnóstico de primera línea por ser accesible, no invasivo y de menor riesgo (EASL-EASD-EASO, 2016). Así mismo, dado el curso asintomático de la esteatosis hepática, el diagnóstico suele realizarse de manera tardía o incidental, incluso muchos pacientes con factores de riesgo no tienen un tamizaje hepático oportuno. Es por ello que, se plantea la posibilidad de valorar herramientas de predicción para MAFLD que sean de bajo costo, no invasivas; que permita seleccionar a los pacientes candidatos para ecografía a fin de predecir de manera temprana la enfermedad. especialmente en pacientes con DM2, considerados de elevado riesgo para desarrollar esteatosis hepática o viceversa; proponiendo así, al índice de hígado graso (FLI) y al índice de esteatosis hepática (HSI) como predictores de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

De validarse estos índices como predictores tempranos de esteatosis hepática en pacientes con DM2; se podrá contribuir con la reducción en la carga de la morbilidad de este grupo de pacientes. Buscando al mismo tiempo ofrecer marcadores que contribuyan al tamizaje, detección precoz y oportuna de hígado graso, especialmente en etapas iniciales lo que permitiría la posibilidad de revertir el curso clínico de la enfermedad.

Numerosas investigaciones han realizado estudios sobre la predicción diagnóstica de estos índices; sin embargo, estos han sido valorados principalmente en poblaciones asiáticas y europeas, cuyas características biológicas, genéticas, raciales y culturales son diferentes a las nuestras, por lo que proponemos validar estos índices en nuestro ámbito local, en donde hasta la fecha no se han realizado investigaciones que validen dichos modelos predictivos y que demuestren su aplicabilidad en nuestra población como modelos predictivos para el diagnóstico oportuno de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

5. LIMITACIONES

Una de las limitaciones principales respecto al diagnóstico de esteatosis hepática, es la biopsia hepática, por considerarse el gold estándar; sin embargo, al ser invasiva, de elevado costo y tener complicaciones inevitables, la aplicación rutinaria de esta se ve limitada en la práctica clínica, por ello, se propone a la ecografía como herramienta alternativa para la detección de esteatosis hepática.

Debido a que el estándar de referencia para el outcome podría clasificar mal a la población de estudio, puede haber un sesgo de estándar de referencia imperfecto; pues la fiabilidad de los estudios por ecografía para diagnóstico de esteatosis hepática se ven limitados por la subjetividad en la interpretación, además de ser dependiente del operador. En el presente estudio el outcome fue observado por un solo operador por lo que no se aplicó la prueba de concordancia kappa, considerándose así una limitación.

Cortés R et al (2023) hace referencia que la sensibilidad de la ecografía para detectar esteatosis hepática es de aproximadamente 93% siempre y cuando el hígado tenga >33% de grasa; sin embargo, la Asociación Española para el estudio del Hígado (2021) menciona que si se mejora los criterios de evaluación y se incluye la borrosidad o falta de visibilidad de estructuras vascular, vesícula biliar, diafragma y bordes del hígado, se podría detectar esteatosis cuando la infiltración grasa hepática es > 12% .

Otra limitación ecográfica considerada es la condición del paciente, puesto que la interposición de gases y el grado de obesidad, interfieren con la adecuada exploración hepática por parte del ecografista dificultando así el diagnóstico de MAFLD.

En cuanto a los criterios de inclusión, este se ve limitado a la subjetividad respecto al consumo de alcohol por parte de los pacientes ya que una de las principales características de nuestra población es que esta no tenga consumo significativo de alcohol lo que podría generar un sesgo de información.

Respecto a las variables intervinientes, cabe resaltar que la hemoglobina glicosilada (HbA1C) fue una variable tomada retrospectivamente de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes”, que a pesar de haber sido registrada con anterioridad menor a 3 meses, podría generar un sesgo de información en el presente estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

1.1. INTERNACIONALES

Okada A et al (2023), en Japón, desarrollaron un estudio de tipo transversal retrospectivo titulado “Diagnostic ability using fatty liver and metabolic markers for metabolic-associated fatty liver disease stratified by metabolic/glycemic abnormalities” con el objetivo de examinar la capacidad predictiva de 6 índices, dentro de ellos al índice FLI y HSI, para predecir MAFLD diagnosticado por ecografía. Se inscribieron 92374 participantes de atención ambulatoria en el Hospital St Luke de Tokio; de los cuales 4524 tenían DM2, de ellos, 2713 tenían MAFLD. En la población general, FLI tuvo un AUROC 0.906, sensibilidad (SE) de 87.6%, especificidad (SP) de 78.2%, VPP 51.5% y VPN 96%; mientras que para el HSI el AUROC fue de 0.892, SE de 82.2%, SP de 80%, VPP 52% y VPN 94.4%. En el subgrupo de diabéticos, FLI tuvo un AUROC 0.836, SE de 81.1%, SP de 73.2%, VPP 82.1% y VPN 71.8% para un punto de corte de 31.1; mientras que para el HSI el AUROC fue de 0.845, SE de 74.3%, SP de 79%, VPP de 84.3% y VPN 67% para un punto de corte de 35.9. En este estudio, se encontró que en la población general y de DM2, FLI seguido HSI mostraron mayor capacidad discriminativa para el diagnóstico de MAFLD con estadísticos c de 0,836 y 0,845 respectivamente confirmándose la coherencia en la capacidad de predecir el diagnóstico real.

En Marruecos, Fennoun H. (2020) realizó un estudio transversal titulado “Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes” cuyo objetivo fue determinar la capacidad predictiva del índice HSI en el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con DM2 diagnosticada por ecografía. El estudio incluyó 281 pacientes con DM2 hospitalizados; de los cuales 134 fueron diagnosticados con MAFLD; además, los resultados mostraron, que HSI tuvo un AUC de 0.979, una SE de 89.55%, SP de 95.24%, VPP de 94.49% y VPN de 90.91% para un punto de corte de 36. Concluyéndose en este estudio, que el HSI es buen predictor de MAFLD en pacientes DM2; sin embargo, no se tiene en cuenta que toda la población está conformada por diabéticos, siendo este una variable del modelo predictivo analizado, lo que influye y sobreestima los resultados obtenidos.

Chen et al (2023), realizaron un estudio en China, de tipo transversal titulado “Validation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) related steatosis indices in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and comparison of the diagnostic accuracy between NAFLD and MAFLD” cuyo objetivo fue valorar la capacidad predictiva de índices para MAFLD diagnosticada por ecografía. Se incluyeron 1866 participantes ambulatorios de la encuesta NHANES, de los que 349 tenían DM2, de estos últimos, 210 (60.1%) fueron diagnosticados con MAFLD. Se evaluaron 6 índices, dentro de ellos FLI y HSI. En la población general, FLI tuvo el AUROC más alto con 0.840, punto de corte de 56.93, SE de 78.3% y SP de 73.2%, VPP de 0.574 y VPN de 0,880; seguido de HSI con AUROC de 0.814, punto de corte 37.85, SE 81%, SP 69.1%, VPP 0.547, VPN 0.887. En el subgrupo de diabéticos, FLI tuvo un AUROC 0.736, punto de corte 88.23, SE 52.4%, SP 82.7%, VPP 0.821 y VPN 0.535; mientras que HSI un AUROC 0.719, punto de corte 38.08, SE 88.1%, SP 46%, VPP 0.712 y VPN 0.719. En este estudio en la población general FLI y HSI tienen un AUROC mayor a 0,8; mostrando un rendimiento diagnóstico adecuado; sin embargo, analizando por subgrupos, los pacientes con DM2 e IMC >25 mostraron una disminución del AUROC contrariamente a otros estudios revisados.

En China, Liu J et al (2022) realizaron un estudio de casos-controles retrospectivo titulado “Optimum non-invasive predictive indicators metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its subgroups in the Chinese population: A retrospective case-control study” tuvo como objetivo identificar indicadores óptimos no invasivos para predecir MAFLD diagnosticada por ecografía. Se calcularon 22 índices, incluido FLI. Participaron en total 1058 pacientes chinos de atención ambulatoria, de ellos 162 tenían DM2, de los cuales 121 (74.7%) fueron diagnosticados con MAFLD. En la población total, FLI mostró un AUROC de 0.879, SE de 88.57% y SP de 72.31%; mientras que, en el subgrupo de diabéticos, FLI mostró un AUROC de 0.958, SE de 90.91%, SP 87.80%. Por regresión logística, FLI tuvo una fuerte asociación con el subgrupo de DM2 (OR = 19.128). Los resultados muestran respaldo por FLI como mejor modelo predictivo de MAFLD tanto en población general como en DM2; sugiriendo así, que la resistencia a la insulina puede estar fuertemente asociado a la aparición de MAFLD; además, como el diagnóstico de MAFLD se hizo mediante ecografía hepática, la precisión de la prueba de referencia podría verse reducida y consecuentemente la de los índices.

En Corea, Han AL, Lee HK (2022) realizaron un estudio de tipo transversal retrospectivo, titulado “Comparison of the Diagnostic Performance of Steatosis Indices for Discrimination of CT-Diagnosed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease” con el objetivo de analizar las capacidades diagnósticas de cinco índices incluidos el FLI y el HSI para MAFLD diagnosticada por Tomografía Computarizada en donde participaron 1 300 pacientes atendidos ambulatoriamente, de los cuales 447(34.4%) tuvieron MAFLD. Como resultados se obtuvieron que, de los cinco índices, el índice FLI fue el mejor para predecir MAFLD, con el AUROC más alto (0.791), punto de corte óptimo de 29.9 y tanto sensibilidad y especificidad ambas del 70,9%. Para el HSI, indicador que también fue considerado, el AUROC fue 0,784, la SP de 71,5%, SP de 70,9% y valor de corte de 33,2. Concluyendo así que, de los 5 índices, el FLI fue el mejor para predecir MAFLD, seguido de HSI como índice de predicción diagnóstica de hígado graso no alcohólico. Sin embargo, en este estudio no se realizó una valoración en subgrupos, es decir, no se evaluó la predicción diagnóstica de cada índice en población de riesgo.

Ceren I, et al (2023) realizaron en Turquía un estudio de tipo transversal, titulado “Non-invasive Screening of Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Affecting Factors in Primary Care” con el objetivo de identificar MAFLD con métodos de detección no invasivos. Se incluyeron a 233 participantes con enfermedades metabólicas de los cuales 152 (65.2%) tenían DM2, de estos últimos, 106 fueron diagnosticados con MAFLD por ecografía. Se calcularon 3 índices (FLI, HSI, NAFLD-LFS). Los resultados mostraron que con FLI 150 (64.4%) participantes tenían riesgo alto de esteatosis hepática y 21 (9%) tenían un riesgo bajo; según el HSI, 209 (89.7%) tenían un riesgo alto de esteatosis hepática y 4 (1.7%) tenían un riesgo bajo. En este estudio, el punto de corte para FLI fue 62, con SE de 0.824 y la SP de 0.619, VPP de 0,752 y el VPN de 0.714. El punto de corte para HSI se determinó en 41.5; según este valor, la SE fue de 0.779, SP de 0.608, VPP de 0.736 y VPN de 0.663. Este estudio considera a FLI y HSI como índices con buena capacidad predictiva de MAFLD en población general que incluye pacientes diabéticos; sin embargo, al igual que el estudio anterior, no se analizó la capacidad de estos algoritmos en subgrupos, por lo que resulta relevante el análisis en población de riesgo.

Lind L et al (2020), en Suecia realizaron un estudio prospectivo titulado “Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian

population” con el objetivo de evaluar 4 índices no invasivos incluidas FLI y HSI para detectar NAFLD diagnosticada por resonancia magnética. Se incluyeron 2 muestras; la 1ra conformada por 310 pacientes del Estudio de investigación prospectiva de obesidad, energía y metabolismo (POEM) y; la 2da de 310 pacientes de alto riesgo del estudio EFFECT, de este último, 170 fueron pacientes con DM2. Encontrándose que FLI tuvo un AUROC de 0.690 y HSI un AUROC de 0.74 en el subgrupo de diabéticos. Se concluyó que el mejor índice para la población diabética es el HSI, puesto que presenta el mayor AUROC; si bien es cierto, FLI ocupa el 3er lugar entre los índices, este se considera el mejor por la accesibilidad de parámetros que utiliza. Es de mencionar que en este estudio se utilizó a la resonancia magnética como prueba de referencia; sin embargo en nuestra realidad, esta prueba es muy limitada por su alto costo y baja accesibilidad.

Zou et al (2023) en China, realizó un estudio de tipo de cohorte titulado “Comparison of the diagnostic performance of twelve noninvasive scores of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease” cuyo objetivo es evaluar la capacidad diagnóstica de 12 índices no invasivos para detectar NAFLD. Se incluyeron 7398 participantes de la cohorte NHANES y 4880 pacientes de la cohorte de China occidental. De NHANNES, 1435 tenían DM2, de los cuales 1110 (77%) tenían MAFLD y; de china occidental 200 tenían DM2, de los cuales, 123 (61.5%) padecían de MAFLD. Para la población general NHANNES, FLI tuvo un AUROC de 0.85, SE 83.9%, SP 71.4%, VPP 0.75 y VPN 0.81 para un punto de corte de 49.4; mientras que, en china occidental tuvo un AUROC 0.87, SE 84.8%, SP 75.1%, VPP 0.61 y VPN 0.91 para un punto de corte de 25.8. En NHANNES, HSI tuvo un AUROC de 0.835, SE de 79.9% , SP 72.2%, VPP 0.74 y VPN 0.77 para un punto de corte de 37.1; mientras que en china occidental un AUROC 0.87, SE 84.2%, SP 73.6%, VPP 0.59y VPN 0.90 a un punto de corte de 33. En el subgrupo de diabéticos en NAHNES, HSI tuvo un AUROC: 0,76 mientras que, FLI 0,77. Para China occidental HSI tuvo AUROC 0,82 y FLI de 0,83. En este estudio, se tiene que tener en cuenta que fue realizado en 2 poblaciones con características diferentes, donde la capacidad predictiva de cada índice varió mostrando de este modo que la validación externa debe hacerse en una población geográfica y racialmente idéntica.

1.2. NACIONALES

Gómez V (2021) llevó a cabo un estudio observacional transversal retrospectivo, en la ciudad de Lima, titulado “Rendimiento diagnóstico del índice HSI en pacientes con diagnóstico ecográfico de hígado graso no alcohólico en el Centro de Salud Materno Infantil de Surquillo de enero-diciembre 2021” con la finalidad de determinar la asociación del índice de esteatosis hepática (HSI) en pacientes con diagnóstico ecográfico de HGNA. La población estuvo conformada por 450 pacientes ambulatorios. En los resultados se encontraron que los puntos de cortes más relevantes fueron: punto de corte ≥ 36 , en donde el HSI presentó un AUC de 0.70, sensibilidad de 86% y especificidad de 13.3%; mientras que el punto de corte ≥ 44.93 obtuvo un AUC de 0.65, una sensibilidad de 70,6% y una especificidad 60.67%. Entendiéndose, que el punto de cohorte ≥ 36 presenta mayor sensibilidad y AUC, pero menor especificidad; mientras que para el punto de cohorte ≥ 44.93 tiene una sensibilidad baja, pero mayor especificidad; concluyendo que a menor punto de cohorte, el índice presenta mayor sensibilidad lo que permite descartar HGNA; sin embargo a mayor punto de cohorte, mayor especificidad, lo que permite confirmar la enfermedad. Sin embargo, el presente estudio al ser retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas conlleva a mayor riesgo de sesgo de información a la vez en este estudio se puede evidenciar que el AUROC por sus valores no refleja un adecuado rendimiento predictivo adecuado par el diagnóstico de MAFLD.

2. MARCO CONCEPTUAL

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una de las causas más comunes de enfermedad hepática, esta se define por la evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imágenes o histología que demuestra la presencia de esteatosis en $> 5\%$ de los hepatocitos, y falta de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, como el consumo significativo de alcohol; es decir, consumo diario de alcohol ≥ 30 g para hombres y ≥ 20 g para mujeres (EASL-EASD-EASO, 2016) (Younozzi ZM, 2019).

Recientemente, el consenso internacional de expertos, celebrado el 2020, hizo una redefinición del término NAFLD por MAFLD, entendida esta última, como enfermedad del hígado graso no alcohólica asociada al metabolismo; debido a que existe cierta insatisfacción con el término "NAFLD", en el que sólo enfatiza demasiado la ausencia de alcohol, subestimando la importancia de los factores de riesgo metabólicos en esta enfermedad a pesar de haberse encontrado que los factores de riesgo para NAFLD son la obesidad, DM2 y síndrome metabólico. Los criterios diagnósticos de MAFLD consisten en la evidencia de esteatosis hepática mediante imágenes, puntuaciones sanguíneas o histología, más una de las 3 condiciones: sobrepeso/obesidad, DM2 o la presencia de anomalías de riesgo metabólico. (Eslam M, 2020)

De estos grupos de riesgo, en los diabéticos tipo 2, la prevalencia de hígado graso aumenta entre el 50-70%; a su vez, se ha encontrado que la diabetes tipo 2 es uno de los factores de riesgo más importantes relacionadas a complicaciones por hígado graso como la esteatohepatitis o el carcinoma hepatocelular de etiología no alcohólica (Stefan N, 2022). Fisiopatológicamente, en el desarrollo de la esteatosis el principal determinante es la resistencia a la insulina, generando que, la lipólisis periférica aumente y la lipogénesis disminuya, ocasionando un aumento de ácidos grasos libres; llevando a que estos se acumulen en el interior de los hepatocitos (.Parthasarathy G, 2020).

Clínicamente, la mayoría de los pacientes que sufren con MAFLD no suelen presentar los síntomas de forma inicial, haciendo que tanto la prevención y la detección temprana de esta enfermedad sea limitada y tardía. Así mismo, se sabe que MAFLD no es una enfermedad hepática estática benigna debido a que, por un lado, podría

progresar silenciosamente a fibrosis, cirrosis y muerte relacionada con el hígado; y por otro lado, puede afectar el estado metabólico del organismo, permitiendo actuar sobre el corazón y los vasos cerebrales, aumentando el riesgo de muerte cardiovascular (Caballeria L, 2019).

En la actualidad no existen terapias aprobadas para el tratamiento de MAFLD y sabiendo que si esta es diagnosticada en etapas iniciales podría ser reversible al intervenir en el cambio de malos hábitos con la práctica de un estilo de vida saludable; resulta importante un diagnóstico oportuno e intervención temprana pudiendo impedir el avance de esta enfermedad (Caballeria L, 2019).

El estándar de oro para el diagnóstico de MAFLD, es la biopsia hepática, sin embargo, esta ha resultado ser limitada debido a que es muy costosa, invasiva y sus complicaciones inevitables limitan su aplicación clínica; por lo que se plantean alternativas diagnósticas por imagen como la resonancia magnética (RM), tomografía (TC) y ecografía abdominal. El uso de la resonancia magnética se ve limitado por su elevado costo y baja disponibilidad de espectroscopía como método diagnóstico; en cuanto a la la tomografía, si bien es cierto es un método rápido, no operador dependiente, este implica la exposición de los pacientes a radiaciones; sin embargo, la ecografía al ser segura y no invasiva, se considera como la principal herramienta imagenológica para el diagnóstico de MAFLD.

Amaró-Garrido et al (2024), menciona que la ecografía es considerada estándar de referencia para diagnosticar esteatosis hepática por ser accesible, no invasivo, no usa radiación y tener alta sensibilidad y exactitud; ya que puede detectar lesiones de 1-2 cm, brindar información del tamaño, estructura, ecogenicidad (contraste de eco hepatorenal, brillo, atenuación hepática), borrosidad vascular y contornos. Así mismo, es una prueba de amplia difusión por su inocuidad y calificada como elemental en el estudio del hígado para determinar la existencia de diferentes grados de infiltración grasa.

Según Arza et al (2019) y Torkzaban et al (2023) afirman que, para la valoración de infiltración grasa en el hígado, se tiene que considerar características ecográficas como: pérdida de uniformidad en la arquitectura del parénquima hepático así como la presencia de un hígado hiperecoico, llamado “hígado brillante” identificado por

superar la ecogenicidad pancreática-renal, es así que en base a estas características se pueden distinguir 3 tipos y dos patrones.

- Tipo I o Leve: Se aprecia un discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Tipo II o Moderada: Se visualiza un moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos
- Tipo III o Grave: En este tipo se muestra un marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo hepático derecho, debido a la pobre penetración del sonido dificultando la valoración de las partes más profundas del hígado

Dado que MAFLD afecta el parénquima hepático, este puede presentarse teniendo un patrón difuso o focal (Torkzaban et al, 2023) .

El patrón difuso se caracteriza por que se afecta a la totalidad del parénquima, además de ser muy frecuente observar zonas hipoeoicas que representan "áreas de parénquima normal" de límites mal definidos que parecen continuar con el parénquima graso y sin efecto masa de localización frecuente a nivel del hilio hepático o en la zona próxima a la vesícula.

Por su parte el patrón focal se corresponde con regiones hiperecogénicas sobre el fondo de un parénquima normal. Este ecopatrón es frecuente, sobre todo en LHD. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la lesión ocupante de espacio por la ausencia de efecto masa pero que no desplazan ni comprimen vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado, y suelen presentar márgenes geográficos.

Muy a pesar de las ventajas que presenta la ecografía, recordemos que es operador dependiente, además de la necesidad del equipo, lo que no permite que sea una prueba rutinaria en pacientes que tienen alto riesgo de MAFLD, como lo son los pacientes diabéticos tipo 2, por lo que se propone la aplicación de marcadores hematológicos para esta problemática (Graffigna M, 2017)(Sahuquillo A, 2020).

Diferentes estudios sugieren a algunos índices como predictores de esteatosis hepática, la mayoría consideran al índice de hígado graso (FLI), como índice no invasivo y

relativamente económico además de ser reconocido como uno de los marcadores mejor validados en la actualidad ya que cuenta con el respaldo de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO), así como por las directrices de la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) (Eslam M, 2020). FLI es un algoritmo simple que utiliza cuatro parámetros comúnmente disponibles en la práctica clínica: circunferencia de la cintura, índice de masa corporal, triglicéridos y gamma-glutamyl transferasa (GGT), cuya fórmula es:

$$FLI = \frac{[e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}]}{[1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}]} \times 100$$

Con una puntuación $FLI \geq 60$ la probabilidad de predicción de MAFLD es alta; cuando FLI tiene un puntaje de 30-60, la probabilidad de MAFLD es moderada, requiriendo ecografía abdominal; y cuando $FLI < 30$ es baja la probabilidad de predicción de MAFLD (Eslam M, 2020).

Otro índice que en diversos estudios ha mostrado gran predicción diagnóstica para la enfermedad de hígado graso no alcohólico es el índice de esteatosis hepática (HSI), el cual considera como parámetros el sexo, IMC, TGO, TGP, IMC y presencia de diabetes tipo 2. Para el cálculo de la puntuación este índice se utiliza la siguiente fórmula: $HSI = 8 \times (ALT/AST) + IMC + 2$ (si diabetes tipo 2) + 2 (si mujer). En donde, una puntuación $HSI \geq 36$ predice la presencia de MAFLD (Fennoun H, 2020).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio de validación de modelos predictivos para el diagnóstico de esteatosis hepática de tipo, observacional, analítico de asociación,, transversal, prospectivo y de predicción diagnóstica. Es observacional, ya que el estudio se limita a la observación y registro de las variables sin intervenir en ellas. Es analítico-transversal, pues los datos de la población se recogerán una sola vez en un momento específico y determinado en el tiempo. Es de asociación porque nuestro estudio busca identificar y evaluar las relación entre la esteatosis hepática y los modelos predictivos. Finalmente, es de predicción diagnóstica, pues nuestro estudio busca validar los modelos predictivos para la identificación del riesgo de esteatosis hepática en la población diabética.

2. UNIVERSO

El universo seleccionado para el presente estudio fueron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, en el año 2024, debido a que estos cumplen los criterios de riesgo para MAFLD; el cual es definida por al menos 1 de las siguientes 3 condiciones (Eslam M, 2020):

1. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, según los criterios estándares establecidos por ADA 2024.
2. $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
3. En caso de $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ debe de cumplir al menos dos de las anomalías de riesgo metabólico:
 - a. Circunferencia de cintura ≥ 102 en varones y ≥ 88 en mujeres
 - b. Presión arterial 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico específico
 - c. Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1.70 \text{ mmol/l}$) o tratamiento farmacológico
 - d. HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ para varones y $< 50 \text{ mg/dl}$ para mujeres o con tratamiento farmacológico específico
 - e. Prediabetes (glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl o niveles de glucosa 2 horas después de la carga de 140-199 mg/dl o HbA1c 5,7%-6,4%).
 - f. Puntuación de resistencia a la insulina $\geq 2,5$
 - g. Niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad en plasma $> 2 \text{ mg/dl}$

3. POBLACIÓN

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consultorio externo de endocrinología en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, en el año 2024.

4. UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada paciente con diabetes mellitus tipo 2 atendido en consultorio externo de endocrinología en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024.

5. MARCO MUESTRAL

5.1. MÉTODO DE SELECCIÓN

La muestra estuvo conformada por pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consultorio externo de endocrinología en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024. La selección, se realizó mediante el muestreo probabilístico aleatorio simple; ya que luego de tener el listado completo de pacientes diabéticos programados para atención en el periodo mencionado; se les asignó un número único y posteriormente haciendo uso del programa Microsoft Excel 2024, con la función “=ALEATORIO.ENTRE(1,250)” se seleccionaron 250 pacientes aleatoriamente del listado inicial a quienes se les aplicaron los criterios de selección para entregarles inicialmente la orden de laboratorio y posteriormente la orden de ecografía; cumpliéndose de esta manera el diseño muestral pues, cada uno de los pacientes tuvieron las mismas oportunidades de ser seleccionados.

5.2. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral, se tuvo en cuenta las recomendaciones de Peduzzi & Concato que se basan en regresión logística; según las cual se menciona que el tamaño de la muestra debe de estar relacionado con el número de variables predictoras que componen el modelo predictivo analizado, requiriendo como mínimo un número de 10 eventos por cada variable predictora (Peduzzi, 1996).

$$EPV = \frac{\text{número de eventos } (n_1)}{\text{número de variables independientes } (k)} \geq 10$$

Donde:

- EPV = eventos por variable
- n = número de eventos = Un evento se define en este estudio, como un caso de esteatosis hepática no alcohólica.
- k = número de variable independiente

Dado que el Índice de Hígado Graso (FLI) considera 5 variables independientes y el Índice de Esteatosis Hepática (HSI) considera 5 variables independientes; para el presente estudio, se consideraron 10 variables independientes.

$$\frac{\text{número de eventos } (n_1)}{10} \geq 10$$

$$\text{número de eventos } (n_1) \geq 100$$

Por lo tanto, se requerirá como mínimo, 100 eventos.

De acuerdo a los antecedentes considerados en nuestro estudio, se tomó el 60% como la prevalencia (P) de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2 (Okada, 2023); con ello, se calculó el tamaño muestral, con la siguiente fórmula:

$$N = \frac{n \times 100}{P}$$

Donde:

- P = Prevalencia
- N= Tamaño de la muestra
- n = número de eventos

Donde al reemplazar, se obtiene:

$$N = \frac{100 \times 100}{60} = 167$$

Finalmente, para nuestro estudio se requiere una muestra mínima de 167 pacientes diabéticos tipo 2 sospechosos de esteatosis hepática. En el presente trabajo de investigación consideramos un tamaño muestral de 250 pacientes.

5.3. MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 250 pacientes diabéticos tipo 2, atendidos en consultorio externo de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron durante el periodo Noviembre-Diciembre del 2024, que fueron seleccionados de forma aleatoria para posteriormente aplicarles los criterios de selección, teniendo en cuenta la excepción pertinente de aquellos que cumplan con al menos 1 criterio de exclusión.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

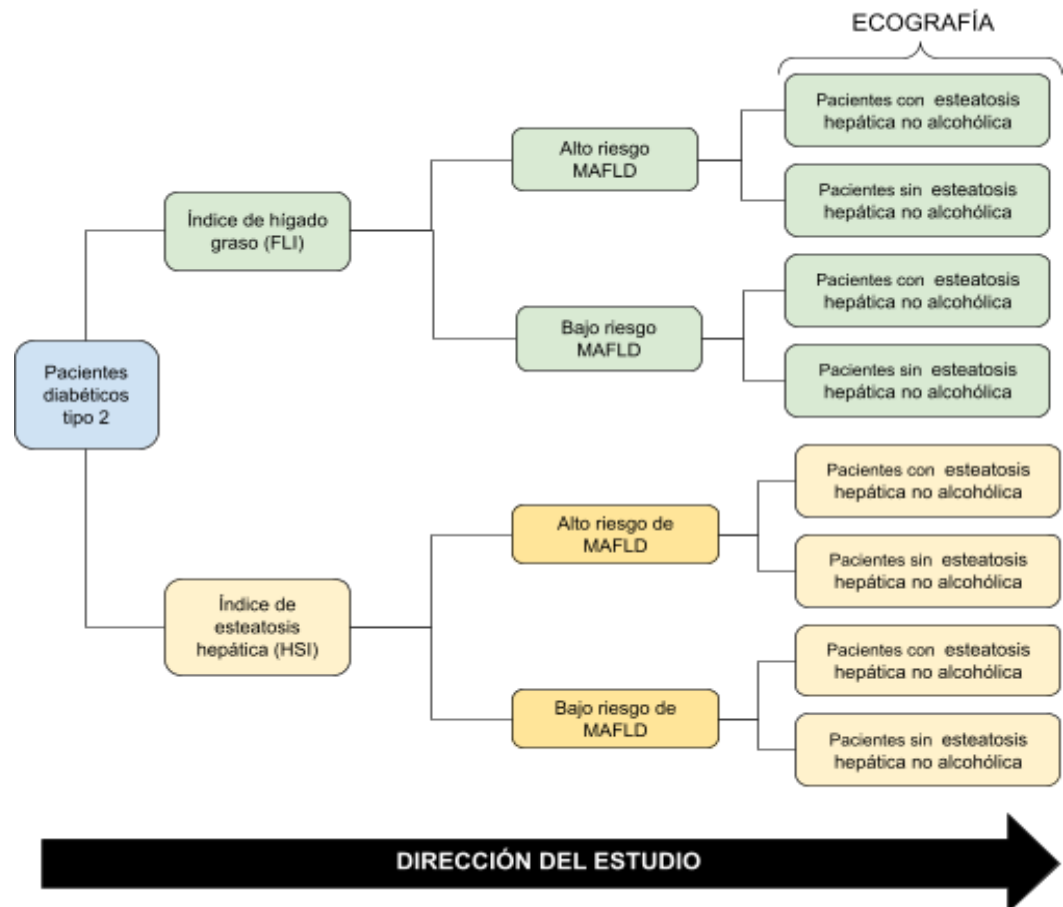
a. Criterios de Inclusión

- Pacientes diabéticos tipo 2 ≥ 25 años.
- Pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedente de consumo significativo de alcohol (consumo de ≥ 30 g/d para un hombre y de ≥ 20 g/d para una mujer).
- Pacientes diabéticos tipo 2 con o sin antecedentes de comorbilidades.

b. Criterios de Exclusión

- Pacientes diabéticos tipo 2 con antecedente de hepatitis B, C o D.
- Pacientes diabéticos tipo 2 con antecedentes de prescripción de medicamentos hepatotóxicos (amiodarona, valproato, glucocorticoides, metotrexato) en los últimos 6 meses.
- Pacientes diabéticos tipo 2 con antecedente de enfermedad hepática crónica, patología tiroidea y/o síndrome de cushing
- Pacientes diabéticos tipo 2 que se encuentran en terapia de reemplazo renal o hemodiálisis.
- Pacientes diabéticas tipo 2 embarazadas o en etapa de lactancia.

6. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN



7. VARIABLES DE ESTUDIO

7.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

ÍNDICE DE HÍGADO GRASO (FLI)

a. Definición conceptual:

Es un modelo predictivo que permite predecir la probabilidad diagnóstica de MAFLD. Este modelo predictivo multivariable utiliza 5 variables independientes:

- Peso en kilogramos
- Talla en centímetro
- Circunferencia de cintura en centímetros (CC)
- Triglicéridos (TG)
- Enzima gamma glutamil transpeptidasa (GGTP)

b. Definición operacional:

En cuanto al cálculo de la puntuación de este modelo predictivo se utilizó la siguiente fórmula:

$$FLI = \frac{[e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}]}{[1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}]} \times 100$$

Las categorías de operacionalización son: $FLI \geq 30$ indica alta probabilidad de hígado graso y $FLI < 30$ indica baja probabilidad de hígado graso (Eslam M, 2020)

ÍNDICE DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (HSI)

a. Definición conceptual:

Es un modelo predictivo permite determinar la probabilidad diagnóstica de MAFLD; es un modelo predictivo multivariable que en su fórmula propuesta por nuestros antecedentes utiliza 6 variables independientes las cuales son:

- Sexo
- Peso en kilogramos
- Talla en centímetros
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Alanina aminotransferasa (ALT)
- Diabetes mellitus tipo 2

b. Definición operacional:

Para el cálculo de la puntuación este índice se utiliza la siguiente fórmula:

$$HSI = 8 \times (ALT/AST) + IMC + 2(\text{si diabetes tipo II}) + 2(\text{si es mujer})$$

En donde, una puntuación $HSI \geq 36$ predice la presencia de MAFLD (Fennoun H, 2020).

Como el presente estudio se llevará a cabo en una población con diabetes mellitus tipo 2; siendo este un factor de riesgo principal para sospecha de esteatosis hepática no alcohólica (Eslam M, 2020), no se considerará este

parámetro a fin de evitar sesgos de selección en el presente estudio; quedando el modelo predictivo HSI modificado, con sólo 5 variables independientes y operacionalizado de la siguiente manera:

$$HSI = 8 \times (ALT/AST) + IMC + 2 \text{ (si es mujer)}$$

7.2. VARIABLE DEPENDIENTE

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

a. Definición conceptual:

Esteatosis hepática implica la acumulación de ácidos grasos en el interior de los hepatocitos considerando características ecográficas como: pérdida de uniformidad en la arquitectura del parénquima, así como la presencia de un hígado hiperecoico para este estudio se tienen 3 tipos y 2 patrones siguientes:

- Tipo I o Leve: discreto aumento difuso de ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de bordes de los vasos intrahepáticos.
- Tipo II o Moderada: moderado aumento difuso de ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos
- Tipo III o Grave: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, diafragma y porción posterior del lóbulo hepático derecho

Dado que MAFLD afecta el parénquima hepático, este puede presentarse teniendo un patrón difuso o focal.

El **patrón difuso** se caracteriza por que se afecta a la totalidad del parénquima, además, de ser muy frecuente observar zonas hipoecoicas que representan "áreas de parénquima normal" de límites mal definidos que parecen continuar con el parénquima graso y sin efecto masa de localización frecuente a nivel del hilio hepático o en la zona próxima a la vesícula.

Por su parte el **patrón focal** se corresponde con regiones hiperecogénicas sobre el fondo de un parénquima normal. Este ecopatrón es frecuente, sobre todo en LHD. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la lesión

ocupante de espacio por la ausencia de efecto masa pero que no desplazan ni comprimen vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado, y suelen presentar márgenes geográficos

b. Definición operacional:

MAFLD se diagnosticó con la evidencia de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal considerando los criterios ecográficos mencionados en la definición conceptual. Además a fin de garantizar la objetividad y la fiabilidad de los estudios ecográficos, estos serán realizados por un profesional médico con especialidad en radiología que se encuentre habilitado por el Colegio Médico del Perú (CMP) y cuente con Registro Nacional de Especialidad (RNE); además de contar con más de 4 años de experiencia laboral en distintos hospitales del Perú. Los resultados se clasificaron en la siguiente categoría: “Sin esteatosis hepática = 0” y “Con esteatosis hepática =1”

7.3. VARIABLES INTERVINIENTES

a. EDAD

Definición conceptual

Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento (Real academia española, 2024).

Definición operacional

Tiempo en años que una persona ha vivido desde su nacimiento; obtenida de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (**Anexo 4**).

b. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

Definición conceptual

Tiempo transcurrido desde que una persona es diagnosticada con DM2, considerando los criterios clásicos de la Asociación Americana de la Diabetes (2024), que incluyen: glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$, glucosa ≥ 200 mg/dl

después de 2h de prueba de sobrecarga con 75 g de glucosa o un único hallazgo de glucosa al azar ≥ 200 mg/dl.

Definición operacional

Tiempo, en años, transcurrido desde que una persona es diagnosticada con diabetes mellitus tipo 2; obtenida de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (**Anexo 4**).

c. COMORBILIDAD

Definición conceptual

Es la presencia de 1 o más patologías; adicional a la patología primaria (NCI, 2024).

Definición operacional

Presencia o ausencia de >1 patología adicional de la patología primaria; obtenida de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (**Anexo 4**).

d. GLUCOSA CAPILAR PREPRANDIAL

Definición conceptual

Método para determinar instantáneamente niveles cuantitativos de glucosa; que permiten realizar un ajuste de dosis de tratamiento a fin de alcanzar los objetivos de glucosa en sangre reflejado con la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Así mismo, la Asociación Americana de diabetes, considera a los valores entre 80 y 130 mg/dl como valores objetivo a alcanzar (ADA, 2024).

Definición operacional

Nivel cuantitativo de glucosa en sangre capilar, tomadas por personal de enfermería perteneciente al programa de “vigilancia epidemiológica de diabetes” del Hospital Regional Eleazar Guzman Barrón; previamente orientado por el equipo investigador para la toma correcta y procesamiento de la muestra; considerando que para el procesamiento se debe de:

- Realizar lavado de manos del personal que tomará la muestra y colocación de guantes estériles
- Colocación de la tira reactiva en el glucómetro, esperando hasta que este verifique el código de la tira reactiva y entregue la señal para aplicar la gota de sangre.
- Limpieza del sitio de punción (idealmente borde lateral de pulpejo del dedo medio o anular de cualquier mano) utilizando una torunda de algodón con el antiséptico, partiendo de adentro hacia afuera, dejando secar y limpiando nuevamente.
- Quitando el seguro de la lanceta; el lado que expone la salida la aguja se coloca presionando ligeramente en 90° en el sitio de punción, para luego, presionar de forma rápida el otro extremo.
- Se procede a descartar la primera gota pues puede contener líquido intersticial generando resultados erróneos. La segunda gota gruesa se coloca sobre la tira reactiva.
- Colocamos una torunda de algodón seco en la zona de punción para generar hemostasia, solicitando que el paciente haga presión en ella.

e. HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

Definición conceptual

Marcador biológico en la sangre resultante de la unión de la hemoglobina A con la glucosa llevando así la denominación de HbA1c, siendo esta una medida indirecta del promedio de glucemia, utilizada como herramienta principal que valora el estado glucémico tanto en la evaluación inicial como en el control de los pacientes diabéticos pues, refleja la glucemia promedio de aprox 2-3 meses previos (ADA, 2024)

Definición operacional

Los niveles de HbA1c serán obtenidos de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes”; considerando que esta debe de haber sido registrada con anterioridad menor a 3 meses (**Anexo 4**).

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Cuadro 1: Operacionalización de variables

MODELO PREDICTIVO	VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
	VARIABLES INDEPENDIENTES					
ÍNDICE DE HÍGADO GRASO (FLI)	PESO	Es la cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo (CDC, 2023)	Se obtendrá colocando una balanza calibrada en un piso firme, ubicando al paciente con ambos pies en el centro de la balanza, con el cuerpo erguido y cabeza en 90° previo retiro de calzados y ropa pesada (OMS).	Cuantitativa continua	Numérica de razón	De 0 a más Kg
	TALLA	Se refiere a la estatura de un individuo, medida desde los pies hasta la coronilla (Clínica Universidad de Navarra 2023)	Se obtendrá colocando al paciente en una superficie plana con el cuerpo erguido, cabeza en 90°, previo retiro de calzados (OMS).	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más cm
	CIRCUNFERENCIA DE CINTURA	Es la medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico (Enciclopedia médica, 2023)	Se obtendrá colocando una cinta métrica alrededor del cuerpo en el punto medio entre el reborde costal y el borde superior de la cresta ilíaca en un paciente erguido, cabeza en 90° y abdomen relajado (OMS).	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más cm
	TRIGLICÉRIDOS	Son ésteres de glicerol y ácidos grasos transportados en la sangre principalmente en los quilomicrones y en las VLDL y constituyen el principal sustrato energético del organismo (Armas, 2023)	Valor obtenido mediante una muestra sanguínea tomada y procesada por el laboratorio contactado por los investigadores	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más mg/dL
	GAMMA GLUTAMILTRANSFERASA	Es una enzima de membrana presente en las células de túbulos renales proximales, hepatocitos, páncreas, células epiteliales de las vías biliares e intestino (Armas,, 2023)	Valor que se obtendrá mediante una muestra sanguínea tomada y procesada por el laboratorio contactado por los investigadores.	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más U/L
ÍNDICE DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (HSI)	SEXO	Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas (INE, 2023)	Obtenido directamente de la anamnesis realizada al paciente	Cualitativo Dicotómica	Categórica Nominal	Masculino/ Femenino
	IMC	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos (OMS, 2023)	Se calcula dividiendo el peso en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m²). (OMS, 2023)	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más Kg/m²
	ASPARTATO AMINOTRANSFERASA o TRANSAMINASA GLUTÁMICO-OXALACÉTICO	Indicador de daño hepático; sin embargo está presente también en corazón, músculos esqueléticos, riñones, cerebro y hematíes (Armas, 2023)	Se obtendrán de una muestra sanguínea tomada y procesada por el laboratorio contactado por los investigadores.	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más U/L

	ALANINA AMINOTRANSFERASA o TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICO	Indicador de daño hepático, ALT es una enzima exclusivamente citoplasmática; además es relativamente específica para los hepatocitos (Armas, 2023).	Se obtendrá mediante una muestra sanguínea tomada y procesada por el laboratorio contactado por los investigadores.	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a má U/L
	DIABETES MELLITUS TIPO 2	Enfermedad crónica asociada a un estado de hiperglucemia causado por déficit parcial de insulina a causa de un déficit de la secreción o acción de esta hormona. Se diagnostica mediante Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o Glucemia post PTGO (2h después de ingerir 75 mg de glucosa) ≥ 200 mg/dL o Hb glucosilada $\geq 6.5\%$ o Glucosa ≥ 200 mg/dL (ADA, 2023).	Se obtendrá directamente de la historia clínica del paciente.	Cualitativo Dicotómica	Catagórica Nominal	SÍ/NO
VARIABLE DEPENDIENTE						
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA ASOCIADA A METABOLISMO (MAFLD)		Enfermedad hepática asociada con una disfunción metabólica conocida que lleva a la acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos (Sangro, 2023).	Será diagnosticada mediante ecografía hepática realizada por un profesional médico con especialidad en radiología que se encuentre habilitado por el Colegio Médico del Perú (CMP) y cuente con Registro Nacional de Especialidad (RNE); además de contar con más de 4 años de experiencia laboral en distintos hospitales del Perú	Cualitativo Dicotómica	Catagórica Nominal	Sin esteatosis hepática = 0 Con esteatosis hepática =1
VARIABLES INTERVINIENTES						
EDAD		Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento (Real academia española, 2024).	Tiempo en años que una persona ha vivido desde su nacimiento; obtenida de la “ficha de seguimiento de caso de diabetes”(Anexo 4)	Cuantitativo continua	Numérica De razón	De 0 a más en años
COMORBILIDAD		Es la presencia de 1 o más patologías; adicional a la patología primaria (NCI, 2024).	Presencia o ausencia de más de 1 patología adicional de la patología primaria; obtenida de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (Anexo 4).	Cualitativo Dicotómica	Catagórica Nominal	Sin comorbilidad = 0 Con comorbilidad =1
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO		Tiempo transcurrido desde que una persona es diagnosticada con DM2, considerando los criterios clásicos de la Asociación Americana de la Diabetes (2024)	Tiempo, en años, transcurrido desde que una persona es diagnosticada con diabetes mellitus tipo 2; obtenida de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes”(Anexo 4).	Cuantitativo continua	Numérica De razón	De 0 a más en años

GLUCOSA CAPILAR PREPRANDIAL	Método para determinar instantáneamente niveles cuantitativos de glucosa; que permiten realizar un ajuste de dosis de tratamiento a fin de alcanzar los objetivos de glucosa en sangre reflejado con la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).	● Realizar lavado de manos del personal que tomará la muestra y colocación de guantes estériles ● Colocación de la tira reactiva en el glucómetro, esperando hasta que este verifique el código de la tira reactiva y entregue la señal para aplicar la gota de sangre. ● Limpieza del sitio de punción (idealmente borde lateral de pulpejo del dedo medio o anular de cualquier mano) utilizando una torunda de algodón con el antiséptico, partiendo de adentro hacia afuera, dejando secar y limpiando nuevamente. ● Quitando el seguro de la lanceta; el lado que expone la salida la aguja se coloca presionando ligeramente en 90° en el sitio de punción, para posteriormente presionar de forma rápida el otro extremo. ● Se procede a descartar la primera gota pues puede contener líquido intersticial generando resultados erróneos. La segunda gota gruesa se coloca sobre la tira reactiva. ● Colocamos una torunda de algodón seco en la zona de punción para generar hemostasia, solicitando que el paciente haga presión en ella (INSN,2022).	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más mg/dl
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	Es un marcador biológico en la sangre resultante de la unión de la hemoglobina A con la glucosa llevando así la denominación de HbA1c, siendo esta una medida indirecta del promedio de glucemia, utilizada como herramienta principal que valora el estado glucémico tanto en la evaluación inicial como en el control de los pacientes diabéticos ya que, refleja la glucemia promedio de aprox 2-3 meses previos (ADA, 2024)	Los niveles de HbA1c serán obtenidos de la “ficha de seguimiento de caso de diabetes” (Anexo 4); considerando que esta debe de haber sido registrada con anterioridad menor a 3 meses.	Cuantitativa continua	Numérica De razón	De 0 a más %

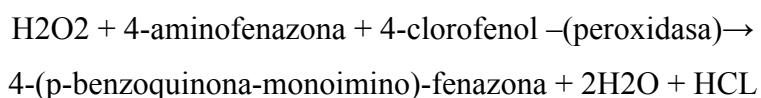
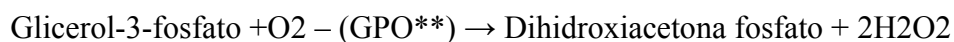
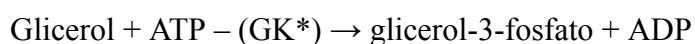
9. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

9.1. VARIABLES LABORATORIALES

Previo aprobación a nuestra solicitud por parte del departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron (**Anexo 1**); se coordinó la prestación de servicios de laboratorio tanto para la toma de muestra de sangre como para el procesamiento de la misma; para lo cual, el equipo investigador, con el financiamiento obtenido en la 1ra convocatoria 2024 del proceso de selección de subvenciones económicas para el desarrollo de actividades académicas y de investigación, organizado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional del santa (**Anexo 5**); a quien se le proporcionó los materiales de laboratorio y reactivos necesario para el procesamiento de las siguientes pruebas: TGO, TGP, GGTP y Triglicéridos. Así mismo, se consideró que para la toma de muestra, el paciente asistió con un tiempo de ayuno mínimo de 8h.

La medición cuantitativa de cada variable se realizó bajo Manual de Procedimientos del Área de Bioquímica del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron; el cual fue proporcionado por la Dra. Rosita Bellota Toribio, Jefe del departamento de Patología Clínica. Dentro de estas variables se incluye:

TRIGLICÉRIDOS: La medición cuantitativa de esta variable se realizará utilizando el analizador bioquímico automatizado BIOBASE BK - 400, mediante el método basado en el uso de una lipoproteinlipasa (LPL) obtenida de microorganismos para la hidrólisis completa y rápida de triglicéridos a glicerol, con la oxidación posterior a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógenos.

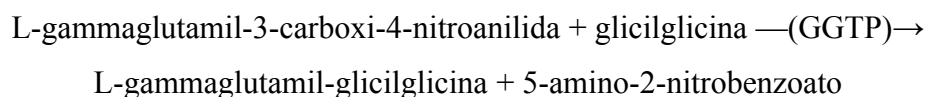


**GK: Glicerol quinasa*

***GPO: Glicerofosfato deshidrogenasa*

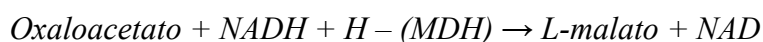
El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo, cuya intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos. Recordando que la muestra se mezcló e incubó durante 5 min a 37° o 10 min a T° ambiente. Para el control de calidad y calibración se analizaron sueros control valorados SPINTROL H Normal (Ref. 1002120) y Patológico (Ref. 1002210).

GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGTP): La medición cuantitativa de esta variable se realizó utilizando el analizador bioquímico automatizado BIOBASE BK - 400, basado en la colorimetría enzimática, en donde la gamma-glutamyltransferasa (GGTP) transfiere el grupo gamma glutamil de L-gammaglutamil-3-carboxi-4-nitroanilida a glicilglicina, obteniéndose:



La velocidad de formación de 5-amino-2-nitrobenzoato medido fotométricamente es proporcional a la cantidad de GGT en la muestra. Para el control de calidad y calibración se analizaron sueros control valorados SPINTROL H Normal (Ref. 1002120) y Patológico (Ref. 1002210).

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO O AST): La medición cuantitativa de esta variable se realizó utilizando el analizador bioquímico automatizado BIOBASE BK - 400, mediante el método de activación de la enzima piridoxal 5-fosfato. La AST de la muestra cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-aspartato y 2-oxoglutarato a fin de obtener oxaloacetato y L-glutamato, que en presencia de la malato deshidrogenasa, el oxaloacetato reacciona con NADH para formar NAD. El fosfato de piridoxal sirve como coenzima en la transaminación garantizando la activación enzimática completa.



*MDH: Malato deshidrogenasa

La velocidad de oxidación de NADH (disminución de la concentración) es directamente proporcional a la actividad catalítica de AST, que se determina por la

medición de la disminución de la absorbancia. Para el control de calidad y calibración se analizaron sueros control valorados SPINTROL H Normal (Ref. 1002120) y Patológico (Ref. 1002210).

ALANINA AMINOTRANSFERASA (TGP O ALT): La medición cuantitativa de esta variable se realizó utilizando el analizador bioquímico automatizado BIOBASE BK - 400, cuyo método consiste en que la ALT cataliza la reacción entre la L-alanina y el 2-oxoglutarato. El piruvato formado es reducido por NADH en una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa para formar L-lactato y NAD⁺. El fosfato de piridoxal sirve como coenzima en la transaminación garantizando una activación enzimática completa. La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la ALT, determinando por la disminución de la absorbancia.

Para el control de calidad y calibración se analizaron sueros control valorados SPINTROL H Normal (Ref. 1002120) y Patológico (Ref. 1002210).

GLUCOSA CAPILAR PREPRANDIAL: La medición cuantitativa de glucosa en sangre capilar, fue tomada por personal de enfermería perteneciente al programa de “Vigilancia epidemiológica de diabetes” del Hospital Regional Eleazar Guzman Barrón; previamente capacitado por el equipo investigador para la toma correcta y procesamiento de la muestra; considerando que para el procesamiento se debe de (INSN, 2022) :

- Realizar lavado de manos del personal que tomará la muestra y colocación de guantes estériles
- Colocación de la tira reactiva en el glucómetro, esperando hasta que este verifique el código de la tira reactiva y entregue la señal para aplicar la gota de sangre.
- Limpieza del sitio de punción (idealmente borde lateral de pulpejo del dedo medio o anular de cualquier mano) utilizando una torunda de algodón con el antiséptico, partiendo de adentro hacia afuera, dejando secar y limpiando nuevamente.
- Quitando el seguro de la lanceta; el lado que expone la salida la aguja se coloca presionando ligeramente en 90° en el sitio de punción, para posteriormente presionar de forma rápida el otro extremo.

- Se procede a descartar la primera gota pues puede contener líquido intersticial generando resultados erróneos. La segunda gota gruesa se coloca sobre la tira reactiva.
- Colocamos una torunda de algodón seco en la zona de punción para generar hemostasia, solicitando que el paciente haga presión en ella.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c): Los niveles de HbA1c serán obtenidos de la “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (**Anexo 4**); considerando que esta debe de haber sido registrada con anterioridad menor a 3 meses.

9.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Según la Norma Técnica de Salud para la Vigilancia Epidemiológica de Diabetes (NTS N°210 -MINSA/CDC-2024) publicada en febrero del 2024 e implementada en diversos establecimientos de salud; que incluyen al Hospital Regional Eleazar Guzman Barrón; se establece que cada paciente debe de contar con su “Ficha de seguimiento del caso de diabetes” (**Anexo 4**); registrándose en cada consulta médica los datos antropométricos (peso, talla, IMC y circunferencia de cintura). Para el presente estudio, estas variables se obtuvieron directamente de las fichas de seguimiento de cada paciente, las cuales fueron tomadas por el personal de enfermería perteneciente al programa de “Vigilancia epidemiológica de diabetes” del consultorio externo de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron, que previamente fue capacitado por el equipo investigador para la medición correcta de dichos parámetros; los cuales se tomaron durante el mismo día del primer contacto de cada paciente con el equipo investigador. La medición cuantitativa se realizó de acuerdo a la definición descrita en la matriz de operacionalización de variables (Cuadro 1); método estándar con el cual el personal de enfermería del nosocomio en mención es capacitado; además de contar con calibración de equipos de forma anual.

9.3. ECOGRAFÍA

Con el financiamiento obtenido de la 1ra convocatoria del proceso de selección de subvenciones económicas para el desarrollo de actividades académicas y de investigación, organizado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional del santa (**Anexo 5**); las ecografías se realizaron en el centro de imágenes médicas “OncoDx” que cuenta con la certificación correspondiente, se utilizó el

transductor convexo del ecógrafo modelo VINNO X2, serie U0212HY010 que cuenta con protocolo de mantenimiento preventivo cada 9 meses. Así mismo, a fin de garantizar la objetividad y la fiabilidad de los estudios ecográficos, estos se realizaron por un médico radiólogo, actualmente habilitado por el Colegio Médico del Perú (CMP: 12061297), y que cuenta con Registro Nacional de Especialidad (RNE: 039824); además de contar con más de 4 años de experiencia laboral en distintos hospitales del Perú. Para la medición cualitativa de esta variable se aplicó el protocolo diagnóstico titulado “Evaluación de la esteatosis hepática mediante el uso de imágenes de atenuación (ATI) con ecografía”, el cual fue elaborado y aprobado para su aplicación en el 36° congreso nacional SERAM (SERAM, 2022).

10. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Para la evaluación y aprobación del proyecto de investigación, este se envió al comité de ética en investigación de la escuela profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa.
- Posteriormente se solicitó la autorización del director del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón para acceder a las historia clínicas de los pacientes programados para atención en consultorio externo de endocrinología durante el periodo de estudio; así como, el acceso a los servicios de laboratorio de dicho nosocomio.
- Los pacientes seleccionados fueron contactados e informados de su selección para el presente estudio, posterior a firmar el consentimiento informado, fueron programados para la toma de muestra al día siguiente del primer contacto; considerando que tanto la toma de muestra sanguínea como la realización de la ecografía se realizaron ambas en el mismo día, o con un plazo no mayor a 3 días a fin de evitar que factores externos (intercurrencias clínico-patológicos) afecten los resultados tanto laboratoriales como ecográficos.
- Durante la recopilación de la información, el ecografista desconoció los resultados de las pruebas laboratoriales; de igual forma, el personal de laboratorio desconocía los resultados ecográficos de cada paciente; esto a fin de evitar posibles sesgos de información. Así mismo, la población también

desconoció los resultados de ambas pruebas hasta la finalización y publicación del estudio.

- La información se registró directamente en un archivo informático en base a la ficha de recolección de datos (Anexo 2) diseñada por los autores, utilizando el programa Ms Excel, la cuál fue configurada con una clave de acceso exclusivo para los investigadores; a fin de salvaguardar la información recolectada.
- Se revisaron los datos recolectados para asegurar que cada paciente tenga la información completa requerida en el estudio; además, se eliminó información duplicada e incompleta con el objetivo de verificar la calidad de los datos.
- Los resultados de la ecografía de todos los pacientes se interpretaron sin conocer los resultados de los modelos predictivos y viceversa.
- Posteriormente se realizó el procesamiento estadístico correspondiente en el programa estadístico R, versión 4.4.1 , con la finalidad de poder contrastar la hipótesis de investigación.

11. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de los datos del presente estudio se utilizó como instrumento, una ficha diseñada por los mismos autores (**Anexo 2**); la cual consta de 4 partes específicas:

- La 1ra parte, recolecta la información general: número de historia clínica, apellidos y nombres, edad, sexo, tiempo de diagnóstico, presencia o ausencia de comorbilidad, HbA1c y glucosa capilar preprandial de los pacientes para posteriormente ser contactados.
- La 2da parte, recoge información sobre las variables del modelo predictivo del Índice de hígado graso, el cual son datos como: peso, talla, circunferencia de cintura, triglicéridos y GGTP.
- La 3ra parte, recoge información sobre las variables del modelo predictivo del índice de esteatosis hepática, tales como: sexo, IMC, TGP y TGO
- La 4ta parte recoge información sobre la presencia de la variable dependiente (esteatosis hepática) realizada por ecografía hepática.

12. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Empleamos el programa Microsoft Excel 2019 para la digitación y tabulación de la base de datos electrónica, la cual fue exportada al programa estadístico R, versión 4.4.1, con los paquetes estadísticos “RcmdrPluginROC” y al programa estadístico PSPP, versión 2.0.0, para posteriormente realizar el procesamiento y análisis respectivo de los datos recolectados que implica 3 fases: (1) análisis univariado, (2) análisis bivariante y (3) análisis multivariante. Para cada una de las fases del análisis se empleó un nivel de confianza de 0.95 y una significancia estadística de $p < 0.05$.

12.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE O DESCRIPTIVO

Las dimensiones recolectadas se clasificaron como cuantitativas o cualitativas; para las cuantitativas, se utilizarán medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico); para determinar si esta variable es paramétrica o no paramétrica se utilizará la prueba de Kolmogorov - Smirnov como prueba de normalidad; en el caso de las paramétricas se hará uso de la media y desviación estándar; mientras que en las no paramétricas se utilizarán la mediana y el rango intercuartil. Respecto a las variables cualitativas o categóricas se empleó una tabla de frecuencias y porcentajes.

12.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Se evaluó las asociaciones entre las variables independientes de cada modelo predictivo (HSI y FLI) con la variable dependiente (Esteatosis hepática no alcohólica). Para ello, en el caso de las variables cuantitativas paramétricas se empleó la prueba de T-Student, mientras que para las variables cuantitativas no paramétricas se empleó la prueba de U-Mann-Whitney o Wilcoxon. En cuanto a las variables cualitativas o categóricas, se utilizó a la prueba de Chi-cuadrado. Las variables independientes que presentaron un $p < 0.25$ en el análisis bivariado se analizaron como posibles factores predictores.

12.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se emplearon modelos de regresión logística multivariante, en el que se aplicó el Modelo Introducir; lo que nos permitió conocer la relación existente entre la variable dependiente cualitativa dicotómica y las variables independientes de cada modelo predictivo (HSI y FLI); posteriormente se realizó el Modelo paso a paso (Stepwise), de atrás hacia adelante con criterio bayesiano, para determinar el modelo predictivo que contenga las variables independientes que posean mayor peso estadístico, obteniendo así la validez externa (replicación) de los modelos predictivos. Finalmente procedimos a realizar los ajustes; tanto el ajuste general (bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow y coeficientes de determinación R^2) como el ajuste predictivo (test de exactitud, sensibilidad (S), especificidad (SP) y AUROC).

13. ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto de investigación se envió al comité de ética en investigación de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa; así como, al comité de ética del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, para su revisión y aprobación respectiva. Además, para el presente trabajo de investigación se consideraron las pautas establecidas en el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, 2017) en el que se brindan los puntos específicos a tener en cuenta al realizar una investigación en salud en donde las unidades de análisis son los seres humanos.

De acuerdo a la pauta **número 4 de CIOMS** que analiza los **posibles beneficios individuales y riesgos de participar en una investigación**, se elaboró un consentimiento informado (**Anexo 3**), en el que utilizando un lenguaje sencillo se explicó detalladamente los riesgos y beneficios de aceptar participar en el presente estudio; asegurándonos que el participante comprenda adecuadamente la información brindada y estando aptos los investigadores a responder cualquier duda por parte de los participantes, cumpliendo así la pauta **número 9** que considera a **las personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado**, protegiendo la libertad de elección de la persona, respetando su autonomía.

Adicionalmente en cumplimiento de la pauta **número 8** que aborda las **asociaciones de colaboración y formación de capacidad para la investigación y la revisión de investigación**, la presente investigación se sometió a una revisión ética y científica por los comités competentes.

De acuerdo a la pauta **número 12** que considera el análisis sobre **la recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud** y la pauta **número 22** que hace mención sobre el **uso de datos obtenidos en entornos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud**, se protegió la base de datos que contiene la información de cada participante, utilizando una contraseña de acceso al archivo que fue exclusivo de los investigadores, limitando el acceso a terceros, a fin de salvaguardar la confidencialidad de la información recolectada.

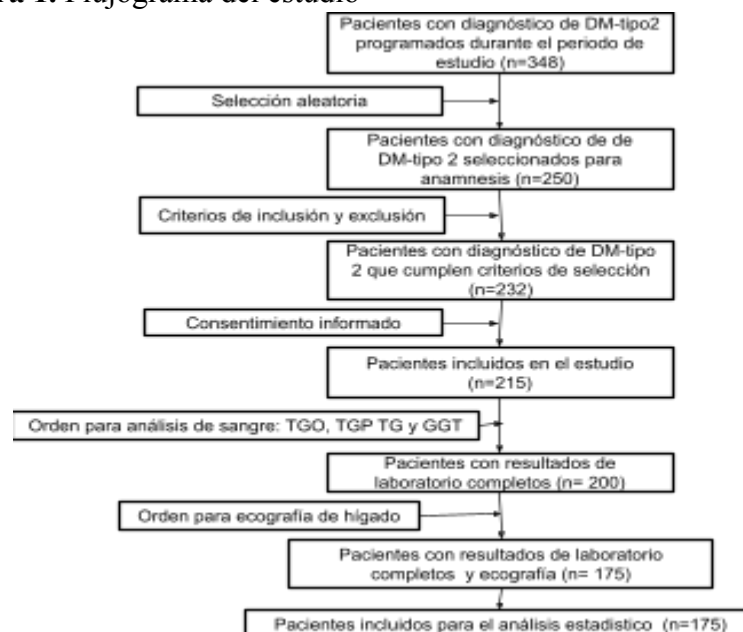
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. RESULTADOS

1.1. RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente trabajo de investigación fue ejecutado desde el 01 de Noviembre al 31 de Diciembre del año 2024. Se tuvo acceso al listado diario de los pacientes diabéticos tipo 2 programados para atención en consultorio externo de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron, durante el periodo en mención; estos fueron un total de 348 pacientes; de ellos, mediante el diseño muestral especificado anteriormente, se seleccionaron aleatoriamente 250 pacientes; a quienes durante la atención en consultorio externo de endocrinología se procedió a la revisión de “Ficha de seguimiento de caso de diabetes” (**Anexo 4**); para posteriormente aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedando 232 pacientes seleccionados, a quienes se les dio a conocer el consentimiento informado (**Anexo 3**); aceptando participar en el proyecto un total de 215 pacientes, a los cuales se les tomó la muestra de sangre, el día siguiente del 1er contacto. Respecto a la prueba de imagen, se consideró a los pacientes que tuvieron resultados de laboratorio, para que en un plazo máximo de 2 días posteriores se les realice la ecografía; quedando de este modo, una muestra de 175 pacientes con resultados de laboratorio e informe ecográfico de hígado. Todos estos datos registrado en la ficha de recolección de datos (**Anexo 2**)

Figura 1. Flujograma del estudio



FUENTE: Elaboración propia

1.2. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Posterior al muestreo consecutivo; finalmente se incluyeron para el análisis estadístico a 175 pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en consultorio externo de Endocrinología del Hospital Eleazar Guzman Barron.

1.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y UNIVARIANTE

a. VARIABLES CUANTITATIVAS

La muestra quedó conformada por 175 pacientes; para las variables cuantitativas ($k=10$) se utilizó como prueba de normalidad, la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por tener un número > 50 datos.

Cuadro 2: Prueba de normalidad para variables cuantitativas.

Variable cuantitativa	Valor p*
Edad	0.0001123 ^a
Circunferencia de cintura	0.002521 ^a
TGP	0.000002363 ^a
TGO	2.923e-11 ^a
GGTP	2.2e-16 ^a
Triglicéridos	0.000001782 ^a
Glucosa capilar preprandial	2.2e-16 ^a
HbA1c	0.000008509 ^a
IMC	0.0892 ^b
Tiempo de diagnóstico	0.0594 ^b
FLI	6.158e-11 ^a
HSI	0.3221 ^b
*Prueba de Kolmogorov - Smirnov a. $p < 0.05$ no tiene distribución normal por tanto la variable no es paramétrica b. $p \geq 0,05$ tiene distribución normal por tanto la variable es paramétrica	

FUENTE: Ficha de recolección de información.

Cuadro 3: Medida de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas paramétricas.

Variable cuantitativa paramétrica	Media	Desviación estándar
IMC	29.62	4.73
Tiempo de diagnóstico	11.17	5.8
HSI	40.42	5.92

FUENTE: Ficha de recolección de información.

Cuadro 4: Medida de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas no paramétricas.

Variable cuantitativa no paramétrica	Mediana	Rango intercuartílico
Edad	63	14 (54 - 68)
Circunferencia de cintura	100	10 (94 - 104)
TGP	30	23 (19 - 32)
TGO	22	16 (17 - 33)
GGTP	32	26 (20.50 - 46.50)
Triglicéridos	190	127 (121.5 - 248.5)
Glucosa capilar preprandial	165	71 (215 - 144)
HbA1c	6.6	0.8 (6.2 - 7)
FLI	74.75	44 (44.99 - 89.07)

FUENTE: Ficha de recolección de información.

b. VARIABLES CUALITATIVAS

Cuadro 5: Distribución de frecuencias de variables cualitativas.

Variables cualitativas		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentajes
Ecografía	Con esteatosis	130	0.7429	74.29%
	Sin esteatosis	45	0.2571	25.71%
Sexo	Masculino	50	0.2857	28.57%
	Femenino	125	0.7143	71.43%
Comorbilidad	Con comorbilidad	63	0.36	36%
	Sin comorbilidad	112	0.64	64%

FUENTE: Ficha de recolección de información.

1.2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

a. VARIABLES CUANTITATIVAS PARAMÉTRICAS

Cuadro 6: Comparación de medias entre las variables cuantitativas paramétricas y resultados de ecografías.

Variables cuantitativas paramétricas	Ecografía		Estadístico t	Valor p*
	Con esteatosis hepática	Sin esteatosis hepática		
IMC	30.81	26.17	-8.21	0.00
Tiempo de diagnóstico	12	10	-1.50	0.34
HSI	41.98	35.90	-8.64	0.00
*Prueba de t-Student ($p < 0.05$ estadísticamente significativo; $p \geq 0.05$ estadísticamente no significativo) **Si la variable independiente tiene un $p < 0.25$ en el análisis bivalente, se selecciona y pasa al análisis multivariante				

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

b. VARIABLES CUANTITATIVAS NO PARAMÉTRICAS

Cuadro 7: Comparación de medianas entre las variables cuantitativas no paramétricas y resultados de ecografías.

Variables cuantitativas no paramétricas	Ecografía		Estadístico w	Valor p*
	Con esteatosis hepática	Sin esteatosis hepática		
Edad	62	64	3159	0.43
Circunferencia de cintura	102	94	1086	0.00
TGP	32	17	1220.5	0.00
TGO	24.5	18	1699.5	0.00
GGTP	36	19	1189	0.00
Triglicéridos	210	105	943.5	0.00
Glucosa capilar preprandial	168.5	150	2065.5	0.00
HbA1c	6.7	6.4	1744	0.00
FLI	83	30	658	0.00
*Prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$ estadísticamente significativo; $p \geq 0.05$ estadísticamente no significativo) **Si la variable independiente tiene un $p < 0.25$ en el análisis bivalente, se selecciona y pasa al análisis multivariante				

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

c. VARIABLES CUALITATIVAS

Cuadro 8: Comparación de asociación entre las variables cualitativas y resultados de ecografías.

Sexo	Ecografía		Total	X-squared	Valor p*
	Con esteatosis hepática	Sin esteatosis hepática			
Femenino	95 (54.3%)	30 (17.1%)	125 (71.4%)	0.67	0.41
Masculino	35 (20%)	15 (8.6%)	50 (28.6%)		
Total	130 (74.3%)	45 (25.7%)	175 (100%)		

*Prueba de Chi Cuadrado ($p < 0.05$ estadísticamente significativo; $p \geq 0.05$ estadísticamente no significativo)

**Si la variable independiente tiene un $p < 0.25$ en el análisis bivariante, se selecciona y pasa al análisis multivariante

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Cuadro 9: Comparación de asociación entre las variables cualitativas y resultados de ecografías.

Comorbilidad	Ecografia		Total	X-squared	Valor p*
	Con esteatosis hepática	Sin esteatosis hepática			
Con comorbilidad	48 (27.4%)	15 (8.6%)	63 (36%)	0.19	0.66
Sin comorbilidad	82 (46.9%)	30 (17.1%)	112 (64%)		
Total	130 (74.3%)	45 (25.7%)	175 (100%)		

*Prueba de Chi Cuadrado (p < 0.05 estadísticamente significativo; p ≥ 0.05 estadísticamente no significativo)

**Si la variable independiente tiene un p < 0.25 en el analisis bivalente, se selecciona y pasa al analisis multivariante

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

1.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

a. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE PARA MODELO PREDICTIVO HSI

a.1. MODELO INTRODUCIR HSI ORIGINAL

Cuadro 10: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI original (**Modelo Introducir**)

Variables de HSI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z ²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-8.36	1.74	-4.80	23.04	0.00	0.00	152.18
TGO	-0.02	0.04	-0.43	0.18	0.67	0.98	
TGP	0.08	0.03	2.76	7.62	0.00	1.09	
IMC	0.27	0.06	4.50	20.25	0.00	1.31	
Sexo	-0.25	0.44	-0.55	0.30	0.58	0.78	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Mediante el análisis de regresión logística se puede evidenciar que el modelo HSI original que solo incluye las variables TGO, TGP, IMC y sexo; no fue replicado en la población estudiada dado que las variables independientes TGO y sexo resultaron estadísticamente no significativas. Frente a ello se plantea la valoración de un modelo de regresión logística que incluya las variables intervinientes Glucosa capilar preprandial y HbA1C puesto que en el análisis bivariado presentaron $p < 0.25$.

Cuadro 11: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI que incluye variables intervinientes.

Variables de HSI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-14.48	3.27	-4.42	19.54	0.00	0.00	145.89
TGO	-0.02	0.04	-0.55	0.30	0.56	0.98	
TGP	0.08	0.03	2.76	7.61	0.01	1.08	
IMC	0.25	0.06	4.00	16.00	0.00	1.28	
Sexo	-0.09	0.47	-0.20	0.04	0.84	0.91	
Glucosa capilar preprandial	0.01	0.00	1.60	2.56	0.11	1.01	
HbA1c	0.83	0.42	1.93	3.72	0.05	2.29	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

A fin de poder obtener el modelo final respecto al modelo predictivo HSI modificado; posterior a aplicar el modelo paso a paso (Step-Wise) de atras/adelante con criterio “BIC”; se obtuvo el siguiente modelo predictivo que incluye solo a las variables estadísticamente significativas:

Cuadro 12: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo HSI que incluye variables estadísticamente significativas.

Variables de HSI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-14.74	3.16	-4.66	21.72	0.00	0.00	142.97
TGP	0.07	0.02	3.61	13.03	0.00	1.08	
IMC	0.25	0.06	4.06	16.48	0.00	1.28	
HbA1c	1.04	0.40	2.60	6.76	0.01	2.82	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

El modelo HSI que contiene al TGP, IMC y HbA1c presenta variables estadísticamente significativas; por lo que el modelo de entrenamiento predictivo quedaría estructurado de la siguiente manera:

$$P = -14.74 + 0.07(TGP) + 0.25(IMC) + 1.04(HbA1c)$$

$$\text{Logit (P)} = \text{Ln}\left(\frac{P}{1-P}\right)$$

$$\text{HSI modificado: } \frac{e^{-14.74 + 0.07(TGP) + 0.25(IMC) + 1.04(HbA1c)}}{1 + e^{-14.74 + 0.07(TGP) + 0.25(IMC) + 1.04(HbA1c)}}$$

a.2. REQUISITOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA MODELO PREDICTIVO HSI MODIFICADO

LINEALIDAD DEL MODELO HSI MODIFICADO CON LOGIT

Cuadro 13: Modelo lineal generalizado para variables TGP, IMC y HbA1c con las interacciones de primer orden del modelo predictivo HSI modificado para valorar la linealidad con el Logit

Variables de HSI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-8.47	43.01	-0.20	0.84	0.00	125.96
TGP	0.53	0.13	3.99	0.00	1.70	
IMC	-14.19	5.22	-2.71	0.01	0.00	
HbA1c	36.21	16.34	2.21	0.27	5.32	
Interacción-TGP	-0.10	0.03	-3.87	0.00	0.90	
Interacción-IMC	3.36	1.22	2.76	0.01	2.87	
Interacción-HbA1c	-12.11	5.60	-2.16	0.03	0.00	
* p ≤ 0.05 relación no lineal con el logit; p > 0.05 relación lineal con el logit						

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Analizando el p-value de cada variable, se evidencia que más de 1 variable independiente presenta $p < 0.05$ por lo que no se cumple la linealidad con el logit, motivo por el cual, se procede a realizar la regresión logística multivariable con los logaritmos de cada variable del modelo HSI modificado con la posterior aplicación del modelo paso a paso de atrás/adelante con criterio “BIC”, quedando de este modo, la siguiente tabla:

Cuadro 14: Regresión logística multivariante del Ln de cada variable del modelo predictivo HSI modificado para valorar la multicolinealidad

Variables de HSI	Estimate (β)	Error estándar	Valor z	Valor p	OR	AIC
Intercept	-42.19	7.74	-5.45	0.00	0.00	135.99
LnTGP	2.40	0.53	4.54	0.00	1.10	
LnIMC	6.46	1.67	3.87	0.00	6.36	
LnHbA1c	7.54	2.64	2.86	0.00	1.89	
* p ≤ 0.05 estadísticamente significativo; p > 0.05 estadísticamente no significativo *OR > 1: variable asociada a predicción de esteatosis hepática						

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Por lo tanto la relación entre los predictores y las probabilidades logarítmicas de la variable, nos brindan la fórmula definitiva del HSI modificado:

$$\text{HSI modificado} = -42.19 + 2.40(\text{LnTGP}) + 6.46(\text{LnIMC}) + 7.54 (\text{LnHbA1c})$$

MULTICOLINEALIDAD Y CORRELACIÓN

Cuadro 15: Varianza inflacionada del Ln de cada variable del modelo predictivo HSI modificado para valorar la multicolinealidad

Variable	LnTGP	LnIMC	LnHbAc
Varianza Inflacionada (VIF)	1.04*	1.02*	1.03*
*Ajuste de modelo con la Varianza inflacionada (VIF)			

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Con los valores obtenidos del VIF para el logaritmo de cada variable no se evidencia multicolinealidad entre ellas. Además, para el análisis de la correlación de variables, se obtuvo la matriz representada en la siguiente tabla.

Cuadro 16: Matriz de correlación de coeficientes estimados del modelo predictivo HSI modificado.

	Intercept	LnTGP	LnIMC	LnHbA1c
Intercept	1.00	-0.40	-0.71	-0.64
LnTGP	-0.40	1.00	0.12*	0.17*
LnIMC	-0.71	0.12*	1.00	-0.04*
LnHbA1c	-0.64	0.17*	-0.04*	1.00
*Correlacion de Pearson				

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

De acuerdo al análisis de correlación de Pearson, se puede observar que existe una correlación débil entre variable. Motivo por el cual al cumplirse los requisitos de regresión logística para modelos predictivos. Posterior a realizar el análisis del test de hipótesis para comparar el modelo HSI modificado que incluye TGP, IMC y HbA1c (**Cuadro 12**) frente al modelo HSI modificado que incluye el LnTGP, LnIMC y LnHbA1c (**Cuadro 14**) se obtuvo una disminución del AIC de 6.98 con un p de 0.0079 en la prueba de ANOVA lo que resulta estadísticamente significativo:

$$\text{HSI modificado} = -42.19 + 2.40(\text{LnTGP}) + 6.46(\text{LnIMC}) + 7.54 (\text{LnHbA1c})$$

a.3. AJUSTES GENERAL DEL MODELO PREDICTIVO HSI MODIFICADO

Cuadro 17: Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow para modelo predictivo HSI modificado

Estadístico x-squared	Valor p*
4.60	0.76
*Hosmer-Lemeshow	

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Además, analizando los coeficientes de determinación se obtuvo que el estadístico R^2 de Cox & Snell presentó un valor es de 0.34 y el estadístico R^2 de Nagelkerke un valor de 0.49; lo que nos sugiere que el modelo HSI modificado es razonablemente bueno, dado que este explica aproximadamente el 49% de la variabilidad, del riesgo de esteatosis hepática.

a.4. AJUSTE PREDICTIVO DEL MODELO HSI MODIFICADO

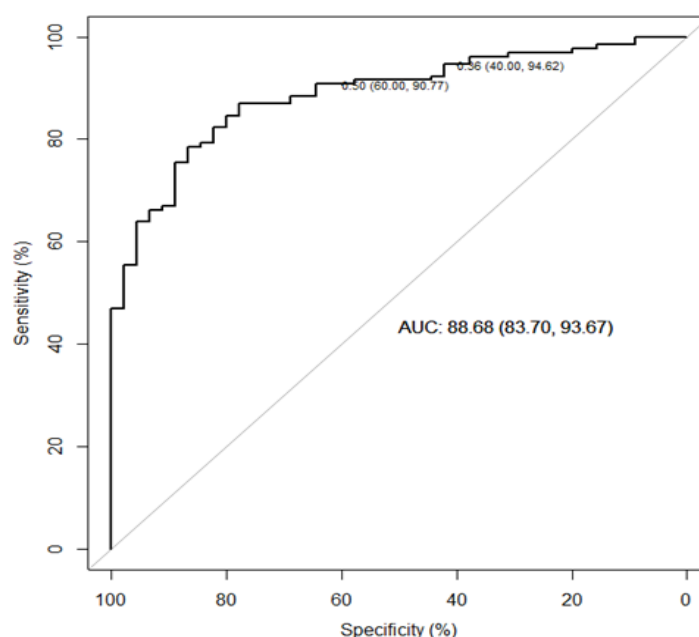
Cuadro 18: Test de exactitud para modelo predictivo HSI

Exactitud	HSI (0.36)	Ecografía		S	SP	VPP	VPN
		Con esteatosis hepática	Sin esteatosis hepática				
80.57%	Alto riesgo (≥ 0.36)	123 (VP)	27(FP)	94.62%	40%	82%	72%
	Bajo riesgo (< 0.36)	7(FN)	18(VN)				
VP:verdadero positivo, VN: verdadero negativo, FP: falso positivo, FN: falso negativo							

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

a.4. CURVA ROC

Figura 2. Curva ROC sensibilidad y especificidad entre el modelo predictivo HSI modificado y la probabilidad de esteatosis hepática.



b. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE PARA MODELO PREDICTIVO FLI

b.1. MODELO INTRODUCIR FLI ORIGINAL

Cuadro 19: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI original (**Modelo Introducir**)

Variables de FLI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-13.84	3.07	-4.50	23.04	0.00	0.00	149.26
Circunferencia de cintura (CC)	0.10	0.04	2.61	0.18	0.01	1.11	
GGTP	0.02	0.01	1.37	7.62	0.17	1.02	
IMC	0.12	0.07	1.66	20.25	0.09	1.12	
Triglicéridos (TG)	0.01	0.00	1.93	0.30	0.05	1.01	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Mediante el análisis de regresión logística se puede evidenciar que el modelo FLI original que solo incluye las variables CC, GGTP, IMC y TG; no fue replicado en la población estudiada dado que las variables independientes GGTP e IMC resultaron estadísticamente no significativas. Frente a ello se plantea la valoración de un modelo de regresión logística que incluya las variables intervinientes; Glucosa capilar preprandial y HbA1C, puesto que en el análisis bivariado presentaron $p < 0.25$.

Cuadro 20: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI que incluye variables intervinientes

Variables de FLI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-18.13	4.14	-4.37	19.09	0.00	0.00	148.76
Circunferencia de cintura (CC)	0.09	0.04	2.43	5.90	0.02	1.10	
GGTP	0.01	0.01	1.05	1.10	0.29	1.01	
IMC	0.11	0.07	1.56	2.43	0.12	1.12	
Triglicéridos (TG)	0.01	0.01	1.60	2.56	0.11	1.01	
Glucosa capilar preprandial	0.01	0.01	1.45	2.10	0.15	1.01	
HbA1c	0.62	0.43	1.42	2.02	0.16	1.85	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

A fin de poder obtener el modelo final respecto al modelo predictivo FLI modificado; posterior a aplicar el modelo paso a paso (Step-Wise) de atras/adelante con criterio “BIC”; se obtuvo el siguiente modelo predictivo que incluye solo a las variables estadísticamente significativas:

Cuadro 21: Regresión logística multivariante para el modelo predictivo FLI que incluye variables intervinientes estadísticamente significativas

Variables de FLI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Wald (z²)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	-19.58	4.02	-4.87	23.71	0.00	0.00	147.41
Circunferencia de cintura (CC)	0.13	0.03	4.22	17.80	0.00	1.14	
Triglicéridos (TG)	0.01	0.00	2.60	6.76	0.01	1.01	
HbA1c	0.95	0.40	2.39	5.71	0.02	2.59	
* p < 0.05 estadísticamente significativo; p >0.05 estadísticamente no significativo							

El modelo FLI que contiene al CC, TG y HbA1c presenta variables estadísticamente significativas, por lo que el modelo de entrenamiento predictivo queda estructurado de la siguiente manera:

$$P = -19.58 + 0.13(CC) + 0.01(TG) + 0.95(HbA1c)$$

$$\text{Logit (P)} = \text{Ln}\left(\frac{P}{1-P}\right)$$

$$\text{FLI modificado : } \frac{e^{-19.58 + 0.13(CC) + 0.01(TG) + 0.95(HbA1c)}}{1 + e^{-19.58 + 0.13(CC) + 0.01(TG) + 0.95(HbA1c)}}$$

b.2. REQUISITOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA MODELO PREDICTIVO FLI MODIFICADO

LINEALIDAD DEL MODELO FLI MODIFICADO CON LOGIT

Cuadro 22: Modelo lineal generalizado para variables CC, TG y HbA1c con las interacciones de primer orden del modelo predictivo FLI modificado para valorar la linealidad con el Logit

Variables de FLI	Estimate (β)	Error estándar	Valor (z)	Valor p*	OR	AIC
Intercept	56.13	73.62	0.76	0.44	2.40	127.15
Circunferencia de cintura (CC)	-6.96	4.12	-1.69	0.09	9.45	
Triglicéridos (TG)	0.16	0.03	4.99	0.00	1.17	
HbA1c	18.21	12.15	1.49	0.13	8.15	
Interacción-CC	1.28	0.74	1.72	0.09	3.59	
Interacción-TG	-0.02	0.00	-4.93	0.00	9.77	
Interacción-HbA1c	-5.97	4.13	-1.44	0.15	2.54	
* p < 0.05 relación no lineal con el logit; p > 0.05 relación lineal con el logit						

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Analizando el p-value de cada variable, se evidencia que más de 1 de ellas presenta $p < 0.05$ por lo que no se cumple la linealidad con el logit, motivo por el cual, se procede a realizar la regresión logística multivariable con los logaritmos de cada variable del modelo FLI modificado, quedando de este modo, la siguiente tabla:

Cuadro 23: Regresión logística multivariante del Ln de cada variable del modelo predictivo FLI modificado para valorar la multicolinealidad

Variables de FLI	Estimate (β)	Error estándar	Valor z	Valor p	OR	AIC
Intercept	-74.19	14.67	-5.05	0.00	0.00	136.21
LnCC	11.65	3.02	3.85	0.00	1.15	
LnTG	2.16	0.54	4.00	0.00	8.6	
LnHbA1c	5.92	2.71	2.18	0.03	3.73	
* p <0.05 estadísticamente significativo; p > 0.05 estadísticamente no significativo *OR > 1: variable asociada a predicción de esteatosis hepática						

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Por lo tanto la relación entre los predictores y las probabilidades logarítmicas de la variable, nos brindan la fórmula definitiva del HSI modificado:

$$\text{FLI modificado} = -74.19 + 11.65(\text{LnCC}) + 2.16(\text{LnTG}) + 5.92 (\text{LnHbA1c})$$

MULTICOLINEALIDAD Y CORRELACIÓN

Cuadro 24: Varianza inflacionada del Ln de cada variable del modelo predictivo FLI modificado para valorar la multicolinealidad

Variable	LnCC	LnTG	LnHbAc
Varianza Inflacionada (VIF)	1.01*	1.02*	1.01*
*Ajuste de modelo con la Varianza inflacionada (VIF)			

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Con los valores obtenidos del VIF para el logaritmo de cada variable no se evidencia multicolinealidad entre ellas. Además, para el análisis de la correlación de variables, se obtuvo la matriz representada en la siguiente tabla:

Cuadro 25: Matriz de correlación de coeficientes estimados del modelo predictivo FLI modificado

	Intercept	LnTGP	LnIMC	LnHbA1c
Intercept	1.00	-0.93	-0.06	-0.34
LnCC	-0.93	1.00	-0.01*	0.01*
LnTG	-0.06	-0.01*	1.00	-0.09*
LnHbA1c	-0.34	0.01*	-0.09*	1.00
*Correlacion de Pearson				

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

De acuerdo al análisis de correlación de Pearson, se puede observar que existe una correlación débil entre variable. Motivo por el cual al cumplirse los requisitos de regresión logística para modelos predictivo además de que al realizar el análisis del test de hipótesis para comparar 2 modelos (HSI modificado que incluye CC, TG y HbA1c frente al modelo HSI modificado que incluye el LnCC, LnTG y LnHbA1c) se obtuvo una disminución del AIC de 11.2 con un p de 0.00084, lo que resulta estadísticamente significativo:

$$\text{FLI modificado} = -74.19 + 11.65(\text{LnCC}) + 2.16(\text{LnTG}) + 5.92(\text{LnHbA1c})$$

a.3. AJUSTES GENERAL DEL MODELO PREDICTIVO FLI MODIFICADO

Cuadro 26: Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow para modelo predictivo FLI modificado

Estadístico x-squared	Valor p*
4.60	0.03
*Hosmer-Lemeshow	

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

La prueba de Hosmer-Lemeshow muestra un p-valor < 0.05, lo que indica que los datos predichos por el modelo FLI modificado son diferentes de forma estadísticamente significativa a los datos observados.

2. DISCUSIÓN

Actualmente, la esteatosis hepática no alcohólica es una de las enfermedades crónicas que ha mostrado incremento tanto en su incidencia como en su prevalencia, especialmente quien ha mostrado mayor riesgo, es la población diabética tipo 2, con una prevalencia de hasta un 60% a nivel mundial (**Kang SH, 2021**); los resultados de nuestro estudio evidencian que 74% de los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en consultorio externo de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón en el periodo de Noviembre-Diciembre 2024, fueron diagnosticados con esteatosis hepática, mediante ecografía; evidenciándose incluso un mayor porcentaje respecto a los estudios revisados; en donde haciendo uso de la ecografía como método de detección de MAFLD en pacientes diabéticos tipo 2; **Okada A et al (2023)** en su estudio transversal retrospectivo, realizado en Japón, encontró una detección del 59.9%; mientras que en China, **Chen et al (2023)** en su estudio de tipo transversal retrospectivo evidenció MAFLD en 60.1% de los diabéticos tipo 2 durante atención ambulatoria. Esta problemática genera preocupación en el ámbito clínico; dada la alta detección de MAFLD en nuestra población estudiada; pues de no detectarse y tratarse oportunamente, esta patología puede progresar a fibrosis y consecuentemente a cirrosis hepática; es por ello, que se plantea validar externamente tanto al índice HSI e índice FLI como modelos predictivos de bajo costo, sencillos, no invasivos, que poseen parámetros antropométricos y laboratoriales solicitados como parte de exámenes de rutina (**Kang SH, 2021**).

Respecto al modelo predictivo HSI; la regresión logística multivariante binaria evidencia que las variables TGO y Sexo resultaron ser estadísticamente no significativas; no replicándose el modelo predictivo HSI originalmente propuesto en nuestra población de estudio; sin embargo, posterior a la creación del modelo paso a paso incluyendo las variables intervinientes, se obtuvo un HSI modificado que incluyó a las variables TGP, IMC y HbA1c, que posterior a la aplicación del requisito de la linealidad con el logit se generó el modelo definitivo de predicción HSI modificado cuyo AIC tiene una disminución estadísticamente significativa respecto al AIC inicial; presentando incluso, una buena calibración según la bondad de ajuste de la prueba Hosmer-Lemeshow; quedando expresando el modelo HSI modificado, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HSI modificado} = \frac{e^{(-42,19 + 2,40(\text{LnTGP}) + 6,46(\text{LnIMC}) + 7,54 (\text{LnHbA1c}))}}{1 + e^{(-42,19 + 2,40(\text{LnTGP}) + 6,46(\text{LnIMC}) + 7,54 (\text{LnHbA1c}))}}$$

Además, analizando los coeficientes de determinación (R² de Cox & Snell y R² de Nagelkerke), el modelo HSI modificado explica el 49% de la variabilidad del riesgo de esteatosis hepática. Por otro lado, considerando que al ser un modelo de predicción, se plantea como punto de corte para alto riesgo el valor de 0.36, alcanzando una exactitud de 80.57%, S de 94.62% y SP de 40%. Del mismo modo; este modelo presenta una capacidad discriminativa óptima, ya que el AUROC es de 0.89.

Con los resultados descritos anteriormente se evidencia que el modelo HSI originalmente propuesto; no es aplicable en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en consultorio externo de endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón; sin embargo, el modelo predictivo HSI modificado presenta una buena bondad de ajuste y buen ajuste predictivo (AUROC de 0.89, exactitud de 80.57% a un punto de corte de 0.36). Estos resultados son similares a los encontrados por **Okada A. et al (2022)** en Japón, quien en su estudio transversal retrospectivo de valoración de la capacidad predictiva de modelos predictivos, en el subgrupo de diabéticos tipo 2 de atención ambulatoria, evidenció que el HSI original, el AUROC fue de 0.84, con un índice calibración de 1.03, S: 74.3% y SP: 74.3% a un punto de corte de 0.36. Por otro lado, **Fennoun H. (2020)** en Marruecos, en su estudio transversal retrospectivo, con el objetivo de determinar la capacidad predictiva del modelo HSI, evidenció que a un punto de corte de 0.36, S: 90%, SP de 95% y un AUROC de 0.97; si bien es cierto, este último estudio evidencia que el HSI puede ser un buen modelo predictivo, cabe resaltar que el modelo HSI analizado en este estudio incluye la variable DM2, lo que influye y sobreestima los resultados obtenidos, pues toda la población en la que analizó fueron pacientes con DM2.

En China; **Chen et al (2023)**, en su estudio transversal retrospectivo, encontró que en el subgrupo de pacientes con DM2, el modelo HSI presentó un AUROC 0.72, S 88.1%, SP 46% a punto de corte 38.08; así mismo, en Corea, **Han AL, Lee HK (2022)**, en su estudio transversal retrospectivo, valoró la capacidad diagnóstica del modelo HSI en población ambulatoria, encontrando un AUROC de 0,78, S de 71,5%, SP de 70,9% para un punto de corte de 33,2%; comparando los resultados de estos dos estudios con nuestros resultados, evidenciamos que el modelo predictivo HSI

modificado presenta un mejor capacidad y ajuste predictivo para predicción de esteatosis hepática en nuestra población diabética tipo 2.

En China, **Zou et al (2023)** en su estudio de tipo cohorte de 4 años de seguimiento, a fin de evaluar la capacidad predictiva de diversos índices, entre ellos HSI, en dos poblaciones; la primera la cohorte NHANES que incluye participantes estadounidenses, y la segunda cohorte de participantes de China Occidental; los resultados de este estudio evidenciaron que en el subgrupo de diabéticos de la corte NAHNES; el modelo predictivo HSI tuvo un AUROC: 0,76 mientras que en la corte China occidental HSI tuvo AUROC 0,82; esta diferencia de capacidad predictiva en dos poblaciones de características totalmente diferentes, evidencia que se debe realizar una validación externa de este índice para posteriormente aplicarla en una determinada población; que en caso de no replicar el modelo, se plantea un modelo modificado con un mejor ajuste y capacidad predictiva que sea acorde a la población de estudio.

Finalmente en Lima, **Gómez V (2021)**, en su estudio transversal retrospectivo, con el objetivo de valorar el rendimiento diagnóstico del modelo HSI en población general ambulatoria, encontró que HSI presentó un AUROC de 0.70; S: 86% y SP: 13.3% para el punto de corte 0.36; este estudio no refleja un adecuado rendimiento predictivo para el diagnóstico de MAFLD. Si bien es cierto; el modelo HSI no fue replicado en nuestra población diabética; se puede resaltar la importancia de la validación externa de los modelos predictivos; pues el modelo HSI modificado obtenido; presenta una mejor capacidad predictiva; además de que nuestro estudio tiene la ventaja de ser de tipo prospectivo, existiendo un menor riesgo de sesgo de información.

En cuanto al modelo predictivo FLI; la regresión logística multivariante binaria evidencia que las variables GGTP e IMC del modelo FLI original, resultaron ser estadísticamente no significativas; no replicándose, en nuestra población de estudio, el modelo predictivo FLI originalmente propuesto; sin embargo, posterior a generar un modelo de regresión que incluya las variables intervinientes Glucosa capilar preprandial y HbA1c con la posterior aplicación del modelo paso a paso, se obtuvo un FLI modificado que incluye a las variables Circunferencia de Cintura, Triglicéridos y HbA1c; el cual cumple con los criterios de regresión logística, quedando así el modelo FLI modificado definido por la siguiente fórmula:

$$\text{FLI modificado} = -74.19 + 11.65(\text{LnCC}) + 2.16(\text{LnTG}) + 5.92 (\text{LnHbA1c})$$

Si bien es cierto, el estándar de error (AIC) del modelo FLI modificado mostró un descenso estadísticamente significativo, este modelo FLI modificado, en la prueba de bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow) se obtuvo un p de 0.03; lo que implica que los datos predichos por el modelo FLI modificado son diferentes de forma estadísticamente significativa a los datos observados; por lo que, tal modelo no es aplicable en la población diabética tipo 2 atendida en consultorio externo de Endocrinología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón. Estos resultados fueron contrarios a lo obtenido por todos los estudios revisados, quienes concluyen que FLI es un modelo predictivo con buen ajuste predictivo y capacidad discriminativa.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. CONCLUSIONES

- El modelo predictivo HSI originalmente propuesto en anteriores estudios, no mostró aplicabilidad para la predicción de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón; sin embargo, en nuestra población, el modelo HSI modificado cumple con los requisitos de regresión logística; además de, presentar una buena bondad de ajuste, quedando expresado mediante la siguiente fórmula predictiva:

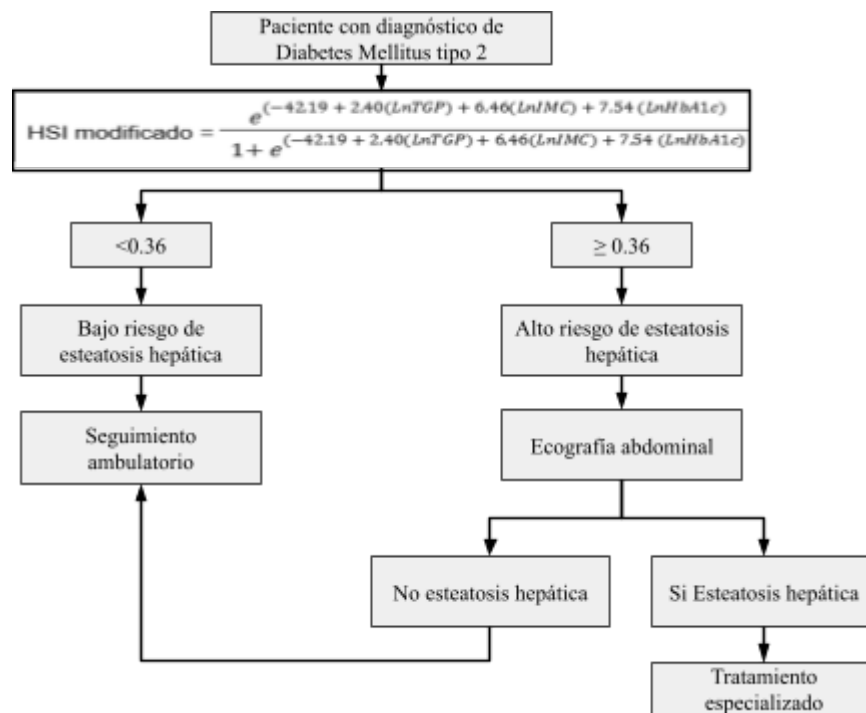
$$\text{HSI modificado} = \frac{e^{(-42,19 + 2,40(\text{LnTGP}) + 6,46(\text{LnIMC}) + 7,54 (\text{LnHbA1c}))}}{1 + e^{(-42,19 + 2,40(\text{LnTGP}) + 6,46(\text{LnIMC}) + 7,54 (\text{LnHbA1c}))}}$$

- Respecto al análisis de coeficientes de determinación (R² de Cox & Snell y R² de Nagelkerke), el modelo HSI modificado explica el 49% de la variabilidad del riesgo de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron.
- Para el modelo predictivo HSI modificado se plantea como punto de corte para alto riesgo, un valor de 0.36 alcanzando una exactitud de 80.57%, S de 94.62% y SP de 40% para la predicción de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron.
- El AUROC del modelo predictivo HSI modificado obtuvo un valor de 0.89; siendo esta área significativa, lo que evidencia una prueba cuyo rendimiento es óptimo para predecir esteatosis hepática en nuestra población; evidenciando que este modelo HSI modificado presenta un buen ajuste predictivo.
- Respecto al modelo predictivo FLI originalmente propuesto en anteriores estudios, este no fue replicado mediante regresión logística multivariante, resultando no ser útil para la predicción de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Eleazar Guzman Barron, debido a que al aplicar la prueba de bondad de ajuste (Hosmer Lemeshow) se obtuvo un p-valor de 0,03; lo que implica que los datos predichos por el modelo FLI son diferentes de manera estadísticamente significativa que los datos observados.

2. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar nuevos estudios prospectivos y multicéntricos que presenten mayor representatividad y mayor tamaño muestral; con el fin de obtener conclusiones más generalizables a la población de nuestro país.
- Se recomienda que en caso de tener un riesgo alto con el modelo HSI modificado, se utilicen pruebas confirmatorias de dicha patología así como realizar seguimiento estricto del paciente diabético tipo 2, proponiendo el siguiente algoritmo diagnóstico:

Figura 3: Flujograma de diagnóstico y manejo de esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2.



FUENTE: Elaboración propia de los investigadores

- Respecto al modelo predictivo FLI, se recomienda ampliar los estudios a fin de poder corroborar su no aplicabilidad en nuestra población.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association-ADA (2023). Estándares de atención en diabetes, Guía para atención primaria. Disponible en: https://semst.org/wp-content/uploads/2023/04/guia-diabetes2023_.pdf
- Armas R, Gajewski P, et al (2023). Medicina Interna basada en evidencia: Aminotransferasas. EPENDIUM. 2023. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.III.B.1.3.1.1>.
- Armas R, Gajewski P, et al (2023). Medicina Interna basada en evidencia: Triglicéridos. EPENDIUM. 2023. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.III.B.1.3.1.1>.
- Arza F, Chaparro N, Miranda-Alcaraz D, & Cantero-Zayas P. (2019). Usefulness of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in overweight or obese children who attend the Encarnación Regional Hospital from March to June 2019. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, 14(2), 18–31. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/imt/201914218-31>
- Asociación Americana de Diabetes (2024). Tecnología para la diabetes: estándares de atención en diabetes, 2024. *Diabetes Journals*. 47 (Suplemento_1): S126–S144. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S126/153939/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Care-in
- Asociación Americana de Diabetes (2024). Objetivos glucémicos e hipoglucemia: estándares de atención en diabetes, 2024. *Diabetes Journals*. 47 (Suplemento_1): S111–S125. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S111/153951/6-Glycemic-Goals-and-Hypoglycemia-Standards-of
- Caballeria, L., & Torán, P. (2019). “Epidemia de esteatosis hepática: un análisis desde la atención primaria”. *Atención primaria*, 51(9), 525–526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945131/#bib0015>

- Cabrera, K. (2019). Niveles de depresión en relación con el tiempo de enfermedad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 [Proyecto de tesis para obtener el título de médico cirujano, Universidad Privada Antenor Orrego]. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/4564/1/REP_MED.HUMA_KARINA.CABRERA_NIVELES.DEPRESI%C3%93N.RELACI%C3%93N.TIEMPO.ENFERMEDAD.PACIENTES.DIAB%C3%89TICOS.TIPO2.pdf
- Calleja J, Turnes J. (2021). EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral. Asociación Española para el estudio del hígado. Disponible en: <https://aeeh.es/wp-content/uploads/2022/02/EHGNA-pdf.pdf>
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2024). Casos notificados de diabetes según tipo de diabetes, Perú. Disponible en: https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_diabetes/
- Ceren I, Haciagaoglu N, Oner C, et al. (2023). Non-invasive screening of metabolic associated fatty liver disease and affecting factors in primary care. *J Coll Physicians Surg Pak*, 33(04), 390–395. Disponible en: <https://jcpsp.pk/article-detail/pnoninvasive-screening-of-metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-affecting-factors-in-primary-careorp>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 67(1), 328–357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/>
- Chen, J., Mao, X., Deng, M., & Luo, G. (2023). Validation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) related steatosis indices in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and comparison of the diagnostic accuracy between NAFLD and MAFLD. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 35(4), 394–401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951794/>

- Cortés R, Acicoya D, Fernández M, Alcanda E, Garrido-Arroquia A, et al. (2023). Validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP. Revista clínica de medicina de familia, 325–329. Disponible en: <https://doi.org/10.55783/rcmf.160404>
- Diccionario panhispánico del español jurídico (2023). Definición de edad. Disponible en: <https://dpej.rae.es/lema/edad#:~:text=1.,una%20persona%20expresado%20en%20a%C3%B1os.>
- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., Kleiner, D. E., Brunt, E., Bugianesi, E., Yki-Järvinen, H., Grønbaek, H., Cortez-Pinto, H., George, J., Fan, J., Valenti, L., Abdelmalek, M., Romero-Gomez, M., Rinella, M., Arrese, M., ... Younossi, Z. (2020). MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology, 158(7), 1999-2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO 2016. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol.;64:1388–1402. https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2016-NAFLD_ES.pdf
- Fennoun, H., Mansouri, S. E., Tahiri, M., Haraj, N. E., Aziz, S. E., Hadad, F., Hliwa, W., Badr, W., & Chadli, A. (2020). Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes. The Pan African medical journal, 37, 270. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.270.9087>
- Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, INSN (2022). Guía de Procedimiento: Medición de Glucosa en sangre mediante Tira Reactiva. Ministerio de Salud del Perú. GP-06/INSN-SB/UE V.02; 5-6. Disponible en: <https://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2022/RD%20N%C2%B0%20000057-2022-DG-INSNSB%20GP%20GLUCOSA%20EN%20SANGRE.pdf>

- Miguel Angel Amaró-Garrido, Mirian Belkis Nápoles-Valdés, Niurbys Mireya Morales-Tamayo (2024). Diagnóstico imagenológico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/viewFile/6331/pdf>
- Gómez V. (2022). Rendimiento diagnóstico del índice HSI en pacientes con diagnóstico ecográfico de hígado graso no alcohólico en el Centro de Salud Materno Infantil de Surquillo de enero-diciembre 2021, Lima, Perú. Universidad Ricardo Palma. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5403/MED-G%c3%b3mez%20Vargas%2c%20Vanessa%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Gorostidi, M., Gijón-Conde, T., de la Sierra, A., Rodilla, E., Rubio, E., Vinyoles, E., Oliveras, A., Santamaría, R., Segura, J., Molinero, A., Pérez-Manchón, D., Abad, M., Abellán, J., Armario, P., Banegas, JR, Camafort, M., Catalina, C., Coca, A., Divisón, JA, García-Donaire, JA (2022). Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Hipertensión y riesgo vascular, 39 (4), 174–194. Disponible en: <http://seh-lilha.org/wp-content/uploads/2022/10/Guia-Practica-sobre-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hipertension-arterial-Logo-OK.pdf>
- Graffigna, M., Catoira, N., Soutelo, J., Azpelicueta, A., Berg, G., Perel, C., Migliano, M. E., Aranguren, M., Musso, C., & Farias, J. (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Revista argentina de endocrinología y metabolismo, 54(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>
- Han, A. L., & Lee, H. K. (2022). Comparison of the diagnostic performance of steatosis indices for discrimination of CT-diagnosed metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Metabolites, 12(7), 664. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9323223/>
- Instituto Nacional de Estadísticas. (2023). Glosario de conceptos. Disponible en: <https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=4484&op=30081&p=1&n=20#:~:text=Seg%C3%BAn%20la%20OMS%2C%20el%20%22sexo,apropiados%20para%20hombres%20y%20mujeres.>

- Instituto Nacional del Cáncer (2024). Diccionario NCI. Comorbilidad. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/comorbilidad>
- Kang, S. H., Cho, Y., Jeong, S. W., Kim, S. U., Lee, J.-W., & On behalf of Korean NAFLD Study Group. (2021). From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: Big wave or ripple? *Clinical and Molecular Hepatology*, 27(2), 257–269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8046627/>
- Lind, L., Johansson, L., Ahlström, H., Eriksson, J. W., Larsson, A., Risérus, U., Kullberg, J., & Oscarsson, J. (2020). Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World Journal of Hepatology*, 12(4), 149–159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336289/>
- Liu, J., Duan, S., Wang, C., Wang, Y., Peng, H., Niu, Z., & Yao, S. (2022). Optimum non-invasive predictive indicators for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its subgroups in the Chinese population: A retrospective case-control study. *Frontiers in Endocrinology*, 13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9751395>
- Márquez, MM, & Prieto, C. (2022). Métodos no invasivos sobre diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica: descripción de su sensibilidad y especificidad. *Revista Vive*, 5 (13), 214–232. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i13.143>
- Okada, A., Yamada, G., Kimura, T., Hagiwara, Y., Yamaguchi, S., Kurakawa, K. I., Nangaku, M., Yamauchi, T., Matsuyama, Y., & Kadowaki, T. (2023). Diagnostic ability using fatty liver and metabolic markers for metabolic-associated fatty liver disease stratified by metabolic/glycemic abnormalities. *Journal of Diabetes Investigation*, 14(3), 463–478. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951571/>
- Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), en colaboración con la Organización Mundial de la salud (OMS) 2016 Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf

- Parthasarathy, G., Revelo, X., & Malhi, H. (2020). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: An overview. *Hepatology Communications*, 4(4), 478–492. <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(12), 1373–1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
- Real Academia de Lengua Española (2024). Edad. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
- Ruiz Marco, D. R., Garcia Dosda, D. R., Amat Pérez, D. R. A., Bodlak Prada, D. C., Martinez Pérez, D. M. J., Ripollés González, . T., Muñoz Teresa, D. T., Perez Rubio, . Álvaro, & , . (2022). Evaluación de la esteatosis hepática mediante el uso de imágenes de atenuación (ATI) con ecografía . *Seram*, 1(1). Recuperado a partir de <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8471>
- Sahuquillo Martínez, A., Ramírez Manent, J. I., Torres Moreno, M. P., Solera Alberó, J., & Tárraga López, P. J. (2020). La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *Journal of negative & no positive results*, 5(4), 392–427. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000400004
- Sanchez R, Echeverry J (2001). Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. Universidad Nacional de Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*; 49 (3):175-180. Recuperado de: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/download/19786/20893/65851>
- Sangro, P., de la Torre Aláez, M., Sangro, B., & D'Avola, D. (2023). Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD): una actualización de los avances recientes en el tratamiento farmacológico. *Revista de Fisiología y Bioquímica*. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-023-00954-4>
- Stefan, N., & Cusi, K. (2022). A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 284–296. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00003-1)

- Torkzaban M, Wessner C, Halegoua-DeMarzio D, Lyshchik A, & Nam K. (2024). Diagnostic performance of quantitative ultrasound parameters in non-alcoholic fatty liver disease. *Academic Radiology*, 31(1), 199–211. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.07.001>
- Younossi, Z. M., & Henry, L. (2020). The global burden of non-alcoholic steatohepatitis. *Archivos Cubanos de Gastroenterología*, 1(1). Disponible en: <https://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/10>
- Younossi, Z. M., Marchesini, G., Pinto-Cortez, H., & Petta, S. (2019). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Transplantation*, 103(1), 22–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335697/>
- Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wai-Sun Wong, V., Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 69(6), 2672–2682. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.30251>
- Zarean, E., Goujani, R., Rahimian, G. y Ahamdi, A. (2019). Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en el suroeste de Irán: un estudio de casos y controles basado en la población. *Hepatología clínica y experimental*, 5 (3), 224–231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598559/>
- Zou, H., Ma, X., Zhang, F., & Xie, Y. (2023). Comparison of the diagnostic performance of twelve noninvasive scores of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*, 22(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10481547/#MOESM1>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

ANEXO 1: APROBACIÓN DE SOLICITUD PARA SERVICIOS DE LABORATORIO

	HOSPITAL REGIONAL "ELEAZAR GUZMÁN BARRÓN"	DIRECCIÓN EJECUTIVA	UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
---	---	------------------------	---

Nuevo Chimbote, 01 de agosto de 2024

NOTA INFORMATIVA N° 384-2024-UADI/J

A : M.C. Ivonne E. Cuadros Rivera
Jefe del Dpto. de Patología Clínica y Anatomía Patológica

Asunto: Presentación

Ref. : Nota Inf. N° 0247-2024-DPTO/P.CL.YA.P.
Solicitud S/N (Exp. 24-007475)

Mediante el presente y en atención al documento de la referencia, la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación-UADI hace la presentación de **ISABEL CARLOS JAMANCA** y **WILDER CASTREJÓN POMPA**, estudiantes del XIII ciclo de la carrera profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, quienes realizarán su investigación para el proyecto de tesis denominado "Predicción diagnóstica del índice de hígado graso e índice de esteatosis hepática para la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2". Por lo que se le solicita se le brinde todas las facilidades del caso.

Es cuanto se informa para su conocimiento y fines convenientes.

Atentamente;


Miguel I. Muñoz Mejía
JEFE UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA
E INVESTIGACIÓN

MMM/atr
C.c:
-Archivo
-Interesado



ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		N°	
I. INFORMACIÓN GENERAL			
a) NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA			
b) APELLIDOS Y NOMBRES			
c) NÚMERO TELEFÓNICO			
d) EDAD (años)			
e) SEXO		MASCULINO	
		FEMENINO	
f) TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2			
g) GLUCOSA CAPILAR PREPRANDIAL (mg/dl)			
h) HbA1c (%)			
i) COMORBILIDAD	SI	NO	
II. ÍNDICE DE HÍGADO GRASO (FLI)			
a) PESO (kg)			
b) TALLA (m)			
c) CIRCUNFERENCIA DE CINTURA (cm)			
d) TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)			
e) GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGTP) (U/L)			
PUNTUACIÓN FLI (_____)			
III. ÍNDICE DE ESTEATOSIS HEPÁTICA			
a) IMC			
b) TGP (U/L)			
c) TGO (U/L)			
PUNTUACIÓN HSI (_____)			
IV. ECOGRAFÍA			
a) ESTEATOSIS HEPÁTICA / HÍGADO GRASO	SÍ	NO	

ANEXO 3: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nuevo Chimbote, _____ de _____ del 202__

Estimado participante:

Nosotros, Carlos Jamanca Isabel y Castrejón Pompa Wilder Saúl, estudiantes del XIII ciclo de la carrera de medicina humana de la Universidad Nacional del Santa; contando con la asesoría del Mc Mg. Dr Alpaca Salvador Hugo Aurelio y Mc Mg. Dr Pérez Luján Lorenzo Emilio; además contando con la aprobación del comité de ética en investigación de la Universidad Nacional del Santa y del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, llevaremos a cabo un proyecto de investigación local conformado por pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, cuyo título es:

“PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE DE HÍGADO GRASO E ÍNDICE DE ESTEATOSIS HEPÁTICA PARA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO-2”

Para ello, le invitamos a participar en el presente estudio de investigación; sugiriendo considerar lo siguiente:

PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN

El propósito de la investigación es: “Determinar la predicción diagnóstica del Índice de Hígado Graso y del Índice de Esteatosis Hepático para la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo-2”. De esta manera los resultados alcanzados al término de la investigación servirán de guía para predecir de manera temprana y oportuna, la presencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos, con la finalidad de prevenir y tratar oportunamente las complicaciones hepáticas, haciendo posible una mejor calidad de vida.

PROCEDIMIENTO

Al participar en este estudio, se le recopilará datos como: Apellidos y nombres, Edad, sexo, peso, talla, circunferencia de cintura, así como se le realizará los siguientes exámenes:

1. Toma muestra sanguínea en ayuno mínimo de 8h, para obtener: enzimas hepáticas (gamma-glutamil transpeptidasa, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa) triglicéridos
2. Realización de una ecografía hepática a fin de determinar la presencia o ausencia de esteatosis hepática o hígado graso.

RIESGOS:

Los riesgos de la venopunción implican dolor, formación de hematomas (acumulación de sangre debajo de la piel y rara vez, mareos, desmayos o infección

BENEFICIOS

Su participación en este estudio le permitirá conocer sus resultados laboratoriales confiables dado que se realizarán en un laboratorio debidamente acreditado y certificado; así mismo la ecografía será realizada por un médico radiólogo especialista. Además usted conocerá si padece o no de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la cual le permitirá tomar medidas preventivas adecuadas para evitar futuras complicaciones hepáticas.

COSTOS E INCENTIVOS

Usted no realizará ningún pago por los estudios que se le realicen y tampoco recibirá compensación alguna por su participación en el presente estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Se le hace conocer que todos los datos tomados bajo su consentimiento, serán guardados en una base de datos que tiene una contraseña cuyo acceso será de uso único y exclusivo por los investigadores. En cuanto a la muestra de sangre tomada en el laboratorio, esta será desechada una vez concluida la investigación. Finalmente cuando los resultados de la investigación sean publicados de forma general, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de los participantes.

DERECHOS DEL PACIENTE

Si usted acepta participar en este estudio, se le solicita amablemente, que complete los siguientes datos. Recordándole, que su participación es voluntaria, pudiendo retirarse del estudio en cualquier etapa. Además, usted puede solicitar información adicional en cualquier momento comunicándose con los investigadores: Carlos Jamanca Isabel (995 972 355), Castrejón Pompa Wilder Saúl (957 480 734).

PARTICIPANTE

Apellidos y Nombres:.....
DNI:.....
Teléfono:

INVESTIGADOR

Apellidos y Nombres: Carlos Jamanca Isabel
DNI: 70450742
Teléfono: 995 972 355

INVESTIGADOR

Apellidos y Nombres: Castrejon Pompa Wilder
DNI: 45527638
Teléfono: 957 480 734

ANEXO 4: FICHA DE SEGUIMIENTO DE DIABETES

PERÚ Ministerio de Salud Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades		DIABETES FICHA DE SEGUIMIENTO	
Establecimiento		Nº H.C.	Nº de Ficha
I. Datos del Paciente			
Ap. Paterno		Ap. Materno	Nombres
Sexo ☐ 1. Masculino ☐ 2. Femenino	Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa)	Edad	
Documento de Identidad ☐ DNI ☐ C. Extra ☐ Otro Nº Doc. _____			
Lugar de residencia		Idioma	1 Castellano 2 Lengua nativa 3 Lengua nativa
PAIS	Departamento	Provincia	Distrito
Dirección		Teléfono fijo	Celular
Tiene un Seguro de salud ☐ 1. Si 2. No			
Tipo de seguro de salud ☐			
1 SIS	6 ESSALUD Regular-Trabajador dependiente	11 Afiliado a la Caja del Pescador	
2 FFAA/PNP	7 ESSALUD Regular-Trabajadora del hogar	12 ESSALUD regular-pensionista	
3 Privado Prepago (EPS)	8 ESSALUD regular-trabajador de construcción civil	13 Seguro Agrario	
4 Privado Autoseguro	9 ESSALUD regular-trabajador portuario	14 ESSALUD-Seguro potestativo	
5 Privado Seguro de Asistencia médica	10 ESSALUD Regular-pescador artesanal independiente	15 + VIDA	
		16. +Protección	
II. Fecha de Control		III. Datos de Laboratorio	
Tipo de caso: ☐ 2. Caso prevalente		Glicemia (ayunas) mg/dL	
Edad (al diagnóstico de diabetes) años		Glicemia Post Prandia mg/dL	
Tipo de diabetes: ☐		TTG (2 horas) mg/dL	
1. Tipo 1 2. Tipo 2 3. Gestacional (Semana de gestación)		Hemoglobina Glicosilada %	
4 Diabetes secundaria 5 Otro		Microalbuminuria mg/24 horas	
Peso corporal Kg.	Talla m.	Proteinuria (24 h) mg/dL	
Perímetro de cintura cm.	PA sistólica mm Hg	Colesterol LDL mg/dL	
PA diastólica mm Hg		Colesterol Total mg/dL	
		Triglicéridos mg/dL	
		Colesterol HDL mg/dL	
		Creatinina sérica g/24 horas	
		albúmina-creatinina mg/g	
Número de consultas (últimos 12 meses)	Número de hospitalizaciones (últimos 12 meses)	Estado del caso al momento de la consulta: 1 Controlado / Estable 2 Descompensado 3 Fallecido	

IV. Comorbilidad (marque una o mas)	V. Complicaciones El Caso fue Evalua ☐ No ☐ Si
☐ Hipertensión arterial ☐ Obesidad ☐ Dislipidemia ☐ Anemia ☐ Hígado graso ☐ Enf. Tiroidea ☐ Tuberculosis ☐ Fuma actualmente ☐ Cáncer ☐ Tipo de cáncer ☐ Otra	Complicación(es) detectada(s) en la evaluación. ☐ Polineuropatía ☐ Nefropatía diabética ☐ Retinopatía no proliferativa ☐ Enf. Isquémica corazón ☐ Retinopatía proliferativa ☐ Enf. Cerebrovascular ☐ Pie diabético (s/ amputación) ☐ Enf. Arterial periférica ☐ Pie diabético (c/ amputación) ☐ Episodios de hipoglucemia (últimos 6 meses) ☐ Cetoacidosis
VI. Tratamiento	INSULINAS ANALOGAS
Tratamiento Medicamentoso	De Acción Rápida
Tipo de Medicamento (seleccione una o mas)	☐ Lispro
1 Metformina	☐ Glulisina
2 Sulfonilureas (Glibenclámina, Glicazida, Glimepirida)	☐ Aspart
3 Inhibidores DPP-4 (Linagliptina, Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina)	De Acción Prolongada
4 Insulinas Humanas (Rápida y NPH)	☐ Degludec
5 Insulinas análogas	☐ Glargina 100
6 Glitazonas: (Pioglitazona)	☐ Glargina 300
7 Glifozinas (Empagliflozina, Dapagliflozina)	
8 Agonistas de receptores GLP 1	
9 Otros	
Tiempo que esta en tratamiento años meses	OBSERVACIONES
Recibió Educación en Diabetes ☐ SI ☐ NO	
Cumplimiento del tratamiento 1 Cumple 2 No cumple 3 Iniciando tratamiento	

FUENTE: Centro Nacional de Epidemiología - MINSA, 2024

ANEXO 5: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DEL “REGLAMENTO DE OTORGAMIENTO DE SUBVENCIONES ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS Y DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA DE PREGRADO DE LA UNS Y ANEXO (PARA GRADUADOS Y ESTUDIANTES DE PREGRADO DE LA UNS) – PRIMERA CONVOCATORIA-2024”

SUBVENCIONES ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS Y DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA DE PREGRADO DE LA UNS Y ANEXO (PARA GRADUADOS Y ESTUDIANTES DE PREGRADO DE LA UNS) – PRIMERA CONVOCATORIA – 2024
RESOLUCIÓN N° 343-2024-CU-R-UNS
ACTIVIDAD N° 07: Trabajo de tesis para optar el Título Profesional

N°	POSTULANTE (S)	TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	ESCUELA PROFESIONAL	REQUISITOS	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	PUNTAJE	RESULTADO	MONTO MÁXIMO A OTORGAR
1	- Dennis Jack Barrionuevo Fernandez (Coordinador) - Danitza Jhazmin Castro Gomez	"ELABORACION DE GALLETAS DULCES A BASE DE SANGRECITA, HARINA DE MAIZ MORADO (ZEA MAYS I.) Y CEREALES ANDINOS"	I. AGROINDUSTRIAL	SI	NO	-	GANADOR	S/ 10,000.00
2	-Wilder Saul Castrejon Pompa (Coordinador) - Carlos Jamanca Isabel	"PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE DE HÍGADO GRASO E ÍNDICE DE ESTEATOSIS HEPÁTICA PARA LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO – 2."	MEDICINA HUMANA	SI	NO	-	GANADOR	S/ 10,000.00
3	- Laura Estrella Salinas Quispe (Coordinador) - Andrei Hernan Toscano Villanueva	"BIODIVERSIDAD Y ESTRUCTURA COMUNITARIA EN LOS PILOTES DE LOS MUELLES EN LA BAHÍA EL FERROL (ANCASH, PERÚ)"	BIOLOGIA EN ACUICULTURA	SI	SI	25.67	GANADOR	S/ 8,660.00
4	- Christopher Anderson Jeronimo Huarca (Coordinador) - Steven Cesar Espinola Alva	"CONCENTRACIÓN DE METALES PESADOS Y MATERIA ORGÁNICA EN EL SEDIMENTO DE LA BAHÍA EL FERROL (CHIMBOTE, PERÚ) EN ESTACIÓN DE VERANO - 2024"	BIOLOGIA EN ACUICULTURA	SI	SI	24.00	GANADOR	S/ 9,950.00
5	- Liz Estrella Sánchez Morales (Coordinador)	"BIODEGRADACIÓN DE PROFENOFOS Y CLORPIRIFOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES Y TEMPERATURAS POR PSEUDOMONAS SP. Y SERRATIA MARCESCENS IN VITRO"	BIOTECNOLOGIA	SI	SI	25.67	GANADOR	S/ 10,000.00
6	- Kristell Viviana Valverde Urbina (Coordinador) - Esther Blanca Vergaray Preciado	"EFECTO DE DIFERENTES CONCENTRACIONES DE MELAZA Y VALORES DE PH EN LA PRODUCCIÓN DE POLIHIDROXIBUTIRATO (PHB) A PARTIR DE HALOMONAS SALINAS CMW.128"	BIOTECNOLOGIA	SI	SI	25.33	GANADOR	S/ 10,000.00
7	- Luz Clarita Guzmán Villanueva (Coordinador)	"BIODEGRADACIÓN IN VITRO DEL GLIFOSATO POR BACILLUS SUBTILIS: EVALUACIÓN DE DISTINTAS CONCENTRACIONES DEL HERBICIDA Y TIEMPOS DE INCUBACIÓN"	BIOTECNOLOGIA	SI	SI	25.00	GANADOR	S/ 10,000.00
8	- Gonzalo Fernando Puertas Vargas (Coordinador)	"EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE PIRITA Y PH EN LA BIOLIXIVIACIÓN DE COBRE A PARTIR RESIDUOS ELECTRÓNICOS UTILIZANDO UN CONSORCIO DE ACIDITHIOBACILLUS SP. Y LEPTOSPIRILLUM SP. EN CONDICIONES DE LABORATORIO"	BIOTECNOLOGIA	SI	SI	24.67	GANADOR	S/ 10,000.00
9	- Erick Antony Carbajal Cueva (Coordinador) - Anghello Zinedine Lozano Diaz	"EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA SACAROSA EN EL EXTRACTO ACUOSO DE PULPA RESIDUAL DE MANGO (MANGIFERA INDICA) Y DEL SULFATO DE AMONIO EN LA PRODUCCIÓN DE PULULANO POR AUREOBASIDIUM PULLULANS, NUEVO CHIMBOTE - 2023"	BIOTECNOLOGIA	SI	SI	24.33	GANADOR	S/ 10,000.00
10	- Carlos Alberto Longobardi Melendez (Coordinador) - Nicole Alexandra Cervero Vera	"APLICATIVO MOVIL BASADO EN LA METODOLOGIA MOBILE D PARA EL REGISTRO DE INCIDENTES EN EL CENTRO DE CHIMBOTE"	I. SISTEMAS	SI	NO	-	GANADOR	S/ 7,090.00



Handwritten signature/initials.

FUENTE: Universidad Nacional del Santa (2024). 1ra. Convocatoria Subvenciones Económicas 2024. Disponible en: <https://www.uns.edu.pe/#!/alertas/1ra.-convocatoria-subvenciones-economicas-2024>

**ANEXO 6: MANUAL DE TOMAS DE MUESTRAS DE EXÁMENES DE
LABORATORIO-HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMÁN BARRÓN 2021**

	MANUAL DE TOMA DE MUESTRAS DE LABORATORIO CLÍNICO	N° DE EJEMPLAR: N° 1
		FECHA DE EMISIÓN
		28.06.2021

**MANUAL DE TOMA DE MUESTRAS
EXAMENES DE LABORATORIO CLINICO**

**HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMAN BARRÓN
2021**

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Mblga. Mariella E. García Rodríguez	Mblga. Mariella E. García Rodríguez	Dra. Ivonne Cuadros Rivera
Responsable del área de Toma de muestra	Coordinadora Laboratorio Central	Jefa de Dpto. Patología Clínica y A. P.

FUENTE: García M. (2021). Manual de toma de muestras, exámenes de laboratorio clínico. Laboratorio central. Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón

**ANEXO 7: MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL ÁREA DE
BIOQUÍMICA-HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMÁN BARRÓN 2021**

	MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL ÁREA DE BIOQUÍMICA	N° DE EJEMPLAR: N° 1
		FECHA DE EMISIÓN:
		28.06.2021

**MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL AREA DE
BIOQUIMICA**

**HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMAN BARRÓN
2021**

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Tec. Lab. Karol Montoya Del Rosario	Mblga. Mariella E. García Rodríguez	Dra. Ivonne Cuadros Rivera
Responsable del área de Bioquímica	Coordinadora Laboratorio Central	Jefa de Dpto. Patología Clínica y A. P.

FUENTE: García M. (2021). Manual de toma de muestras, exámenes de laboratorio clínico. Laboratorio central. Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón