

1, Dra Choque Vargas

**RELACIÓN ENTRE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES,
HEPÁTICOS E INCIDENCIA DE DIABETES EN UNA COHORTE DE 220 PACIENTES CON
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

Cinthia Choque Vargas, Francisco Cáceres, Graciela Landeira, M. Soledad Perez, Laura Marchi, Gabriela Ruffillo, Silvina Tevez, Miguel Puga Tejada, Eduardo Fassio

Sección Hígado, Vías Biliares y Páncreas, Servicio de Gastroenterología,
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas
El Palomar, provincia de Buenos Aires, Argentina

Apoyo financiero: ninguno

Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia:

Eduardo Fassio

Monteagudo 121, 7C, Ramos Mejía, provincia de Buenos Aires

efassio@intramed.net

T.E.: 11-4888-5590

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients have a higher incidence of cardiovascular events (CVE) in comparison with the general population. However, it is still unknown if there is association between liver fibrosis severity and CVE incidence.

Aim: To analyze the association between basal liver fibrosis with CVE, incident diabetes and cirrhosis-related complications. **Patients and methods:** Historic cohort based on biopsy-diagnosed NAFLD patients followed between 1991 to 2019. Patients were divided into 2 cohorts based on basal liver biopsy findings: non-advanced fibrosis (stages F0-2) and advanced fibrosis (stages F3 and F4). Baseline data included age, gender, presence of diabetes, obesity or hypertension, body mass index (BMI), waist circumference, glycemia, triglycerides, HDL-cholesterol, platelet count and liver function tests. All patients were contacted by phone and scheduled for laboratory analysis and elastography. Follow-up data included current BMI, smoking history, statin use, liver function tests and vibration-controlled transient elastography (VCTE). Endpoints comprehended: A) cardiovascular events: defined as any of acute myocardial infarction, coronary stent, ischemic cardiopathy, cardiac failure or stroke; B) incident diabetes; C) cirrhosis-related complications. Baseline data were prospectively collected at the time of liver biopsy, while follow-up data were recovered through personal interview or review of electronic medical records (EMR). Determination of independent predictive variables regarding each endpoint was performed following a three-step-wise analysis: I) a contrasting hypothesis testing cross-section; II) univariate considering variables with statistical significance in contrast hypothesis testing; III) multivariate considering variables with statistical significance in univariate. Uni and multivariate analysis consisted of a Cox regression (Hazard Ratio, HR) where the time was the follow-up from the liver biopsy to the last consultation or death. **Results:** A sample of 323 biopsy-proven NAFLD patients were censed, 103 were excluded due to the impossibility to contact them. Population studied included 220 patients, median age 53 years (IQR 45-60), 145 women; baseline fibrosis was F0-2 in 165 patients, F3-4 in 55; median follow-up of 9.9 years (IQR 5.6-14.4). A higher percentage of F3-4 patients had CVE (29.4%) than F0-2 ones (13.1%) (HR 2.42; 95% CI 1.26-4.6; p=.008). Incident diabetes occurred in 53.3% of F3-4 cohort and 20.2% of F0-2 cohort, respectively (HR 3.04; 95% CI 1.99-4.86; p<.001); while cirrhosis-related complications were observed in 9/55 (16.7%) F3-4 patients and

3, Dra Choque Vargas

in 1/165 (0.6%) F0-2 ones (HR 26.3; 95% CI 3.3-208.3; p=.002]. Multivariate analysis confirmed baseline liver fibrosis as an independent predictor of incident diabetes (along with age); and cirrhosis-related complications (the only predictor). On the other hand, CVE were associated with baseline diabetes and AST/ALT ratio (HR 3.8; 95% CI 1.04-14.3; p=.043). Conclusion: In a cohort of 220 biopsy-diagnosed NAFLD patients followed for 9.9 years, baseline F3-4 was associated with incident diabetes and cirrhosis-related complications. AST/ALT ratio (a surrogate marker of liver fibrosis) and diabetes were associated with cardiovascular events.

KEY WORDS

Nonalcoholic fatty liver disease. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Cardiovascular events. Type 2 diabetes. Complications of cirrosis. Independent predictors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es considerada como la manifestación a nivel hepático del síndrome metabólico^{1,2}, cuyos rasgos principales son la obesidad central, la dislipidemia aterogénica, la intolerancia a la glucosa y/o diabetes y la hipertensión arterial. Es la enfermedad hepática crónica más frecuente y se estima que puede afectar a 25-30% de la población mundial, de acuerdo a numerosos estudios realizados por medio de métodos de imágenes y a una revisión sistemática³.

Recientemente, un consenso alcanzado por medio de un proceso Delphi en el que participaron expertos de 3 sociedades científicas propuso cambiar la nomenclatura de esta enfermedad. El nombre propuesto es “*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*” (MASLD)⁴, que en idioma español sería enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Las principales ventajas de este cambio son 2: incluir en la nomenclatura un concepto “positivo” de patogenia de la misma enfatizando su asociación con elementos del síndrome metabólico (en lugar de una definición “negativa” por la exclusión de alcoholismo como sucedía antes); y evitar la palabra “graso” o “grasa”, que eran consideradas como estigmatizantes. En este documento utilizaremos la sigla HGNA porque los pacientes del estudio fueron enrolados bajo la definición previa.

La insulino-resistencia, la dislipidemia aterogénica, la obesidad visceral, la diabetes tipo 2, son factores en común en pacientes con HGNA y en aquellos con enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, no es fácil discernir si estas entidades se asocian simplemente por los factores de riesgo compartidos o si, como varios estudios y revisiones recientes sugieren, la enfermedad hepática crónica podría tener un rol en causar una aceleración del proceso de aterogénesis vascular y como consecuencia, aumentar la prevalencia y/o incidencia de eventos cardiovasculares adversos⁵⁻⁸.

Una de las primeras evidencias en ser demostrada fue que los pacientes con HGNA tienen una mayor prevalencia de marcadores subrogantes de aterosclerosis temprana en comparación con individuos controles de similar sexo y edad. En pacientes con HGNA, se ha demostrado por medio de ultrasonografía (US) doppler un grosor aumentado de la pared (capas íntima y media) de la arteria carótida y una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas en la misma con respecto a individuos control⁹⁻¹². Otro marcador de aterosclerosis subclínica y considerado también como un marcador de riesgo

cardiovascular es la calcificación de las arterias coronarias. Varios estudios, utilizando tomografía computarizada han hallado que la enfermedad del HGNA se asocia a una mayor prevalencia de calcificación coronaria ¹³⁻¹⁵.

Además de presentar una mayor frecuencia de marcadores de aterosclerosis subclínica, se ha publicado que los pacientes con HGNA tienen también una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta. En una serie que incluyó a casi 3.000 pacientes consecutivos con diabetes tipo 2 (DT2), los que tenían HGNA (69% del total) mostraban una prevalencia significativamente mayor de enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica que los que no tenían esteatosis hepática ¹⁶, independientemente de factores de riesgo tradicionales, como la duración de la diabetes, el grado de control de la glucemia, el uso de medicamentos hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antihipertensivos, o componentes del síndrome metabólico. En un estudio basado en la comunidad de más de 2.000 trabajadores de género masculino, la presencia de HGNA diagnosticado por US se asoció a una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica¹⁷. Los estudios mencionados son de corte horizontal y, por lo tanto, pueden demostrar una asociación entre HGNA y prevalencia aumentada de aterosclerosis subclínica o clínicamente manifiesta pero no una relación de causalidad. Recientemente, algunos estudios longitudinales han evaluado la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) en pacientes con HGNA y en controles y su relación con el grado de fibrosis hepática ¹⁸⁻²⁰. En un estudio observacional que comprendió 898 pacientes con alteraciones metabólicas (71.6% de ellos con HGNA) y un seguimiento de 41.4 meses, el análisis multivariado mostró un aumento del riesgo de ECV (definido como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico o necesidad de revascularización coronaria o periférica o muerte cardiovascular) en pacientes con HGNA en comparación con los pacientes sin esteatosis (*hazard ratio* 2.41; IC 95%, 1.06-5.47; $p = .036$) ¹⁸. Entre los pacientes con HGNA, un score FIB4 > 2.67 fue un predictor independiente de ECV (HR, 4.02; IC 95%, 1.21–13.38; $P = .023$); así como también un score de fibrosis de NAFLD > 0.676 ¹⁸. En otro estudio que enroló a 285 pacientes con HGNA probado por biopsia hepática, después de un seguimiento medio de 5.2 años, 9.1% de los individuos desarrolló un ECV. La fibrosis avanzada (F3 ó F4) en la biopsia hepática basal fue un predictor significativo e independiente de ECV incidente en el análisis multivariado (SHR 2.86, IC 95% 1.36–6.04) ¹⁹. Se observaron ECV en 19.6%

(11/56) de los pacientes con fibrosis avanzada y en 6.6% (15/229) de los pacientes sin fibrosis avanzada ($p=0.01$). En contraste, en un estudio prospectivo multicéntrico del grupo *NASH Clinical Research Network*, que incluyó a 1.773 adultos con HGNA, con seguimiento mediana de 4 años, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos cardíacos en relación con los estadios de fibrosis hepática basales²⁰.

En pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de HGNA es de 55.5%, de acuerdo a una revisión sistemática que incluyó 80 estudios de todos los continentes²¹, siendo de hasta 68% en los efectuados en Europa. En contraste, el HGNA suele preceder al desarrollo de DT2 y de otras alteraciones metabólicas como la hipertensión arterial. Aún entre los pacientes más seleccionados de centros terciarios que tienen HGNA probado por biopsia hepática, la prevalencia de DT2 en el tiempo del diagnóstico oscila de 23-35%²²⁻²⁵. Sin embargo, entre los individuos con HGNA que no tienen DT2 inicialmente, el diagnóstico de diabetes incidente durante el seguimiento es 2 veces más frecuente que en la población control²⁶. No está aún dilucidado si la severidad de la hepatopatía puede influenciar la aparición de las alteraciones metabólicas. En un estudio reciente, que investigó a pacientes con HGNA, metabólicamente sanos en el tiempo del diagnóstico, las variables independientes relacionadas al desarrollo de DT2 durante el seguimiento fueron la fibrosis hepática significativa, la edad y el índice de masa corporal²⁷.

Los objetivos de este estudio fueron analizar la asociación entre la fibrosis hepática basal y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, la incidencia de diabetes y de complicaciones de cirrosis en una cohorte de pacientes con HGNA probado por biopsia hepática y con un seguimiento de hasta 31 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó una cohorte de pacientes que tuvieron un diagnóstico de HGNA confirmado por el examen histológico de la biopsia hepática entre los años 1991 y 2019, inclusive. Se decidió limitar el enrolamiento hasta el año 2019 como para asegurar un tiempo de seguimiento de los pacientes de al menos 3 años.

Como fuera mencionado, el diagnóstico de HGNA había sido efectuado de la manera convencional, incluyendo:

- Ingesta de etanol < 140 gr/semana.
- Exclusión de causas secundarias de esteatosis hepática como por ejemplo, medicamentos (metrotexate, tamoxifeno, amiodarona, etc.), cirugías (*by pass* yeyuno-ileal), tóxicos industriales.
- Exclusión apropiada de otras etiologías de hepatopatía crónica:
 - HBsAg positivo.
 - Anti-HCV positivo con HCV RNA sérico detectable.
 - Positividad de anticuerpos antimitocondriales.
 - Positividad de anticuerpos anti-actina y/o antinucleares en títulos \geq 1/160 con patrón histológico compatible con hepatitis autoinmune.
 - Saturación de transferrina persistentemente \geq 45% con histología compatible con hemocromatosis hereditaria.
 - Ceruloplasmina o α -1-antitripsina en niveles disminuidos con histología compatible con enfermedad de Wilson o déficit de α -1-antitripsina, respectivamente.
- Biopsia hepática con las técnicas de tinción habituales (hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, reticulina, Perls) que demostrara esteatosis macrovesicular en \geq 5% de los hepatocitos, con o sin inflamación lobulillar, con o sin balonización hepatocitaria, con o sin fibrosis.

En la evaluación histológica de la fibrosis (valorada por medio de la coloración tricrómico de Masson), se utilizaron la clasificación de Brunt ²⁸ en los casos más antiguos y la de Kleinert ²⁹, a partir de su publicación, en el año 2005. Sin embargo, ambos sistemas de estimación semicuantitativa no discrepan en la asignación de los estadios F3 (fibrosis en puentes) y F4 (cirrosis). Se consideró como fibrosis avanzada a los estadios F3 y F4.

En todos los pacientes, en el tiempo de la biopsia hepática se había completado prospectivamente una planilla de Excel con sus datos basales, incluyendo edad, género, fecha del estudio, presencia de hiperglucemia o DT2, sobrepeso u obesidad, índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura, presión arterial, HDL, triglicéridos, glucemia, AST, ALT, cociente AST/ALT, bilirrubina, albúmina, protrombina, plaquetas; además de los elementos de la biopsia, como grados de esteatosis, de inflamación, de balonización, *NAFLD activity score*²⁹ y estadio de fibrosis.

En el tiempo de la biopsia hepática, todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para la utilización de datos provenientes de la misma en futuras investigaciones, habiéndoles asegurado que la información de su salud personal sería tratada con la máxima confidencialidad; y que su identidad y datos personales no serían mostrados en ninguna publicación que resulte del estudio.

Se revisaron las historias clínicas y se constataron las siguientes variables/eventos: uso de estatinas durante el seguimiento, uso de vitamina E, uso de pioglitazona, tabaquismo, complicaciones de la cirrosis [ascitis, hemorragia digestiva alta por hipertensión portal, encefalopatía, hepatocarcinoma (HCC)], infarto agudo de miocardio (IAM), colocación de stent coronario, diagnóstico de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, obstrucción vascular periférica, nefropatía o retinopatía diabética, diabetes incidente, muerte de cualquier causa, muerte de causa cardiovascular o de causa hepática, así como también la fecha de última consulta o deceso del paciente.

Se contactó por teléfono a todos los pacientes. Se los interrogó por dicho medio por todos los eventos de interés y se los citó a nuestro laboratorio para una entrevista personal, con anamnesis sobre la ocurrencia de los eventos de interés, cálculo del IMC, extracción de sangre para evaluación de AST, ALT, bilirrubina, albúmina, protrombina, plaquetas, creatinina y además una elastografía transicional (FibroScan[®]). En aquellos pacientes que concurrieron al hospital se comparó el estadio de fibrosis actual de acuerdo a la elastografía transicional con el estadio basal de acuerdo a la biopsia hepática, agregándose la variable "evolución de la fibrosis" en el análisis de todos los desenlaces. Evolución de la fibrosis fue una variable cualitativa con 3 categorías posibles: progresión (cuando hubiera un aumento de al menos un estadio en la fibrosis final con

respecto a la basal); estable (igual estadio final que basal), y regresión (cuando hubiera un descenso de al menos un estadio en la fibrosis final con respecto a la basal).

Se excluyeron del estudio los siguientes pacientes:

- Los que no pudieron ser contactados telefónicamente
- Aquellos que habían tenido un seguimiento menor que 3 años en la revisión de la historia clínica. Pacientes que hubieran tenido un seguimiento menor que 3 años pero en los cuales se constatará un evento de interés en dicho lapso (ejemplo, IAM) fueron incluidos en el estudio.

Los desenlaces analizados fueron:

- A. Evento cardiovascular: definido como la ocurrencia de cualquiera de los siguientes: IAM, colocación de stent coronario, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ACV isquémico.
- B. Diabetes tipo 2 incidente (en aquellos pacientes que no la tuvieran en el tiempo de la biopsia hepática basal).
- C. Complicaciones de la cirrosis: definido como la ocurrencia de ascitis, o hemorragia digestiva alta por hipertensión portal, o encefalopatía, o HCC.

Los pacientes fueron separados en 2 grupos de acuerdo a su estadio de fibrosis en la biopsia hepática inicial: fibrosis no avanzada (F0, F1 y F2); y fibrosis avanzada (F3 y F4). Todos los desenlaces fueron comparados entre ambos grupos.

Análisis estadístico

En la población estudiada se describieron las variables continuas por medio de medidas de tendencia central (mediana o media) y de variabilidad (rango intercuartil o desviación estándar) de acuerdo a su distribución no gaussiana o gaussiana y las variables categóricas por medio de porcentajes.

La determinación de las variables basales predictoras independientes de cada desenlace propuesto, se realizó mediante análisis *stepwise* en tres pasos: 1) análisis transversal según la presencia de fibrosis avanzada, mediante la prueba de contraste respectiva. Las variables cuantitativas fueron contrastadas mediante prueba de U de Mann-Whitney o Wilcoxon según corresponda su distribución gaussiana (prueba Kolmogórov-Smirnov); las variables categóricas mediante prueba de χ^2 de Pearson o de Fischer. 2) análisis

univariado entre cada variable basal con diferencia significativa respecto a la fibrosis avanzada; 3) análisis multivariado entre cada variable basal con diferencia significativa en el univariado. El análisis uni y multivariado consistió en una regresión de Cox (*Hazard Ratio*, HR) donde el tiempo fue el seguimiento clínico desde el diagnóstico de fibrosis basal hasta la última consulta o deceso. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el período comprendido entre los años 1991 y 2019 (inclusive), 323 pacientes tuvieron un diagnóstico de HGNA probado por biopsia hepática realizada por miembros de nuestro equipo de Hepatología. Se excluyó de este análisis a 103 pacientes que no pudieron ser contactados o cuyo seguimiento fuera menor que 3 años.

La muestra estudiada comprende a 220 pacientes, de edad mediana 53 años (rango intercuartil 45-60 años), 145 y 75 de géneros femenino y masculino, respectivamente. En el tiempo de la biopsia hepática basal, se constató la presencia de DT2 en 34% de los pacientes, de obesidad en 59%; de hipertensión arterial en 33%. De acuerdo a los hallazgos de la biopsia inicial, 165 pacientes (75%) tenían fibrosis no avanzada (F0-F2), mientras que 55 pacientes (25%) tenían fibrosis avanzada (F3+F4). La tabla 1 muestra los datos clínicos, de laboratorio e histológicos basales de la población estudiada en forma total y separada en los grupos de fibrosis avanzada y no avanzada. Además, 102 pacientes aceptaron concurrir al hospital para un examen clínico, bioquímico y elastografía. El seguimiento mediana fue de 9.9 años (rango intercuartil 5.6-14.4 años, mínimo 0.7, máximo 31.6 años).

La tabla 2 muestra que un porcentaje mayor de los pacientes con fibrosis avanzada tuvo eventos cardiovasculares que aquellos con fibrosis no avanzada (29.4% versus 13.1%, respectivamente) [HR 2.42 (IC 95%, 1.26-4.6); $p=0.008$]. Además, entre aquellos pacientes que no tenían DT2 en el tiempo de la biopsia inicial, 53.3% de los que tenían fibrosis avanzada tuvieron diabetes incidente, en comparación con 20.2% de los que tenían fibrosis no avanzada, siendo la diferencia estadísticamente significativa [HR 3.04 (IC 95%, 1.99-4.86); $p < 0.001$]. Con respecto a complicaciones de la cirrosis durante el seguimiento, se constataron en 9/55 (16.7%) pacientes con fibrosis avanzada y en 1/165 (0.6%) de los pacientes con fibrosis no avanzada [HR 26.3 (IC95, 3.3-208.3); $p=0.002$].

Muerte de cualquier causa se constató en 17.9% de los pacientes con fibrosis avanzada y en 9.5% de aquellos con fibrosis no avanzada (p no significativa); mientras que muerte de causa cardiovascular se observó en 7.9% y en 1.6% de pacientes con fibrosis avanzada y no avanzada, respectivamente ($p=0.0846$) y muerte de causa hepática en 7.9% de los pacientes con fibrosis avanzada y en ninguno de los pacientes con fibrosis no avanzada ($p=0.0121$).

Las tablas 3, 4 y 5 muestran los resultados de los análisis uni y multivariados. En la tabla 3 se puede ver que las únicas variables que fueron halladas como predictoras independientes de ECV fueron la presencia de diabetes basal [HR 2.075 (IC 95%, 1.003 - 4.290); p=0.048] y el cociente AST/ALT [HR 3.860 (IC 95%, 1.039 - 14.340); p=0.043]. En la tabla 4 se muestra que las variables predictoras en forma independiente de diabetes incidente fueron la edad [HR 1.032 (IC 95%, 1.0054-1.059); p=0.018] y la fibrosis hepática basal [HR 2.562 (IC 95%, 1.5490 - 4.237); p <.001]. Finalmente, la tabla 5 muestra que la fibrosis hepática basal fue la única variable predictora independiente del desenlace complicaciones de la cirrosis [HR 19.908 (IC 95%, 2.289 - 173.144); p=0.006].

Entre los 102 pacientes que concurrieron al hospital para una entrevista actual, se pudo realizar la elastografía por FibroScan[®] cumpliendo con los criterios de confiabilidad reconocidos^{30,31} en 101. En este subgrupo de pacientes el seguimiento (lapso entre la biopsia basal y la elastografía) mediana fue de 10.09 años (rango intercuartil 5.84-10.08, mínima 3.75, máxima 31.58 años). Se constató una regresión, estabilidad o progresión de la fibrosis en 39, 47 y 15 pacientes, respectivamente. No se han analizado aún las variables asociadas a las diferentes categorías de evolución de la fibrosis. Sin embargo, no se halló en el presente estudio que la evolución de la fibrosis se relacionara significativamente con ninguno de los desenlaces analizados.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio implican una contribución al conocimiento en una problemática que está en plena discusión en la actualidad, como es la interrelación entre el HGNA, la obesidad, la diabetes tipo 2 y los eventos cardiovasculares.

Es bien conocido que los individuos con HGNA tienen una mortalidad general significativamente mayor que sus controles de similar sexo y edad y que viven en la misma región ³²⁻³⁴. La causa de muerte más frecuente en estos pacientes es la enfermedad cardiovascular ^{32,35,36}, seguida de la ocasionada por diferentes tipos de cáncer y en tercer lugar por las complicaciones de la cirrosis ^{32,33,35,36}. Estudios más antiguos habían afirmado que los pacientes con la variante esteatohepatitis no alcohólica eran los que tenían mortalidad general aumentada mientras que esto no sucedía en aquellas personas con esteatosis simple ^{35,37}. Sin embargo, múltiples estudios más recientes han demostrado que el determinante más importante del pronóstico entre los pacientes con HGNA es el grado de fibrosis hepática en la evaluación inicial, que va a tener influencia sobre la mortalidad de causa hepática y también sobre la mortalidad general ^{20,36,38-42}. En cambio, no está aún dilucidado si existe alguna relación entre la severidad de la enfermedad hepática y la incidencia de eventos cardiovasculares. Como fuera mencionado, múltiples estudios de tipo horizontal han demostrado la asociación de HGNA con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica (aterosclerosis carotídea y coronaria) y clínica. De ellos, sólo unos pocos han intentado discernir si la severidad del daño hepático tiene influencia en esta asociación ^{43,44}. Lombardi et al estudiaron a 394 pacientes con DT2 por medio de elastografía de transición y observaron que una rigidez $\geq 7.0/6.2$ (con las sondas M y XL, respectivamente) se asociaba independientemente con enfermedad cardiovascular previa y con presencia de complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía) ⁴³; mientras que Mangla et al investigaron a 96 adultos con DT2 y demostraron que la fibrosis hepática avanzada (constatada por medio de elastografía por resonancia magnética) se asociaba con un riesgo aumentado de tener un score de calcio coronario > 300 ⁴⁴. Algo similar sucede con los estudios longitudinales que analizan la relación entre el HGNA y la incidencia de ECV durante el seguimiento. Un meta-análisis recientemente publicado identificó 7 estudios de cohorte observacionales con datos agregados sobre más de 13 millones de individuos, con una prevalencia de HGNA de

24.8%⁴⁵. Durante un seguimiento mediana de 7 años, hubo 201.399 casos incidentes de ECV. Se concluyó que los individuos con HGNA tienen un riesgo mayor de presentar ECV fatales o no fatales con respecto a los controles sin HGNA (HR 1.27, IC 95%, 1.12-1.45). El riesgo fue independiente de la edad, sexo, tabaquismo u otros factores de riesgo tradicionales⁴⁵. Sin embargo, los 7 estudios estaban basados en la población general y el diagnóstico de HGNA en los mismos ha sido efectuado por medio de US o del índice FLI⁴⁶. Por lo tanto, no se cuenta con datos sobre la severidad de la enfermedad hepática esteatósica y no se puede extraer conclusiones sobre su potencial influencia sobre la morbilidad cardiovascular. Unos pocos estudios fueron realizados en centros terciarios y los resultados publicados son contradictorios. Como fuera mencionado en la introducción, los estudios de Henson et al¹⁹ y de Baratta et al¹⁸ demostraron una asociación significativa entre la fibrosis hepática avanzada y un aumento en la incidencia de ECV, en discrepancia con los hallazgos del estudio del *NASH Clinical Research Network*²⁰. En esta investigación, Sanyal et al analizaron una población muy grande de pacientes con HGNA. Sin embargo, se debe mencionar que el seguimiento mediana fue relativamente corto, de 4 años²⁰, teniendo en cuenta que la incidencia anual de ECV en individuos con HGNA es baja en todos los estudios publicados^{18-20,45} y quizás se requiera de un período de seguimiento mayor para poder demostrar diferencias significativas. Dado que nuestro grupo ha estado interesado en el conocimiento de esta entidad desde hace mucho tiempo, intentamos hacer un aporte en este tema controversial estudiando a una población con un número importante de casos confirmados por biopsia hepática y un seguimiento un poco más extenso. Lamentablemente, no hemos podido contactar a 103 pacientes de los 323 originales de la base de datos porque teníamos agendado de ellos un número de teléfono no actualizado. Estos pacientes estaban entre los más antiguos en lo que hace a la fecha de su diagnóstico y el contacto con ellos nos hubiera permitido aumentar en forma importante el seguimiento y el conocimiento de la secuela clínica de la enfermedad. Esta es una de las principales debilidades del estudio. Por el contrario, haber analizado una muestra de 220 pacientes con confirmación del diagnóstico y evaluación de la fibrosis por medio de biopsia hepática y con un seguimiento mediana de casi 10 años por un centro único (lo que asegura una homogeneidad en los criterios y conductas) es muy probablemente una fortaleza de esta investigación.

En nuestro estudio, la fibrosis hepática basal tuvo una asociación con la incidencia de ECV en el análisis univariado, pero esto no persistió así luego del análisis multivariado. Las únicas variables predictoras independientes de ECV luego del análisis multivariado fueron la presencia de diabetes en el tiempo del diagnóstico y el cociente AST/ALT. Este resultado es muy interesante porque es bien conocido que el cociente AST/ALT aumenta en relación directa con la progresión de la fibrosis hepática. Como tal, la relación entre la AST y la ALT está incluida en todas las fórmulas de los marcadores no invasivos de fibrosis más comúnmente utilizados, para HGNA y para otras hepatopatías, como son el índice de APRI, FIB4, score de fibrosis de NAFLD, score de BARD. Por lo tanto, no hemos podido demostrar una asociación de la fibrosis hepática, pero sí de un subrogante, con la incidencia de ECV; lo cual sugiere que la controversia no está aún resuelta y que se deberían sumar estudios con mayor número de pacientes o mayor seguimiento.

Con respecto al segundo desenlace analizado, el diagnóstico de diabetes incidente, aquí sí la fibrosis hepática basal fue hallada como un predictor independiente, junto con la edad; imponiéndose sobre otras variables que a priori parecerían también importantes, como la obesidad o la hipertensión arterial (como variables cualitativas), o el IMC o perímetro de la cintura (cuantitativas), y muchas otras que fueron analizadas. En este punto es importante recordar que 53.3% de los pacientes con fibrosis avanzada que no tenían diabetes en el tiempo del diagnóstico, la desarrollaron durante el seguimiento (comparado con 20.2% entre los pacientes con fibrosis no avanzada). Esta relación, entre el HGNA y la diabetes tipo 2, era más conocida por las influencias negativas que la presencia de DT2 ejercían sobre la enfermedad HGNA, con mayor progresión de la fibrosis hepática ⁴⁷ y un mayor riesgo de progresión a la cirrosis y al HCC ^{48,49}; que, a la inversa, por los efectos de la enfermedad hepática sobre la diabetes. Sin embargo, nuestro resultado se suma a lo publicado por Ampuero et al, quienes hallaron en un estudio multicéntrico español que incluyó a 178 pacientes con HGNA probado por biopsia, una asociación significativa entre la fibrosis basal y la incidencia de diabetes y de hipertensión arterial ²⁷. Los pacientes que tenían fibrosis significativa o mayor (F2-F4) tuvieron una incidencia anual 4 veces mayor de estos desenlaces metabólicos que los que tenían fibrosis leve ²⁷. Estos resultados nos recuerdan sobre la complejidad del manejo de una enfermedad que es multisistémica, que requiere de un abordaje multidisciplinario y que tendrá en el futuro cercano varias terapias probablemente útiles

para todo el espectro de la entidad, como son las dirigidas al descenso de peso (agonistas de los receptores GLP-1, etc.) y otras (agonistas de los PPARs, etc.)

El último desenlace analizado es el que arrojó un resultado que no sorprende: la fibrosis hepática basal fue la única variable predictora en forma independiente de la ocurrencia de complicaciones de la cirrosis durante el seguimiento. Otras variables del laboratorio basal como la actividad de protrombina o el recuento de plaquetas o la presencia de diabetes mostraron asociación en el análisis univariado pero no en el multivariado.

Un hallazgo muy interesante fue el de los resultados de la elastografía transicional, efectuada luego de una mediana de 10 años después de la biopsia inicial, que mostró estabilidad o regresión de la fibrosis en la mayoría de los casos. Aunque no hemos analizado aún que variables se asocian con estos cambios (¿descenso de peso?, ¿vitamina E?, ¿pioglitazona?); es importante recordar que sólo una minoría de los pacientes con HGNA va a progresar al estadio de cirrosis (aunque la real incidencia de este tipo de evolución es aún desconocida).

En conclusión, en pacientes con hígado graso no alcohólico (asociado a disfunción metabólica), la fibrosis hepática avanzada basal es un predictor independiente de diabetes incidente y de complicaciones de la cirrosis durante el seguimiento. En este estudio, no se constató que la fibrosis hepática avanzada tuviera una asociación con mayor incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento; aunque la presencia de diabetes basal y el cociente AST/ALT (un subrogante de la fibrosis) sí la tuvieron.

REFERENCIAS

1. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
2. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Online ahead of print.
5. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med* 2010;363:1341-1350.
6. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014;20:13306-13324.
7. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-1197.
8. Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis* 2014;18:233-248.
9. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. Role of visceral fat accumulation. *Diab Care* 2004;27:2498-2500.
10. Brea A, Mosquera D, Martín E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-1050.
11. Völzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1848-1853.
12. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600-607.
13. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605-613.
14. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012;35:2359-2364.
15. Assy N, Djibre A, Farah R, et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254:393-400.
16. Targher G, Tessari R, Bertolini L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218.
17. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:4838-4842.
18. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2324-2331.
19. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:728-736.

20. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-1569.
21. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801.
22. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:160-163.
23. Ampuero J, Pais R, Aller R, et al. Development and validation of Hepamet fibrosis scoring system—a simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:216-225.
24. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
25. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
26. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501.022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962-969.
27. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* 2020;73:17-25.
28. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
30. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the role of elastography in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2017;152:1536-1543.
31. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-1191.
32. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
33. Soderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
34. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608–612.
35. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
36. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265–1273.
37. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
38. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.

39. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
40. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
41. Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357-1365.
42. Taylor RS, Taylor J, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611–1625.
43. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int* 2020;40:347-354.
44. Mangla N, Ajmera VH, Caussy C, et al. Liver stiffness severity is associated with increased cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:744–746.e1.
45. Mantovani A, Csermely A, Tilg H, et al. Comparative effects of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on risk of incident cardiovascular events: a meta-analysis of about 13 million individuals. *Gut* 2023;72:1433-1436.
46. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
47. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, et al. Fibrosis progression rate in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease among people with diabetes versus people without diabetes: a multicenter study. *Gastroenterology* 2023;165:463–472.
48. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019;17:95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x.
49. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, et al. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2020;71:907-916.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio, en forma total y de acuerdo a su estadio basal, fibrosis no avanzada (F0-2) vs fibrosis avanzada (F3-F4).

	Total (N=220)	F0-2 (N=165)	F3-4 (N=55)	Valor p
Edad (años)*	53 (45-60)	51 (42-59)	56 (50-61)	.0024
Género, n (%)				1.000
Femenino	145 (65.9)	109 (66.1)	36 (65.5)	
Masculino	75 (34.1)	56 (33.9)	19 (34.5)	
Diabetes tipo 2 (%)	34.2	29.1	50.0	.0082
Obesidad (%)	58.8	58.3	60.0	1.000
IMC (kg/m ²)*	32.1 (29.0-35.7)	31.7 (28.5-36.0)	32.5 (29.8-35.2)	.186
Cintura (cms)*	108 (102-115)	108 (100-114)	109 (107-116)	.1452
HTA (%)	32.7	33.7	29.6	.8738
AST (UI/L) *	34 (25-51)	30 (23-41)	47 (37-69)	<.001
ALT (UI/L) *	55 (33-81)	49 (30-75)	69 (51-86)	.0015
Albúmina (g/dL)*	4.4 (4.1-4.6)	4.4 (4.1-4.6)	4.4 (4.1-4.6)	.948
Protrombina (%)*	100 (92-109)	100 (94-111)	94 (84-101)	.0001
Plaquetas (x10 ³ /μL)*	234 (202-286)	238 (213-291)	207 (185-246)	.0019
Bilirrubina (mg/dL)*	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.3-0.6)	0.5 (0.4-0.7)	.0433
Fibrosis n (%)				n/a
0	22 (10.0)	22 (13.3)	-	
1	55 (25.0)	55 (33.3)	-	
2	88 (40.0)	88 (53.3)	-	
3	47 (21.4)	-	47 (85.5)	
4	8 (3.6)	-	8 (14.5)	

* En mediana (rango intercuartil)

IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial

Tabla 2. Eventos cardiovasculares, diabetes incidente, complicaciones de la cirrosis y causas de muerte durante el seguimiento en forma total y de acuerdo al estadio basal, fibrosis no avanzada (F0-2) vs fibrosis avanzada (F3-F4).

	Total (N=220)	F0-2 (N=165)	F3-4 (N=55)	Valor <i>p</i>
Seguimiento (años)*	9.9 (5.6-14.4)	9.9 (5.7-14.7)	10.1 (5.2-14.1)	.6509
Eventos cardiovasculares, n (%)	36 (17.1)	21 (13.1)	15 (29.4)	.0131
Infarto agudo de miocardio, n (%)	12 (5.7)	7 (4.4)	5 (9.8)	.1671
Stent coronario, n (%)	10 (4.7)	8 (5.0)	2 (3.9)	1.000
Cardiopatía isquémica, n (%)	20 (9.5)	12 (7.5)	8 (15.7)	.0999
Insuficiencia cardíaca, n (%)	7 (3.3)	2 (1.2)	5 (9.8)	.0098
ACV isquémico, n (%)	16 (7.6)	9 (5.6)	7 (13.7)	.0702
Diabetes incidente, n (%)	41 (26.6)	25 (20.2)	16 (53.3)	.0005
Complicaciones de cirrosis, n (%)	10 (4.6)	1 (0.6)	9 (16.7)	<.001
Ascitis, n (%)	7 (3.2)	1 (0.6)	6 (11.1)	.0010
Hemorragia por HTP, n (%)	2 (0.9)	-	2 (3.7)	.0599
Encefalopatía, n (%)	1 (0.5)	-	1 (1.9)	.2466
Hepatocarcinoma, n (%)	4 (1.8)	-	4 (7.4)	.0034
Nefropatía diabética, n (%)	7 (3.5)	3 (1.9)	4 (8.3)	.0564
Retinopatía diabética, n (%)	18 (9.0)	11 (7.1)	7 (15.2)	.1371
Muerte, n (%)	19 (11.5)	12 (9.5)	7 (17.9)	.159
Muerte cardiovascular, n (%)	5 (3.1)	2 (1.6)	3 (7.9)	.0846
Muerte hepática, n (%)	3 (1.9)	-	3 (7.9)	.0121

*En mediana (rango intercuartil)

ACV, accidente cerebrovascular; HTP, hipertensión portal.

Tabla 3. Variables asociadas a la ocurrencia de eventos cardiovasculares* durante el seguimiento.

	Análisis univariado HR (IC 95%; p)	Análisis multivariado HR (IC 95%; p)
Edad	1.056 (1.024 - 1.088; <.001)	1.029 (0.992 - 1.066; 0.122)
DT2	2.698 (1.416 - 5.139; 0.003)	2.075 (1.003 - 4.290; 0.048)
AST	1.002 (0.991 - 1.013; 0.784)	-
ALT	0.997 (0.989 - 1.005; 0.424)	-
AST/ALT	4.222 (1.534 - 11.619; 0.005)	3.860 (1.039 - 14.340; 0.043)
Protrombina	0.989 (0.968 - 1.01; 0.312)	-
Plaquetas	0.999 (0.993 - 1.005; 0.664)	-
Bilirrubina	2.196 (1.002 - 4.812; 0.049)	1.658 (0.703 - 3.913; 0.248)
Fibrosis basal	2.417 (1.259 - 4.64; 0.008)	1.800 (0.931 - 3.483; 0.081)
Evolución de la fibrosis	1.679 (0.875 - 3.223; 0.119)	-

* Definido como cualquiera de: infarto agudo de miocardio, colocación de stent coronario, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico.

HR, hazard ratio; IC, intervalos de confianza; DT2, diabetes tipo 2.

Tabla 4. Variables asociadas al diagnóstico de diabetes incidente durante el seguimiento

	Análisis univariado HR (IC 95%; p)	Análisis multivariado HR (IC 95%; p)
Edad	1.044 (1.022 - 1.067; <.001)	1.032 (1.0054 - 1.059; 0.018)
DT2	1.905 (1.19 - 3.049; 0.007)	1.252 (0.7482 - 2.095; 0.392)
AST	1.006 (0.999 - 1.013; 0.104)	-
ALT	0.999 (0.994 - 1.004; 0.776)	-
AST/ALT	2.578 (1.166 - 5.7; 0.019)	1.473 (0.5359 - 4.047; 0.453)
Protrombina	0.985 (0.969 - 1; 0.05)	-
Plaquetas	0.994 (0.989 - 0.998; 0.009)	0.999 (0.9939 - 1.004; 0.600)
Bilirrubina	1.108 (0.525 - 2.339; 0.788)	0.670 (0.2933 - 1.532; 0.343)
Fibrosis basal	3.04 (1.899 - 4.865; <.001)	2.562 (1.5490 - 4.237; <.001)
Evolución de la fibrosis	0.887 (0.559 - 1.409; 0.612)	

HR, *hazard ratio*; IC, intervalos de confianza; DT2, diabetes tipo 2

Tabla 5. Variables asociadas a la ocurrencia de complicaciones de la cirrosis durante el seguimiento.

	Análisis univariado HR (IC 95%; p)	Análisis multivariado HR (IC 95%; p)
Edad	1.071 (1.007 - 1.139; 0.03)	1.069 (0.977 - 1.170; 0.142)
DT2	6.304 (1.581 - 25.128; 0.009)	3.194 (0.596 - 17.119; 0.175)
AST	1.01 (0.994 - 1.027; 0.235)	-
ALT	0.999 (0.986 - 1.012; 0.916)	-
AST/ALT	5.229 (0.758 - 36.092; 0.093)	-
Protrombina	0.955 (0.914 - 0.999; 0.045)	1.007 (0.955 - 1.062; 0.787)
Plaquetas	0.982 (0.966 - 0.997; 0.02)	0.995 (0.971 - 1.019; 0.682)
Bilirrubina	0.244 (0.01 - 5.937; 0.386)	-
Fibrosis basal	3.04 (1.899 - 4.865; <.001)	19.9 (2.29 - 173.14; 0.006)
Evolución de la fibrosis	0.117 (0.015 - 0.923; 0.042)	0.121 (0.013 - 1.097; 0.060)

HR, *hazard ratio*; IC, intervalos de confianza; DT2, diabetes tipo 2