

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Título: Fibroscan como herramienta válida para la identificación de esteatosis y fibrosis hepática en la región de Los Ríos**

**Autores: Amanda Bentes Simões<sup>1</sup>, Carolina Patricia Nuñez Vergara<sup>3</sup>, Alex Ruiz Salas<sup>2</sup>, Pamela Ehrenfeld Slater<sup>1</sup>, Sergio Martínez Huenchullán<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorio de Patología Celular. Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile

<sup>2</sup> Empresa Hepática (Biar Salud Spa)

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias de la Rehabilitación y Calidad de Vida, Universidad San Sebastián

### INTRODUCCIÓN (ESTADO DEL ARTE)

La esteatosis hepática (MASLD, del inglés, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) es considerada la enfermedad hepática más común en el mundo (1). La MASLD es caracterizada por una acumulación anormal de grasa en el hígado y está asociada a la resistencia a la insulina (1,2). La prevalencia de MASLD ha aumentado a nivel mundial debido a los malos hábitos alimentarios, el sedentarismo, la obesidad y las enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (2). No hay datos oficiales de esas enfermedades en Chile, pero se sabe que están relacionadas a la obesidad y a la diabetes, dos condiciones bastante relevantes en el país actualmente, notablemente en la región sur del país (3).

La terminología MASLD engloba dos condiciones distintas: esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (MASH, del inglés, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) (1). La MASH presenta fibrosis y cirrosis hepática, y puede ser clasificada en una escala que va de F0 a F4, según el nivel de acometimiento del hígado, desde ninguna o poca fibrosis (F0-F1) hasta cirrosis (F4) (1,4). El tratamiento depende del grado de acometimiento del órgano, de las causas primarias del acometimiento hepático y de las enfermedades concomitantes que presente el paciente, y puede incluir desde cambios en el estilo de vida y uso de medicamentos hasta cirugía y el trasplante de hígado (MASH es el segundo mayor motivo para trasplante de hígado en países occidentales) (5,6).

En este contexto, diversos estudios surgieron con el objetivo de evaluar los efectos de diferentes tipos de ejercicio en la salud hepática de pacientes con MASLD (7,8). Fu *et al* (2025) hicieron una revisión sistemática con metaanálisis de los estudios publicados hasta el año de 2024 que analizaron los efectos del entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT, del inglés, *high intensity interval training*) en la salud hepática de pacientes con MASLD (8). Esta revisión mostró que HIIT es capaz de impactar positivamente la salud hepática (demostrada por los niveles de transaminasas) independientemente de la disminución del peso corporal.

A pesar de que los estudios en general ocupan solamente los resultados de las transaminasas como forma de evaluar la salud hepática (8), Fibroscan es capaz de entregar datos más específicos que van a revelar los niveles de esteatosis y fibrosis hepática (9). Eso hace que Fibroscan aparezca como una herramienta de interés en la práctica clínica para el seguimiento de pacientes con un diagnóstico de MASLD/MASH sometidos a tratamiento conservador.

### **Hipótesis**

Se plantea que FibroScan permite detectar cambios tempranos en la salud hepática inducidos por HIIT, lo que lo convierte en un instrumento válido no sólo para diagnóstico inicial sino también para seguimiento de pacientes con MASLD.

### **Objetivo general**

Determinar si la evaluación por Fibroscan es una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de la salud hepática de la población de la Región de Los Ríos sometida a un entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) .

### **Objetivos específicos**

- Comparar los cambios en el score de rigidez hepática medido por Fibroscan antes y después de la intervención en los grupos HIIT y control.
- Analizar la correlación entre parámetros de FibroScan y marcadores bioquímicos (transaminasas, perfil lipídico).

## **METODOLOGÍA**

**Diseño:** el presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado que pretende demostrar si la herramienta de diagnóstico de salud hepática denominada Fibroscan es capaz de detectar alteraciones en la salud hepática de pacientes con MASLD en respuesta a un entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT).

**Muestra:** 30 pacientes con problemas hepáticos de la Región de Los Ríos, divididos aleatoriamente (lista de números aleatorios) en grupo intervención (n=15) y grupo control no entrenado (n=15). La intervención será basada en HIIT, que ya se sabe es capaz de mejorar la salud hepática independientemente de cambios en el peso corporal. Los participantes serán adultos entre 18 y 59 años, con sobrepeso u obesidad ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) y diagnóstico de alguna enfermedad crónica no transmisible, como dislipidemia, diabetes, hipertensión, aptos para hacer actividad física. Estos serán reclutados desde la comunidad en Valdivia (a través de afiches y posts en redes sociales) y de la empresa *Hepática*. Los criterios de exclusión son consumo excesivo de alcohol, enfermedades hepáticas de otras etiologías, enfermedades musculoesqueléticas y/o cardiovasculares que contraindican la práctica de actividad física, embarazo. Considerando las características de los participantes y la prueba de tolerancia al esfuerzo que será realizada antes del inicio de la

intervención, no es necesaria la inclusión de un examen de electrocardiograma previo al estudio, según referenciado en literatura internacional: 1) Kim BJ, Kim Y, Oh J, Jang J, Kang SM. Characteristics and Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in Elderly Patients with Cardiovascular Diseases in Korea. *Yonsei Med J.* 2019 Jun;60(6):547-553. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.547; 2) Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation.* 2012 Nov 20;126(21):2465-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110460.

**Intervención:** el entrenamiento consistirá en 5 ciclos a una alta intensidad (al 80% de la frecuencia cardíaca reserva) con una duración de 2.5 minutos intercalados por ciclos de 2.5 minutos en una baja intensidad (al 20% de la frecuencia cardíaca reserva), para un total de 30 minutos por sesión, 2 a 3 sesiones semanales, por un total de 8 semanas. Es importante aclarar que las personas del grupo control también serán entrenados una vez finalice el estudio y solo estarán como grupo control para efectos de comparación en la investigación.

**Evaluaciones:** serán tomadas muestras de sangre antes del inicio de la intervención y al final de las 8 semanas de intervención para analizar transaminasas, perfil lipídico, glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c). Se registrarán las medidas antropométricas de peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura mediante protocolos estandarizados. La composición corporal (porcentaje de masa grasa, masa libre de grasa, agua corporal total, masa muscular segmentaria) será evaluada mediante bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (InBody). En la primera sesión, también será evaluado el nivel de actividad física previa (por cuestionario IPAQ), la dinamometría prensil y la tolerancia al esfuerzo (fitness cardiorrespiratorio).

Tabla 1. Variables de estudio

| Variable                          | Unidad de medida              | Tipo         |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Sexo                              | Masculino                     | Cualitativa  |
|                                   | Femenino                      |              |
| Edad                              | Años                          | Cuantitativa |
| Peso                              | kg                            | Cuantitativa |
| Estatura                          | m                             | Cuantitativa |
| Índice de masa corporal           | kg/m <sup>2</sup>             | Cuantitativa |
| Perímetro de cintura              | cm                            | Cuantitativa |
| Índice de cintura-estatura        | Perímetro de cintura/estatura | Cuantitativa |
| Masa muscular total y segmentaria | kg                            | Cuantitativa |
| Masa adiposa total y segmentaria  | kg                            | Cuantitativa |

|  |  |              |
|--|--|--------------|
| Frecuencia cardiaca en reposo                            | Latidos por minuto   | Cuantitativa |
| Frecuencia cardiaca máxima teórica                       | Latidos por minuto<br>Calculada a través de la siguiente fórmula: $220 - \text{edad (años)}$ | Cuantitativa |
| Frecuencia cardiaca de reserva                           | Diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y la frecuencia cardiaca en reposo            | Cuantitativa |
| Sensación subjetiva de esfuerzo                          | Escala de Borg (puntos)  | Cuantitativa |
| Oximetría de pulso                                       | %  | Cuantitativa |
| Nivel de actividad física espontánea                     | IPAQ (METs)  | Cuantitativa |
| Colesterol total   | mg/dL  | Cuantitativa |
| Triglicéridos  | mg/dL  | Cuantitativa |
| HDL colesterol   | mg/dL  | Cuantitativa |
| LDL colesterol   | mg/dL  | Cuantitativa |
| VLDL colesterol  | mg/dL  | Cuantitativa |
| Colesterol no HDL  | mg/dL  | Cuantitativa |
| Insulina   | uUI/mL   | Cuantitativa |
| Glicemia   | mmol/L   | Cuantitativa |
| HbA1c  | %  | Cuantitativa |
| GOT  | UI/L   | Cuantitativa |
| GPT  | UI/L   | Cuantitativa |
| Parámetro de atenuación controlada (esteatosis hepática) | dB/m   | Cuantitativa |
| Rigidez hepática (fibrosis-daño)                         | kPa  | Cuantitativa |

**Aspectos éticos:** todos los participantes serán informados de los detalles del ensayo clínico y deberán firmar el consentimiento informado. Los datos serán anonimizados y ocupados solamente con fines de investigación. Solo los investigadores principales tendrán acceso a los datos originales, que se quedarán guardados en equipo personal con contraseña para garantizar la confidencialidad de esos datos. Para el análisis estadístico, será utilizada una tabla anonimizada, la cual estará disponible solamente para los

integrantes del equipo de investigación. El grupo control tendrá acceso al entrenamiento al final de la intervención, por lo que todos los participantes participarán del protocolo ocupado durante la intervención. Los posibles riesgos involucrados en esta intervención son lesiones musculoesqueléticas, fatiga y eventos cardiovasculares. Como medidas de seguridad, se propone la monitorización cardiorrespiratoria constante durante la intervención (frecuencia cardíaca, oxigenación) y la disponibilidad de equipo de primeros auxilios (el local del entrenamiento cuenta con el dispositivo DEA para casos de emergencia, bien como gente capacitada para usarlo de forma adecuada). Además, la investigadora principal cuenta con entrenamiento en reanimación (certificado en anexo). En casos extremos, el participante será llevado a la clínica más próxima para atención de emergencia.

**Análisis estadístico:** las variables cuantitativas serán expresadas en medianas y rango intercuartílico, mientras que las variables cualitativas serán descritas en términos de frecuencia absoluta. Para verificar posibles asociaciones entre las variables de interés, se utilizarán el índice de correlación de Spearman y modelos de regresión lineal. Para todos los análisis se considerará un valor  $p$  igual o menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

**Resultados esperados:** se espera que Fibroscan sea capaz de observar los cambios de salud hepática ocasionados por la intervención con HIIT, de forma que pueda ser ocupado no solamente como una herramienta de diagnóstico, sino que también como una herramienta de seguimiento de los pacientes con diagnóstico de MASLD/MASH sometidos a tratamiento conservador.

**Recursos:** este ensayo clínico será financiado por el FIC 23-17 de la Universidad Austral de Chile en conjunto con el Gobierno Regional de Los Ríos (certificado en anexo).

## REFERENCIAS

1. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 79(5):p 1212-1219, May 2024. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000670.
2. Wang S, Yin J, Liu Z, Liu X, Tian G, Xin X, Qin Y, Feng Y. Metabolic disorders, inter-organ crosstalk, and inflammation in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Life Sciences*, Volume 359, 2024. 123211. ISSN 0024-3205. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123211>.
3. Ministerio de la Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-1027. Primeros resultados. [Internet]. Santiago; 2017 [cited 2023 Dec 7]. Available from: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)
4. Bansal B, Lajeunesse-Trempe F, Keshvani N, Lavie CJ, Pandey A. Impact of Metabolic Dysfunction–associated Steatotic Liver Disease on Cardiovascular Structure, Function, and the Risk of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*, 2025. ISSN 0828-282X. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2025.04.012>.
5. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77-98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36226471; PMCID: PMC9845678.
6. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, *Journal of Hepatology*, Volume 64, Issue 6, 2016, Pages 1388-1402, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
7. Chen Y, Zhang Y, Jin X, Hong S, Tian S. Exerkines: Benign adaptation for exercise and benefits for non-alcoholic fatty liver disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 726, 2024, 150305. ISSN 0006-291X. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150305>.
8. Fu J, Liu C, Yang L, Zhang B, Zhou R, Deng C, Zhang H, Kong J, Li J, Shi J. Effect of high-intensity interval training on clinical parameters in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jul 1;37(7):789-798. doi: 10.1097/MEG.0000000000002964. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40207492; PMCID: PMC12122096.
9. Xu X, Jin J, Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Arab J Gastroenterol*. 2023 Nov;24(4):189-197. doi: 10.1016/j.ajg.2023.08.003. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37996351.