



**BUAP**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina.

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad de Medicina Familiar No. 2

**“ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN  
PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD”.**

Tesis para obtener el Diploma de la  
Especialidad en Medicina Familiar

Presenta:

Dr. Isaac Sánchez Flores.



Asesor:

Dra. María Ester Ramírez Dueñas.  
Medico Adscrito a la UMF 02 IMSS

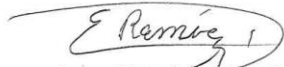
H. Puebla de Z. octubre 2018.

## HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

La que suscribe, Dra. María Esther Ramírez Dueñas, Asesor metodológico de la tesis titulada: "ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD", realizada por el Dr. Isaac Sánchez Flores, médico residente en la Especialidad de Medicina Familiar, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizo su impresión.

ATENTAMENTE

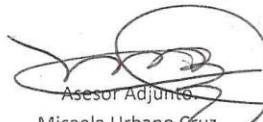
Puebla, Pue. Octubre del 2018.



Asesor Metodológico de Tesis.  
Dra. María Esther Ramírez Dueñas.  
Medico Familiar IMSS UMF 02.



Asesor experto en Tema.  
Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres.  
Gastroenterólogo y Hepatólogo CMN MAC IMSS Puebla.



Asesor Adjunto.  
Micaela Urbano Cruz.  
Química laboratorista clínica UMF 02.



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2103** con número de registro **13 CI 21 114 220** ante COFEPRIS

U MED FAMILIAR NUM 2, PUEBLA

FECHA 18/03/2017

**MTRO. MARÍA ESTHER RAMÍREZ DUEÑAS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES  
DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD".**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-2103-7

ATENTAMENTE

**DR. (A). JOSÉ DAVID LÓPEZ BORBOLLA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2103

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIA

A Dios:

Por la oportunidad de estar con vida, por curar a los enfermos y darme créditos de eso, por ser la luz con la que aclaro mi clínica, por darme humildad, calor al trato de los pacientes, por darme sabiduría y fuerza para culmina esta etapa.

A mis Padres:

Por el mejor ejemplo a seguir en la vida, porque su grandeza no tiene límites y me hacen grande a su lado siempre.

A mi esposa:

Gracias Dulce por la comprensión, el apoyo, desvelos, paciencia y mantenernos siempre juntos.

A mis hijas:

Jessica y Danna, son el motivo principal para avanzar en la vida, la energía suficiente en mis desvelaos más pesados y la gran ternura de atención a pacientes pediátricos.

A mis hermanos:

Giovanni, Héctor y Cesar; por su amistad y apoyo infatigable.

## AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por brindarme la oportunidad de realizar la especialidad en Medicina Familiar.

Quiero agradecer a la Dra. María Esther Ramírez Dueñas, asesor metodológico, persona de gran calidad humana, por su apoyo en todo momento, a mis co-asesores: Dr. Víctor Manuel Palacios Hidalgo, medico radiólogo con gran experiencia y emérito maestro para nuestra unidad, Química Micaela Urbano Cruz, siempre apoyando a los residentes, gran aliada en la interpretación de paraclínicos, mujer de enorme corazón, devoción a su trabajo, un gran ejemplo de vida. A ustedes, mis agradecimientos por su tiempo, así como, la motivación a través de sugerencias y recomendaciones, haciendo posible la elaboración de este estudio.

Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres, medico gastroenterólogo, sub especialista en hepatología, quien inicio parte de mi enseñanza en aula universitaria, ahora con su gran experiencia, apoyo a nosotros, los médicos residentes, deja huella en cada uno de los que tenemos el privilegio de haber rotado en su consultorio, gracias por enriquecer este estudio.

Dra. Elizabeth Méndez Fernández, coordinadora de educación en nuestra unidad familiar 2, siempre en pro de la investigación, por su tolerancia, su confianza y su comprensión. Es un gran ejemplo de líder, un gran ser humano.

## INDICE

1.	RESUMEN.....	- 8 -
	ABSTRACT.....	- 9 -
2.	INTRODUCCIÓN.....	- 10 -
3.	ANTECEDENTES.....	- 12 -
	3.1.- ANTECEDENTES GENERALES.....	- 12 -
	3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	- 29 -
1.	JUSTIFICACIÓN.....	- 32 -
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 33 -
3.	OBJETIVOS.....	- 34 -
	6.1. OBJETIVO GENERAL.....	- 34 -
	6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 34 -
4.	HIPÓTESIS.....	- 35 -
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 36 -
	8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO: Comparativo.....	- 36 -
	8.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:.....	- 36 -
	8.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO:.....	- 36 -
	8.4 MUESTREO:.....	- 37 -
	8.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.....	- 37 -
	8.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	- 37 -
	8.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.....	- 37 -
	8.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	- 37 -
	8.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	- 37 -
	8.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	- 38 -
	8.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	- 39 -
	8.5.1.- TABLA DE VARIABLES.....	- 41 -
	8.6. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	- 46 -
	8.7. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS.....	- 46 -
9.	LOGÍSTICA.....	- 49 -
	9.1. RECURSOS HUMANOS:.....	- 49 -
	9.2. RECURSOS MATERIALES:.....	- 49 -
	9.3. RECURSOS FINANCIEROS:.....	- 49 -

9.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: .....	- 50 -
9.4.1. GRÁFICA DE GANTT.....	- 50 -
10. BIOÉTICA.....	- 51 -
11. RESULTADOS.....	- 52 -
12. DISCUSIÓN.....	- 64 -
13. CONCLUSIONES.....	- 66 -
13.1.- LIMITACIONES:.....	- 67 -
14. PROPUESTAS:.....	- 68 -
15. BIBLIOGRAFÍA.....	- 69 -
16. ANEXOS.....	- 73 -
ANEXO 1 .....	- 74 -
ANEXO 2 .....	- 75 -

## 1. RESUMEN.

### “ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD”.

Ramírez Dueñas M E<sup>1</sup>, Sánchez Flores I<sup>2</sup> Mendoza Torres M Á<sup>2</sup>, Palacios Hidalgo V M<sup>3</sup>, Urbano Cruz M<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Medico Familiar Adscrito a la U.M.F 2. <sup>2</sup> investigador adjunto, Médico Residente del 3er año medicina familiar con sede en la U.M.F No. 2. <sup>3</sup>Médico especialista en Gastroenterología y Hepatología adscrito al CMN MAC IMSS Puebla. <sup>4</sup>Médico especialista en Radiología e Imagen adscrito a la U.M.F No.2. <sup>5</sup>Química laboratorista encargada de laboratorio clínico, adscrita a la U.M.F No 2.

**INTRODUCCION.** - El hígado graso no alcohólico se considera la expresión hepática del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina, aparecen de forma simultánea o secuencial, influyen factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que la insulino resistencia es el componente patogénico fundamental.

**OBJETIVOS GENERALES.** - Cuantificar la asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica con obesidad, en pacientes del servicio de diabetIMSS de la UMF 2.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** - Estudio de asociación, observacional, unicentrico, prolectivo, transversal, homodemico. **VARIABLES A ESTUDIAR:** Edad, Glucosa, AST, ALT, Triglicéridos, colesterol total, USG Hepático, IMC, HSI. El muestreo fue no probabilístico y por conveniencia, calculado de forma representativa, basados en el programa diabet-IMSS, tamaño de la proporción aproximado de 71 pacientes, se utilizaron medidas de tendencia central para datos sociodemográficos y para asociación entre variables  $X^2$ .

**RESULTADOS.** - Los pacientes con EGNA tuvieron 50 a 70 años en el 57.7%. Los pacientes con EGNA tenían diabetes mellitus tipo 2 en el 65.4% y obesidad en el 61.5%. Los pacientes con EGNA presentaron enfermedad leve por USG en el 59.6%. Los pacientes con EGNA presentaron niveles de AST normales en el 86.5% y de ALT normales en el 76.9%. Los pacientes con EGNA presentaron niveles de colesterol anormales en el 55.8% y niveles de triglicéridos anormales en el 71.2%. Los pacientes con EGNA presentaron esteatosis por medio del índice HSI en el 90.4%

**CONCLUSIONES/DISCUSIÓN.** -La relación de EGNA y obesidad presentó significancia estadística. La relación de EGNA y DM 2 presentó significancia estadística.

**PALABRAS CLAVE.** - Diabetes, Obesidad, Hígado Graso no alcohólico (NAFLD).

## **ABSTRACT.**

### **"ASSOCIATION OF NON ALCOHOLIC HEPATIC FAT DISEASE IN PATIENTS DIABETIMSS OF THE UMF 2 AND OBESITY".**

Ramírez Dueñas M E<sup>1</sup>, Sánchez Flores I<sup>2</sup> Mendoza Torres M Á<sup>2</sup>, Palacios Hidalgo V M<sup>3</sup>, Urbano Cruz M<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Medical Family Member assigned to the U.M.F 2. <sup>2</sup> Assistant researcher, Resident Physician of the 3rd year family medicine with headquarters in the U.M.F No. 2. <sup>3</sup>Medical specialist in Gastroenterology and Hepatology ascribed to the CMN MAC IMSS Puebla. <sup>4</sup>Medical specialist in Radiology and Image assigned to the U.M.F No.2. <sup>5</sup> Laboratory chemistry in charge of clinical laboratory, assigned to U.M.F No 2.

**INTRODUCTION.-** Non-alcoholic fatty liver is considered the hepatic expression of the metabolic syndrome and insulin resistance, they appear simultaneously or sequentially, genetic and environmental factors influence the lifestyle in which insulin resistance is the component fundamental pathogenic.

**GENERAL OBJECTIVES.-** Quantify the association of non-alcoholic fatty liver disease with obesity, in patients of the diabetIMSS service of the UMF 2.

**MATERIAL AND METHODS.-** Study of association, observational, unicentric, prolective, transversal, homodemic. VARIABLES TO STUDY: Age, Glucose, AST, ALT, Triglycerides, total cholesterol, Hepatic USG, BMI, HSI. The sampling was non-probabilistic and for convenience, calculated in a representative way, based on the diabet-IMSS program, size of the approximate proportion of 71 patients, measures of central tendency were used for sociodemographic data and for association between variables  $X^2$ .

**RESULTS.-** Patients with EGNA were 50 to 70 years old in 57.7%. Patients with EGNA had type 2 diabetes mellitus in 65.4% and obesity in 61.5%. Patients with EGNA had mild disease by USG in 59.6%. Patients with EGNA had levels of normal AST in 86.5% and normal ALT in 76.9%. Patients with EGNA had abnormal cholesterol levels in 55.8% and abnormal triglyceride levels in 71.2%. Patients with EGNA presented steatosis by means of the HSI index in 90.4%.

**CONCLUSIONS / DISCUSSION.** -The relationship of EGNA and obesity presented statistical significance. The relationship of EGNA and DM 2 presented statistical significance.

**KEYWORDS.-** Diabetes, Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver (NAFLD).

## **2. INTRODUCCIÓN**

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), es la enfermedad hepática más frecuente en el mundo, engloba todo el espectro de la enfermedad hepática grasa en personas que no consumen cantidades significativas de alcohol. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH), es un espectro patológico que va desde la simple esteatosis, hasta la esteatohepatitis, en ausencia de consumo de alcohol en cantidades perjudiciales, se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.<sup>1</sup>

La enfermedad grasa del hígado es una enfermedad hepática crónica caracterizada por depósitos de grasa intrahepatocitaria asociada o no a diferentes grados de daño hepatocelular, cambios inflamatorios, con o sin fibrosis que simulan la afectación hepática inducida por el alcohol, pero sin que medie este último en su aparición.<sup>1</sup>

Se han utilizado muchos términos para referirse a esta entidad, aunque la definición aceptada internacionalmente es Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).<sup>1</sup>

NAFLD se considera hoy, como la expresión hepática del síndrome metabólico, así como de la resistencia a la Insulina (RI), de ahí deriva el creciente interés en abordar la enfermedad desde todos los puntos de vista (epidemiológico, investigación básica incluidos estudios genéticos, terapéutico, etc.), aunque tiene especial relevancia identificar subgrupos de pacientes que tenga más riesgo de desarrollar formas más graves.<sup>1</sup>

Las enfermedades hepáticas crónicas se caracterizan por permanecer largos períodos de tiempo asintomáticas, en la fase final de la evolución de la enfermedad (la cirrosis hepática), los pacientes pueden no tener síntomas de la

misma, y por ello pueden pasar tiempo sin ser diagnosticados, también se ha demostrado que la prevalencia de NAFLD se incrementa con la edad.<sup>6</sup>

Las enfermedades hepáticas son muy prevalentes, debido a que el hígado es el órgano diana de múltiples factores que actúan como noxas externas con potencial patogénico tan frecuentes como son: el consumo de alcohol, las infecciones crónicas por virus hepatotropos (virus de la hepatitis B y C), consumo de fármacos, etc., estos pueden producir en el hígado un daño persistente e irreversible, la HGNA, es de 3-10 veces más prevalente que la hepatitis C (1,8%).<sup>6</sup>

Otras causas son las enfermedades de base autoinmune (hepatitis crónica autoinmune, Cirrosis Biliar primaria, Colangitis Esclerosante primaria), y los trastornos de base genética (Hemocromatosis Hereditaria, Enfermedad de Wilson), es por ello por lo que, cuando nos enfrentamos a una hepatopatía crónica debemos hacer un amplio diagnóstico diferencial que explore todas estas posibilidades.<sup>1</sup>

En general, el agente causal debe actuar durante un lapso relativamente largo de tiempo (en algunas ocasiones durante muchos años) y si bien es posible que la histología nos oriente sobre el posible agente causal, una vez instaurada la cirrosis es difícil establecer la etiología basándose exclusivamente en datos histológicos. Características epidemiológicas y/o analíticas nos ayudarán a descubrir cuál es el agente causal.<sup>1</sup>

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1.- ANTECEDENTES GENERALES.**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico ahora se reconoce como la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Su prevalencia ha aumentado a más del 30% de los adultos en los países desarrollados, su incidencia sigue en aumento. La mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen esteatosis simple, pero en hasta un tercio de los pacientes, el hígado graso no alcohólico progresa a su forma más severa de esteatohepatitis no alcohólica. La esteatohepatitis no alcohólica se caracteriza por inflamación, así como lesión hepática, lo que determina el riesgo de desarrollar fibrosis hepática y cáncer. El hígado graso no alcohólico se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.<sup>1</sup>

#### **Definición**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico abarca una serie de lesiones histológicas similares a las inducidas por el abuso de bebidas alcohólicas en ausencia de su consumo, o siendo este de una magnitud inferior a los 30-40 mg/día para los varones, por menor de 20 mg/día para las mujeres. La esteatosis simple se define como un depósito de triglicéridos en los hepatocitos superior al 5% del peso celular, aunque desde el punto de vista práctico se emplea este diagnóstico si más del 5% de los hepatocitos contienen grasa típicamente macrovesicular. Si la enfermedad progresa, se incluyen en su espectro histológico fenómenos de balonización, así también presentando necrosis de los hepatocitos, infiltración por células inflamatorias, ocasionando fibrosis del tejido hepático, dando lugar a la denominada esteatohepatitis no alcohólica.<sup>2</sup>

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es histológicamente categorizada como hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica; el hígado graso se define como la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de daño

hepatocelular, la esteatohepatitis se define como la presencia de esteatosis hepática e inflamación con daño hepatocelular (balonamiento de los hepatocitos) con o sin fibrosis. Ella puede progresar a cirrosis, falla hepática, dando rara vez a cáncer hepático.<sup>3</sup>

La esteatosis hepática no alcohólica afecta al 69.4% de los pacientes diabéticos, por lo tanto, se asocia a un aumento de la mortalidad tanto por causas cardiovasculares como hepáticas.<sup>4</sup>

### Epidemiología

El hígado graso no alcohólico es la causa más común de enfermedad hepática crónica y avanzada, tanto en adultos como en niños en países industrializados, llegando a afectar hasta el 30% de la población adulta en general. Su prevalencia aumenta en pacientes diabéticos y obesos (60-80%), así mismo puede ser tan alta como 100% en individuos con obesidad mórbida. Los cambios en el estilo de vida, además los hábitos dietéticos conducen a un número creciente de pacientes afectados, por lo tanto, el hígado graso es una epidemia en los países occidentales. Además, el hígado graso no alcohólico está afectando al menos al 10% de la población general en Asia con una prevalencia de hasta 27.2% en áreas urbanas comparables a los países europeos. La prevalencia de hígado graso no alcohólico depende de la población estudiada, varía ampliamente según la definición utilizada. La prevalencia general de hígado graso no alcohólico en individuos aparentemente sanos oscila entre el 3% y el 16% en Europa y entre el 6% y el 15% en los EE. UU.<sup>5</sup>

### Fisiología de los lípidos

Debido a que el hígado no sirve como un depósito de almacenamiento de grasa, la concentración estacionaria de triglicéridos hepáticos es baja en condiciones fisiológicas. Sin embargo, existe un tráfico considerable de triglicéridos, ácidos grasos dentro y fuera del hígado en respuesta a la alimentación, así como el ayuno. Los ácidos grasos de la dieta se absorben del

intestino delgado, se ensamblan en triglicéridos, uniéndose en quilomicrones. Estos se secretan en linfáticos, entran al plasma como quilomicrones ricos en triglicéridos, donde entregan más del 70% de sus ácidos grasos principalmente al tejido adiposo, el resto es absorbido por el hígado. En el contexto del exceso de carbohidratos, los ácidos grasos también se sintetizan de nuevo en el hígado. Estos ácidos grasos se pueden convertir en otras especies de lípidos, tales como glicerolípidos, glicerofosfolípidos y esteroides, que pueden envasarse en partículas de lipoproteína de muy baja densidad, además secretarse del hígado al plasma. En condiciones de ayuno, los ácidos grasos se liberan del tejido adiposo regresando al hígado, donde se ensamblan en triglicéridos, se empaquetan para formar partículas de lipoproteínas de muy baja densidad que se secretan en el plasma. Los ácidos grasos también pueden ser oxidados in situ por las mitocondrias dentro del hígado.<sup>6</sup>

### Patogénesis

La evidencia reciente sugiere que el tejido adiposo visceral es un órgano metabólico e inflamatorio que señala, modula la acción y el metabolismo del cerebro, el hígado, los músculos, así como el sistema cardiovascular. La producción desequilibrada de adipocinas pro y antiinflamatorias secretadas por la grasa contribuye a la patogénesis del hígado graso no alcohólico.<sup>7</sup>

En sujetos obesos, la resistencia a la insulina, así como altas concentraciones circulantes de citoquinas participan en la patogénesis del hígado graso no alcohólico. El tejido adiposo ya no se considera como un órgano inerte que actúe solo como depósito de energía; si no que, como un órgano endocrino metabólicamente activo, además actúa como regulador clave de vías metabólicas e inflamatorias. Recientemente las adipocitoquinas, péptidos derivados del tejido adiposo, han cobrado un rol fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina, obesidad e hígado graso no alcohólico.<sup>8</sup>

El mecanismo subyacente para el desarrollo en la progresión de hígado graso no alcohólico es complejo y multifactorial. Se han formulado diferentes teorías, que conducen inicialmente a la hipótesis de los “dos golpes”. De acuerdo con esto, la acumulación hepática de lípidos secundaria a un estilo de vida sedentario, dieta alta en grasas, obesidad, resistencia a la insulina, actúa como el primer golpe, sensibilizando al hígado a insultos adicionales que actúan como un “segundo golpe”. El “segundo golpe” activa las cascadas inflamatorias, por lo tanto, la fibrogénesis. Esto ha sido respaldado por modelos animales de obesidad, como los ratones ob / ob deficientes en leptina, caracterizados por una mayor acumulación de lípidos hepáticos, donde se necesita un segundo insulto para iniciar la inflamación y la fibrosis.<sup>9</sup>

Desde un punto de vista patogénico, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos, la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación y luego fibrosis. En esta evolución, se han implicado mecanismos como la insulino-resistencia e hiperinsulinemia, la formación de radicales libres del oxígeno a partir de la peroxidación de la grasa, la liberación de determinadas citocinas proinflamatorias. La inflamación es un elemento común en la patogenia de la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas, que conduce a la fibrosis y la cirrosis. Dicho proceso se caracteriza por la activación de células inmunes innatas, la producción de citocinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , relacionado todo ello con la activación de determinados complejos intracelulares multiproteicos, denominados inflamasomas por algunos autores, y la aparición de distintos grados de esteatosis, inflamación y fibrosis.<sup>10</sup>

En la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la acumulación de grasa en el hígado es el resultado de un mayor suministro de ácidos grasos libres al hígado, aumento de la síntesis, disminución de la exportación de triglicéridos a través de lipoproteínas de muy baja densidad y reducción de la betaoxidación. Universalmente, los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico

tienen resistencia a la insulina que aumenta la lipólisis del tejido adiposo. Los ácidos grasos libres resultantes serán absorbidos por el hígado, pueden causar peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica puede aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias. El aumento de ácidos grasos libres también puede superar la beta-oxidación mitocondrial, lo que aumenta aún más el estrés oxidativo y la inflamación.<sup>11</sup>

#### Historia natural de la enfermedad

Hasta el 90% de los pacientes con hígado graso no alcohólico, tienen esteatosis simple, lo que conlleva un pronóstico relativamente benigno, sin un aumento general de la mortalidad. Sin embargo, aproximadamente el 10-30% tienen la forma potencialmente progresiva de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, que está asociada con la lesión e inflamación hepatocelular. Aproximadamente el 25-40% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica desarrollarán fibrosis hepática progresiva, lo que finalmente dará como resultado cirrosis en un 20-30%. El desarrollo de cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica se asocia con un pronóstico pobre a largo plazo. La tasa de mortalidad a 10 años es del 20% para los sujetos con la enfermedad Child-Pugh A y el 45% se descompensará dentro de los 10 años del diagnóstico. Además, los sujetos con cirrosis de hígado graso no alcohólico tienen un riesgo significativo de desarrollar carcinoma hepatocelular (2.6% por año).<sup>12</sup>

#### Factores asociados

Existen otras muchas causas de hígado graso consideradas como secundarias, el tamaño de la vacuola puede ayudar a la búsqueda del factor etiológico; por ejemplo, la vacuola grande se observa en la pérdida rápida de peso y la malnutrición y se asocia a Hepatitis C, enfermedades metabólicas genéticas como la enfermedad de Wilson, tirosinemia y Abetalipoproteinemia, otras condiciones como lipodistrofia congénita o la adquirida por infección con VIH, grandes resecciones intestinales, gastroplastia y bypass yeyunoileal. La esteatosis de vacuola pequeña en el síndrome de Reye, el hígado agudo graso del

embarazo, síndrome de HELLP, errores del metabolismo como deficiencia de la enzima de Lecitina Colesterol Acil Transferasa, enfermedad de Wolman y la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol.<sup>13</sup>

#### Presentación clínica

La mayoría de los integrantes de la casuística de Díaz et al. refirió dolor en el hipocondrio derecho, seguido de los que se encontraban asintomáticos. Esta entidad generalmente es asintomática, en la mayor parte de los casos se descubre de forma incidental por elevación de las transaminasas. Algunas personas asisten a consulta por malestar o sensación de peso en el hipocondrio derecho, que puede estar inducido por la distensión de la cápsula de Glisson debido al exceso de grasa en el hígado.<sup>14</sup>

#### Diagnóstico

Generalmente el hígado graso no alcohólico suele ser asintomático, pero los pacientes consultan en algunas ocasiones por dolor o molestia en el hipocondrio derecho. La hepatomegalia es un signo frecuente al examen físico, los signos de hepatopatía crónica son poco frecuentes a menos que se haya instaurado una cirrosis. En un estudio se reportó que la hipertrofia dorso-cervical era el parámetro más frecuente, asociado a esteatohepatitis. Otra forma de encontrar la enfermedad es el aumento de la ecogenicidad hepática en una ecografía abdominal muchas veces indicada por otras causas. Dependiendo del grado de afectación, podría acompañarse de signos ecográficos de hepatopatía crónica. Otro elemento que considerar, es el hallazgo casual de una elevación de aminotransferasas que puede ayudar al diagnóstico. Sin embargo, dos tercios de los pacientes afectados tienen aminotransferasas normales, pudiendo ocurrir que no exista correspondencia con el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, se ha encontrado que pacientes con la mayor progresión pueden tener valores de laboratorio normales. Se ha observado que la fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada y que la gamma glutamiltranspeptidasa se eleva, pudiendo ser un marcador de mayor mortalidad.<sup>15</sup>

## Diagnóstico por laboratorio

Por lo general, se sospecha hígado graso no alcohólico cuando los resultados de las pruebas de función hepática, medidos como parte de las pruebas de rutina (por ejemplo, controles de salud), son moderadamente anormales. El patrón bioquímico habitual observado en la esteatosis hepática debida a hígado graso no alcohólico es el aumento de los niveles de transaminasas, con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) que exceden los de aspartato aminotransferasa (AST). Este patrón clásico es particularmente útil para diferenciar entre la esteatosis hepática de hígado graso no alcohólico y la lesión hepática alcohólica, con este último normalmente asociado con una alta relación AST:ALT. Sin embargo, con la progresión de la esteatosis hepática a esteatohepatitis no alcohólica y la fibrosis hepática asociada, los niveles de AST aumentan con un aumento resultante en la relación AST:ALT. La  $\gamma$  glutamil transferasa (GGT) también puede aumentar modestamente junto con el patrón de hígado graso no alcohólico para transaminasas. Se ha demostrado que ALT y GGT en estudios transversales se relacionan modestamente con la presencia de hígado graso en la ecografía, con el contenido de grasa hepática medido por espectroscopía de resonancia magnética, mientras que la AST no está relacionada.<sup>16</sup>

El diagnóstico histológico de esteatohepatitis es variable y subjetivo. La valoración conjunta de la esteatosis, la inflamación, la degeneración balonizante permite al patólogo diagnosticar esteatohepatitis. El método más común es el NAS Score (NAFLD Activity Score) que provee una puntuación en función del grado de esteatosis (0-3), la inflamación lobulillar (0-3), la balonización hepatocitaria (0-2). Una puntuación  $\geq 5$  señala esteatohepatitis, mientras que si es inferior a 3 esta lesión sería poco probable. Se considera que si el NAS está entre 3 y 4 el diagnóstico de esteatohepatitis podría ser indeterminado. Por tanto, el cálculo del NAS Score permite mejorar la objetividad, pero mantiene una zona gris en la cual el diagnóstico de esteatohepatitis no es definitivo.<sup>17</sup>

## Diagnóstico por imagen

La definición de Hígado graso no alcohólico (NAFLD), requiere que haya evidencia de esteatosis hepática ya sea por método de imagen (ecografía), fibroscan o por histología, así mismo, que no haya causas secundarias para acumulación de grasa intrahepática, como consumo de alcohol, uso de medicación esteatogénica o desórdenes hereditarios.

La ecografía es la técnica de elección para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico tanto por su bajo coste como por la alta disponibilidad. La sensibilidad de la ecografía para detectar esteatosis hepática es del 60-94%, y la especificidad, del 84-95%. La sensibilidad se reduce en presencia de obesidad abdominal, obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] > 40 kg/m<sup>2</sup>) o cuando hay una disminución del contenido de grasa hepática por debajo del 33%, por ejemplo, en caso de fibrosis. La esteatosis aparece hiperecólica en relación con el riñón derecho o el bazo.

El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad:

Grado 0, ecogenicidad normal; grado 1, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática; grado 2, moderado aumento de la ecogenicidad, atenuación leve de los vasos portales y el diafragma, grado 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos y el diafragma. El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis.<sup>9</sup>

La tomografía computarizada tiene un rendimiento similar a la ecografía, mientras que la RM permite diagnosticar esteatosis (por encima del 15% de infiltración grasa) con alta fiabilidad. La espectroscopia por RM de hidrógeno es la forma más exacta para diagnosticar y cuantificar, de forma no invasiva la esteatosis; identifica un contenido de grasa hepático mayor del 5%, tiene una adecuada correlación con los hallazgos histológicos. Sin embargo, la accesibilidad

a la técnica limita su papel diagnóstico.<sup>18</sup> Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esteatosis hepática es de 100 y 92.3%.

La elastografía (FibroScan), método no invasivo de detección de fibrosis, se desarrolla en 3 fases:

1. Se aplica un impulso mecánico a la superficie cutánea mediante un transductor.

2. Se propaga de una onda elástica cuya velocidad de propagación es inversamente proporcional al grado de fibrosis.

3. Se calcula el grado de fibrosis con base en la velocidad de propagación de ondas registrada.<sup>9</sup>

El FibroScan tiene una correlación estrecha con los hallazgos histológicos en pacientes con hepatopatía crónica por HVC, HBV, coinfección HIV-HCV, hepatitis autoinmune, HGNA, así como, diferentes puntos de corte correlacionan con la existencia de várices esofágicas grado 2/3, cirrosis Child-Pugh B y ascitis,<sup>4</sup> pero su sensibilidad disminuye en con pacientes con IMC mayor a 28.<sup>9,3</sup>

Existen 2 tipos de biomarcadores de fibrosis hepática:

Tipo 1: Reflejan la actividad fibrogénica o fibrolítica; se subclasifican en marcadores de:

Daño hepatocelular (ALT, AST, GGT,).

Inflamación (alfa2 microglobulina, haptoglobina, citocinas).

Fibrogénesis (citocinas fibrogénicas, factores estimuladores de colonias).

Recambio de matriz extracelular (hialuronano, fragmentos de colágena, metaloproteasas, laminina).<sup>9</sup>

Tipo 2: Algoritmos multiparamétricos que evalúan el grado de depósito de tejido conectivo; La mayoría fueron evaluados inicialmente en cirrosis por

HCV/hepatopatía alcohólica. En el caso específico de HGNA/EHNA, al menos 2 biomarcadores tipo 2 han demostrado ser de utilidad:

El Fibrotest toma en cuenta edad, género, bilirrubinas totales, GGT, apolipoproteína A1 y haptoglobina, tiene una sensibilidad de 98%, valor predictivo negativo de 73% y valor predictivo positivo de 73%.

EHNA-Test, toma en cuenta edad, género, estatura, peso, triglicéridos, colesterol, alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, GGT, ALT, AST y bilirrubina total; para el diagnóstico de EHNA llega a tener una sensibilidad de 88%, especificidad de 50%, VPP 74% y VPN 72%.<sup>9</sup>

#### Índice de Esteatosis Hepática (HSI).

El índice de esteatosis hepática es una herramienta de cribado dirigida a optimizar el manejo de la NAFLD. Puede ayudar a los clínicos a identificar candidatos para la ecografía hepática ya aquellos que necesitan modificaciones en el estilo de vida y en la dieta.

En 2010, Lee et al. han realizado un estudio transversal con 10.724 sujetos, de los cuales 5.362 fueron diagnosticados con NAFLD. Se estableció una cohorte de derivación y validación. Cada sujeto fue sometido a una serie de pruebas de laboratorio, una evaluación antropométrica y una evaluación del cuestionario.

Las variables incluidas en el estudio fueron: IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica, presión sanguínea diastólica, glucosa en ayunas sérica, hemoglobina A1c, triglicéridos, colesterol total y HDL, AST, ALT, GGT, ácido úrico y proteína C reactiva. otros.

Sobre la base de los resultados del análisis de regresión logística múltiple, la ecuación del índice es:

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

Cuando el IMC se calcula usando: peso corporal (kg) / altura al cuadrado (m<sup>2</sup>).

Sólo se incluyeron en la ecuación final los factores que se consideró que tenían el valor predictivo más alto. En el modelo de regresión lineal, el índice mostró una correlación significativa con el grado de enfermedad hepática grasa, lo que sugiere que podría potencialmente reflejar más que sólo la presencia de la enfermedad, pero también su grado.

El puntaje HSI ha sido validado en una población con una sola enfermedad hepática y el estudio excluyó a los pacientes con VHC, HBV, etc.

#### Interpretación del HSI.

Una vez calculado el resultado de la ecuación, se interpreta por comparación con los dos puntos de corte:

- Los valores de HSI por debajo de 30 indican que NAFLD puede descartarse (con una razón de verosimilitud negativa de hasta 0,186).
- Los valores de HSI de 36 y más indican que el diagnóstico positivo de NAFLD es altamente probable (con una razón de probabilidad positiva a partir de 6.069).

El valor predictivo negativo (VPN) fue de 84,3% (82,1-86,2), mientras que el valor predictivo positivo (VPP) fue del 85,9% (83,9-87,6).

El índice de esteatosis hepática tenía AUROC de 0,812 (IC del 95%, 0,801 - 0,824). También se encontró que, a valores por debajo de 30, HSI descartó NAFLD con una sensibilidad de 93,1% y a valores superiores a 36, HSI detectó NAFLD con una especificidad de 92,4%.

Esta puntuación es respaldada por EASL (European Association for the Study of the Liver) como una herramienta de selección para estudios a gran escala. La razón es su exactitud y facilidad en ser calculado con los datos obtenidos de expedientes médicos.

La siguiente tabla resume otras herramientas para el cribado de NAFLD y los datos que requieren:

<b>Herramienta de detección de NAFLD</b>	<b>Datos del paciente requeridos</b>
<u>Índice de TyG</u>	Triglicéridos, glucosa.
<u>Índice de Hígado Graso (FLI)</u>	Índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, triglicéridos, GGT.
Índice de esteatosis hepática (HSI)	Índice de masa corporal, sexo, AST, ALT, presencia o ausencia de diabetes tipo 2.
<u>Enfermedad hepática grasa no alcohólica - Puntuación de grasa hepática (NAFLD-LFS)</u>	Presencia de ausencia de síndrome metabólico o diabetes tipo 2, niveles de insulina, AST, ALT.
<u>Índice ALD / NAFLD (ANI)</u>	Índice de masa corporal, sexo, valor corpuscular medio, AST, ALT.

¿Cuándo debe hacerse una biopsia de hígado a los pacientes con NAFLD?

La biopsia debe hacerse a los pacientes que más beneficio puedan obtener del diagnóstico.<sup>3</sup>

1. Pacientes con un riesgo elevado de esteatohepatitis y fibrosis avanzada, en función de la presencia de características de SM y, posiblemente, de una puntuación de fibrosis asociada al NAFLD.<sup>3</sup>

2. Pacientes con sospecha de NAFLD en los que no puedan excluirse etiologías concurrentes de esteatosis hepática y enfermedades hepáticas crónicas concomitantes sin realizar una biopsia de hígado.<sup>3</sup>

Las clasificaciones histológicas incluyen degeneración hepatocitaria por abalonamiento celular, cuerpos hialinos de Mallory y fibrosis, pero en los casos en los que se necesita definir con alta precisión cuando es o no esteatohepatitis no alcohólica, se introducen otros parámetros como la fibrosis perivenular, que, sumadas a los otros criterios principales, confirmarían la esteatohepatitis no alcohólica.<sup>6</sup>

1.-Cada biopsia obtiene una porción equivalente a 1/50,000 del total del hígado, así que puede haber falla en el muestreo, con un 10-30% de falsos negativos a cirrosis con una sola biopsia percutánea a ciegas, pero si se toman 3 muestras, el porcentaje de diagnósticos correctos es del 100%.<sup>9</sup>

2. La valoración histológica es operador dependiente, y se ha reportado un coeficiente de variación inter-observador de 45-35% para el diagnóstico de EHNA, pero el muestreo adecuado y el uso de escalas estandarizadas bien definidas disminuyen la probabilidad de discordancia inter-observador.

3. Conlleva una morbimortalidad potencial (complicaciones severas en 0.3% y mortalidad en 0.01% de los procedimientos) y, por tanto, es rechazada por algunos pacientes.

Los hallazgos histológicos de la EHNA incluyen: esteatosis macrovesicular, balonización hepatocitaria y necrosis, cuerpos hialinos de Mallory,

megamitocondrias, núcleos glucogenados, infiltrado inflamatorio, y fibrosis perivenular, pericelular portal y/o en puentes.<sup>9</sup>

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se usa la clasificación de Brunt, una escala semicuantitativa para la clasificación de EHNA la cual valora:

1) El grado de esteatosis

2) 0: No esteatosis.

3) I: < 33%.

4) II: 33-66%.

5) III: > 66%.

2) Inflamación hepática

0 = Ausencia de inflamación.

1 = Inflamación portal leve.

2 = Inflamación portal o intraacinar leve a moderada.

3 = Inflamación lobular y portal mayor al grado 2.

3) Fibrosis hepática

0 = Ausencia de fibrosis.

1 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.

2 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.

3 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos.

4 = Cirrosis.

## Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento ideal para hígado graso no alcohólico aún no se ha identificado. Los tratamientos actuales, como la modificación del estilo de vida y la pérdida de peso, a menudo son difíciles de lograr y difíciles de mantener. Por lo tanto, se requieren nuevos enfoques terapéuticos para el manejo de hígado graso no alcohólico. La metformina no es hepatotóxica, es rentable, por lo tanto, es más adecuada para el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, una serie de ensayos clínicos han evaluado el uso de metformina en el tratamiento de hígado graso no alcohólico. Sin embargo, los resultados mixtos, los enfoques terapéuticos heterogéneos, el pequeño número de pacientes han limitado su uso generalizado en la práctica clínica. Un metanálisis reciente de ensayos controlados aleatorios que incluyó un subanálisis de la eficacia de la metformina en los resultados histológicos y bioquímicos en hígado graso no alcohólico comprobada por biopsia, sugirió que la metformina no es un tratamiento efectivo para el hígado graso no alcohólico.<sup>19</sup>

## Pronóstico

La enfermedad por hígado graso no alcohólica se describe en íntima relación con la epidemia de obesidad de distribución universal; es decir, el proceso tiene una base metabólica, por lo que su gravedad es variable. La esteatosis hepática simple tiene un buen pronóstico, pero los pacientes que no corrigen su problema metabólico tienden a presentar una evolución desfavorable. Por el contrario, los enfermos con esteatosis con inflamación pueden progresar a cirrosis y desarrollar un carcinoma hepatocelular. La edad y la presencia de inflamación en la biopsia inicial fueron factores predictivos independientes de progresión de la lesión enfermedad por hígado graso no alcohólica a fibrosis avanzada y cirrosis. En los pacientes con cirrosis secundaria a esteatosis con inflamación, el carcinoma hepatocelular, el fallo hepatocelular son las principales causas de morbi-mortalidad. La tasa acumulativa de desarrollo de un carcinoma hepatocelular fue del 11.3 %, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 75.2

%, la proporción acumulada de recurrencia del carcinoma hepatocelular a los 5 años de seguimiento fue de un 72.5%.<sup>20</sup>

Asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica y obesidad.

Los pacientes obesos, particularmente aquellos con resistencia a la insulina, tienden a tener un metabolismo lipídico disfuncional con lipogénesis hepática de novo y aumento de la lipólisis periférica. La consiguiente acumulación de lípidos en exceso dentro de los hepatocitos abruma las vías habituales del metabolismo de los lípidos, causando un aumento del estrés oxidativo, inflamación, necrosis y apoptosis hepatocelular. La inflamación hepática prolongada secundaria a esteatosis y lipotoxicidad (esteatohepatitis) puede provocar un cambio fibrótico en el hígado, lo que lleva a la cirrosis e incluso puede aumentar el riesgo de carcinoma hepatocelular.<sup>21</sup>

Asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica y diabetes mellitus tipo 2.

En múltiples investigaciones se ha demostrado que el hígado graso no alcohólico está fuertemente asociado a la resistencia insulínica y a la obesidad, por lo cual se le considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Su prevalencia aumenta con la obesidad y la diabetes mellitus, varía también según la etnia y región geográfica. En pacientes diabéticos en los Estados Unidos, la prevalencia fue del 49.7%; en Europa varió entre el 42.6% y el 69.5%. En el continente asiático, un estudio en Malasia arrojó una prevalencia del 49.6% en general, pero varió según etnia: malayos, 60.7%; indios, 51.5%, y chinos, 42%. En Latinoamérica hay pocos estudios, pero el que más ha impactado en sus resultados es el que se efectuó en México, con una prevalencia del 82.9%; 8 de cada 10 individuos con síndrome metabólico tenían algún grado de hígado graso.<sup>22</sup>

El hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido predice diabetes tipo 2; la asociación fue independiente de la obesidad en todos los

estudios revisados que ajustaron para la obesidad. Algunos estudios han sugerido que hígado graso no alcohólico predice la diabetes tipo 2 incluso independientemente de todos los componentes del síndrome metabólico, lo que sugiere que el hígado graso no alcohólico es un mejor marcador de riesgo que el síndrome metabólico. En individuos obesos con hígado graso no alcohólico, el tejido adiposo muestra varios cambios como hipoxia, una mayor infiltración de macrófagos alrededor de los adipocitos muertos, la expresión de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias y deficiencia de adiponectina. El tejido adiposo inflamado es resistente a la insulina, lo que aumenta La lipólisis representa la mayor parte de la síntesis de triglicéridos intrahepatocelulares después de un ayuno nocturno. La disminución de la adiponectina en suero probablemente contribuya a la acumulación de grasa en el hígado y también podría inducir inflamación hepática y resistencia a la insulina.<sup>23</sup>

### 3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Vanegas et al. reporta que la esteatosis hepática está fuertemente relacionada a todos los fenómenos clínicos de resistencia a la insulina, es decir, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Cuando se realizan estudios en población con obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), 50 a 90% puede cursar con enfermedad del hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica. En un estudio se encontró que hasta 50% los pacientes con hígado graso tenían un índice de masa corporal menor o igual a 27, que fueron clasificados en sobrepeso y en cuanto a la obesidad con 27.5%. Se considera que hasta 50% de los diabéticos se encuentra con esteatosis grasa, una relación muy importante que también se ha asociado como un factor pronóstico relevante.<sup>24</sup>

Chang et al. demostraron que la enfermedad del hígado graso no alcohólico y su gravedad están asociados con un mayor riesgo de diabetes mellitus en hombres y mujeres coreanos sanos. Usando NFS, los sujetos con NFS intermedio o alto tuvieron la mayor incidencia de diabetes mellitus, sugiriendo una relación dosis-respuesta entre la gravedad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus incidente; sin embargo, incluso la enfermedad del hígado graso no alcohólico con una baja probabilidad de fibrosis hepática se asoció significativamente con el desarrollo de diabetes mellitus. Esta asociación apoya la implicación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico como factor de riesgo en la patogenia temprana de la diabetes mellitus.<sup>25</sup>

Un estudio realizado por Adams et al., citado por Caballería, comparando sujetos con hígado graso no alcohólico y controles, ambos sin diabetes, mostró una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en los sujetos con hígado graso no alcohólico cuando fueron reevaluados al cabo de 11 años. Por otra parte, cuando se manifiesta una diabetes en sujetos con resistencia a la insulina y obesidad, la diabetes es un factor independiente de progresión del hígado graso no alcohólico y de desarrollo de cirrosis.<sup>26</sup>

Caballería et al., en un estudio de casos y controles, reporta un porcentaje elevado de pacientes con obesidad, que fue del 19.1% entre los controles y del 49.5% entre los casos, aumentando a 68.7 y 89.3%, respectivamente, si se incluían los sujetos con sobrepeso. La obesidad resultó ser un factor independiente asociado a la presencia de hígado graso no alcohólico (OR 1.64 y 3.82 para sobrepeso y obesidad, respectivamente). La obesidad abdominal estuvo presente en el 58.4 y 32.7% de los casos y controles, respectivamente.<sup>27</sup>

Guijarro et al. reportó que los pacientes con alteración de transaminasa glutámico-pirúvica no mostraron mayor IMC que los pacientes con transaminasa glutámico-pirúvica normal (media de 31.40 [5.82] frente a 32.36 [6.63] kg/m<sup>2</sup>, p = 0.49). Sin embargo, sí presentaron mayor perímetro de cintura e índice cintura-talla que los pacientes sin alteración hepática (media de 95.69 [14.63] frente a 95.04 [17.34] cm, p = 0.85; y 63.71 [7.9] frente a 62.7 [9.03], p = 0.64, respectivamente).<sup>28</sup>

En un gran estudio de Marchesini y cols. que incluyó 799 sujetos obesos, los niveles medios de ALT y AST aumentaron con la clase de obesidad y excedieron los límites normales en el 21% de los sujetos. Además, los niveles de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa pueden variar, pero independientemente del IMC.<sup>29</sup>

Leite et al. reportó que la prevalencia de hígado graso no alcohólico ultrasonográfico fue del 69.4% en 180 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El hígado graso no alcohólico se asoció con obesidad (abdominal), hipertrigliceridemia y niveles altos de ALT. Los autores concluyeron que la progresión de hígado graso no alcohólico es independiente de la progresión de la diabetes.

Los resultados reportados por Prashanth et al. de la ecografía de 204 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostraron una infiltración grasa en el 62.2% de los pacientes; el hígado graso no alcohólico fue confirmado por biopsia hepática con histología posterior en el 87% de los pacientes, lo que indica un 54.11% de prevalencia confirmada histológicamente en diabetes mellitus tipo 2. La esteatohepatitis y la fibrosis se encontraron en 38.9% y 23.2%, respectivamente, de pacientes indios con diabetes mellitus tipo 2. <sup>30</sup>

Zelber-Sagi et al. demostró que la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico con glucosa en ayunas o niveles de HbA1c dentro del rango normal, pero en el cuartil superior de esta población de estudio ( $\geq 89$  para glucosa,  $\geq 5.3$  para HbA1c) desarrollarán pre-diabetes mellitus. De hecho, la importancia de niveles de glucosa plasmática en ayunas más altos dentro del rango de normoglucesmia, de 91-99 mg/dl, se ha demostrado antes para aumentar de forma independiente el riesgo de diabetes mellitus. <sup>31</sup>

Wong et al realizaron un gran estudio transversal en Hong Kong para evaluar la prevalencia de hígado graso no alcohólico en la comunidad mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (p-RMN). Un total de 922 pacientes seleccionados al azar de la base de datos del censo de Hong Kong sin hepatopatía crónica completaron una evaluación clínica completa. Entre esta cohorte, p-NMR se utilizó para medir el contenido de triglicéridos intrahepáticos con un punto de corte del 5% utilizado para distinguir a los pacientes con y sin enfermedad hepática grasa. En general, la cohorte fue 42.2% hombres y el IMC promedio fue  $22.8 \pm 3.5$  kg / m<sup>2</sup>. Un total de 264 pacientes (26.8%) cumplieron con el límite para el diagnóstico de enfermedad de hígado graso. El IMC promedio entre la cohorte de enfermedad del hígado graso fue de  $25.3 \pm 3.4$  kg / m<sup>2</sup> y entre la cohorte de enfermedad hepática no grasa fue de  $21.8 \pm 3.0$  kg / m<sup>2</sup>. <sup>32</sup>

## 1. JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad hepática grasa ha sido identificada como la etiología más frecuente en pacientes con elevación no explicada de las aminotransferasas, la detección de NAFLD, deberá alertarnos sobre la existencia de un mayor riesgo cardiovascular y ser más agresiva la búsqueda intencionada en la prevención primaria, para lo cual resulta determinante la realización de pruebas de funcionamiento hepático e imagen.<sup>2</sup>

Estos datos hacen pensar en si sería de utilidad el realizar un estudio hepático (bioquímico y de imagen) en el primer nivel de atención, a los pacientes diabéticos y obesos, con rasgos de síndrome metabólico, aunque no presenten síntomas, para poder detectar tempranamente lesiones hepáticas y sí este tipo de pacientes se podrían beneficiar de un control más estricto de estos factores para así tratar de evitar el desarrollo paulatino de daño hepático.

Esto beneficiaría de forma precoz a todos los pacientes diabéticos y obesos en el primer nivel de atención, logrando la prevención no solo mediante asesoría, sino con marcadores más específicos en de atención y su envió correspondiente a hepatología de forma oportuna, teniendo impacto en la incidencia del NAFLD.

A nivel institucional se espera una alta incidencia de NAFLD en pacientes diabéticos y obesos con síndrome metabólico, pudiendo ser evitable la cronicidad de esta enfermedad e impactar en su prevención, conocimiento y población de NASH en el tercer nivel de atención.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La etiología de las enfermedades del hígado, especialmente de la cirrosis, ha sido asociada tradicionalmente al excesivo consumo de alcohol y a los virus hepatotrópicos, principalmente a los virus C y B, sin embargo en la actualidad se conoce que el alcoholismo crónico intenso con ingesta de más de 180 gr, por día durante 10 años en el hombre y la mitad en la mujer, sólo produce cirrosis en alrededor del 10%, el virus B en el 2-3% y el virus C en un 20%, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD), produciría cirrosis entre el 15-20%.<sup>4,6</sup>

Más de la mitad de los pacientes con cirrosis criptogénica han tenido anteriormente diagnóstico de NAFLD o cambios histológicos que sugieren NASH y hasta el 13% de ellos están asociados a Hepatocarcinoma.<sup>2</sup>

La sospecha clínica, bioquímica y de imagen de un sujeto con NAFLD, deberá alertarnos sobre la existencia de un mayor riesgo cardiovascular, por tanto, ser más agresiva la búsqueda intencionada en la prevención primaria, para lo cual resulta determinante la realización de pruebas de funcionamiento hepático, de imagen y de detección de aterosclerosis subclínica.<sup>1</sup>

En pacientes con factores de riesgo para NAFLD, especialmente obesidad y diabetes tipo 2, se ha observado la presencia de esteatosis en un 50%-70%, de los cuales un 20%-30% evolucionan a esteatohepatitis y entre 2%-3% a cirrosis, significativamente mayor que en la población general.<sup>1,2</sup>

De manera que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica con obesidad, en pacientes atendidos en el servicio de diabetIMSS de la UMF 2, en el periodo de Enero de 2017 a Enero 2018?**

### **3. OBJETIVOS.**

#### **6.1. OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica con obesidad, en pacientes atendidos en el servicio de diabet-IMSS de la UMF 2, en el periodo de Enero de 2017 a Enero 2018.

#### **6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

Clasificar a los pacientes en estudio en grupos de edad y género.

Determinar asociación en los niveles de AST, ALT, colesterol total y triglicéridos, en pacientes con enfermedad hepática grasa.

Determinar asociación de esteatosis hepática por HSI y enfermedad hepática grasa.

Describir la enfermedad hepática grasa no alcohólica en los pacientes en estudio.

Describir la obesidad en los pacientes en estudio.

Determinar la asociación de la enfermedad hepática grasa no alcohólica con obesidad, a través de estadística inferencial.

#### **4. HIPÓTESIS.**

##### **Hipótesis de estudio (Ha):**

“Existe asociación entre enfermedad hepática grasa no alcohólica y obesidad, en pacientes atendidos en el servicio de diabetIMSS de la UMF 2”

##### **Hipótesis nula (H0):**

“No existe asociación entre enfermedad hepática grasa no alcohólica y obesidad, en pacientes atendidos en el servicio de diabetIMSS de la UMF 2”

H0: A = B (Igualdad de resultados)

Ha: A  $\neq$  B (Diferencia de resultados)

Nivel de confianza del 95%, valor de alfa 0.05

Si P es menor de 0,05, se admite que la probabilidad de que las diferencias o asociaciones encontradas se deban al azar es demasiado pequeñas, por lo que rechazaremos la hipótesis nula y aceptaremos la alternativa.

Si P es mayor o igual a 0,05, la probabilidad de que las diferencias o asociaciones encontradas se deban al azar son demasiado grandes para aceptar la hipótesis alternativa y, por lo tanto, se acepta la hipótesis nula: las diferencias encontradas están dentro de las que consideramos debidas al azar.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS.**

**8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:** Comparativo.

**CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**

Por la participación del investigador: el estudio es observacional.

Por la direccionalidad: el estudio es transversal.

Por la temporalidad: el estudio es prospectivo.

Por el propósito del estudio: es de asociación de variables o analítico.

De acuerdo a población del estudio: Homodemico.

### **8.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:**

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Familiar número 2 IMSS Puebla, módulo DIABETIMSS y consulta externa de medicina familiar, el tiempo de estudio será de enero 2017 al mes de enero 2018.

### **8.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO:**

En el periodo del 1 de enero del 2017 al 30 de enero del 2018 se realizó un estudio transversal entre la población adulta de la Unidad de Medicina Familiar No. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social con el fin de identificar la asociación entre obesidad e hígado graso.

Se conformó dos grupos:

Grupo A: pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Grupo B: pacientes con obesidad.

Ambos tipos de pacientes atendidos en el servicio de diabet-IMSS de la UMF 2. Por lo que los pacientes de ambos grupos padecen diabetes mellitus tipo 2.

## **8.4 MUESTREO:**

### **8.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.**

La unidad de población del presente estudio estuvo conformada por cada paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

El muestreo será no probabilístico, se calculó el tamaño de la muestra de forma representativa, con una n total 400 pacientes, basados en el programa diabet-IMSS, con un intervalo de confianza del 95% y un error máximo del 10% con un tamaño de la proporción aproximado de 76 pacientes.

### **8.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

Se seleccionará de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

### **8.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.**

#### **8.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Pacientes del módulo diabet-IMSS.

Pacientes con IMC mayor a 25 que es el grupo de asociación o variable respuesta.

Pacientes mayores de 30 años.

Pacientes que decidan participar en el estudio de manera informada y voluntaria.

#### **8.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes adultos con una patología conocida previamente que justifique por sí misma una alteración hepática (por ejemplo, una hepatopatía vírica, autoinmune, metabólica, enfermedad congénita, patologías reumáticas).

Pacientes con datos de consumo de alcohol > 30 grs/ día en hombres y > 20 grs/ día en mujeres, en los últimos 10 años.

Pacientes que se encuentran con en tratamiento con uso de fármacos como amiodarona, esteroides, tamoxifeno, metotrexato, estrógenos, antiretrovirales o bleomicina.

#### **8.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes que no completan los estudios, marcadores bioquímicos ALT-AST y de imagen con Ultrasonido hepático.

### **8.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.**

**NAFLD (DEFINICION CONCEPTUAL).** Nonalcoholic Fatty Liver Disease Abarca todo el espectro de la enfermedad del hígado graso en individuos sin importante consumo de alcohol, que van desde el hígado graso a esteatohepatitis y cirrosis, síndrome clínico-patológico que se presenta predominantemente en personas con obesidad, diabetes mellitus y en los cuales no existe antecedente de consumo y/o abuso de alcohol.<sup>19</sup>

**NAFLD (DEFINICION OPERACIONAL):** Enfermedad hepática crónica que se diagnosticará a través de alteración de estudios de laboratorios (ALT, AST) y ultrasonido hepático realizado a pacientes durante el estudio e, un primer nivel de atención.

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DEFINICION CONCEPTUAL):** También llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, se debe a una utilización ineficaz de la insulina (OMS 2014).

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DEFINICION OPERACIONAL):** Toda persona mayor de 15 años que tenga una glucemia plasmática en ayuno > 126 mg/dL, o una glucemia plasmática >200 mg/dL dos horas después de haber consumido 75 grs de glucosa anhidra disuelta en 300 ml de agua, o bien presentar una hemoglobina glucosilada >6.5%.

**DISLIPIDEMIA (DEFINICION CONCEPTUAL):** Son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticas, clasificándose en Primarias, no asociada a otras enfermedades, generalmente de origen genético y transmisión familiar (hereditarias), es la forma menos frecuente. Secundarias, es decir vinculadas a otras entidades patológicas.

DISLIPIDEMIA (DEFINICION OPERACIONAL): Todo paciente con hiperlipidemia presente si se conoce con elevación de cifras de colesterol >200mg/dl y/o triglicéridos > 150 mg/dl, posterior a 12 hrs de ayuno.

OBESIDAD POR IMC (DEFINICION CONCEPTUAL): Se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, con un IMC del adulto igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Puede afectar tanto a hombres como a mujeres de cualquier raza nacionalidad o estrato social. (OMS-2016).

OBESIDAD POR IMC (DEFINICION OPERACIONAL): Sera considerada para todos los pacientes con un IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

### 8.5.1.- TABLA DE VARIABLES.

#### “ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD”.

VARIABLES	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría de medición	Escala de medición
<b>Esteato-hepatitis No alcohólica</b>	Dependiente, cualitativa	Síndrome clínico-patológico que se presenta predominantemente en personas con obesidad, diabetes mellitus y en los cuales no existe antecedente de consumo y/o abuso de alcohol	Enfermedad hepática crónica que se diagnosticará a través de estudios de laboratorios y de gabinete, realizadas a pacientes durante el estudio	Dicotómica	Si No
<b>DM 2</b>	Cualitativa	También llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, se debe a una utilización ineficaz de la insulina (OMS 2014).	Toda persona mayor de 15 años que tenga una glucemia plasmática en ayuno > 126 mg/dL, o una glucemia plasmática >200 mg/dL dos horas después de haber consumido 75 grs de glucosa anhidrida disuelta en 300 ml de agua, o bien presentar una hemoglobina glucosilada >6.5%.	Dicotómica	Si No
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Características externas del individuo que lo identifican según el género	Fenotipo que presenta el individuo al momento del estudio.	Dicotómica	Mujer (1) Hombre (2)

<p><b>Marcadores bioquímicos hepáticos. ALT-AST</b></p>	<p>Cualitativa</p>	<p>La alanina aminotransferasa (ALT), se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito, por lo que se la denomina unilocular.</p> <p>La aspartato aminotransferasa (AST), localizada sobre todo en la mitocondria y en el citosol, por lo que se la llama enzima bilocular</p>	<p>La concentración de estas transaminasas en el plasma sanguíneo se eleva en diversas enfermedades. En ocasiones, el tipo específico de aminotransferasa elevada sugiere el órgano afectado por su relativa abundancia en él.</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>1 AST mayor a 40 mg/dl. 2 AST menor a 39mg/dl.</p> <p>1 ALT mayor a 40mg/dl. 2 ALT menor a 39mg/dl</p>
<p><b>Dislipidemia</b></p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticas, clasificándose</p>	<p>Todo paciente con hiperlipidemia presente si se conoce con elevación de cifras de colesterol &gt;200mg/dl y/o triglicéridos &gt; 150 mg/dl, posterior a 12 hrs de ayuno.</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>1ColesterolT: &gt;200mg/dl. 2ColesterolT: &lt;199mg/dl.</p> <p>1Trigliceridos : &gt; 150mg/dl 2Trigliceridos : &lt; 149mg/dl</p>

		<p>en <b>Primarias</b>, no asociada a otras enfermedades, generalmente de origen genético y transmisión familiar (hereditarias), es la forma menos frecuente.</p> <p><b>Secundarias</b>, es decir vinculadas a otras entidades patológicas.</p>			
<b>Obesidad</b>	Cualitativa	<p>Se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, con un IMC del adulto igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Puede afectar tanto a hombres como a mujeres de cualquier raza nacionalidad o estrato social.</p>	<p>Sera considerada para todos los pacientes con un IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.</p>	Dicotómica	<p>1Obesos IMC &gt;30 2No Obesos IMC &lt;29</p>
<b>Ultrasonido hepático</b>	Cualitativa	<p>Técnica de diagnóstico no invasiva que se utiliza para producir imágenes de los</p>	<p>Método que se utiliza de primera elección para detección de NAFLD en la práctica clínica</p>	Categórica	<p>G1, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima</p>

<p><b>Índice de esteatosis hepática (HSI)</b></p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Es una herramienta de cribado dirigida a optimizar el manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Puede ayudar a los clínicos a identificar candidatos para la ecografía hepática ya que aquellos que necesitan modificaciones</p>	<p>debuena disponibilidad, su sensibilidad de 60-94% y su especificidad de 66-97%.</p> <p>EASL (European Association for the Study of the Liver) avala este puntaje como herramienta de evaluación para estudios a gran escala. La razón es su precisión y facilidad para calcular con datos obtenidos de registros médicos. Los valores por debajo de 30, HSI descartó NAFLD con una</p>	<p>Categorica</p> <p>hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática.</p> <p>G 2, aumento moderado de la ecogenicidad, atenuación leve de los vasos portales y el diafragma.</p> <p>G 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos y el diafragma.</p> <p>1.- Los valores de HSI por debajo de 30 indican que NAFLD puede descartarse (con una razón de verosimilitud negativa de hasta 0,186).</p> <p>2.- Los valores de HSI de 36 y más indican</p>
---	--------------------	---	---	--

en el estilo de vida y en la dieta.

sensibilidad de 93,1% y a valores superiores a 36, HSI detectó NAFLD con una especificidad de 92,4%.

que el diagnóstico positivo de NAFLD es altamente probable (con una razón de probabilidad positiva a partir de 6.069).

3.- Los valores HSI de 30 o mayor pero menor de 36 no son concluyente.

## **8.6. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó la recolección de datos en una hoja diseñada expresamente para recabar dicha información que se encuentra en el apartado anexos.

## **8.7. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS.**

Se estudiaron 76 sujetos, seleccionados de forma aleatoria entre la población amparada por la unidad de medicina mencionada. Dentro de los sujetos diabéticos con obesidad (IMC mayor a 30) se identificaron 38 participantes y 39 participantes diabéticos no obesos captados en el programa DIABETIMSS a los que se invitó a participar en el presente estudio, de los cuales 3 de ellos rechazaron participar y dos se excluyeron por referir alcoholismo crónico, la muestra final incluyó 71 individuos. El protocolo fue aceptado por el Comité de Investigación Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2103 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de Puebla, con Núm. de registro R-2017-2103-7. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito.

La entrevista precedió al examen clínico y fue diseñada para obtener datos relacionados con la demografía, el historial médico, las condiciones comórbidas, el consumo actual de alcohol (bebidas / semana) y el consumo de drogas, se obtuvo información detallada sobre prescripciones de medicamentos en pacientes diabéticos. La evaluación somatometría, se realizó con el índice de masa corporal (IMC), el cual se calculó usando la siguiente fórmula: peso (en kilogramos) / altura<sup>2</sup> (en metros). La circunferencia de la cintura (al medio centímetro más cercano) se midió en el punto medio entre el borde inferior de la caja torácica y la cresta ilíaca. A todos los pacientes identificados en el estudio transversal inicial, que aceptaron participar previo consentimiento informado, se les citó con ayuno

mínimo de 12 horas para la toma de pruebas séricas de laboratoriales, las cuales incluyeron: Glucosa sérica en ayuno, colesterol total, triglicéridos y niveles de alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]. De acuerdo con los criterios de corte locales, el límite superior de la normalidad (ULN) de ALT se definió como 40 U / L para los hombres y 40 U / L para las mujeres, el límite superior de la normalidad de AST se definió como 48 U / L para los hombres y 48 U / L para las mujeres.

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció siguiendo los criterios del tercer informe del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII). En resumen, los sujetos tenían que tener 3 o más de las siguientes características para considerarse con síndrome metabólico: triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl, tensión arterial  $>$  130/85 mm de Hg, circunferencia abdominal  $>$  102 cm en hombres o  $>$  88 cm en mujeres, glucosa en ayuno  $>$  110 mg/ dl; HDL  $\leq$  40 mg/dl en hombres o  $\leq$  50 mg/dl en mujeres.

Para detectar hígado graso se realizó un ultrasonido abdominal. Un solo operador certificado realizó todos los ultrasonidos. Los estudios se realizaron con un ultrasonido marca Esaote, con transductor convexo sectorial, electrónico, multifrecuencia de 3 a 5 MHz. El estudio se realizó en tiempo real sin modificaciones en la escala de grises. Con el paciente en posición de decúbito dorsal se aplicó gel para mejorar la transmisión del sonido, se observaron el lóbulo hepático derecho, el izquierdo y el caudado evaluando tamaño, ecogenicidad comparada con el riñón del lado derecho, diafragma y bordes de hígado. El grado de severidad del hígado graso se clasificó de acuerdo con los siguientes criterios:

- Leve. Mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, visualización normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.

- Moderada. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad hepática, ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma.

•Severa. Marcado aumento de la ecogenicidad, pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho y pobre o nula visualización de los vasos hepáticos y del diafragma.

Se estimó la prevalencia de hígado graso no alcohólico, por edad y sexo, dividiendo el número de sujetos con hígado graso entre el total de sujetos del estudio. Se estimaron intervalos de confianza de 95% asumiendo una distribución anormal.

Se formó la población en estudio con base en los criterios de selección, se ubicaron los registros, se obtuvo la información requerida, la cual se analizó e interpretó para la redacción del documento final.

## **8.8. ANÁLISIS DE DATOS.**

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 24 (IBM). Las variables cualitativas se presentaron como porcentajes y las cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar o mediana; las asociaciones de las variables en estudio se realizaron con el estadístico  $X^2$ . En todos los contrastes de hipótesis se considerará estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## **9. LOGÍSTICA**

### **9.1. RECURSOS HUMANOS:**

Tesista, asesores experto y metodológico.

### **9.2. RECURSOS MATERIALES:**

Procesador de datos y material didáctico.

### **9.3. RECURSOS FINANCIEROS:**

Los gastos del presente estudio serán del tesista.

#### 9.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

**“ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN  
PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD”.**

##### 9.4.1. GRÁFICA DE GANTT

	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E
	N	E	A	B	A	U	U	G	E	C	O	I	N
	E	B	R	R	Y	N	L	O	P	T	V	C	E
	2017												2018
<b>Registro del proyecto ante el CLIES.</b>													
<b>Presentación del proyecto autorizado</b>													
<b>Recolección de la muestra</b>													
<b>Análisis de datos</b>													
<b>Interpretación de resultados</b>													
<b>Conclusión del estudio</b>													
<b>Elaboración de Tesis y publicación</b>													

## **10. BIOÉTICA.**

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos y se respetarán los principios establecidos por la Ley General de Salud. Hay maniobra de intervención por lo tanto se necesita firma de consentimiento informado.

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

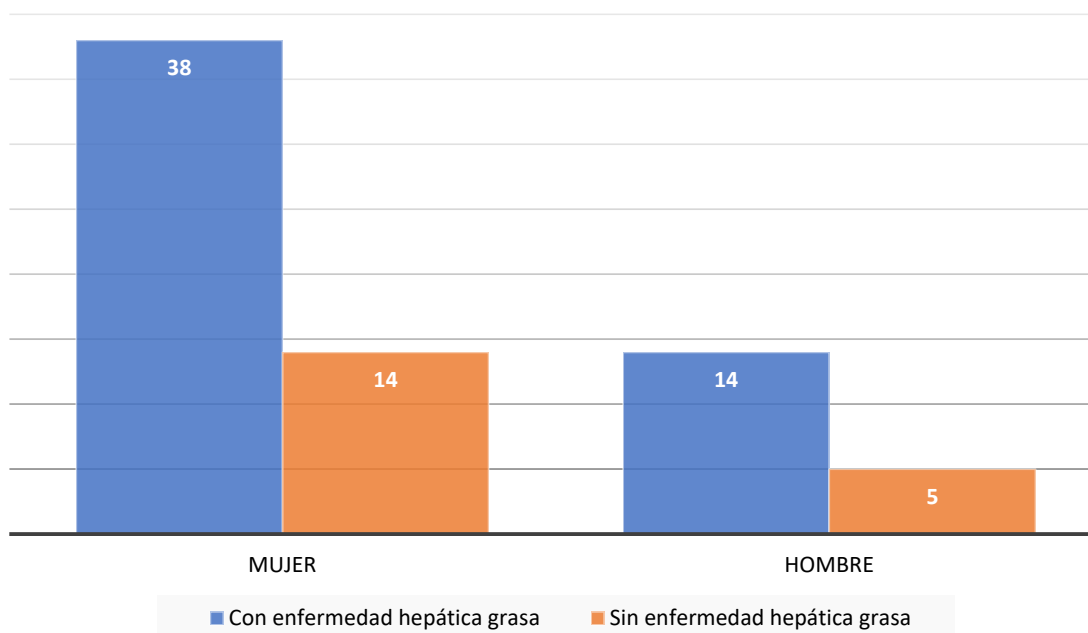
## 11. RESULTADOS

1.- Dentro de la muestra, los pacientes con enfermedad hepática grasa fueron mujeres en el 73.1%

Cuadro 1: Distribución de género por enfermedad hepática grasa

Género	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	38	73.1%	14	73.7%
Hombre	14	26.9%	5	26.3%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 1: Distribución de género por enfermedad hepática grasa



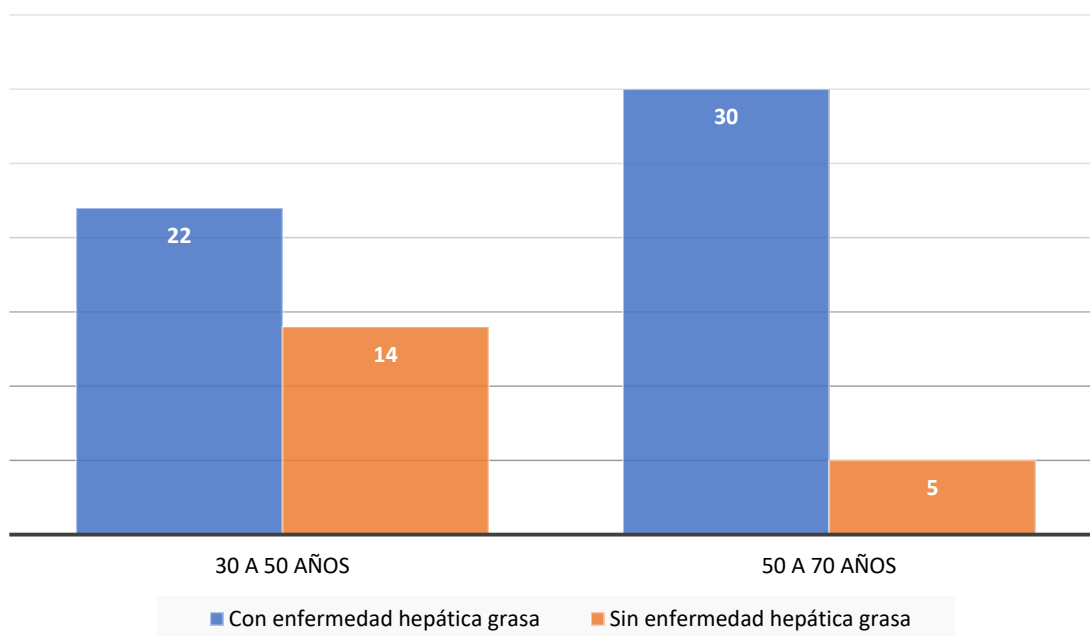
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

2.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa tuvieron 50 a 70 años en el 57.7%

Cuadro 2: Distribución de grupos de edad por enfermedad hepática grasa

Edad	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
30 a 50 años	22	42.3%	14	73.7%
50 a 70 años	30	57.7%	5	26.3%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 2: Distribución de grupos de edad por enfermedad hepática grasa



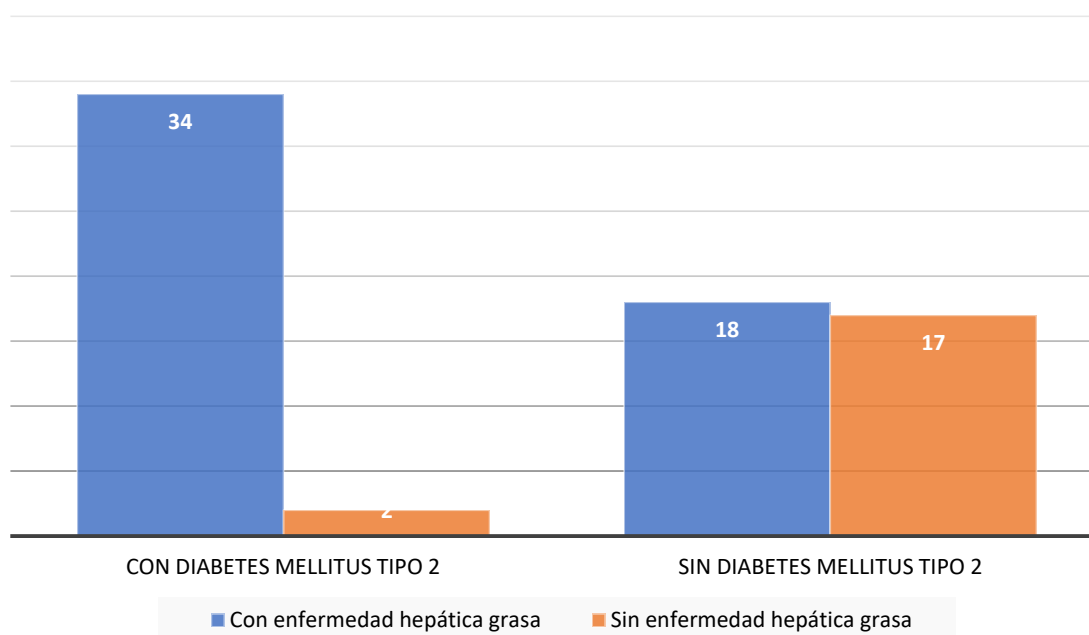
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

3.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa tenían diabetes mellitus tipo 2 descontrolada en el 65.4%.

Cuadro 3: Distribución de diabetes mellitus tipo 2 por enfermedad hepática grasa

Diabetes mellitus tipo 2	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No controlados	34	65.4%	2	10.5%
Controlados	18	34.6%	17	89.5%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 3: Distribución de diabetes mellitus tipo 2 por enfermedad hepática grasa



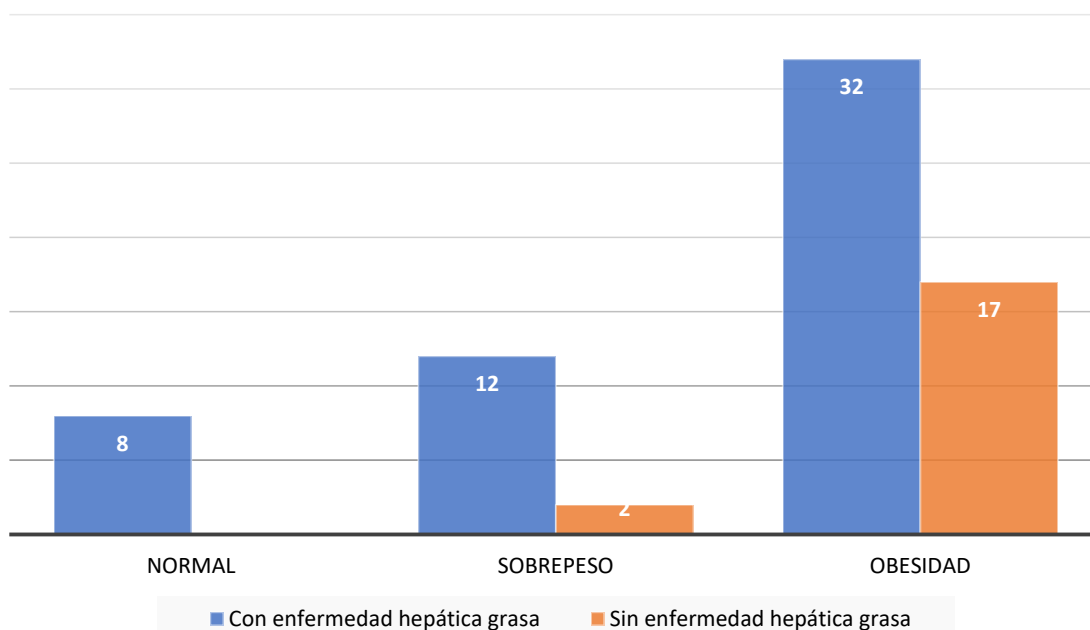
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

4.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa tuvieron obesidad en el 61.5%.

Cuadro 4: Distribución de categorías de IMC por enfermedad hepática grasa

IMC	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Normal	8	15.4%	0	0.0%
Sobrepeso	12	23.1%	2	10.5%
Obesidad	32	61.5%	17	89.5%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 4: Distribución de categorías de IMC por enfermedad hepática grasa



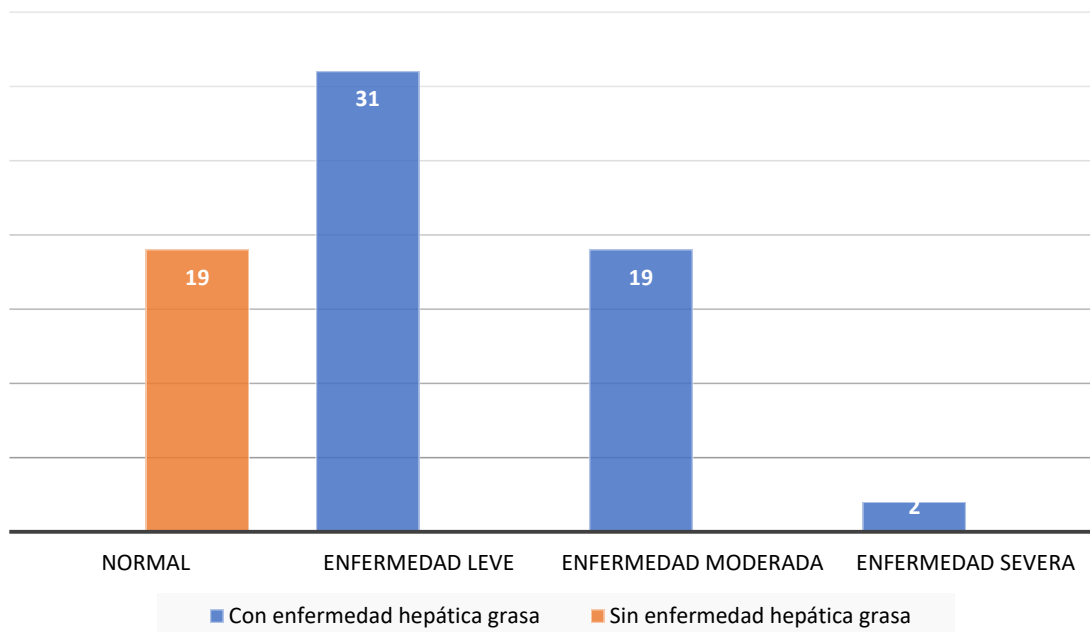
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

5.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron enfermedad leve por ultrasonido en el 59.6%.

Cuadro 5: Distribución de hallazgos de ultrasonido por enfermedad hepática grasa

Ultrasonido	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Normal	0	0.0%	19	100.0%
Enfermedad leve	31	59.6%	0	0.0%
Enfermedad moderada	19	36.5%	0	0.0%
Enfermedad severa	2	3.8%	0	0.0%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 5: Distribución de hallazgos de ultrasonido por enfermedad hepática grasa



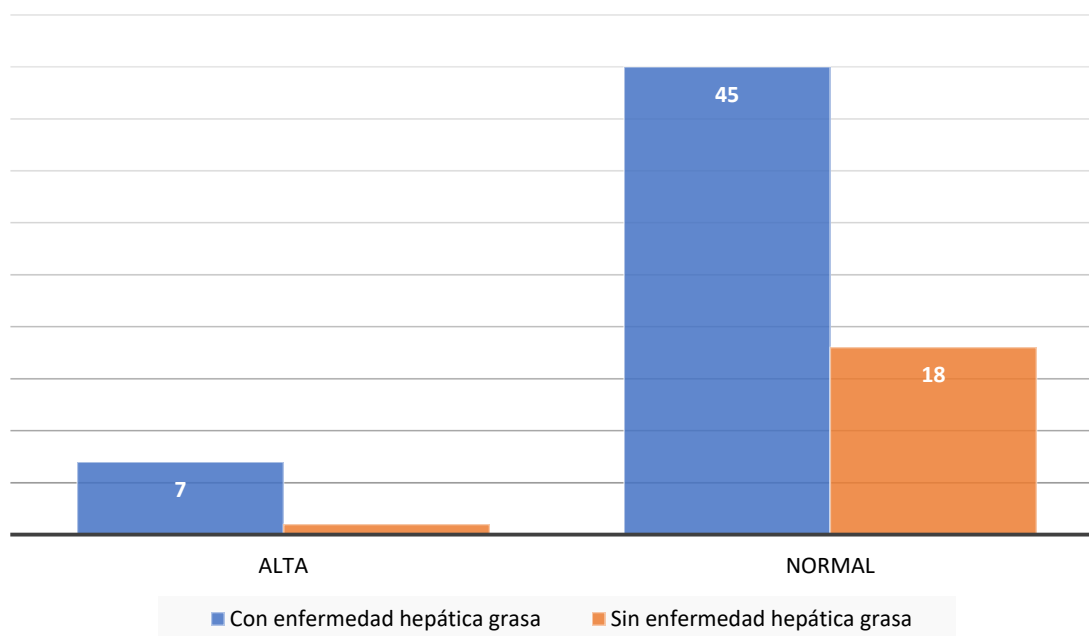
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

6.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron niveles de AST normales en el 86.5%.

Cuadro 6: Distribución de niveles de AST por enfermedad hepática grasa

AST	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Alta	7	13.5%	1	5.3%
Normal	45	86.5%	18	94.7%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 6: Distribución de niveles de AST por enfermedad hepática grasa



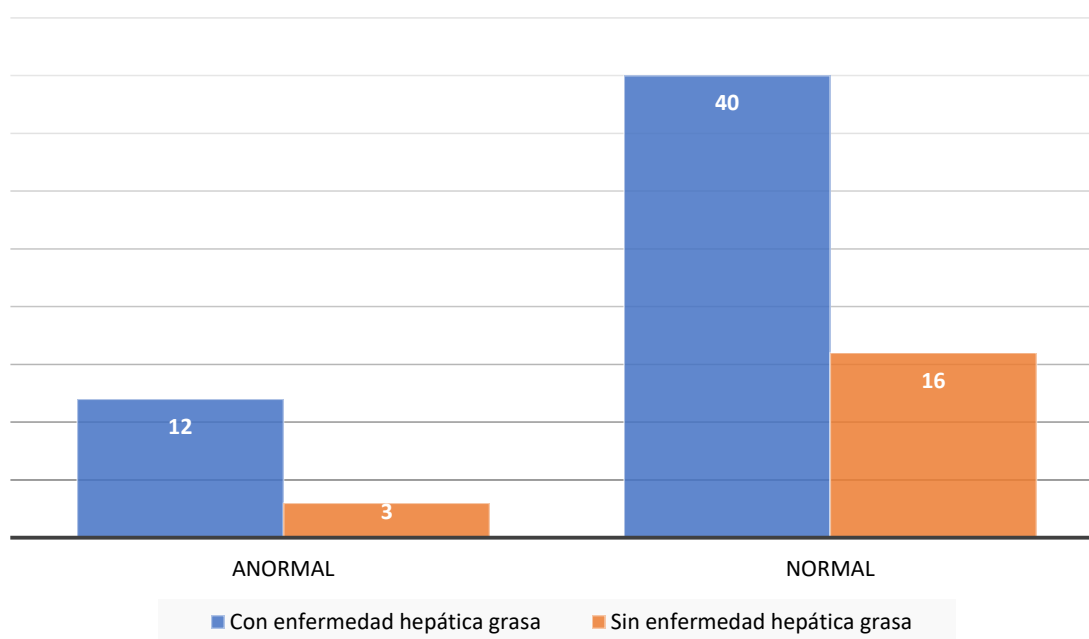
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

7.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron niveles de ALT normales en el 76.9%

Cuadro 7: Distribución de niveles de ALT por enfermedad hepática grasa

ALT	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	12	23.1%	3	15.8%
Normal	40	76.9%	16	84.2%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 7: Distribución de niveles de ALT por enfermedad hepática grasa



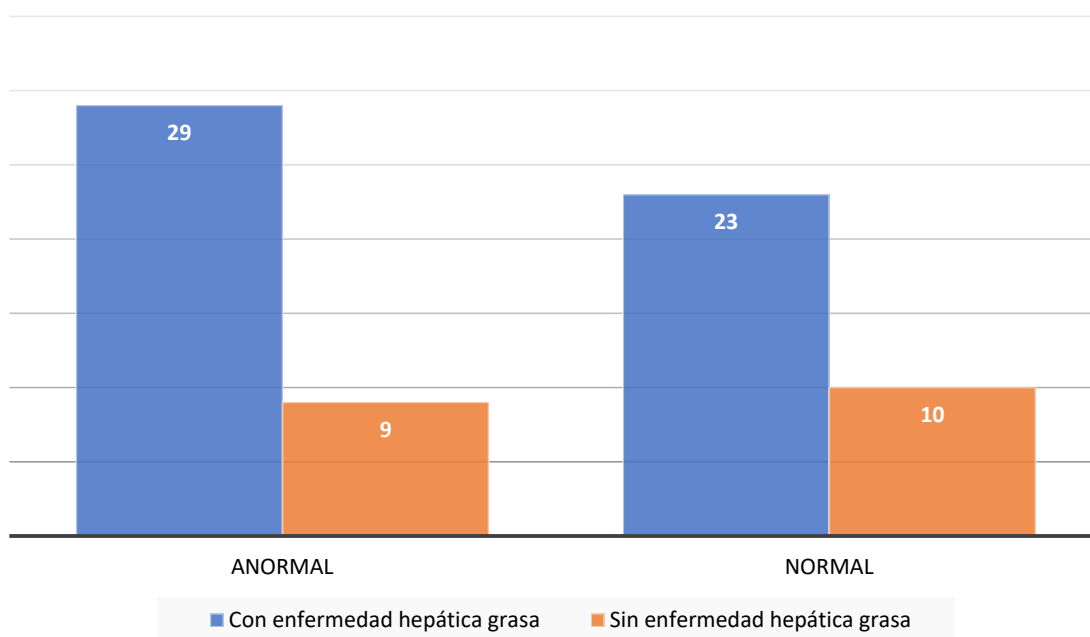
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

8.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron niveles de colesterol anormales en el 55.8%.

Cuadro 8: Distribución de concentración de colesterol por enfermedad hepática grasa

Colesterol	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	29	55.8%	9	47.4%
Normal	23	44.2%	10	52.6%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 8: Distribución de concentración de colesterol por enfermedad hepática grasa



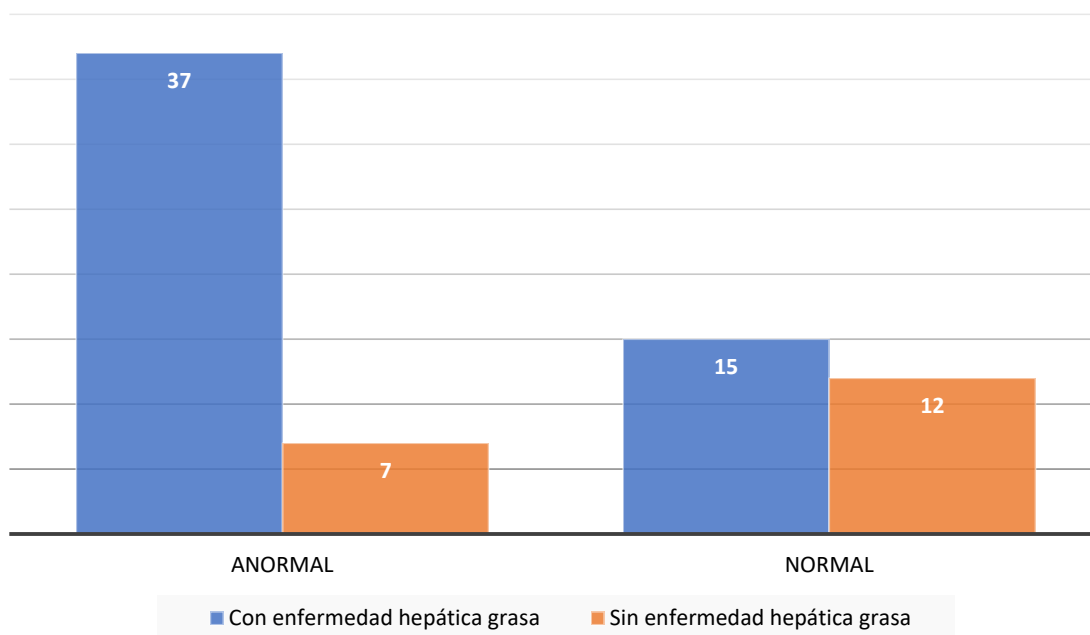
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

9.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron niveles de triglicéridos anormales en el 71.2%.

Cuadro 9: Distribución de concentración de triglicéridos por enfermedad hepática grasa

Triglicéridos	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	37	71.2%	7	36.8%
Normal	15	28.8%	12	63.2%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 9: Distribución de concentración de triglicéridos por enfermedad hepática grasa



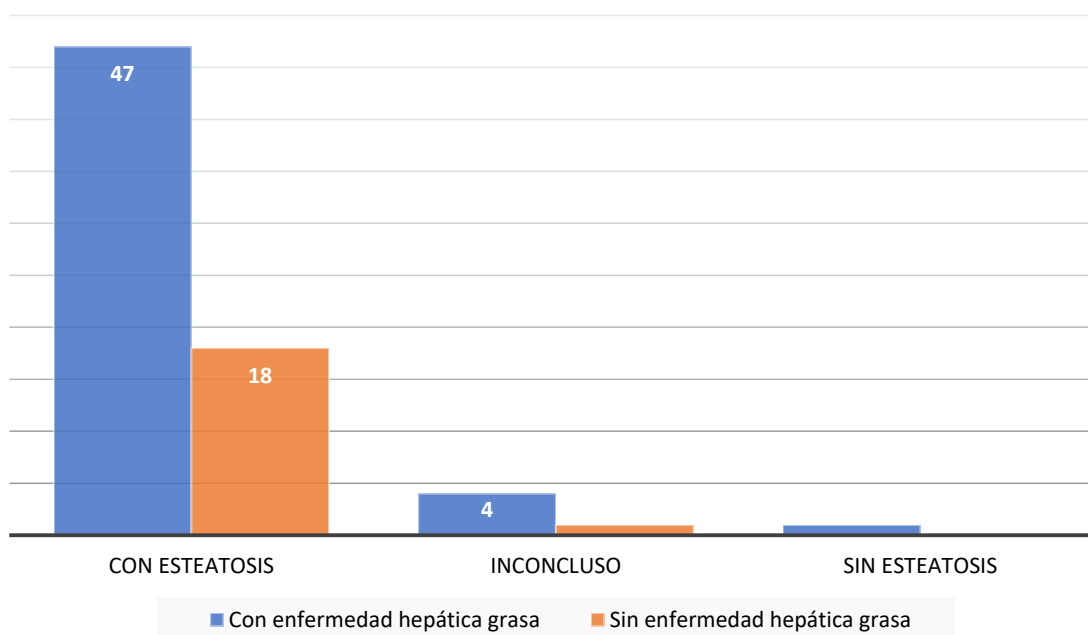
FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

10.- Los pacientes con enfermedad hepática grasa presentaron esteatosis por medio del índice HSI en el 90.4%.

Cuadro 10: Distribución de índice HSI por enfermedad hepática grasa

Índice HSI	Con enfermedad hepática grasa		Sin enfermedad hepática grasa	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Con esteatosis	47	90.4%	18	94.7%
Inconcluso	4	7.7%	1	5.3%
Sin esteatosis	1	1.9%	0	0.0%
Total	52	100.0%	19	100.0%

Gráfica 10: Distribución de índice HSI por enfermedad hepática grasa



FUENTE: UMF 2, periodo Enero de 2017 a Enero 2018.

11.- La relación de enfermedad hepática grasa no alcohólica y obesidad presentó significancia estadística.

Cuadro 11: Tabla cruzada enfermedad hepática grasa/obesidad

Obesidad	Enfermedad hepática grasa		Total
	Si	No	
Obeso	32	17	49
No obeso	20	2	22
Total	52	19	71

Cuadro 12: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.078 <sup>a</sup>	1	.024		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3.856	1	.050		
Razón de verosimilitud	5.816	1	.016		
Prueba exacta de Fisher				.040	.020
Asociación lineal por lineal	5.007	1	.025		
N de casos válidos	71				
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.89.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

12.- La relación de enfermedad hepática grasa no alcohólica y diabetes mellitus tipo 2 presentó significancia estadística.

Cuadro 13: Tabla cruzada enfermedad hepática grasa/diabetes mellitus

Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad hepática grasa		Total
	Si	No	
Sin control DM2	34	2	36
Control DM2	18	17	35
Total	52	19	71

Cuadro 14: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.754 <sup>a</sup>	1	.000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	14.632	1	.000		
Razón de verosimilitud	18.543	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
N de casos válidos	71				
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.37.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

## 12. DISCUSIÓN

El índice HSI mostró esteatosis en el 90.4% de pacientes con enfermedad hepática grasa; mientras que, en el grupo de pacientes sin enfermedad hepática grasa, mostró esteatosis en el 94.7%. Curiosamente, un estudio reciente, citado por Fedchuk et al, en pacientes diabéticos tipo 2 ha demostrado que el rendimiento de tres marcadores sustitutos, incluido el HSI, para la predicción de esteatosis, fue muy bajo. Este hallazgo de una población con alto riesgo de esteatosis moderada a grave sugiere una capacidad limitada de estos biomarcadores sustitutos para cuantificar la esteatosis. <sup>(33)</sup>

La obesidad muestra un valor  $p < 0.05$  el cual es significativo en la relación con la enfermedad hepática grasa; del mismo modo, la diabetes mellitus tipo 2 también presentó un valor  $p < 0.05$ ; el que es significativo hablando estadísticamente. Este hallazgo está respaldado por investigaciones de todo el mundo.

Al Rifai et al. reportó que el hígado grasa no alcohólico se ha asociado estrechamente con la obesidad y el síndrome metabólico -- dos afecciones que se sabe están asociadas con enfermedad cardiovascular, aterosclerosis subclínica e inflamación sistémica. <sup>(34)</sup>

Masuoka et al. reportó que la mayoría de los pacientes con hígado grasa no alcohólico tienen factores de riesgo metabólicos, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Por el contrario, la presencia de hígado grasa no alcohólico es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de algunos trastornos metabólicos como diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 no solo es un factor de riesgo para el desarrollo de hígado grasa no alcohólico, sino también un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. La obesidad y la dislipidemia son factores de riesgo bien establecidos para hígado

graso no alcohólico. Un estudio japonés encontró que la obesidad, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, la hipertrigliceridemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión eran factores de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico, aunque en el análisis multivariado solo la obesidad, la hipertrigliceridemia y la hipertensión continuaron como predictores. <sup>(35)</sup>

Una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios poblacionales prospectivos (que incluyeron a más de 70,000 participantes) que se publicó en 2008 por Anstee et al. confirmaron que los niveles séricos de enzimas hepáticas levemente elevados eran predictores independientes, a largo plazo de diabetes mellitus tipo 2 incidental tanto en hombres como en mujeres. En este metaanálisis, un aumento de una unidad de alanina aminotransferasa o  $\gamma$ -glutamilttransferasa se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 del 83% y 92%, respectivamente. <sup>(36)</sup>

Cusi et al. refirió que la presencia de hígado graso no alcohólico se asoció con varios marcadores de resistencia a la insulina, particularmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En la diabetes mellitus tipo 2, la presencia de hígado graso no alcohólico se asoció con niveles significativamente más altos de triglicéridos y ALT, niveles más altos de ácidos grasos libres en plasma (estadísticamente significativo en pacientes tratados con insulina) y niveles más bajos de adiponectina (estadísticamente significativos en pacientes sin tratamiento previo con insulina). Estas observaciones son consistentes con estudios previos que describen niveles bajos de adiponectina, pero niveles altos de triglicéridos y ácidos grasos libres con la presencia de hígado graso no alcohólico en diabetes mellitus tipo 2. <sup>(37)</sup>

### 13. CONCLUSIONES

Los pacientes con NAFLD, se asociaron más a Diabetes Mellitus y obesidad, evidenciando ambas morbilidades de forma significativa para su desarrollo.

Se encontró mayor cantidad de mujeres para NAFLD leve en el estudio, esto debido a que las participantes, en la mayor parte de la muestra eran femeninas, no se encontró evidencia de predilección por el género en este estudio.

La gran mayoría de pacientes con NAFLD por ultrasonido cursaron con esteatosis leve.

No se encontró asociación en la elevación de las aminotransferasas (ALT, AST) con NAFLD. Por el contrario, si se asocia la hipertrigliceridemia con el NAFLD.

Los pacientes con NAFLD, presentaron esteatosis por medio del índice HSI en casi su totalidad, sin embargo, se detecta que en aquellos pacientes sin esteatosis demostrada por USG, también se reporta NAFLD por este índice, esto probablemente por el factor diabetes mellitus tipo 2, por lo que consideramos al igual que Fedchuk et al, como un índice para esteatosis de capacidad limitada en su diagnóstico para este tipo de pacientes.

La Diabetes Mellitus y la obesidad, están directamente relacionados con los cambios en los estilos de vida. La asociación tan estrecha observada con el NAFLD pone el acento lo que parece ser, un importante problema de salud pública aún no adecuadamente ponderado.

El NAFLD de curso aparentemente benigno, cobra importancia por su potencial evolución hacia un mayor daño hepatocelular, cirrosis y cáncer

hepatocelular. Sin duda alguna las intervenciones en salud que puedan diseñarse y dirigirse para disminuir la obesidad, la mejora en el control, así como vigilancia en pacientes con Diabetes Mellitus, tendrán también un efecto directo en la disminución de este problema.

### **13.1.- LIMITACIONES:**

El método usado para identificar el hígado graso en este estudio fue el ultrasonido convencional. Su sensibilidad oscila entre 60 y 95% mientras que su especificidad se ha notificado entre 82 y 100%. No obstante, una de las limitaciones del ultrasonido es la imposibilidad para diferenciar entre esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis (NASH).

No se realizó panel viral al total de la muestra, ya que no se cuenta con este tipo de estudios en el primer nivel de atención.

No se realizaron otros índices en el estudio como APRI o FIB 4 para la detección de cirrosis, por falta de paraclínicos como citometría hemática, gamaglutamil traspeptidasa, creatinina.

No se realizó envío a tercer nivel de atención para la confirmación de esteatohepatitis no alcohólica en el estudio.

#### **14. PROPUESTAS:**

Nuestros resultados proporcionan nuevas perspectivas para la investigación futura, ya que los mecanismos por los que se desarrolla el NAFLD, intervienen claramente la resistencia a la insulina y por lo tanto Diabetes Mellitus, siendo por sí sola un factor de riesgo para evolución a cirrosis, en base a literatura mundial.

Se espera su continuación, mediante estudios longitudinales, estudios de cohorte, casos y controles, con la aplicación de distintos índices como: APRI, FIB 4 e incluso MELD, así como estudios más sensibles para su prevención, detección oportuna. En NAFLD se observa un amplio espectro de alteraciones histológicas que van desde la esteatosis pudiendo progresar a esteatohepatitis y cirrosis. Las alteraciones en los marcadores séricos no siempre son claras, como las reportadas en este estudio, se propone el estudio combinado de varias de estas moléculas, tal como se realiza con el FibroTest, el SteatoTest o el NashTest junto con variables antropométricas, siendo de utilidad para definir un perfil compatible con NASH y que sugiera con buen criterio la realización de una biopsia confirmatoria, derivándose oportunamente desde un primer nivel de atención.

Sugerimos la realización de Ultrasonido hepático en el primer nivel de atención, de forma anual, con vigilancia estricta en el control dietético, así, en aquellos con alteraciones hepáticas por ultrasonografía, realizar aminotransferasas (ALT y AST), para su posterior envío a gastroenterología.

No se sugiere la aplicación del Índice de esteatosis Hepática (HSI) en pacientes con Diabetes Mellitus, en el primer nivel de atención, como herramienta para el diagnóstico de NAFLD, ya que se demostró ser altamente específica, pero muy poco sensible en este grupo de pacientes.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1.- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 10.1016/j.bpg.2014.07.008

2.- Brea A, Pintó X, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (I). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2016; 10.1016/j.arteri.2016.06.003

3.- Beltrán O, Galindo A, et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30(Supl 1):89-96

4.- García E, Guagnozzi D, et al. Efecto de las terapias incretínicas comparadas con pioglitazona y gliclazida en la esteatosis hepática no alcohólica de los pacientes diabéticos no controlados solo con metformina: estudio observacional piloto. *Endocrinol Nutr.* 2016; 10.1016/j.endonu.2016.01.006

5.- Karlas T, Wiegand J, et al. Gastrointestinal complications of obesity: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 1–14

6.- Kawano Y, Cohen D, et al. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013; 48:434–441.

7.- Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19(6):802-812

8.- Loureiro C, Martínez A, et al. Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp.* 2014; 29(2):350-358

9.- Buzzetti E, Pinzani M et al. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 10.1016/j.metabol.2015.12.012

- 10.- Tor J, Muga R, et al. El hígado graso y el síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141(6):252–253
- 11.- Schwenger K, Allard J. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7):1712-1723
- 12.- Dyson J, Anstee Q, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* 2014; 5:211–218
- 13.- López R. Enfermedad hepática grasa. Aspectos patológicos. *Rev Col Gastroenterol* 2014; 29(1):82-88
- 14.- Díaz J, Pereira O, et al. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *MEDISAN* 2015; 19(3):345-353
- 15.- Pérez L, Vilar E, et al. Enfermedad hepática por depósitos grasos. Una perspectiva actual. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2013; 43(3):254-260
- 16.- Sattar N, Forrest E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2014; 349:g4596
- 17.- Gallego R, Ampuero J, et al. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(9):587-596
- 18.- Reyes R, Rozas P, et al. Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(1):33–38
- 19.- Li Y, Liu L, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports* 2013; 1:57-64
- 20.- Domínguez V, González R, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105(7):409-420
- 21.- Bower G, Toma T, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *OBES SURG* 2015; 10.1007/s11695-015-1691-x
- 22.- Laclé A, Esquivel M, et al. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta méd costarric* 2014; 56(1):17-22

23.- Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:901–910

24.- Vanegas C, Restrepo C, et al. Caracterización de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólica en un hospital de alta complejidad, Colombia 2013. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2014; 29(4):342-346

25.- Chang Y, Jung H, et al. Cohort Study of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD fibrosis score, and the Risk of Incident Diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1861–1868

26.- Caballeria J, Caballeria L. Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2016; 10.1016/j.endonu.2016.06.001

27.- Caballería L, Arteaga I, et al. Factores de riesgo asociados a la presencia de hígado graso no alcohólico: un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2013; 141(6):233–239

28.- Guijarro M, Monereo S, et al. Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad infantojuvenil. *Med Clin (Barc).* 2014; 10.1016/j.medcli.2014.02.018

29.- Milić S, Lulić D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9330-9337

30.- Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9072-9089

31.- Zelber-Sagi S, Lotan R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int.* 2013; 33:1406–1412

32.- Wong R, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol* 2014; 6(5):263-273

33.- Fedchuk L, Nascimbeni F, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:1209–1222

34.- Al Rifai M, Silverman M, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015; 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.011

35.- Masuoka H, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1281:106–122

36.- Anstee Q, Targher G, et al. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10.1038/nrgastro.2013.41

37.- Cusi K, Sanyal A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(11):1630-1634

## **16. ANEXOS**

### **ABREVIATURAS:**

ALT: Alanino-aminotransferasa

AST: Aspartato-aminotransferasa

CM: Centímetros

DM: Diabetes Mellitus

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

GGT: Gamma-gutamil-transpeptidasa

IMC: Índice Masa Corporal

KG: Kilogramos

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

RNM: Resonancia magnética nuclear

SM: Síndrome Metabólico

TAC: Tomografía axial computerizada

UI: Unidades internacionales

US: Ultrasonografía o ecografía







**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(Adultos)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	<b>“ASOCIACION DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES DIABETIMSS DE LA UMF 2 Y OBESIDAD”.</b>
Patrocinador externo:	NINGUNO
Lugar y fecha:	Unidad Médico Familiar del IMSS No. 2 Puebla Pue. Del 01 marzo 2017 al 31 enero 2018.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	La diabetes en conjunto con la obesidad son factores de riesgo para enfermedad hepática, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, nuestro objetivo es detectar en forma oportuna esta enfermedad a través de marcadores bioquímicos y estudios de imagen, permite evitar la aparición de complicaciones potencialmente graves tal como la esteatohepatitis y cirrosis.
Procedimientos:	Estimado paciente, si usted acepta participar en nuestro estudio, se le realizaran una encuesta en la que usted nos proporcionará datos generales como son: edad, sexo, años de diabético u otras enfermedades, se le tomará la presión, peso y talla, así como una toma de muestra de laboratorio y ultrasonido hepático.
Posibles riesgos y molestias:	Estimado paciente usted no corre ningún riesgo únicamente podría presentar dolor o molestia en el sitio de punción en la toma de muestra de laboratorio otra molestia seria el tiempo de espera en la realización de su ultrasonido.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Estimado paciente sele informara sobre su estado actual metabolico una ves contando con los resultado de laboraotorio y ultrasonido otra ventaja es la deteccion oportuna de higado graso, ademas en caso de patologia hepatica se derivara al servicio de gastroenterologia para su seguimeinto, tratamiento y control.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Una vez obtenidos los resultados del estudio, se le darán a conocer los mismos y se le brindará asesoría nutricional, así como alternativas de tratamientos tanto farmacológicos como de hábitos higiénicos y dietéticos, que puedan ser ventajosos para usted, de ser necesario será canalizado oportunamente a los servicios de apoyo a fin de favorecer su salud.
Participación o retiro:	Su participación es voluntaria sin fines de lucro y usted podrá retirarse del estudio en el momento que lo deseé.
Privacidad y confidencialidad:	El equipo de investigadores resguardara su información en todo momento y se maneja de manera confidencial. Solo se utilizará para los fines del estudio mencionado y nadie más tendrá acceso sus datos personales cuidando los aspectos éticos del proceso de investigación

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. María Esther Ramírez Dueñas. Teléfono: 2224-26-11-47 Correo Electrónico: maraestherr41@gmail.com

Colaboradores:

Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres. Teléfono: 2221-18-47-22 Correo Electrónico: mendozat\_ma@yahoo.com.mx.

Dr. Víctor Manuel Palacios Hidalgo. Teléfono: 2221-19-58-64 Correo Electrónico: rotcivaguila@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

DR. ISAAC SANCHEZ FLORES  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

CLAVE: 2810 009 013