



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital General Zona Norte de Puebla “Bicentenario de la Independencia”

Título de la tesis

“Correlación de dislipidemia, IMC, y HbA1c con NASH en pacientes con síndrome metabólico”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina Interna

Presenta

Dra. Diana Melissa Ruiz Uribe

Director

Dr. Erasmo Guzman Torres



Heroica Puebla de Zaragoza; octubre 2019



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital General Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia"

Título de la tesis:

"Correlación de dislipidemia, IMC, y HbA1c con NASH en pacientes con síndrome metabólico"

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina Interna

Presenta

Dra. Diana Melissa Ruiz Uribe

Director

Dr. Erasmo Guzman Torres



Heroica Puebla de Zaragoza; octubre 2019



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
ASUNTO: AUTORIZACION DE TESIS

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP.

Por medio de la presente hago constar que la **Dra. Diana Melissa Ruiz Uribe**, Medico Residente de la especialidad de Medicina Interna, realizo en el Hospital General de Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia" la Tesis con el título "CORRELACIÓN DE DISLIPIDEMIA, IMC, Y HBA1C CON NASH EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO", bajo la Dirección del **Dr. Erasmo Guzmán Torres**.

Se ha revisado el contenido científico y la estructura **metodológica**, por lo que autorizamos su impresión.

A T E N T A M E N T E

DRA. MARIANA LEE MIGUEL SARDANETA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ERASMO GUZMAN TORRES
DIRECTOR DE TESIS

c.c.p. Comité de Investigación del Hospital General Zona Norte



ÍNDICE

	Página
1.- Resumen_____	1
2.- Introducción_____	3
3.- Antecedentes_____	4
a) Antecedentes generales_____	4
b) Antecedentes específicos_____	8
4.- Planteamiento del problema_____	24
5.- Hipótesis_____	26
a) Hipótesis de estudio_____	26
b) Hipótesis alterna_____	26
6.- Objetivos_____	27
a) Objetivo general_____	27
b) Objetivos específicos_____	27
7.- Material y métodos_____	28
8.- Bioética_____	33
9.- Análisis estadístico_____	34
10.- Resultados_____	35
11.- Discusión_____	58
12.- Conclusiones_____	61
13.- Bibliografía_____	62
14.- Anexos_____	66

1. RESUMEN

Correlación de dislipidemia, IMC, y HbA1c con NASH en pacientes con síndrome metabólico

Autor: Dra. Diana Melissa Ruiz Uribe

Introducción: A pesar de su alta prevalencia, solo una pequeña proporción de sujetos con enfermedad del hígado graso no alcohólico tienen esteatohepatitis no alcohólica con el consiguiente mayor riesgo de fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Mientras que los pacientes con hígado graso simple tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen una supervivencia reducida debido principalmente a causas cardiovasculares y hepáticas.

Objetivo: Analizar la correlación de la dislipidemia, el IMC, y la HbA1c con el grado de esteatosis hepática no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal y unicéntrico. La sede fue el Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018; estudiándose 60 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de síndrome metabólico, con diagnóstico confirmado de esteatosis hepática no alcohólica, expediente clínico con perfil hepático completo, perfil lipídico completo; determinación de HbA1c y con ultrasonido abdominal. Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto, con hallazgos sugestivos de cirrosis hepática o con enfermedad hepática ya conocida, con consumo de medicamentos que producen esteatosis, con ingesta diaria de alcohol > 20 g en la mujer y 30 g en el hombre. Los criterios de eliminación no se propusieron dado que no se dio seguimiento a los pacientes. La información de las variables fue obtenida de los expedientes clínicos,

la información obtenida fue estudiada con estadística descriptiva (media y desviación estándar para variables cuantitativas, porcentajes para variables cualitativas); el análisis estadístico se realizó con la prueba de chi cuadrada y prueba de correlación de Spearman, considerándose significativos valores p menores de 0.05.

Resultados: La edad tuvo una media de 57 ± 15 años, el sexo predominante fue el femenino representando el 66.7%, el IMC tuvo una media de 31.53 ± 15 kg/m², el tiempo de evolución tuvo una media de 11 ± 11 años, AST tuvo una media de 57 ± 71 UI/L, ALT tuvo una media de 63 ± 92 UI/L, GGT tuvo una media de 122 ± 126 UI/L, colesterol total tuvo una media de 151 ± 64 mg/dL, HDL tuvo una media de 32 ± 13 mg/dL, LDL tuvo una media de 89 ± 47 mg/dL, triglicéridos tuvo una media de 176 ± 119 mg/dL, HbA1c tuvo una media de 12.1 ± 3.5 %, el grado de severidad de esteatosis predominante fue el grado II representando el 51.7%, solamente LDL y colesterol total tuvieron valores $p < 0.05$ en la asociación con la severidad de esteatosis; LDL tuvo un valor $r = 0.564$, $p < 0.05$ en la correlación con el grado de severidad de esteatosis; colesterol total tuvo un valor $r = 0.467$, $p < 0.05$.

Conclusiones: La severidad de la esteatosis se correlaciona moderadamente con los niveles elevados de LDL; y de manera más débil con los niveles elevados de colesterol.

2.- INTRODUCCIÓN

Varias circunstancias motivan el creciente interés por la enfermedad hepática grasa no alcohólica: su elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental y su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas además de su asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular. Para ello se ha estudiado su relación con enfermedades tan prevalentes en nuestro medio como la diabetes mellitus, obesidad, y otros factores de riesgo cardiovascular como son las dislipemias o la hipertensión arterial. Todas ellas están englobadas en el síndrome metabólico, el cual ha sido definido desde hace muchos años por diferentes sociedades científicas internacionales y ha sido ampliamente estudiado. La biopsia hepática es la herramienta diagnóstica más sensible y específica de confirmar la infiltración grasa en el hígado, pero su naturaleza invasiva hace que su utilidad sea reducida. Sin embargo, la utilización del ultrasonido como método de evaluación es importante debido a su amplia disponibilidad y bajo costo. Se estima que la ecografía tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%. Más atractivo resulta aún la posibilidad de utilizar parámetros de laboratorio que sean correlacionables con los resultados de la biopsia hepática.

3.- ANTECEDENTES

A. ANTECEDENTES GENERALES

La enfermedad hepática grasa no alcohólico es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos y su prevalencia está aumentando en todo el mundo. La enfermedad hepática grasa no alcohólico está caracterizada por esteatosis hepática (tanto en biopsia hepática o imagen) en individuos que consumen poco o nada de alcohol y que no tienen otras causas identificables de esteatosis. Es un espectro de enfermedades hepáticas que va desde la esteatosis simple hasta una forma progresiva de enfermedad hepática llamada esteatohepatitis no alcohólica. La esteatohepatitis no alcohólica se caracteriza típicamente por la presencia de esteatosis en la zona 3, inflamación lobular y abultamiento con o sin fibrosis peri-sinusoidal. Puede progresar a fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular en algunos individuos. ⁽¹⁾

La enfermedad del hígado grasa no alcohólico se define por un contenido excesivo de grasa hepática (> 5% del peso del hígado, principalmente en forma de triglicéridos) en ausencia de un consumo excesivo de alcohol y otras etiologías competitivas para la esteatosis hepática. Paralelamente a la epidemia de obesidad tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, la enfermedad del hígado grasa no alcohólico se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática y en una causa importante emergente de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. ⁽²⁾

El número de pacientes con enfermedad del hígado grasa no alcohólico ha aumentado en los países occidentales, y el aumento en las personas obesas y los cambios en la vida alimentaria se han convertido en un importante problema de salud. La enfermedad del hígado grasa no alcohólico incluye esteatosis simple con un pronóstico favorable y esteatohepatitis no alcohólica. Se considera que la esteatohepatitis no alcohólica se desarrolla cuando se agrega un factor exacerbante a la deposición de grasa en el tejido hepático, con el estrés oxidativo, las citoquinas inflamatorias y el factor relacionado con el hierro se atribuyen como causas de la esteatohepatitis no alcohólica. ⁽³⁾

La obesidad también está asociada con la acumulación de grasa ectópica, particularmente en el hígado, lo que hace que la enfermedad del hígado graso no alcohólico sea el trastorno hepático más común, que afecta a un tercio de la población general. La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una condición caracterizada por la acumulación de triglicéridos hepáticos no causada por el consumo de alcohol (<20 g de etanol por día). Desde la esteatosis simple, la enfermedad del hígado graso no alcohólico puede empeorar a esteatohepatitis no alcohólica (en 12 a 40%) y avanzar a cirrosis (en 15 a 25%) y/o carcinoma hepatocelular (en 7%) dentro de 10 años. Alrededor del 50% de los pacientes con cirrosis compensada debida a enfermedad del hígado graso no alcohólico necesitarán un trasplante de hígado o morirán por una causa relacionada con el hígado o enfermedad cardiovascular. Se predice que el carcinoma hepatocelular relacionado con enfermedad del hígado graso no alcohólico se convertirá en la principal indicación para el trasplante de hígado. ⁽⁴⁾

El término enfermedad del hígado graso no alcohólico abarca un amplio espectro de afecciones, desde la simple acumulación de grasa ("hígado graso" o esteatosis) hasta la esteatohepatitis, la fibrosis y la cirrosis con sus consecuencias clínicas.

A pesar de su alta prevalencia, solo una pequeña proporción de sujetos con enfermedad del hígado graso no alcohólico tienen esteatohepatitis no alcohólica con el consiguiente mayor riesgo de fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Mientras que los pacientes con hígado graso simple tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen una supervivencia reducida debido principalmente a causas cardiovasculares y hepáticas. ⁽⁵⁾

Epidemiología

En el Medio Oriente, la prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico fue de alrededor del 10% en 1992, y aumentó a 33.3% en 2012; sin embargo, la prevalencia aumentó a 55% en individuos diabéticos. La prevalencia estimada de enfermedad del hígado graso no alcohólico entre los individuos con diabetes tipo 2 se encontró en alrededor del 42.6% en el Reino Unido y del 70% en Italia. Las tasas

de prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico entre individuos con diabetes tipo 2 en Brasil, Malasia y China se estimaron en 42%, 49.6% y 61%, respectivamente. ⁽⁶⁾

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es actualmente la causa más común de pruebas anormales de la función hepática en los países occidentales. Según los estudios de población que utilizan ecografía o tomografía computarizada, la prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico está en el rango de 20 a 50%. La prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico varía notablemente entre los grupos étnicos. Un estudio de población urbana en los Estados Unidos con espectroscopia de resonancia magnética de protones mostró que la prevalencia de esteatosis hepática fue de 45% en hispanos, 33% en blancos y 24% en poblaciones negras. Estas variaciones pueden explicarse por las diferencias en el estilo de vida, la prevalencia del síndrome metabólico y la genética, como el polimorfismo del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatin (PNPLA3), que codifica una lipasa que media la hidrólisis del triacilglicerol en los adipocitos. La enfermedad del hígado graso no alcohólico está fuertemente asociada con trastornos metabólicos. No es sorprendente que se haya informado de hígado graso en 40 a 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en 30 a 90% de los pacientes obesos. ⁽⁷⁾

Es necesario realizar esfuerzos dedicados para identificar a las personas con esteatohepatitis no alcohólica porque no se predice un diagnóstico del trastorno ni la gravedad de la fibrosis hepática asociada simplemente sobre la base de la obesidad, la resistencia a la insulina o la esteatosis hepática. Sin embargo, estas afecciones deben desencadenar una búsqueda de factores que aumenten el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica, así como pistas de que la fibrosis podría estar ya avanzada. Las personas con sobrepeso u obesas con síndrome metabólico, niveles elevados de aminotransferasa sérica y un estudio no invasivo negativo para otras causas de enfermedad hepática probablemente tengan esteatohepatitis no alcohólica. Los que tienen 45 años o más y tienen diabetes tipo 2 tienen una probabilidad particularmente mayor de tener fibrosis avanzada y un mayor riesgo de resultados hepáticos negativos. Independientemente de los factores de riesgo para

la fibrosis, debe sospecharse una fibrosis hepática avanzada cuando se detectan signos clínicos sutiles de disfunción hepática o hipertensión portal. ⁽⁸⁾

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Metabolismo hepático de lípidos

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se desarrolla cuando la tasa de síntesis hepática de triglicéridos, como resultado del aumento de la absorción de ácidos grasos hepáticos y la esterificación en triglicéridos, así como de la síntesis de novo de triglicéridos a partir del metabolismo de carbohidratos y proteínas, supera la tasa de catabolismo hepático de triglicéridos debido a la oxidación de ácidos grasos y exportación de triglicéridos como lipoproteínas de muy baja densidad. El hígado obtiene la mayor parte de su energía para el metabolismo de la oxidación de ácidos grasos durante el ayuno y la alimentación, y las contribuciones de la oxidación de ácidos grasos al metabolismo de la energía hepática se acercan al 100% con esteatosis hepática. ⁽⁹⁾

Historia natural de la enfermedad

La historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico presenta resultados tanto hepáticos como extrahepáticos. Los resultados extrahepáticos de la enfermedad del hígado graso no alcohólico incluyen diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer. La esteatosis simple, con / sin grados menores de cambios inflamatorios necroinflamatorios, es el primer paso en la histogénesis y la historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Tradicionalmente, se ha postulado que la esteatohepatitis no alcohólica se desarrolla en un subconjunto de "malos almacenadores", lo que lleva a la noción de que la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica son dos condiciones patológicas diferentes con poca o ninguna interconexión mutua. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la esteatosis simple puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica y que ambas condiciones progresan a una fibrosis avanzada, aunque esto ocurre a un ritmo mucho más lento para la esteatosis simple que para la esteatohepatitis no alcohólica. La gravedad de la fibrosis hepática, en lugar de la esteatohepatitis no alcohólica, determina en gran medida el pronóstico

de los resultados relacionados con el hígado en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. ⁽¹⁰⁾

Progresión de enfermedad del hígado graso no alcohólico a esteatohepatitis no alcohólica

Por qué algunos pacientes desarrollan inflamación (esteatohepatitis no alcohólica) y fibrosis no se entiende completamente. Esta progresión es el resultado de las interacciones de múltiples mecanismos patógenos ambientales y del hospedero o "múltiples impactos paralelos". Se ha implicado un estilo de vida sedentario creciente y un mayor consumo de ácidos grasos trans y azúcares refinados. Los factores genéticos, como los polimorfismos en el gen de la fosfolipasa 3 tipo patatin (PNPLA3), también están asociados con la aparición y progresión de la enfermedad. Las funciones del microbioma intestinal (microorganismos y su material genético colectivo en el intestino humano), los mecanismos inmunes innatos y otros factores derivados del intestino se están clarificando cada vez más. Esto se ilustra por la capacidad de la microbiota intestinal para transferir un fenotipo de enfermedad cuando se trasplantan de animales enfermos a controles sanos. Otros mecanismos patogénicos implicados en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica incluyen factores endocrinos del tejido adiposo (adiponectina, leptina), citoquinas (IL-6 y TNF- α) y retículo endoplásmico. ⁽¹¹⁾

La progresión de la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica se determina mediante el inicio de la respuesta fibrótica. Comprender la regulación de la iniciación, la progresión y la perpetuación de la fibrosis será muy importante, particularmente desde un punto de vista terapéutico. Las células estrelladas hepáticas (HSC, por sus siglas en inglés) son los principales reguladores de la producción de matriz extracelular y desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la fibrosis. En condiciones normales, las HSC tienen un fenotipo inactivo y constituyen un tercio de la población de células no parenquimatosas; el 85% de la vitamina A hepática se disuelve y se almacena en HSC quiescentes. Sin embargo, estas células pueden activarse por estímulos nocivos provocados por hepatocitos dañados. Cuando se activa, la HSC experimenta varios cambios fenotípicos y

funcionales. Una disminución en el contenido de retinoides está acompañada por un fuerte aumento en la producción de componentes extracelulares y la proliferación celular. Durante el proceso fibrogénico inicial, hay una interferencia entre los hepatocitos lesionados y la HSC, que se estimula aún más en un modo paracrino por los leucocitos infiltrados y las células de Kupffer activadas. El proceso inicial es seguido por la perpetuación de la respuesta fibrogénica. El regulador maestro de este proceso es el TGF- β , una citoquina pro-fibrótica liberada por casi todas las células involucradas, cuyo efecto depende del tipo de célula. Por ejemplo, en hepatocitos maduros, TGF- β es responsable de la inhibición de la proliferación celular y participa en la inducción de apoptosis, mientras que en HSC promueve la activación celular y aumenta la producción de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos, entre otros). otros) asociados con una degradación disminuida por la inhibición de la actividad de las metaloproteinasas de matriz. ⁽¹²⁾

Factores de riesgo

Edad

La prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico y la fibrosis asociada aumenta con la edad. En un estudio reciente, Shima y colaboradores estudiaron la influencia de la edad y el estilo de vida en el desarrollo y la progresión de enfermedad del hígado graso no alcohólico. En este estudio, el análisis multivariado reveló que la edad se asoció significativamente con esteatosis no alcohólica en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. ⁽¹³⁾

Género

Existen datos contradictorios sobre la asociación de género con la prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico. Aunque algunos estudios sugieren una mayor prevalencia en los hombres, otros sugieren que la enfermedad del hígado graso no alcohólico es más común entre las mujeres. En un estudio de Stepanova y colegas, aunque no hubo una diferencia significativa de edad o raza entre la población del estudio, la esteatosis no alcohólica fue significativamente mayor en las mujeres. ⁽¹³⁾

Desordenes metabólicos

La diabetes mellitus y la enfermedad del hígado graso no alcohólico están particularmente estrechamente relacionadas. Se ha encontrado que la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico está aumentada en pacientes con DM tipo 2 con evidencia creciente de que las personas con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de desarrollo de esteatosis no alcohólica. La relación de la obesidad y la esteatosis se conoce desde hace mucho tiempo. El aumento de la epidemia de obesidad se ha asociado con un aumento del síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico. ⁽¹³⁾

Pruebas de laboratorio

Los pacientes obesos con enfermedad del hígado graso no alcohólico por lo general no presentan síntomas específicos además de un IMC alto, manifestaciones del síndrome metabólico y niveles de enzimas hepáticas normales o moderadamente elevados. ⁽¹⁴⁾

Un diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico requiere que haya evidencia de esteatosis hepática en las imágenes o histología, y se han excluido otras causas de enfermedad hepática o esteatosis. La enfermedad del hígado graso no alcohólico suele ser asintomática, por lo que el diagnóstico generalmente sigue el hallazgo incidental de enzimas hepáticas anormales o esteatosis en las imágenes. Si hay pruebas de función hepática anormales, suelen ser transaminasas ligeramente elevadas (ALT > aspartato transaminasa (AST)) y/o gamma-glutamilttransferasa. Sin embargo, aproximadamente el 80% de los pacientes tienen niveles normales de ALT (varones < 40 UI/L y mujeres < 31 UI/L), e incluso si están elevados, la ALT generalmente disminuye (y la AST puede aumentar) a medida que la fibrosis avanza a cirrosis. Los valores de ALT no se correlacionan con los hallazgos histológicos y no son útiles tanto para el diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico como para determinar la gravedad de la enfermedad.

Los médicos confían excesivamente en las enzimas hepáticas anormales para identificar a los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, por lo

que los pacientes con una enfermedad hepática significativa pueden ser pasados por alto, lo que podría perder las oportunidades de intervención. ⁽¹⁵⁾

Aunque un nivel persistentemente elevado de alanina aminotransferasa (ALT) puede asociarse con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, los pacientes con enfermedad avanzada a menudo tienen niveles normales de enzimas hepáticas, lo que hace que la identificación de pacientes en riesgo sea más matizada. La sensibilidad y especificidad de un nivel elevado de ALT para el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica es del 45% y 85%, respectivamente. Las elevaciones en el nivel de ALT entre los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pueden correlacionarse con la resistencia a la insulina y el contenido de grasa intrahepática; sin embargo, los pacientes con un nivel normal de ALT tienen un riesgo comparable de progresión de la enfermedad. Incluso los pacientes con diabetes y niveles normales de ALT tienen una alta prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica (76% y 56%, respectivamente).

Según los valores de umbral actualmente aceptados, aproximadamente del 30% al 60% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica confirmada por biopsia tienen un nivel normal de ALT. Históricamente, un nivel de ALT superior a 1.5 veces del límite superior de la normalidad se ha considerado para la inscripción en ensayos clínicos aleatorios; por lo tanto, un nivel de ALT superior a 60 UI / L puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor probabilidad de esteatohepatitis no alcohólica (aún no se ha establecido el umbral específico que constituye un nivel elevado de ALT). ⁽¹⁶⁾

Índices de esteatosis hepática

Se han desarrollado 5 diferentes índices para diagnosticar y cuantificar esteatosis:

- SteatoTest: comprende las 6 variables del FibroTest-ActiTest (α 2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A, GGT, bilirrubina total y TGP) más IMC, colesterol total, triglicéridos y glucemia, ajustados por sexo y edad. Un valor de 0.3 tiene una sensibilidad $\geq 85\%$ para diagnosticar hígado graso y un

resultado de 0.7 tiene una especificidad de 80%. Este test ha sido validado con biopsia hepática en 494 pacientes con obesidad severa.

- Fatty liver index (FLI): incluye IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos y GGT. Un valor <30 descarta esteatosis con una sensibilidad de 87% y un valor predictivo negativo de 0.2 mientras que un score >60 se considera indicativo de presencia de esteatosis con una especificidad de 86% y un valor predictivo positivo de 4.3. Estos scores fueron validados con ecografía hepática y resonancia magnética nuclear con espectroscopia.
- NAFLD liver fat score se construye con 5 variables: Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, insulina de ayuno, TGP y ratio TGO/TGP. Un valor de – -0.6 predice aumento del contenido de grasa hepática con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 71%.
- Lipid accumulation product (LAP) incluye 3 variables: circunferencia de cintura, triglicéridos y género. En este modelo el incremento en un punto se asoció en un riesgo de 4.28 (IC 95% 3.2 a 5.5) de presentar esteatosis severa (diagnosticada por ecografía).
- Hepatic steatosis index (HSI) se basa en 3 variables: ratio TGO/TGP, IMC y diabetes. Un valor <30 tiene una sensibilidad de 93% para diagnóstico de esteatosis y un valor > 36 descarta esteatosis con una especificidad de 92% validado por ecografía. ⁽¹⁷⁾

Valoración histológica

El estándar de oro actual para determinar la presencia de grasa hepática es un examen de biopsia de hígado. En el Sistema de puntuación histológica de la Red de investigación clínica de esteatohepatitis no alcohólica (NASH CRN, por sus siglas en inglés), la grasa hepática se clasifica en una escala ordinal. El grado de esteatosis varía de grado 0 a grado 3 según el porcentaje de hepatocitos por estimación visual que muestre un exceso de acumulación de grasa (grado 0: menos del 5% de hepatocitos, grado 1: 5% a 33%, grado 2: 33% a 66 % y grado 3:> 66%). Debido a su evaluación subjetiva, el examen histológico del hígado para detectar

esteatosis carece de precisión y no puede cuantificar con precisión el contenido de grasa hepática. ⁽¹⁾

Tratamiento médico

Si la condición del paciente no mejora a pesar de las intervenciones en el estilo de vida, se pueden considerar medicamentos. Los objetivos de la terapia farmacológica son disminuir la acumulación de grasa en el hígado y la consiguiente lesión. Las opciones de farmacoterapia para enfermedad del hígado graso no alcohólico son sensibilizadores a la insulina (metformina, tiazolidinas), antioxidantes (vitaminas E y C), agentes protectores de hepatocitos, medicamentos antiobesidad (orlistat), agentes antidislipidemia (estatinas, fibratos, inhibidores de NPC1L1 (ezetimibe)), bloqueadores del sistema renina-angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antialdosterona, agonista de GLP-1 (exenatida) e inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina). La microbiota intestinal podría ser un nuevo enfoque terapéutico o de prevención para mejorar la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. ⁽¹⁸⁾

Se ha estudiado el tratamiento farmacológico en esta población, específicamente los agentes sensibilizadores a la insulina. Dos agentes sensibilizadores a la insulina, metformina y tiazolidinedionas, se han investigado en esta población, sin embargo, hay resultados conflictivos. Además, la terapia con vitamina E se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, ya que inhibe el estrés oxidativo y reduce la promoción de la fibrosis hepática. ⁽¹⁹⁾

Dado que el estrés oxidativo parece tener un papel central en la lesión de las células hepáticas en el contexto de la esteatohepatitis no alcohólica, también se ha investigado la influencia del antioxidante vitamina E en el trastorno. En el estudio PIVENS aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes no diabéticos, la vitamina E redujo las transaminasas y mejoró histológicamente la esteatosis y la inflamación después de dos años de tratamiento, pero no afectó el grado de fibrosis. Por lo tanto, la guía de los EE. UU. no recomienda la vitamina E en pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica confirmada histológicamente, pero sí

recomienda su uso en pacientes con diabetes, en ausencia de resultados histológicos, hasta que estén disponibles datos sólidos. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica están sujetos a deficiencia de vitamina D, cuya extensión depende del grado de fibrosis y necroinflamación. En vista de sus efectos metabólicos y antiinflamatorios beneficiosos, la terapia de sustitución en tales pacientes parece tener sentido, en principio, y actualmente se está investigando en estudios. ⁽²⁰⁾

Terapias basadas en incretinas

Los miméticos de la incretina, incluidos los agonistas del receptor del péptido 1 a glucagón (GLP1), estimulan principalmente la secreción de insulina, dependiente de la glucosina. También conducen a reducciones en el peso corporal, resistencia a la insulina y niveles circulantes de transaminasas hepáticas. Un ensayo piloto de 1.8 mg de liraglutida por día administrado por vía subcutánea mostró una disminución en el contenido de grasa hepática y la resolución histológica de la esteatosis hepática no alcohólica en más pacientes que recibieron tratamiento que los placebo (39% versus 9%, respectivamente). Este resultado podría sugerir que liraglutida ejerce efectos adicionales a la simple pérdida de peso. En otro estudio, el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4: sitagliptina, que inhibe la degradación de GLP1, no logró reducir la grasa hepática y la fibrosis en pacientes con prediabetes y diabetes en comparación con placebo, según lo evaluado por elastografía por resonancia magnética. ⁽²¹⁾

Seguridad de los fármacos

Las estatinas son generalmente seguras en pacientes con enfermedad hepática y no hay evidencia de lesión hepática inducida por fármacos en pacientes con enfermedad hepática crónica, incluida enfermedad del hígado graso no alcohólico. Algunos datos incluso sugieren un efecto potencialmente beneficioso de las estatinas en la histología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Metformina, la terapia de primera línea preferida para diabetes mellitus tipo 2, no parece mejorar la histología hepática en la enfermedad del hígado graso no

alcohólico, aunque algunas pruebas sugieren un efecto beneficioso sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Se usan sulfonilureas e insulina exógena como terapia de segunda línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 más avanzada, o como una alternativa a la metformina cuando se tolera mal. En contraste con la metformina, las sulfonilureas y la insulina se han asociado con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular, y su efecto en la histología hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico no se ha investigado suficientemente hasta ahora. ⁽²²⁾

Complicaciones

La esteatohepatitis no alcohólica avanza lentamente a la cirrosis; 15-20% de los sujetos desarrollan cirrosis durante muchos años. La cirrosis, la principal causa de muertes relacionadas con el hígado, se asocia con una tasa de descompensación y mortalidad de aproximadamente el 4% anual. Por lo tanto, para demostrar una mejora en las tasas de mortalidad (por todas las causas o relacionadas con el hígado), será necesario realizar un seguimiento de un gran número de sujetos con esteatohepatitis no alcohólica en etapa temprana durante más de 10 a 15 años. Los costos y la logística de tal esfuerzo son prohibitivos, lo que hace que los puntos finales de mortalidad por cualquier causa o relacionados con el hígado sean difíciles de usar para el desarrollo y aprobación de medicamentos. Por lo tanto, la mortalidad por todas las causas puede ser poco práctica como criterio de valoración principal para la mayoría de los ensayos que incluirán pacientes con esteatohepatitis no alcohólica sin cirrosis. En sujetos con esteatohepatitis no alcohólica que tienen cirrosis establecida, donde la descompensación, la muerte o el cáncer son más inminentes, todas las causas o la mortalidad relacionada con el hígado son criterios de valoración clínicos factibles desde el punto de vista operacional, pero todavía es probable que requieran largos plazos de medición. ⁽²³⁾

Síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico

La definición actual de síndrome metabólico también se denomina “definición de armonización” y se basa en una declaración conjunta de varias organizaciones y

sociedades médicas profesionales. En base a esta definición, un diagnóstico de síndrome metabólico se basa en la presencia de 3 de los 5 factores, que incluyen triglicéridos de 150 mg / dL o más, lipoproteínas de alta densidad de menos de 40 mg / dL en hombres y menos de 50 mg / dL en mujeres, hipertensión definida como presión arterial sistólica 130 mm Hg o mayor o presión arterial diastólica de 85 mm Hg o mayor, hiperglucemia definida como glucosa en ayunas de 100 g / dL o mayor y mayor circunferencia de la cintura, definida por criterios específicos de país y población. Los pacientes en tratamiento para hipertensión, triglicéridos altos, HDL bajo e hiperglucemia también se incluyeron en esta definición. ⁽²⁴⁾

Dado que la enfermedad del hígado graso no alcohólico está estrechamente asociada con la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia, se considera como la manifestación hepática del síndrome. Tanto el índice de masa corporal excesivo como la obesidad visceral son factores de riesgo reconocidos para la enfermedad del hígado graso no alcohólico. De hecho, casi dos tercios de los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 presentan esteatosis hepática. En otro estudio, la ecografía reveló infiltración grasa del hígado en aproximadamente el 50% de los pacientes con hiperlipidemia. Boza et al demostraron que la resistencia a la insulina representa el principal predictor de esteatohepatitis no alcohólica y que los pacientes obesos sometidos a cirugía de bypass gástrico presentan esteatohepatitis no alcohólica en el examen histológico en más del 60%. Otros estudios encontraron tasas aún más altas de prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica, y el 12% en este grupo de pacientes incluso tenía fibrosis hepática avanzada. Entre los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, el síndrome metabólico se ha asociado con un mayor riesgo de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis, y el riesgo de futura insuficiencia hepática. ⁽²⁵⁾

La enfermedad del hígado graso no alcohólico a menudo se asocia con los componentes del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, y estas afecciones subyacentes desempeñan un papel crucial en su patogenia. Los factores más importantes en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

son los ácidos grasos libres, el factor de necrosis tumoral alfa y la adiponectina, que promueven la enfermedad del hígado graso no alcohólico mediante la modulación de la respuesta inflamatoria hepática. La insulina permite la esterificación de ácidos grasos libres y el almacenamiento de grasa de triglicéridos en el tejido adiposo. El desarrollo de resistencia a insulina conduce a un desplazamiento inadecuado de ácidos grasos libres al tejido no adiposo, como el hígado. La resistencia a la insulina aumenta el flujo de ácidos grasos libres al hígado a través de una inhibición disminuida de la lipólisis y un aumento de la síntesis intrahepática de novo de ácidos grasos libres (lipogénesis de novo). El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proapoptótica que desempeña un papel importante en el reclutamiento de células inflamatorias en los tejidos lesionados y en la promoción de la resistencia a la insulina. ⁽²⁶⁾

Los pacientes con síndrome metabólico con frecuencia tienen un aumento en la acumulación de grasa (triglicéridos) en el hígado y resistencia a la insulina hepática. Este aumento en la grasa hepática, que se asocia con la resistencia a la insulina pero no con otras causas conocidas de esteatosis (por ejemplo, alcohol, virus, drogas), se denomina enfermedad del hígado graso no alcohólico. El hígado es el lugar de producción de dos de los componentes clave del síndrome metabólico, la glucosa plasmática en ayunas y las VLDL, que contienen la mayoría de los triglicéridos presentes en el suero. En pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, la capacidad de la insulina para suprimir normalmente la producción de glucosa y VLDL se ve afectada. El hígado, una vez graso, también produce en exceso muchos otros marcadores de riesgo cardiovascular, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y factores de coagulación. ⁽²⁷⁾

Correlación de los componentes del síndrome metabólico con esteatohepatitis no alcohólica

Obesidad abdominal

Los pacientes con obesidad central tienen grandes cantidades de tejido adiposo visceral que se define como grasa intraabdominal limitada por el peritoneo parietal

o fascia transversal y es una fuente importante de ácidos grasos libres, hormonas, citoquinas como IL-6, factor de necrosis tumoral α , inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), leptina y adipocinas. Estos factores se secretan en la circulación y con frecuencia son absorbidos por el hígado, y el flujo periférico de ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo visceral es el ejemplo más notable. Este flujo en particular es un determinante importante de la acumulación de grasa hepática y lipoproteínas en la enfermedad de hígado graso no alcohólico. La circunferencia de la cintura está altamente correlacionada con el tejido adiposo visceral en ambos sexos y se utiliza como marcador clínico para la obesidad abdominal y se encuentra que es mejor predictor que el índice de masa corporal. La adiponectina es una proteína que actúa como una adipocina protectora al inhibir la gluconeogénesis hepática y suprimir la lipogénesis, un efecto mediado principalmente por la activación de la proteína quinasa mediada por AMP (AMPK) y PPAR- α , estimulando así la oxidación de ácidos grasos en el hígado y los músculos. Los niveles de adiponectina también se correlacionan inversamente con los triglicéridos del plasma y positivamente con el colesterol HDL y los niveles bajos de colesterol LDL. Los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico tienen una concentración de adiponectina más baja que los sujetos normales a pesar de una lipólisis y una concentración de ácidos grasos más altas. Por lo tanto, la adiponectina baja en la enfermedad de hígado graso no alcohólico aumenta la sobrecarga de ácidos grasos libres y la oxidación de lípidos y, por consiguiente, desempeña un papel en la progresión de la esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica. ⁽²⁸⁾

Como determinante de enfermedad del hígado graso no alcohólico, la distribución de la adiposidad puede ser más importante que la masa adiposa total. La enfermedad del hígado graso no alcohólico se correlaciona más con la obesidad abdominal, un componente del síndrome metabólico, que el IMC. Una mayor masa grasa, una mayor obesidad central y un aumento de la grasa visceral se asocian con el síndrome metabólico. El área del tejido adiposo visceral aumenta en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (con y sin fibrosis significativa) y se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de

esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico con fibrosis significativa. Este hallazgo proporciona evidencia de que un cierto tipo de adiposidad corporal puede ser un factor de riesgo para enfermedad del hígado graso no alcohólico, mientras que otros tipos pueden ser protectores contra enfermedad del hígado graso no alcohólico. La adiposidad visceral representa solo del 7% al 15% de la grasa corporal total; sin embargo, desempeña un papel más importante que la grasa subcutánea en el desarrollo de resistencia a la insulina, que puede deberse a que el hígado recibe sangre venosa portal que contiene ácidos grasos libres y citoquinas secretadas por el tejido adiposo visceral. ⁽²⁹⁾

Dislipidemia

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un ejemplo de acumulación de grasa ectópica y esta acumulación de lípidos se asocia generalmente con un aumento de la secreción de hepatocinas, un aumento de la gluconeogénesis, una disminución de la síntesis de glucógeno y una inhibición de la señalización de la insulina. Cuando se acumula el exceso de lípidos hepáticos, a menudo causa resistencia a la insulina y la inflamación crónica aumenta el riesgo de enfermedad hepática progresiva con fibrosis, cirrosis y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Además del metabolismo de los lípidos en el hígado, ahora está claro que la disfunción / inflamación del tejido adiposo es crucial en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Aunque la obesidad está fuertemente asociada con la esteatosis hepática, el exceso de acumulación de grasa corporal no es "una condición sine qua non" para desarrollar enfermedad del hígado graso no alcohólico. De hecho, los pacientes con lipodistrofia tienen una marcada resistencia a la insulina y comúnmente desarrollan esteatosis hepática y diabetes mellitus tipo 2, lo que sugiere que no es la masa grasa corporal per se lo que es importante, sino que la disfunción del tejido adiposo es un factor clave que contribuye a la patogénesis de enfermedad del hígado graso no alcohólico. Específicamente, el aumento de los flujos de ácidos grasos libres provenientes del conjunto de tejido adiposo aumenta la disponibilidad de acil-CoA de cadena larga para la acumulación de lípidos hepáticos, particularmente en

individuos físicamente inactivos, y se está acumulando evidencia de que la acumulación de lípidos hepáticos es capaz de causar resistencia a la insulina hepática / periférica y promover la inflamación hepática. ⁽³⁰⁾

Se ha demostrado que la gravedad de la histología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico se asoció fuertemente con un perfil lipídico más aterogénico. De acuerdo con esta noción, se produce un empeoramiento progresivo de la dislipidemia aterogénica entre los niveles crecientes de contenido de grasa hepática, incluso después de ajustar los posibles factores de confusión. ⁽³¹⁾

Ballestri et al. describe que el colesterol total sérico se asoció inversamente con esteatosis de moderada a grave, presencia de inflamación lobular, hinchazón y esteatohepatitis no alcohólica definida. Se puede especular que la fibrosis hepática es responsable de niveles más bajos de colesterol total en suero en esteatohepatitis no alcohólica. Además, la acumulación de evidencia experimental y clínica sugiere un posible papel del colesterol total en la dieta y la acumulación de colesterol libre en el hígado en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica.

Por lo tanto, el aumento de los niveles de colesterol intrahepático libre puede asociarse con la actividad y la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la hipocolesterolemia puede reflejar la captura intrahepática de colesterol resultante de la falla de los hepatocitos para aumentar su capacidad de exportar lípidos al torrente sanguíneo en relación con el aumento de la rotación de lípidos. ⁽³²⁾

Los resultados expuestos por Zhang et al. sugieren que los niveles séricos de ácidos grasos libres están fuertemente asociados con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Primero, los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico tenían niveles séricos incrementados de ácidos grasos libres, y estos niveles se correlacionaron positivamente con los parámetros del síndrome metabólico (IMC, triglicéridos, colesterol total y glucosa plasmática en ayunas), índices de inflamación (ácido sialico, proteína C reactiva de alta sensibilidad y recuento de leucocitos) y marcadores de daño hepatocelular (ALT, AST y GGT). En segundo lugar, los sujetos con enfermedad de hígado graso no alcohólico con diabetes tenían niveles séricos más altos de ácidos grasos libres. En tercer lugar, para obtener una mejor

comprensión de la asociación entre los niveles séricos de ácidos grasos libres y enfermedad de hígado graso no alcohólico, todos los sujetos con enfermedad de hígado graso no alcohólico se clasificaron según los componentes del síndrome metabólico. Este análisis de subgrupos indicó que los niveles séricos elevados de ácidos grasos libres se asociaron significativamente con los componentes individuales del síndrome metabólico (obesidad, hipertrigliceridemia e hiperglucemia).⁽³³⁾

Hiperglucemia

Muchos estudios transversales demuestran que la enfermedad del hígado graso no alcohólico está asociada con resistencia a la insulina / pre-diabetes / diabetes mellitus tipo 2. A pesar de un rango de seguimiento variable, los datos parecen ser consistentes en la revelación de que la “vía de enfermedad del hígado graso no alcohólico” a diabetes mellitus tipo 2 sigue una ruta caracterizada por el desarrollo de resistencia a la insulina en varios sitios anatómicos, en particular, resistencia hepática a la insulina. Curiosamente, la asociación de enfermedad del hígado graso no alcohólico-diabetes mellitus tipo 2 se produce independientemente de los posibles factores de confusión y, en particular, de la obesidad y el consumo moderado de alcohol, lo que sugiere que la enfermedad del hígado graso no alcohólico puede reflejar estrechamente el desarrollo de la enfermedad del páncreas graso y, por lo tanto, reflejar la lipotoxicidad del tejido. Además, una relación cuantitativa vincula la glucemia en ayunas con la prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico: cuanto más alta es la primera, más alta es la última.⁽³⁴⁾

Resistencia a la insulina

Si bien la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada son perjudiciales para el hígado, hay datos que muestran que la administración exógena de insulina a pacientes con diabetes tipo 2 puede ser beneficiosa. 12 semanas de tratamiento con insulina glargina cuando se administró a pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con agentes orales dieron como resultado una

reducción de la grasa hepática según lo medido por elastografía por resonancia magnética. Aunque la insulina promueve la lipogénesis y disminuye la oxidación de lípidos in vitro, la mejora paradójica de la grasa hepática observada en estudios en humanos puede estar mediada por un aumento de la secreción de triacilglicerol o una mejor sensibilidad a la insulina hepática y una gluconeogénesis reducida. La insulina sigue siendo el fármaco más eficaz para optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes y es comparativamente seguro en todas las etapas de enfermedad del hígado graso no alcohólico. Sin embargo, hay algunos datos retrospectivos que asocian el tratamiento de la insulina con fibrosis y carcinoma hepatocelular. ⁽³⁵⁾

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades hepáticas crónicas se caracterizan por permanecer largos períodos de tiempo asintomáticas. Incluso en la fase final de la evolución de la enfermedad, que es la cirrosis hepática, los pacientes pueden no tener síntomas de la misma, y por ello pueden pasar tiempo sin ser diagnosticados.

Las enfermedades hepáticas son muy prevalentes, debido a que el hígado es el órgano diana de múltiples factores que actúan como insultantes externos con potencial patogénico, tan frecuentes como son el consumo de alcohol y las infecciones crónicas por virus hepatotropos (virus de la hepatitis B y C), consumo de fármacos, etc., que pueden producir en el hígado un daño persistente e irreversible.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es actualmente una de las enfermedades hepáticas más frecuentes junto con las relacionadas con el virus de la hepatitis C y el alcohol y se considera que es el componente hepático del síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial. La enfermedad del hígado graso no alcohólico tiene un sustrato anatomopatológico caracterizado por unas lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol que aparecen en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de alcohol y engloba un amplio espectro de lesiones que incluyen desde la esteatosis simple, la esteatohepatitis con vacuolas grasas, cambios necroinflamatorios y/o un grado variable de fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica) y finalmente la cirrosis hepática. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la esteatohepatitis no alcohólica (que es la que define un peor pronóstico), pero aún quedan muchos aspectos por dilucidar en relación con la patogenia y la historia natural.

Por lo cual se resume el planteamiento del problema en la siguiente pregunta:

¿Existe correlación de la dislipidemia, el IMC, y la HbA1c con el grado de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico?

5.- HIPÓTESIS

A) Hipótesis de estudio

El grado de dislipidemia, el IMC, y la HbA1c se correlacionan de manera directamente proporcional con la severidad de esteatosis hepática no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico.

B) Hipótesis alterna

El grado de dislipidemia, el IMC, y la HbA1c no se correlacionan de manera directamente proporcional con la severidad de esteatosis hepática no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico.

6.- OBJETIVOS

A. Objetivo general

Analizar la correlación de la dislipidemia, el IMC, y la HbA1c con el grado de esteatosis hepática no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico

B. Objetivos específicos

- Identificar las características demográficas de la población en estudio
- Enumerar los resultados clínicos de la función hepática
- Enumerar los resultados clínicos del perfil de lípidos
- Identificar los niveles de HbA1c
- Determinar la severidad de la esteatosis hepática
- Correlacionar la dislipidemia, el IMC, y la HbA1c con el grado de esteatosis hepática no alcohólico

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal y unicéntrico. Con una población fuente conformada por todos los pacientes atendidos en el Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018. La población elegible se conformó por los pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Medicina Interna del hospital sede. El muestreo fue no probabilístico dado que no intervino el azar para la selección de las unidades de estudio, se estudiaron a todas las unidades que cumplieron con los criterios de selección de la muestra. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de síndrome metabólico, con diagnóstico confirmado de esteatosis hepática no alcohólica, expediente clínico con perfil hepático, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), perfil lipídico, colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos, determinación de HbA1c y con ultrasonido abdominal. Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto, con hallazgos sugestivos de cirrosis hepática o con enfermedad hepática ya conocida, con consumo de medicamentos que producen esteatosis (amiodarona, tetraciclinas, metotrexato, ácido valproico, tamoxifeno, inhibidores de la transcriptasa inversa, estrógenos y corticosteroides), con ingesta diaria de alcohol > 20 g en la mujer y 30 g en el hombre, basado el cálculo en la unidad de bebida estándar. Los criterios de eliminación no se propusieron dado que no se dio seguimiento a los pacientes. De modo que la muestra de estudio se conformó por 60 unidades que cumplieron con los criterios de selección.

Definición de variables y escalas de medición

I. Definición conceptual

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Sexo: Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.

IMC: Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.

Tiempo de evolución: Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta la fecha actual.

Aspartato aminotransferasa (AST): Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.

Alanino aminotransferasa (ALT): Enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado.

Gamma-glutamil transferasa (GGT): Enzima que está presente en todo el organismo, pero especialmente en el hígado

Colesterol: Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de muchas células animales y en el plasma sanguíneo

Lipoproteína de alta densidad (HDL): Familia de las lipoproteínas cuya función es la de asegurar el transporte del colesterol hasta el hígado

Lipoproteína de baja densidad (LDL): Lipoproteína que transporta el colesterol por el cuerpo, para que sea utilizado por distintas células

Triglicéridos: clase de lípidos que se forman por una molécula de glicerina

Severidad de esteatosis hepática: Severidad de los cambios por acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos.

HbA1c: Heteroproteína formada por la unión de moléculas de hemoglobina y moléculas de glucosa

II. Definición operacional:

Edad: Años cumplidos registrados en el expediente clínico

Sexo: El que se encuentre registrado como tal en el expediente clínico

IMC: El IMC se calculará como peso (kg)/talla(m²) y se define como < 18.4kg/m² desnutrición, 18.5-24.9 kg/m² peso normal, 25-29.9 kg/m² sobrepeso, 30-34.9 kg/m² obesidad grado 1, 35-39.5 kg/m² obesidad grado 2 y >40 kg/m² obesidad grado 3.

Tiempo de evolución: años transcurridos desde el diagnóstico de esteatosis hasta la fecha de consulta del expediente clínico

Aspartato aminotransferasa (AST): Se considerará elevada cuando su valor sea > 72 U/L

Alanino aminotransferasa (ALT): Se considerará elevada cuando su valor sea > 72 U/L

Gamma-glutamil transferasa (GGT): Se considerará elevada cuando su valor sea > 43 U/L

Colesterol: Se considerará elevado cuando su valor sea > 200mg/dl

Lipoproteína de alta densidad (HDL): Se considerará fuera de rango normal un valor < 40mg/dl

Lipoproteína de baja densidad (LDL): Se considerará fuera de rango normal un valor > 130mg/dl

Triglicéridos: Se considerará fuera de rango normal un valor > 150mg/dl

Severidad de esteatosis hepática: Se define como: grado 1 o leve, discreto aumento de la ecogenicidad de manera difusa del hígado con visualización clara de la membrana y la pared de los vasos intrahepáticos; grado 2 o moderado, aumento difuso de la ecogenicidad hepática oscureciendo las paredes de los vasos intrahepáticos y el diafragma; grado 3 o severa, importante incremento de la ecogenicidad del hígado con pobre o nula visualización de los vasos hepáticos y el diafragma.

Hba1c: Se considerará fuera de rango normal un valor $\geq 6.5\%$

III. Variable dependiente

Variable	Tipo	Escala	Valor
Severidad de esteatosis hepática	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderado Severa

IV. Variables independientes

Variable	Tipo	Escala	Valor
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
IMC	Cualitativa	Nominal	Desnutrición Peso normal Sobrepeso Obesidad grado 1 Obesidad grado 2 Obesidad grado 3
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Discreta	Años
Aspartato aminotransferasa (AST)	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Alanino aminotransferasa (ALT)	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Gamma-glutamil transferasa (GGT)	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Colesterol	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Cualitativa	Nominal	Normal Disminuida
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Triglicéridos	Cualitativa	Nominal	Normal Elevada
Hba1c	Cualitativa	Nominal	Normal

			Elevada
--	--	--	---------

Recolección de la información

I. Fuentes de información

La fuente de información estuvo constituida por el expediente clínico del Hospital sede.

II. Instrumentos de medición

El instrumento de medición se conformó por la hoja de recolección de datos diseñada para tal fin. (Anexo)

8. BIOÉTICA

I. Clasificación

El estudio se considera sin riesgo para los pacientes estudiados, ya que no se realizó intervención alguna sobre ellos; dado que se estudió únicamente la información asentada en sus expedientes clínicos.

II. Protección de personas y animales

No se realizó maniobra alguna sobre los pacientes, por lo cual no se encontraron en riesgo durante la investigación.

III. Confidencialidad de los datos

Los datos recabados en la presente investigación fueron utilizados únicamente para los fines del estudio; de modo que no fueron recabados datos que permitan la identificación de los pacientes.

IV. Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Al no existir maniobra alguna sobre los pacientes, no se requirió de consentimiento informado.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se llevó a cabo con la determinación de la media como medida de tendencia central con un intervalo de confianza del 95%, así como el cálculo de desviación estándar como medida de dispersión, para las variables cuantitativas.

Para las variables cualitativas se realizó el cálculo de porcentajes con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico se llevó con la prueba de Chi cuadrada con el fin de establecer la significancia estadística a las asociaciones de las variables.

Se consideró significativo un valor $p < 0.05$

Las variables que mostraron significancia estadística fueron sometidas a una prueba de correlación de Spearman para determinar el grado y la direccionalidad de la correlación de variables.

10.- RESULTADOS

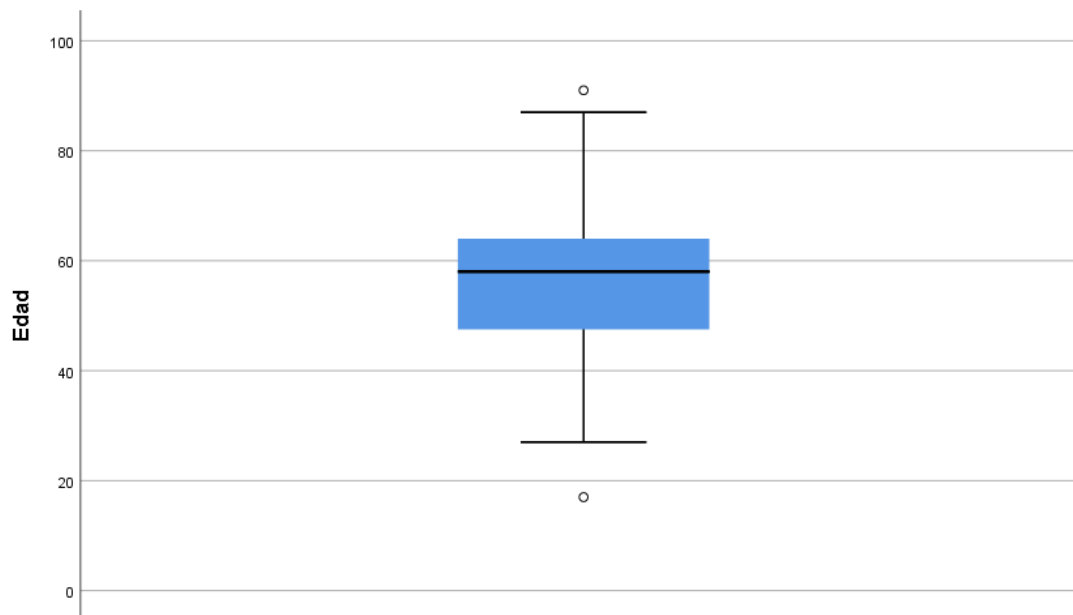
En la tabla 1 se aprecia que la edad tuvo una media de 57 ± 15 años (IC 95%: 53-61).

Tabla 1: Estadística descriptiva de la edad de los pacientes con NASH estudiados.

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
Edad	57	53	61	15

En el gráfico 1 se muestra que la mediana fue de 58, el mínimo de 17, máximo de 91 con un rango de 74.

Gráfico 1: Estadística descriptiva de la edad de los pacientes con NASH estudiados.



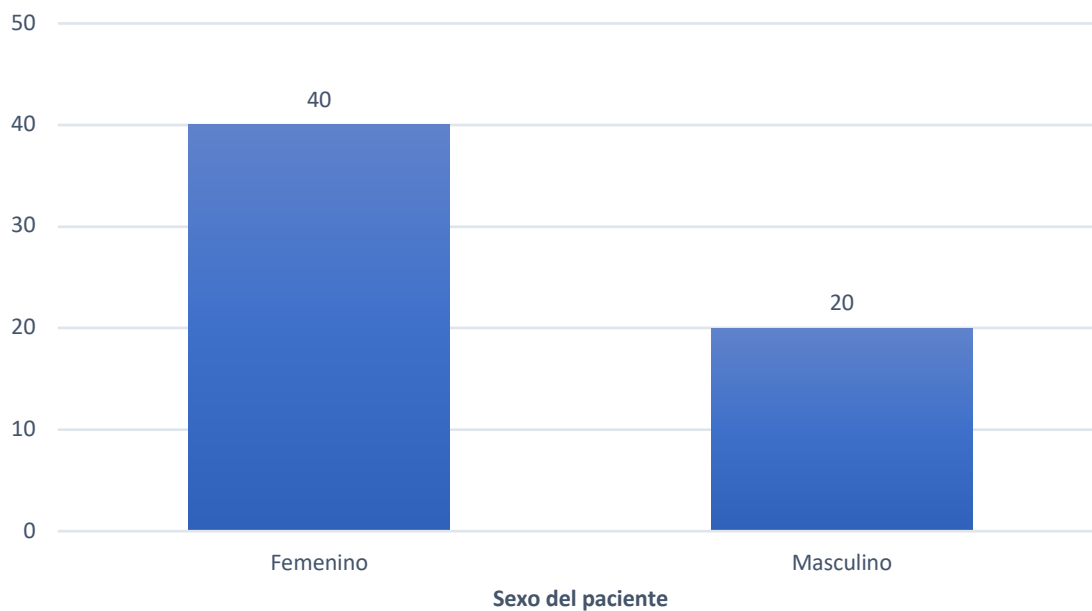
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 2 y gráfico 2 se aprecia que el sexo predominante fue el femenino representando el 66.7% (40 pacientes).

Tabla 2: Estadística descriptiva del sexo de los pacientes con NASH estudiados.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	40	66.7%	66.7%	66.7%
Masculino	20	33.3%	33.3%	100.0%
Total	60	100.0%	100.0%	

Gráfico 2: Estadística descriptiva del sexo de los pacientes con NASH estudiados.



Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

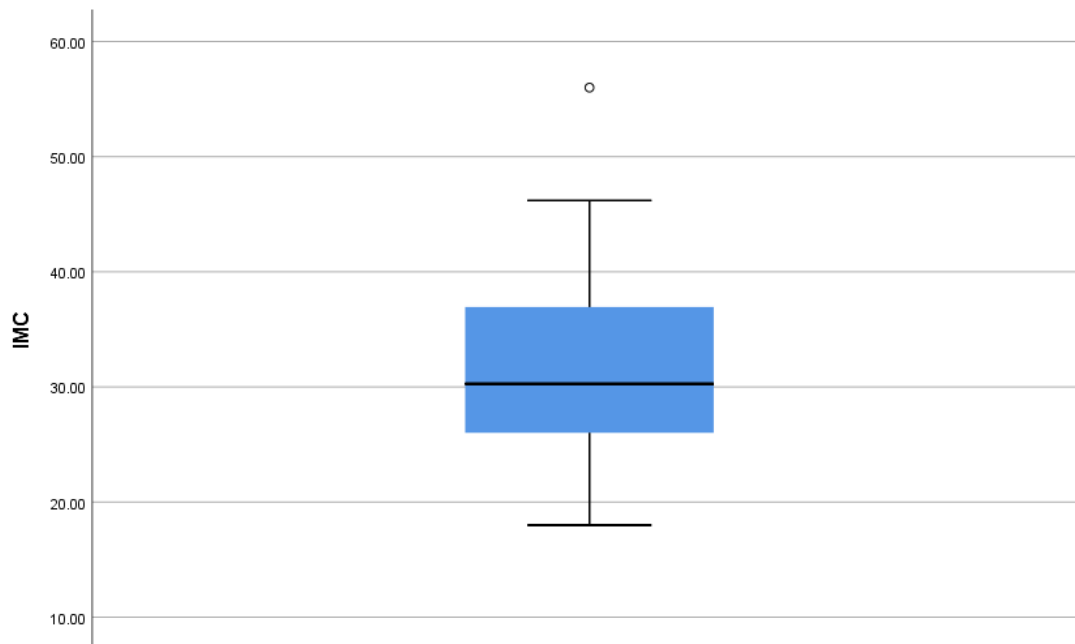
En la tabla 3 se aprecia que el IMC tuvo una media de 31.53 ± 15 kg/m² (IC 95%: 29.60-33.46).

Tabla 3: Estadística descriptiva del IMC de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
IMC	31.53	29.60	33.46	7.46

En el gráfico 3 se muestra que la mediana del IMC fue de 30.26, el mínimo de 18.00, máximo de 56.00 con un rango de 38.00.

Gráfico 3: Estadística descriptiva del IMC de los pacientes con NASH estudiados



Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

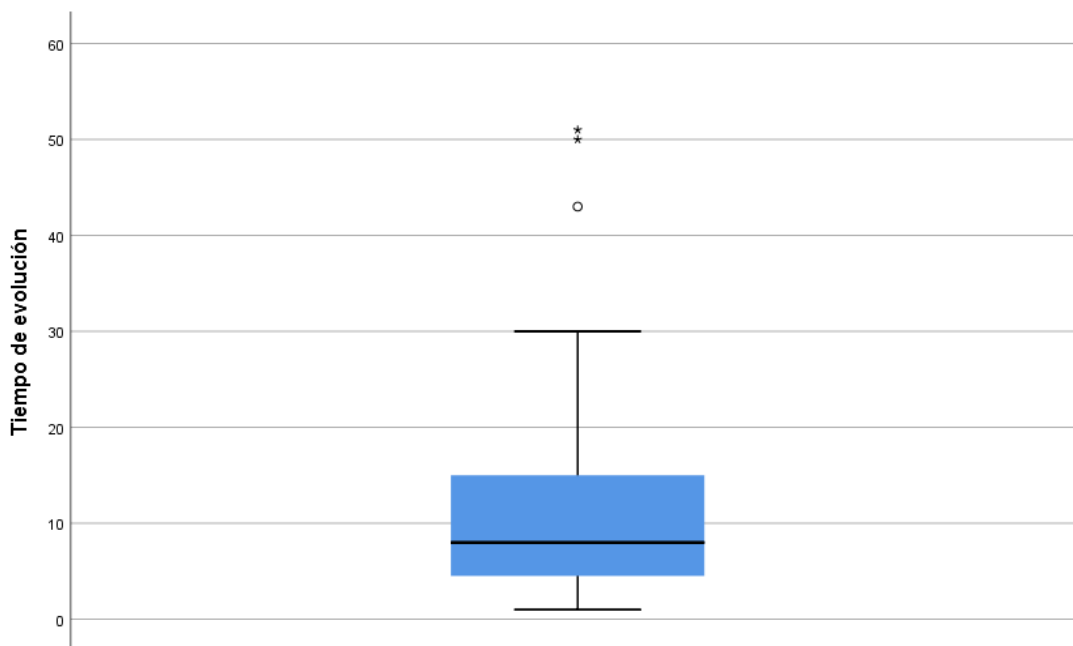
En la tabla 4 se aprecia que el tiempo de evolución tuvo una media de 11 ± 11 años (IC 95%: 9-14).

Tabla 4: Estadística descriptiva del tiempo de evolución de los pacientes con NASH estudiados.

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
Tiempo de evolución	11	9	14	11

En el gráfico 4 se muestra que la mediana fue de 8, el mínimo de 1, máximo de 51 con un rango de 50.

Gráfico 4: Estadística descriptiva del tiempo de evolución de los pacientes con NASH estudiados.



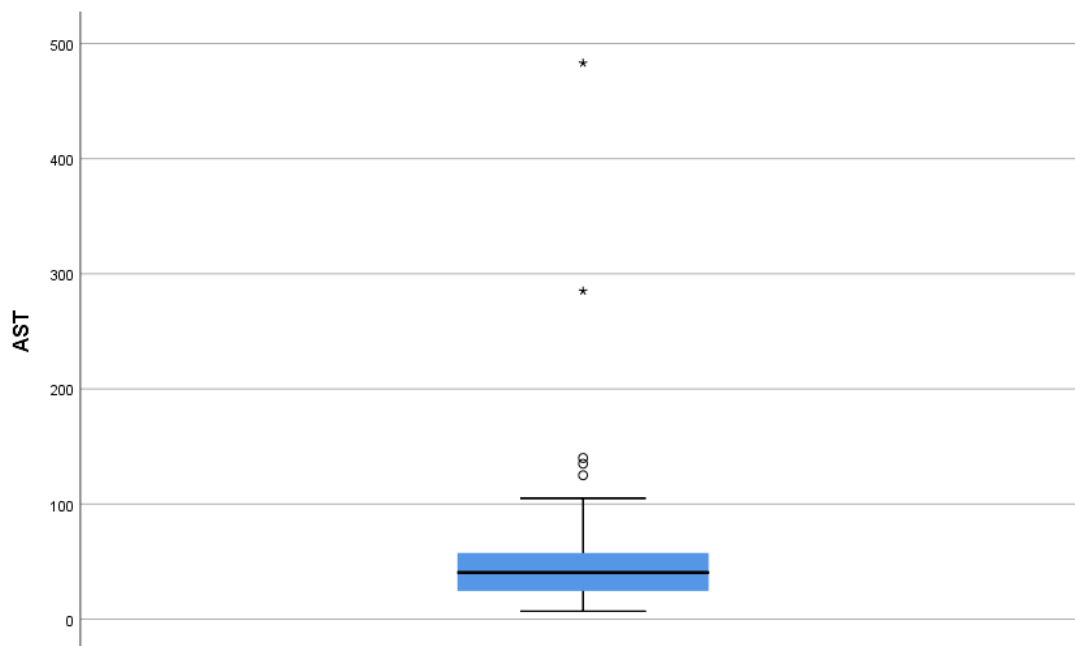
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 5 se aprecia que AST tuvo una media de 57 ± 71 UI/L (IC 95%: 38-75). En el gráfico 5 se muestra que la mediana fue de 41, el mínimo de 7, máximo de 483 con un rango de 476.

Tabla 5: Estadística descriptiva de los niveles de AST de los pacientes con NASH estudiados.

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
AST	57	38	75	71

Gráfico 5: Estadística descriptiva de los niveles de AST de los pacientes con NASH estudiados.



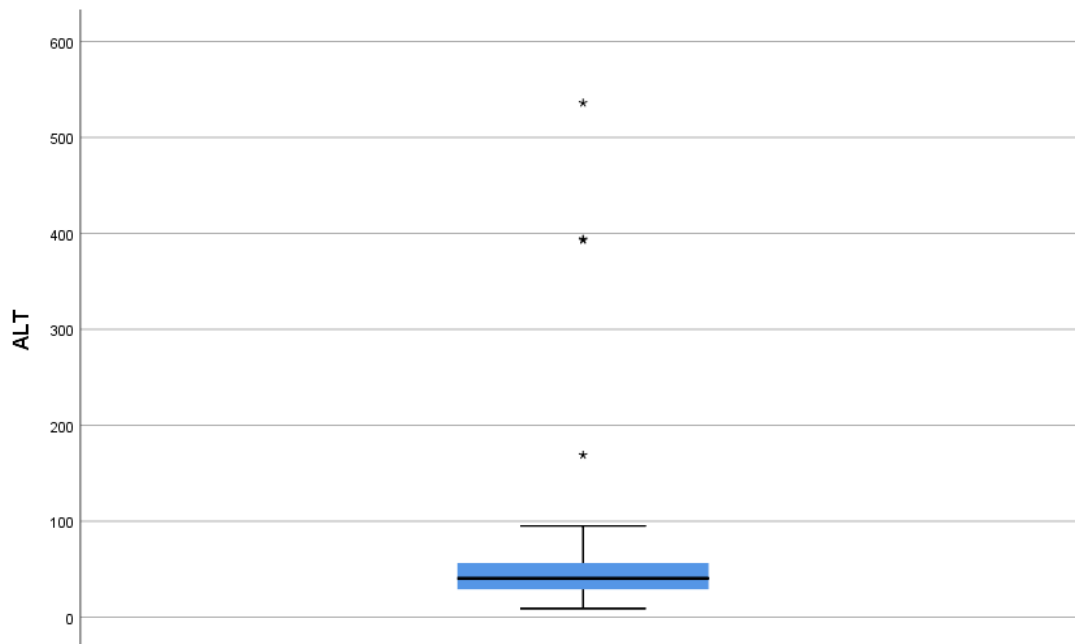
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 6 se aprecia que ALT tuvo una media de 63 ± 92 UI/L (IC 95%: 39-87). En el gráfico 6 se muestra que la mediana fue de 41, el mínimo de 9, máximo de 536 con un rango de 527.

Tabla 6: Estadística descriptiva de los niveles de ALT de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
ALT	63	39	87	92

Gráfico 6: Estadística descriptiva de los niveles de ALT de los pacientes con NASH estudiados



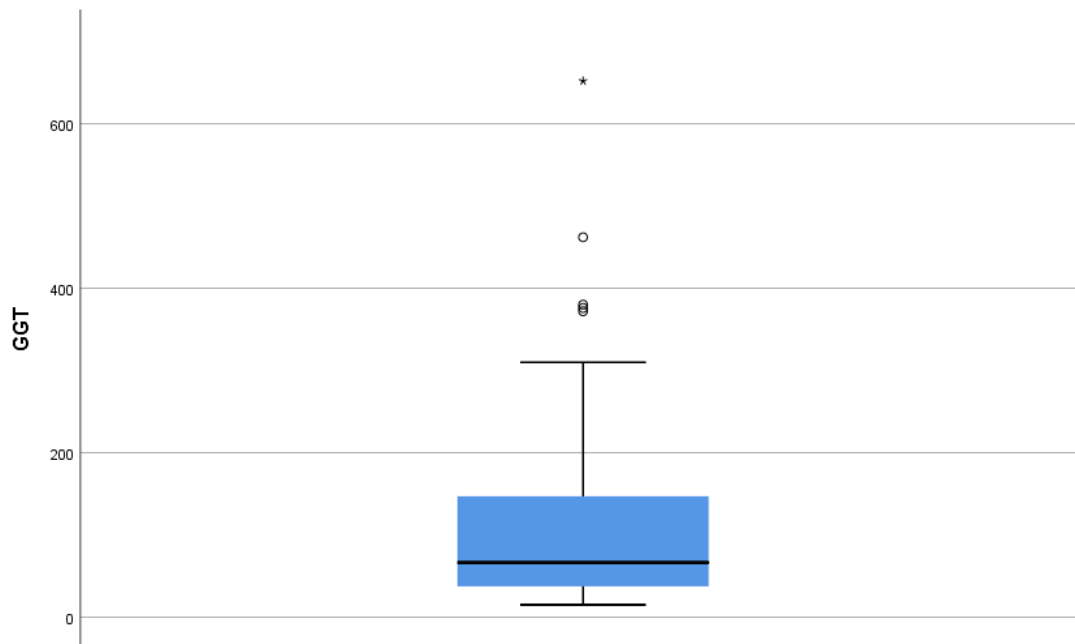
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 7 se aprecia que GGT tuvo una media de 122 ± 126 UI/L (IC 95%: 89-154). En el gráfico 7 se muestra que la mediana fue de 67, el mínimo de 15, máximo de 652 con un rango de 637.

Tabla 7: Estadística descriptiva de los niveles de GGT de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
GGT	122	89	154	126

Gráfico 7: Estadística descriptiva de los niveles de GGT de los pacientes con NASH estudiados



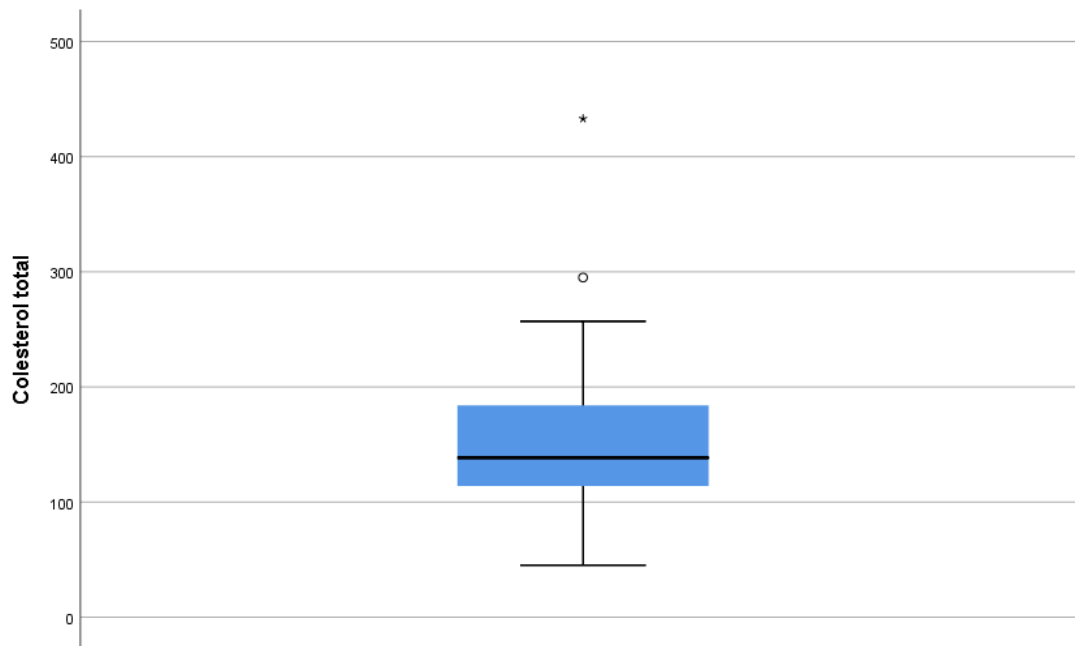
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 8 se aprecia que colesterol total tuvo una media de 151 ± 64 mg/dL (IC 95%: 134-167). En el gráfico 8 se muestra que la mediana fue de 139, el mínimo de 45, máximo de 433 con un rango de 388.

Tabla 8: Estadística descriptiva de los niveles de colesterol de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
Colesterol total	151	134	167	64

Gráfico 8: Estadística descriptiva de los niveles de colesterol de los pacientes con NASH estudiados



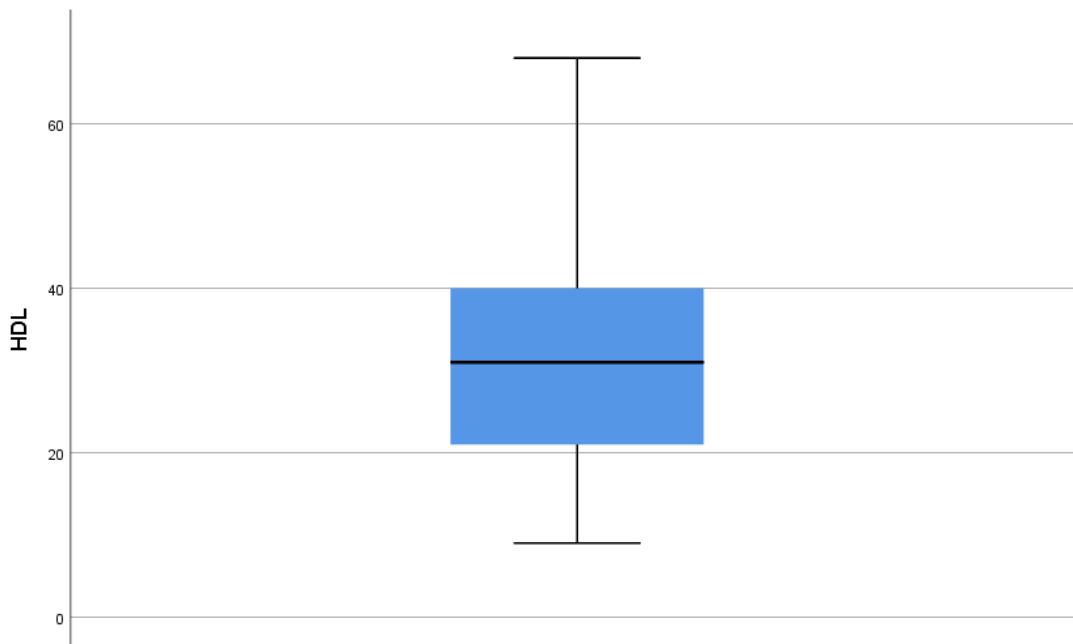
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 9 se aprecia que HDL tuvo una media de 32 ± 13 mg/dL (IC 95%: 28-35). En el gráfico 9 se muestra que la mediana fue de 31, el mínimo de 9, máximo de 68 con un rango de 59.

Tabla 9: Estadística descriptiva de los niveles de HDL de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
HDL	32	28	35	13

Gráfico 9: Estadística descriptiva de los niveles de HDL de los pacientes con NASH estudiados



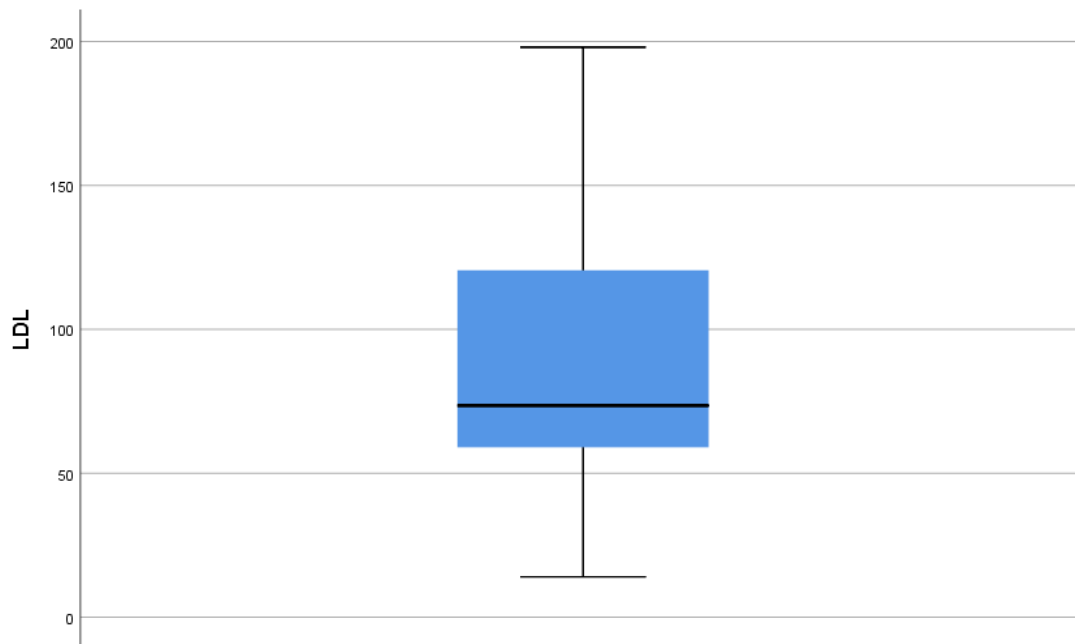
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 10 se aprecia que LDL tuvo una media de 89 ± 47 mg/dL (IC 95%: 76-101). En el gráfico 10 se muestra que la mediana fue de 74, el mínimo de 14, máximo de 198 con un rango de 184.

Tabla 10: Estadística descriptiva de los niveles de LDL de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
LDL	89	76	101	47

Gráfico 10: Estadística descriptiva de los niveles de LDL de los pacientes con NASH estudiados



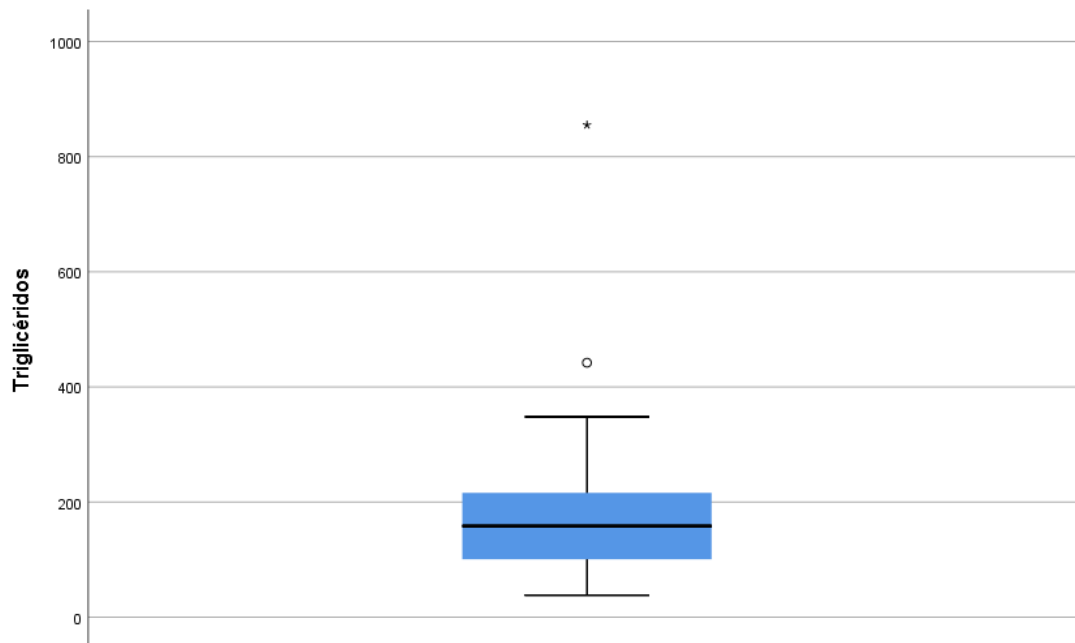
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 11 se aprecia que triglicéridos tuvo una media de 176 ± 119 mg/dL (IC 95%: 146-207). En el gráfico 11 se muestra que la mediana fue de 159, el mínimo de 38, máximo de 855 con un rango de 817.

Tabla 11: Estadística descriptiva de los niveles de triglicéridos de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
Triglicéridos	176	146	207	119

Gráfico 11: Estadística descriptiva de los niveles de triglicéridos de los pacientes con NASH estudiados



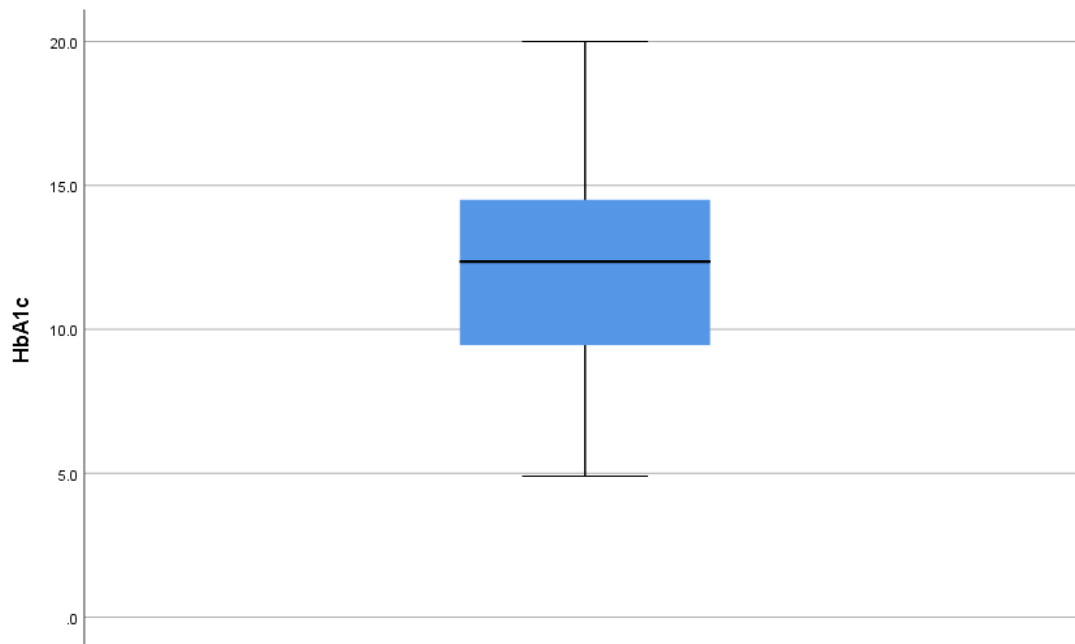
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 12 se aprecia que HbA1c tuvo una media de 12.1 ± 3.5 % (IC 95%: 11.2-13.0). En el gráfico 12 se muestra que la mediana fue de 12.4, el mínimo de 4.9, máximo de 20.0 con un rango de 15.1.

Tabla 12: Estadística descriptiva de los niveles de HbA1c de los pacientes con NASH estudiados

	Media	Límite inferior de IC 95% para media	Límite superior de IC 95% para media	Desviación estándar
HbA1c	12.1	11.2	13.0	3.5

Gráfico 12: Estadística descriptiva de los niveles de HbA1c de los pacientes con NASH estudiados



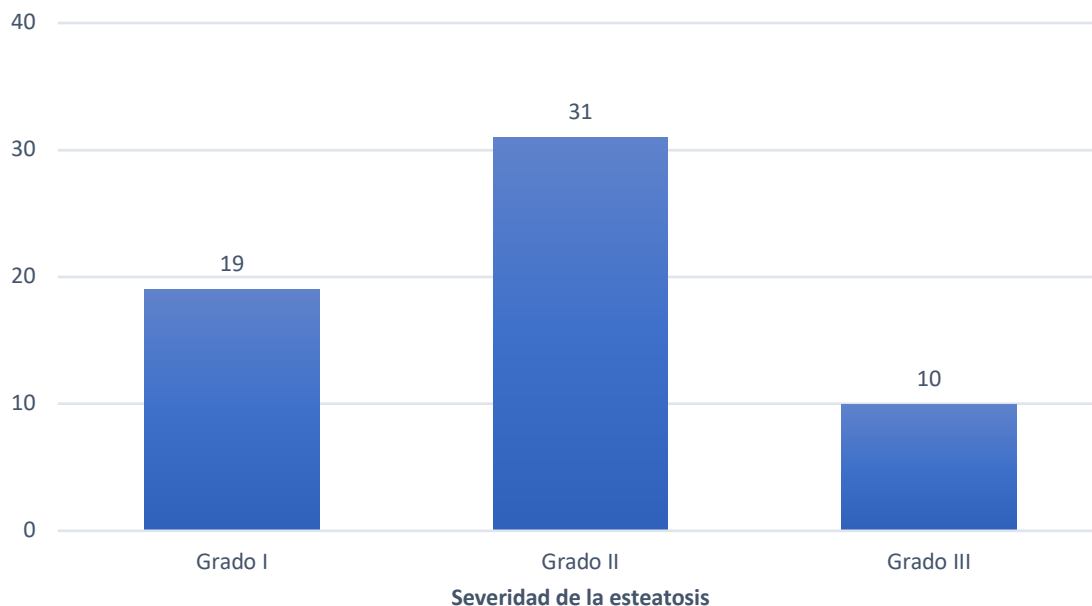
Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

En la tabla 13 y gráfico 13 se aprecia que el grado de severidad de esteatosis predominante fue el grado II representando el 51.7% (31 pacientes).

Tabla 13: Estadística descriptiva del grado de severidad de esteatosis de los pacientes con NASH estudiados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	19	31.7	31.7	31.7
Grado II	31	51.7	51.7	83.3
Grado III	10	16.7	16.7	100.0
Total	60	100.0	100.0	

Gráfico 13: Estadística descriptiva del grado de severidad de esteatosis de los pacientes con NASH estudiados



Fuente: Archivo clínico del Hospital General de Zona Norte durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

Los niveles elevados de AST se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 14 y 15).

Tabla 14: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de AST

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
AST	Normal	11	13	4	28
	Elevada	8	18	6	32
Total		19	31	10	60

Tabla 15: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.420 ^a	2	.492
Razón de verosimilitud	1.422	2	.491
Asociación lineal por lineal	1.120	1	.290
N de casos válidos	60		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.67.

Los niveles elevados de ALT se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 16 y 17).

Tabla 16: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de ALT

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
ALT	Normal	11	14	4	29
	Elevada	8	17	6	31
Total		19	31	10	60

Tabla 17: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.099 ^a	2	.577
Razón de verosimilitud	1.102	2	.576
Asociación lineal por lineal	1.000	1	.317
N de casos válidos	60		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.83.

Los niveles elevados de GGT se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 18 y 19).

Tabla 18: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de GGT

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
GGT	Normal	9	11	1	21
	Elevada	10	20	9	39
Total		19	31	10	60

Tabla 19: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.028 ^a	2	.133
Razón de verosimilitud	4.581	2	.101
Asociación lineal por lineal	3.677	1	.055
N de casos válidos	60		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.50.

Los niveles elevados de colesterol se relacionan con la esteatosis grado II, siendo esta asociación estadísticamente significativa con un valor $p < 0.05$ (Tabla 20 y 21).

Tabla 20: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de colesterol total

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
Colesterol total	Normal	19	24	4	47
	Elevada	0	7	6	13
Total		19	31	10	60

Tabla 21: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.929 ^a	2	.001
Razón de verosimilitud	16.141	2	.000
Asociación lineal por lineal	13.243	1	.000
N de casos válidos	60		

a. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.17.

Los niveles disminuidos de HDL se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 22 y 23).

Tabla 22: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de HDL

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
HDL	Normal	4	8	3	15
	Disminuida	15	23	7	45
Total		19	31	10	60

Tabla 23: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.302 ^a	2	.860
Razón de verosimilitud	.303	2	.860
Asociación lineal por lineal	.296	1	.586
N de casos válidos	60		

a. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.50.

Los niveles elevados de LDL se relacionan con la esteatosis grado II, siendo esta asociación estadísticamente significativa con un valor $p < 0.05$ (Tabla 24 y 25).

Tabla 24: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de LDL

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
LDL	Normal	18	20	1	39
	Elevada	1	11	9	21
Total		19	31	10	60

Tabla 25: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20.685 ^a	2	.000
Razón de verosimilitud	23.032	2	.000
Asociación lineal por lineal	19.435	1	.000
N de casos válidos	60		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.50.

Los niveles elevados de triglicéridos se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 26 y 27).

Tabla 26: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de triglicéridos

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
Triglicéridos	Normal	6	16	5	27
	Elevada	13	15	5	33
Total		19	31	10	60

Tabla 27: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.032 ^a	2	.362
Razón de verosimilitud	2.072	2	.355
Asociación lineal por lineal	1.337	1	.248
N de casos válidos	60		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.50.

Todas las categorías de IMC se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 28 y 29).

Tabla 28: Asociación de severidad de esteatosis con categoría de IMC

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
Categoría de IMC	Desnutrición	0	1	0	1
	Normal	3	6	3	12
	Sobrepeso	5	7	2	14
	Obesidad	9	12	3	24
	Obesidad mórbida	2	5	2	9
Total		19	31	10	60

Tabla 29: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.705 ^a	8	.951
Razón de verosimilitud	3.059	8	.931
Asociación lineal por lineal	.110	1	.740
N de casos válidos	60		

a. 11 casillas (73.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .17.

Los niveles elevados de HbA1c se relacionan con la esteatosis grado II, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa con un valor $p > 0.05$ (Tabla 30 y 31).

Tabla 30: Asociación de severidad de esteatosis con niveles de HbA1c

		Severidad de esteatosis			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
HbA1c	Normal	2	3	0	5
	Elevada	17	28	10	55
Total		19	31	10	60

Tabla 31: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.102 ^a	2	.576
Razón de verosimilitud	1.921	2	.383
Asociación lineal por lineal	.727	1	.394
N de casos válidos	60		

a. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .83.

Se observa que la severidad de la esteatosis se correlaciona de manera positiva con los niveles de colesterol total y LDL. Siendo la correlación más fuerte para LDL ($r=0.564$, $p<0.05$), considerándose como moderada; siendo más débil para colesterol total ($r=0.467$, $p<0.05$). (Tabla 32)

Tabla 32: Correlación de variables

		Severidad de esteatosis	Colesterol total	LDL	
Rho de Spearman	Severidad de esteatosis	Coefficiente de correlación	1.000	.467**	.564**
		Sig. (bilateral)	.	.000	.000
		N	60	60	60
	Colesterol total	Coefficiente de correlación	.467**	1.000	.717**
		Sig. (bilateral)	.000	.	.000
		N	60	60	60
	LDL	Coefficiente de correlación	.564**	.717**	1.000
		Sig. (bilateral)	.000	.000	.
		N	60	60	60

** . La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

11.- DISCUSIÓN

El análisis de los resultados mostró que los niveles de colesterol total tuvieron una media de 151 ± 64 mg/dL (IC 95%: 134-167), los niveles de HDL tuvieron una media de 32 ± 13 mg/dL (IC 95%: 28-35), los niveles de LDL tuvieron una media de 89 ± 47 mg/dL (IC 95%: 76-101); y por último, los niveles de triglicéridos tuvieron una media de 176 ± 119 mg/dL (IC 95%: 146-207). Patrón de perfil lipídico similar al que fue reportado por Corey et al en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica consistente en colesterol total con una media de 196.3 (191.4–201.2), HDL con una media de 43.9 (42.4–45.4), LDL con una media de 121.5 (117.2–125.8), triglicéridos media de 164.6 (153.0–176.2).⁽³⁶⁾ Existe una amplia variabilidad en los hallazgos de lípidos en este grupo de pacientes, Alam et al encontró que la media de triglicéridos fue mayor en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (239.8 ± 111.6) y la media de HDL (34.2 ± 6.5) fue menor en esteatohepatitis no alcohólica.⁽³⁷⁾

Se ha descrito en la literatura clínica que la concentración de triglicéridos fue considerada durante mucho tiempo como un factor importante en el desarrollo de NAFLD, pero existe una creciente evidencia de que las moléculas de lípidos no triglicéridos están implicadas en la patogénesis de NASH por el proceso de lipotoxicidad. Por el contrario, la formación de triglicéridos en realidad puede ser un mecanismo citoprotector en el hígado.⁽³⁷⁾

En lo que respecta a las transaminasas hepáticas, se encontró que AST tuvo una media de 57 ± 71 UI/L, ALT tuvo una media de 63 ± 92 UI/L, y GGT tuvo una media de 122 ± 126 UI/L. Mostrándose claramente una elevación de valores normales en la población estudiada. NASH se ha asociado con una ligera elevación de las enzimas hepáticas, principalmente ALT. En otros informes, los pacientes con NAFLD suelen presentar elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa sérica de 2-3 veces la normal. GGT es un indicador sensible de daño hepático. El depósito excesivo de grasa en el hígado está asociado con un suero elevado GGT. Informes recientes sugieren que un aumento en el nivel de GGT es un factor de riesgo para la fibrosis avanzada en NAFLD y, con la pérdida de peso, una disminución en la actividad de

GGT es predictiva de una mayor inflamación lobular y fibrosis del hígado. ⁽³⁷⁾ Aún así, Graffigna et al. hace mención especial al hecho que las transaminasas no son marcadores confiables puesto que pueden ser normales aún en casos de fibrosis avanzada. ⁽³⁸⁾

El grado de severidad de esteatosis predominante fue el grado II representando el 51.7%, seguido de grado I representando el 31.7%, y por último, grado III representando el 16.7%. Mostrándose una severidad moderada, aun así cabe hacer mención al hecho que los reportes de ultrasonografía son dependientes de la experiencia del operador y que no reflejan de manera precisa la afectación hepática. Es por ello que Graffigna et al refiere que la ecografía es útil para diagnosticar esteatosis de grados 2 y 3 pero es menos efectiva para grado 1. Por otra parte, no permite distinguir entre fibrosis y esteatosis hepática. ⁽³⁸⁾ Reafirmando lo anterior, Kahl et al describió que la sensibilidad de la ecografía para detectar esteatosis es de alrededor del 91% en pacientes con cuantificación de lípidos hepatocelulares $\geq 30\%$, pero solo del 64% para cuantificación de lípidos hepatocelulares $< 30\%$, lo que indica que la ecografía omite casos de esteatosis leve. ⁽³⁹⁾

En el análisis estadístico, utilizando la prueba chi cuadrada, se encontró que solamente LDL y colesterol total tuvieron valores $p < 0.05$ en la asociación con la severidad de esteatosis; por lo que con una exactitud del 95%, podemos afirmar que los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica cuentan con niveles alterados de LDL y colesterol total; posteriormente se llevó a cabo un análisis de correlación de Spearman con el fin de evaluar el grado de correlación, hallándose que LDL tuvo un valor $r = 0.564$, $p < 0.05$ en la correlación con el grado de severidad de esteatosis; colesterol total tuvo un valor $r = 0.467$, $p < 0.05$. Resultado que no se encuentra en concordancia con la literatura clínica; Ballestri et al. halló una correlación significativa entre IMC ($r = 0.300$, $p < 0.05$) y ALT ($r = 0.267$, $p < 0.05$) con la enfermedad de hígado graso no alcohólica. ⁽⁴⁰⁾

En otro estudio, con resultados diferentes, Tan et al halló como variables asociadas significativamente con NASH: triglicéridos, AST, ALT, y HbA1c. ⁽⁴¹⁾ Los datos reportados por Corey et al indican que, si bien los triglicéridos y HDL mejoran con

la resolución de NASH, no se produce una mejora significativa en LDL, colesterol total o colesterol no HDL. ⁽³⁶⁾

Como se puede apreciar los resultados obtenidos en el presente estudio no muestran las mismas asociaciones que otros autores, lo cual se explica por el hecho de una muestra pequeña, además al hecho ya referido de la subjetividad y las limitaciones del ultrasonido hepático, lo que puede clasificar de manera inadecuada a los pacientes. Estas deficiencias podrían ser tomadas en cuenta para la realización de estudios posteriores.

12.- CONCLUSIONES

El análisis de los resultados mostró que la severidad de la esteatosis determinada por ultrasonido se correlaciona moderadamente con los niveles elevados de LDL; y de manera más débil con los niveles elevados de colesterol.

Las debilidades del estudio radican en un tamaño muestral muy pequeño, lo cual puede considerarse un sesgo en la selección de pacientes, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo no se tiene control sobre el registro de las variables; por lo que se propone a futuras investigaciones, sean de tipo prospectivo para tener un registro adecuado de las variables en estudio.

13. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, et al. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(8):1513-20.e1
- 2.- Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int.* 2016; 36(11):1563-1579
- 3.- Yamada K, Mizukoshi E, Sunagozaka H, et al. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015; 35(2):582-590
- 4.- Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms. *Curr Diab Rep* 2015; 15:34
- 5.- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65(8):1038-1048
- 6.- Almobarak AO, Almobarak S, Suliman EA, et al. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: Is metabolic syndrome the culprit? *Arab Journal of Gastroenterology* 2015; 16:54–58
- 7.- Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15080
- 8.- Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017; 377:2063-2072
- 9.- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Hepatology* 2014; 59:713-723
- 10.- Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44):9674-9693
- 11.- Pavlides M, Cobbold JFL. Non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine* 2015; 43(10):585-589

- 12.- Rosso N, Chavez NC, Tiribelli C, et al. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9038-9049
- 13.- Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(2):205-214
- 14.- Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9330-9337
- 15.- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* 2014; 5:211–218
- 16.- Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review. *JAMA.* 2015; 313(22):2263-2273
- 17.- Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2017; 54(1):37–46
- 18.- Başaranoğlu M, Örmeci N. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25:127-132
- 19.- Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7):1712-1723
- 20.- Weiß J, Rau M, Geier A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:447–452
- 21.- Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(1):32-42
- 22.- Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastro* 2016; 3:e000075
- 23.- Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN DRUG AND BIOMARKER DEVELOPMENT FOR NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: FINDINGS AND RECOMMENDATIONS FROM AN AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

(AASLD) - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) JOINT WORKSHOP. Hepatology. 2015; 61(4):1392-1405

24.- Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2016; 20(2):225-243

25.- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014; 28:637-653

26.- Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. Drug Design, Development and Therapy 2015; 9:4835–4845

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

28.- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. Atherosclerosis. 2015; 239(1):192-202

29.- Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. Clin Liver Dis 2017; Clin Liver Dis. 2018; 22(1):133-140

30.- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Journal of Hepatology 2015; 62:S47–S64

31.- Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. Metabolism 2016; 65(8):1136-1150

32.- Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, et al. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features. Hepatol Res. 2016; 46(11):1074-1087

33.- Zhang J, Zhao Y, Xu C, et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Sci Rep. 2014; 4:5832

34.- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis. 2015; 47(3):181-190

35.- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. 2016; 65(8):1096-1108

- 36.- Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, et al. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:301–309
- 37.- Alam S, Alam M, Alam S, et al. Prevalence and Predictor of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons* 2015; 32(2):71-77
- 38.- Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2017; 54(1):37–46
- 39.- Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of Liver Fat Indices for the Diagnosis of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *PLoS ONE* 2014; 9(4):e94059
- 40.- Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism* 2017; 72:57–65
- 41.- Tan CH, Al-Kalifah N, Ser KH, et al. Long Term Effect of Bariatric Surgery on Resolution of Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH): An External Validation and Application of a Clinical NASH Score. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14(10):1600-1606

14. ANEXOS

Hoja de recolección de datos:

Folio: _____

Edad: _____

Sexo: _____

IMC: _____

Tiempo de evolución: _____

Aspartato aminotransferasa (AST): _____

Alanino aminotransferasa (ALT): _____

Gamma-glutamil transferasa (GGT): _____

Colesterol: _____

Lipoproteína de alta densidad (HDL): _____

Lipoproteína de baja densidad (LDL): _____

Triglicéridos: _____

Hba1c: _____

Grado de esteatosis hepática: _____