



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO**

PROYECTO TERMINAL

***“DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO
Y ASPECTOS CLÍNICOS ASOCIADOS, EN POBLACIÓN DEL HRAEZ EN EL AÑO
2018”.***

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

ARTURO NAVARRO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**M.C. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**M.C. ESP. JUAN DE DIOS VENEGAS SANDOVAL
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**M. C. ESP. JORGE CASTELÁN MELÉNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL, TITULADO:

"DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ASPECTOS CLÍNICOS ASOCIADOS EN POBLACIÓN DEL HRAEZ EN EL AÑO 2018."

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO.

ARTURO NAVARRO SÁNCHEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZANO
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

M.C. ESP. JORGE CASTELÁN MELÉNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO



POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. JAVIER LOZANO HERRERA
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL
DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO



M.C. ESP. MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HRAEZ



M.C. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. JUAN DE DIOS VENEGAS SANDOVAL
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL



"2020. Año del Laura Méndez de Cuenca; emblema de la mujer Mexiquense".

Zumpango de Ocampo, Estado de México a 14 de octubre de 2020

Asunto: Autorización para impresión de Tesis

**MÉDICO CIRUJANO
ARTURO NAVARRO SÁNCHEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E**

Derivado de la revisión por los asesores académicos e institucionales, cuyas firmas aparecen al calce y ratificadas por el Titular de la Unidad de Enseñanza e Investigación de este Organismo; del trabajo titulado:

***DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ASPECTOS CLÍNICOS
ASOCIADOS, EN POBLACIÓN DEL HRAEZ EN EL AÑO 2018.***

Se hace constar que cumple con los requisitos establecidos y no habiendo impedimento alguno, se comunica la:

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



**M.C. ESP. MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



**M.C. ESP. JUAN DE DIOS VENEGAS SANDOVAL
ASESOR CLÍNICO DEL HRAEZ**



**DR. EN C. SAÚL GONZÁLEZ GUZMÁN
ENLACE DE INVESTIGACIÓN**



**LCDA. MARÍET JEZABEL VARGAS TÉLLEZ
JEFA DE ÁREA DE POSGRADO**

Ccp. Archivo

UEI/ MAPG/*mjvt

"2020. Año de Laura Méndez de Cuenca; emblema de la mujer Mexiquense"

Estimado: MC Arturo Navarro Sánchez

PRESENTE.

Por este medio le informo que el protocolo presentado por Usted, cuyo título es:

"Determinación de la prevalencia de hígado graso no alcohólico y aspectos clínicos asociados, en población del HRAEZ en el año 2018"

Fue sometido a revisión por el Comité de Investigación y de acuerdo a las recomendaciones de sus integrantes, se emite el dictamen de:

APROBADO

Quedando registrado con el número: CI/HRAEZ/2019/07

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Javier Lozano Herrera

Presidente del Comité de Investigación del
Hospital de Alta Especialidad de Zumpango

UEI/MAPG/SGG

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO
UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango
Unidad de Enseñanza e Investigación

Carretera Zumpango-Jilotzingo #400, Barrio de Santiago 2da Sección C.P. 55600

Zumpango, Estado de México

"2020. Año de Laura Méndez de Cuenca, emblema de la mujer mexiquense".

Zumpango, Estado de México, a 11 de junio del 2020

Asunto: DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACION

M.C. Arturo Navarro Sánchez
Residente de Medicina Interna
P R E S E N T E

Por medio del presente y en seguimiento a la solicitud de revisión del protocolo de investigación, por parte del Comité de Ética en Investigación titulado: "Determinación de la prevalencia de hígado graso no alcohólico y aspectos clínicos asociados en población del HRAEZ en el año 2018", le informo a usted que después de someterlo a sesión del Comité de Ética en Investigación de esta unidad hospitalaria se ha dictaminado como:

A P R O B A D O

Para su desarrollo, registrado con el número: CEI/HRAEZ/2020/09.

Le expreso mi más sincera felicitación por este hecho, deseándole el mayor de los éxitos.

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

Atentamente


Dr. Humberto Rolando Benítez Márquez
Presidente
Comité de Ética en Investigación

AGRADECIMIENTOS:

Al personal docente de mi hospital, quienes me dieron las herramientas y la visión para conocer a la enfermedad hepática grasa no alcohólica como una patología de amplia prevalencia en nuestro tiempo y en nuestro entorno, de reconocimiento incipiente, pero de una importancia que trasciende culturas y naciones. Agradezco al Dr. Juan de dios Venegas Sandoval, al Dr. César Pedraza Hervert, al Dr. Alberto Téllez Baca, al Dr. Emmanuel Flores Martínez, al Dr. Rafael Reyes Peralta, al Dr. Alejandro Rivera Mora, al Dr. Abraham Gracia Ramos, a la Dra. Saly Montañez González, así como a todos los médicos internistas a cargo de las sesiones académicas de la residencia de medicina interna, donde se despertó el interés por ésta y muchas otras patologías. Al personal de investigación y desarrollo académico de mi hospital, en especial al doctor en ciencias Saúl González Guzmán por su interminable apoyo y siembra de curiosidad en las mentes de los médicos en este hospital, así como por enseñar con su ejemplo sobre las virtudes de la educación, la disciplina y el buscar siempre superarnos. A la Licenciada Mariet Vargas, quién de forma empática, con propedéutica y docencia, siempre estuvo asesorándonos y apoyándonos desde el inicio, a quién por su interminable expresión de solidaridad, compañerismo y atención, le agradezco. Al personal de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, a la Dra. María Teresa Sosa Lozada por sus continuas muestras de apoyo y dirección para cumplir nuestros objetivos, viendo siempre por el bien de los residentes y a su secretaria Nati, tan atenta siempre con los médicos en formación de especialidad, muchas gracias. Al Dr. Jorge Castelán Meléndez, mi asesor metodológico universitario, quien siempre con rigor metodológico dio la consejería y la pauta para lograr la redacción de un documento con exigencias de posgrado, a quien le agradezco sus atenciones y observaciones siempre constructivas para mi desarrollo en todo momento. A las compañeras residentes de imagenología: Blanca, Adriana y Alejandra, quienes con mucho entusiasmo me ayudaron a identificar y recolectar pacientes con esteatosis hepática por ultrasonido. Agradezco a mi familia, mi padre Samuel, mi madre Bertha, mis hermanas Carolina, Liliana y Diana, así como a sus nuevas familias, que siempre me han brindado su apoyo incondicional y amor desinteresado, gracias a quienes he logrado avanzar y a quienes doy gracias por siempre. Finalmente, agradezco a personal administrativo y directivo del hospital, quienes dan acceso a las bases de datos e información hospitalaria, para el posible análisis de quien esté interesado. A todos ellos y a quienes se cruzaron conmigo en algún momento para ayudar en este proyecto, gracias.

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Antecedentes	9
3. Justificación	10
4. Objetivo	12
5. Planteamiento del problema	13
6. Hipótesis	14
6.1.Principal	14
6.2.Secundarias	14
7. Método	15
7.1. Población	15
7.2.Criterios de inclusión y exclusión	15
7.2.1.Criterios de inclusión	15
7.2.2.Criterios de exclusión	16
7.3. Muestra	16
7.4.Diseño del estudio	16
7.5. Definición operacional de variables	17
7.6. Recolección y análisis de datos	20
8. Marco teórico	21
8.1. El hígado	21
8.2.Epidemiología de la EHGNA	22
8.3.Genética de la EHGNA	24
8.4. Patogenia y factores de riesgo de la EHGNA	25
8.5.Clínica y diagnóstico de la EHGNA	29
8.6.Fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma	31
8.7.Mortalidad y pronóstico de la EHGNA.	33
9. Propuesta de solución	35
10. Análisis (Resultados y discusión)	36
10.1. Prevalencia de la EHGNA	38
10.2. Género	38
10.3. Edad	39
10.4. Índice de masa corporal	39
10.5. Disglucemias	41
10.6. Hipertensión arterial sistémica	42
10.7. Dislipidemia	42
10.7.1 Hipertrigliceridemia	43
10.7.2. Colesterol HDL bajo	43
10.8. Síndrome metabólico	44
10.9. Esteatosis hepática por ultrasonido	44
10.10. Riesgo de fibrosis hepática	45
10.11. Pacientes con EHGNA y peso normal	45
11. Conclusiones	47
12. Recomendaciones y sugerencias	48
13. Referencias bibliográficas	51

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), es una condición en la cual la grasa se almacena en el hígado. Existiendo 2 tipos de EHGNA: la esteatosis hepática no alcohólica, en el hígado tiene almacenada grasa, pero no está inflamado y la esteatohepatitis no alcohólica en la que además de la grasa almacenada en el hígado, ésta se encuentra inflamado. Las personas que toman mucho alcohol pueden tener una condición similar a la EHGNA. Esta patología sucede más frecuentemente en personas con sobrepeso y obesidad, aquellos que padecen diabetes mellitus o tienen dislipidemias como cifras altas de colesterol. La mayoría de personas que la padecen no presentan síntomas y el personal de salud tratante puede sospecharla a partir de resultados de estudios de laboratorio de rutina. En caso de sospecharse, generalmente se solicitan más estudios como lo son el ultrasonido, tomografía o resonancia magnética del hígado, con la finalidad de observar imágenes dentro del cuerpo. En algunas ocasiones se podrá requerir de una biopsia del hígado, prueba en la que se obtiene una pequeña muestra del tejido del hígado, para después observar esa muestra en el microscopio para ver si hay depósitos de grasa o inflamación, no siendo necesaria esta prueba en caso de tener muestras de sangre e imagen normales. La EHGNA no se trata directamente, si no que se obtiene mejoría de esta patología al mejorar las condiciones médicas que generalmente se padecen en conjunto, como lo es, perder peso, tratar el azúcar en la sangre elevada, así como tratar el colesterol en sangre elevado. Además de mejorar la patología propia del hígado con estas medidas, se mejora la salud cardiovascular. En personas sin diabetes en que se presente esteatohepatitis con fibrosis, se recomienda el uso de vitamina E, ya que los estudios que respaldan su beneficio, fue en esta población específica y llegando a utilizarse en población con diabetes la pioglitazona, una tiazolidinediona que ha mostrado mejorar los parámetros bioquímicos e histológicos. En ocasiones, la inflamación hepática puede progresar a una cicatrización grave del hígado, conocida como cirrosis, que desencadena en signos clínicos como el edema de extremidades y abdomen, dificultad para respirar, sangrado del aparato digestivo e incluso un tipo de cáncer del hígado llamado hepatocarcinoma.¹⁻²

2. ANTECEDENTES

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) involucra varios estadios de una misma entidad patológica, que van desde el simple depósito de grasa llamado esteatosis hepática, término que se refiere a la presencia de 5% de depósito graso, con inflamación hepática de bajo grado, que se observa hasta en un 25% de la población general, hasta la inflamación hepática llamada esteatohepatitis que se da en hasta un 25% de la población con esteatosis hepática, término que implica inflamación portal/lobular, con lesión al hepatocito tipo balonización que es un término histopatológico para describir el aumento de volumen de los hepatocitos y necroinflamación secundarios, pudiendo evolucionar hacia la cirrosis que involucra fibrosis y cicatrización e incluso hasta la aparición de proceso neoplásico como el hepatocarcinoma.³

La prevalencia está también fuertemente asociada con mayor edad, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, estas últimas 4 patologías forman parte del denominado síndrome metabólico, siendo este espectro de patologías un importante problema de salud pública en nuestro país, con cifras de prevalencia alarmantemente elevadas y con tendencia registrada a aumentar con el paso de los años, siendo el hígado graso no alcohólico una manifestación metabólica de estas enfermedades. Dichas comorbilidades se asocian con incremento de la mortalidad en pacientes con hígado graso no alcohólico por complicaciones cardiovasculares y enfermedades malignas como el carcinoma hepatocelular.⁴

Las 10 principales causas de mortalidad en adultos en el continente americano, 7 son por enfermedades crónico-degenerativas. Desde hace 20 años los primeros 3 lugares en causa de muerte son enfermedades del corazón, tumores malignos y diabetes mellitus, respectivamente. Los factores que intervienen en esta mortalidad son, en parte, por el aumento en la esperanza de la vida de los mexicanos, de 50.7 años en el año 1950 a 74 años en el año 2000, así como los cambios en el estilo de vida, la alimentación y la actividad física.⁵⁻⁶

3. JUSTIFICACIÓN

El fuerte aumento de la prevalencia de la EHGNA proyectado se puede atribuir en gran parte a las epidemias de diabetes tipo 2 y obesidad que se espera sigan creciendo en las décadas venideras. Tal dato es apoyado por la predicción que hace la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) de que las tasas de sobrepeso y obesidad, que han crecido rápidamente en países como Inglaterra, México y Estados Unidos desde la década de 1990, crecerá para el año 2030, a un 39% de población nacional obesa. Dadas las cifras de prevalencia mundial y su impacto en el sistema de salud, se han hecho esfuerzos a nivel mundial como lo fue la creación del non-alcoholic steatohepatitis (NASH) Education Program a finales del año 2016, para fortalecer varios rubros relacionados a la enfermedad a nivel mundial, como lo son el impulsar la formación científica acerca de la EHGNA, llamar la atención hacia un problema masivo de salud pública, identificar y abordar necesidades insatisfechas como los nuevos panoramas de tratamiento y estimular la colaboración entre las disciplinas.⁷⁻⁸

Esta realidad nos motivó como hospital a aumentar el esfuerzo en la identificación y diagnóstico de esta enfermedad en población de riesgo, ya que la mayoría de pacientes son asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad. En este contexto, se realizaron intervenciones sanitarias para identificar, diagnosticar y tratar a este tipo de pacientes, razón por lo que este estudio tuvo importancia relevante para nuestra población.

El estudio pone de manifiesto la necesidad de crear consciencia sobre la EHGNA y tener alto grado de sospecha en población de riesgo para iniciar tamizaje diagnóstico, ya que hasta un 30% de la población no seleccionada puede tener esta patología, susceptible a ser detectada a través de pruebas accesibles y baratas como puede ser el análisis bioquímico de pruebas de funcionamiento hepático y el ultrasonido de hígado o abdominal, mismas que se utilizaron en nuestro estudio para hacer el diagnóstico y describir la prevalencia.

Dada la posible progresión de la esteatosis hepática hasta un grado de fibrosis avanzada y cirrosis, se decidió establecer la predicción de fibrosis en nuestros pacientes, a través de un método no invasivo, como lo fue el método NAFLD fibrosis score, que utiliza análisis de parámetros somatométricos como el índice de masa corporal, datos de riesgo metabólico como la

presencia o no de diabetes mellitus o prediabetes y datos bioquímicos orientados a la función hepática como lo es el conteo de plaquetas, albúmina sérica y cifras de AST y ALT hepáticas. Éste método predictor, NAFLD fibrosis score, resultó ser una de las 3 mejores herramientas para predecir la presencia o no de fibrosis de acuerdo a un estudio comparativo, por lo que se consideró utilizarlo dentro de nuestro estudio.⁹

Con la misma finalidad de crear conciencia sobre esta patología y como manifestación de la gran ignorancia de esta patología entre la población, existe el ejemplo a nivel internacional de celebrar el primer día de EHGNA, establecido recientemente el pasado 12 de junio 2018. Esta fecha reciente, muestra el reconocimiento mundial reciente que se le ha dado a esta enfermedad, es por eso que en nuestro estudio se establecieron 155 nuevos diagnósticos, informándose a personal médico y a pacientes, con la finalidad de frenar su evolución desfavorable, que de otra manera, pasarían en su mayoría desapercibidos.¹⁰

Otro aspecto a tomar en cuenta, para reconocer la importancia de esta patología, es la morbi-mortalidad cardiovascular que conlleva. La tasa por muerte cardiovascular en pacientes con EHGNA es de 48%, comparado con fallecimientos de origen hepático en solo el 7%. Si a esto agregamos la capacidad del HGNA para progresar hacia la cirrosis, ocasionando pérdida de la función sintética del hígado, manifestándose con ictericia, edema, malnutrición, sarcopenia, además de provocar incremento en la presión portal con la consecuencia del posible desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis y hemorragia variceal como complicaciones, cada una aumenta dramáticamente la cifra de morbi-mortalidad en el paciente y en el gasto en Instituciones de salud. Por último, la aparición del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis, aumenta las cifras de casos de cáncer en el mundo, que parece ser la culminación en la evolución de patogénesis, siendo el sexto cáncer más común a nivel global, pero que debido a su alta letalidad es actualmente la segunda causa de mortalidad por cáncer. Obedece al 90% de los cánceres primarios de hígado y su principal factor de riesgo es la cirrosis, presente en un 70-80% de los casos. Esta creciente importancia en tema de morbi-mortalidad, hace cada vez más importante identificar a los pacientes con esta patología y reconocer su prevalencia.¹¹⁻¹²

4. OBJETIVO

4.1. General:

Determinar la prevalencia de EHGNA en población mayor de 18 años, a través de ultrasonido de hígado o abdomen en el HRAEZ, durante el año 2018.

4.2. Específicos:

- Determinar el porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad.
- Determinar el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica.
- Determinar el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar el porcentaje de pacientes con dislipidemia.
- Determinar el tipo de dislipidemia más prevalente entre HDL bajo e hipertrigliceridemia.
- Determinar el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico.
- Determinar el porcentaje de pacientes con predicción de fibrosis hepática.
- Determina el porcentaje de pacientes con peso normal y EHGNA.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad hepática por hígado graso se ha reportado en un 20-30% de prevalencia en población mexicana en diversa bibliografía. Sin embargo, no contamos con un cálculo de dicha prevalencia en nuestro hospital o en el Estado de México. Por lo tanto, el problema que nos planteamos es conocer si la prevalencia en los pacientes estudiados de nuestro hospital, es inferior, similar o superior a la reportada en bibliografía. Así como también comparar las cifras de pacientes con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico, riesgo de fibrosis, así como de pacientes con EHGNA y peso normal, con la reportada en bibliografía.

6. HIPÓTESIS:

6.1. *Principal:*

HI: La prevalencia de la EHGNA es similar a la reportada.

HO: La prevalencia de la EHGNA no es similar a la reportada.

6.2. *Secundarias:*

HI: La prevalencia de obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia (HDL bajo e hipertrigliceridemia), síndrome metabólico, fibrosis hepática y pacientes con EHGNA y peso normal, es similar a la reportada.

HO: La prevalencia de obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia (HDL bajo e hipertrigliceridemia), síndrome metabólico, fibrosis hepática y pacientes con EHGNA y peso normal, no es similar a la reportada.

7. MÉTODO:

La investigación se realizó en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango para conocer la prevalencia de pacientes con EHGNA, en el periodo de enero 2018-diciembre 2018, a partir de que se realizó USG de hígado y vías biliares o USG de abdomen a población no seleccionada mayores de 18 años por diversas patologías, dicho estudio realizado por el personal médico del servicio de imagenología de nuestro hospital. Se analizaron 449 estudios imagenológicos buscando el diagnóstico de esteatosis hepática, a quienes se buscó de manera retrospectiva en sistema digital de estudios médicos centricity, la historia clínica, valores antropométricos y bioquímicos para establecer el diagnóstico de EHGNA y analizarlos.

7.1. *Población:* Pacientes a quienes se les realizó USG de hígado y vías biliares o USG de abdomen en el periodo de enero a diciembre 2018. Se excluyeron a aquellos que por criterios de exclusión no cumplieron las características requeridas para el estudio. Esto conforma la unidad de análisis a estudiar, que en nuestro estudio se estableció una cifra total de 449 pacientes.

7.2. *Criterios de inclusión y exclusión:*

Al delimitar la población, se define las características de los sujetos que se van a estudiar y sobre los que se generalizarán los resultados. Ésta representa la totalidad de los elementos que poseen las características objeto de análisis (en nuestro caso la presencia de esteatosis hepática) y sus valores.

7.2.1. Criterios de inclusión:

- Hígado graso por estudio de imagen no invasivo (USG hígado y vías biliares o USG abdomen).

7.2.2. Criterios de exclusión:

- Edad menor a 18 años.
- Ser pacientes externos al Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango y que únicamente hayan ido a obtener el estudio de ultrasonido (dada la falta de obtención de información clínica, antropométrica y bioquímica).
- Ausencia de laboratorios o pruebas séricas bioquímicas, lo que imposibilita conocer la situación del paciente en cuestión y elimina posibilidad de calcular la predicción de presencia o no de fibrosis hepática.
- Ingesta de alcohol excesivo, definido por la AASLD como “el consumo de más de 2 bebidas estándar al día para mujeres y más de 3 bebidas al día para hombres, que equivalen a 28 y 42 gramos de alcohol puro, respectivamente, durante al menos 2 años”, esto de acuerdo a lo comentado en las últimas guías de enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol, de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado.¹³
- Ausencia de datos antropométricos como registro en sistema o notas de evolución de su talla, peso o en su defecto índice de masa corporal.
- Tener diagnóstico de patología hepática autoinmune, o infección por patógenos hepatotrópicos que se consideren como causa de la esteatosis hepática.

7.3. *Muestra:* Número de pacientes que resultaron tener esteatosis hepática reportada en USG de hígado y vías biliares o USG de abdomen en el periodo de enero a diciembre 2018. De los 155 pacientes con que se cuenta el reporte ultrasonográfico de esteatosis, se realizó una depuración de pacientes por criterios de exclusión como los fueron en orden de mayor frecuencia: el ser pacientes externos a nuestro hospital sin registro electrónico de su expediente, consumo significativo de alcohol, ausencia de estudios de laboratorio, ausencia de datos antropométricos y presencia de enfermedad hepática autoinmune, quedando un total de 129 pacientes que se analizaron en el estudio.

7.4. *Diseño del estudio:* Transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional.

7.5. Definición operacional de variables:

VARIABLES DEL ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
<u>Dependientes:</u> Género	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Masculino o femenino.	Cualitativa categórica nominal.
Edad	El tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio.	Edad cumplida en años.	Cuantitativa continua.
Índice de masa corporal.	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en	Fórmula que se calcula dividiendo el peso, expresado en kilogramos, entre la altura, expresada en metros al cuadrado. (kg/m^2 .)	Cuantitativa continua.

	los adultos.		
Glucemia en ayuno.	Valor sérico de glucosa de un paciente en ayuno.	Cifra de glicemia expresada en mg/dL.	Cuantitativa continua.
Triglicéridos séricos en ayuno.	Valor sérico de triglicéridos de un paciente en ayuno.	Cifra de trigliceridemia expresada en mg/dL.	Cuantitativa continua.
Transaminasas séricas.	Valor sérico de aspartato aminotransferasa hepática (AST) y alanino aminotransferasa (ALT).	Cifra de AST y ALT séricos, expresada en mg/dL.	Cuantitativa continua.
Niveles de plaquetas.	Valor sérico de plaquetas.	Cifra de plaquetas expresada en números por mm ³ .	Cuantitativa continua.
Niveles de bilirrubinas séricas.	Valores séricos de bilirrubinas totales, fracción directa e indirecta.	Cifra de bilirrubinas totales, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, expresadas en mg/dL.	Cuantitativa continua.

Grado de esteatosis hepática por ultrasonido.	Grado de aumento de la ecogenicidad hepática respecto al riñón.	Grado leve, moderado o severo.	Cualitativa categórica, politómica ordinal.
Síndrome metabólico	Presencia de obesidad por índice de masa corporal o perímetro de cintura, más dos de las siguientes patologías: diabetes mellitus o prediabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia por hipertrigliceridemia o HDL bajo.	Presencia o ausencia.	Cualitativa categórica dicotómica.
<u>Independientes</u> Riesgo de fibrosis, por la herramienta diagnóstica NAFLD fibrosis score.	Riesgo de fibrosis, otorgada por la herramienta diagnóstica NAFLD fibrosis score.	<-1.455: ausencia(F0-F2). -1.455-0.675: indeterminado. >0.675: presente(F3,F4).	Cualitativa categórica, politómica ordinal.

7.6. *Recolección y análisis de datos:*

Instrumentos de recolección: Observación directa del sistema de expediente clínico electrónico MedSuite y de archivos digitales Centricity.

Instrumento de procesamiento de datos: Sistema de análisis estadístico “IBM SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences) Statistics Processor”

8. MARCO TEÓRICO

8.1. *El hígado*

Éste órgano es el de mayor volumen dentro del cuerpo humano, con un peso de 1.5 kilogramos en un adulto de talla y peso promedio, representando un 2% del peso corporal total. Su unidad microscópica funcional lleva el nombre de *lobulillo hepático*, teniendo el hígado 50 mil a 100 mil de ellos, siendo de forma cilíndrica, cada uno con 0,8 a 2 mm de diámetro. Esta unidad microscópica funcional tiene una vena central que va a desembocar en venas hepáticas y éstas a su vez en la vena cava. También cuenta con canalículos biliares que van a desembocar en conductillos biliares, discurriendo por los tabiques fibrosos que separan los lobulillos hepáticos. Estos tabiques también llevan vénulas portales que llevan sangre venosa del aparato digestivo a través de la vena porta, hacia la vena central, de esta forma las células hepáticas están siempre en contacto con la sangre venosa portal. Los sinusoides venosos están tapizados de otros tipos de células como lo son las células endoteliales, las células de Kupffer también llamadas células reticuloendoteliales, que son macrófagos residentes que revisten los sinusoides y que fagocitan bacterias y otros cuerpos extraños que llegan a los sinusoides venosos. En cuanto al aporte de sangre al hígado, éste corre a cargo de la vena porta y la arteria hepática, cada minuto llegando a los sinusoides hepáticos 1,050 mililitros (ml) desde la vena porta y 300 ml desde la arteria hepática, sumando un 27% aproximado del gasto cardiaco total en reposo.

Tiene varias funciones metabolismo como a nivel de hidratos de carbono, creando depósito de grandes cantidades de glucógeno, convirtiendo la galactosa y la fructosa en glucosa, así como produciendo nuevas moléculas de glucosa, además de formar muchos compuestos químicos a partir de productos intermedios del metabolismo de los carbohidratos. En cuanto al metabolismo de las grasas, el hígado oxida los ácidos grasos para generar energía, sintetiza grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y la mayoría de las lipoproteínas, así como sintetiza grasa a partir de proteínas y carbohidratos. Para el metabolismo de las proteínas forma la urea para eliminar el amoníaco de los líquidos corporales, desamina los aminoácidos, crea las proteínas del plasma y forma nuevos compuestos a partir de los aminoácidos.

Otras funciones son: el principal almacenamiento de las vitaminas, siendo la vitamina A la que

más se deposita en el hígado, aunque también grandes cantidades de vitamina D y de Vitamina B12. El mayor porcentaje de hierro en el organismo se almacena en forma de ferritina en el hígado. Produce las sustancias para la coagulación de la sangre como lo son el fibrinógeno, protrombina, factor VII entre otros. Por último, el hígado tiene la capacidad de detoxificar o eliminar medicamentos hacia la bilis, así como la eliminación de hormonas como la tiroxina¹⁴.

8.2. *Epidemiología del EHGNA*

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), es la consecuencia de la acumulación de grasa en los hepatocitos. Tiene causas multifactoriales, entre ellas, el consumo en forma crónica de una dieta alta en calorías (sobrenutrición) y un bajo gasto energético motivado por la falta de actividad física. Sabemos que, en México, en población de 20 a 69 años, las cifras más altas de ciudadanos: 24.8% de los hombres y 32.5% de las mujeres, realizan menos de 150 minutos de actividad física por semana, que equivale a realizar menos de 2.5 hrs. de actividad física por semana, esto de acuerdo a la ENSANUT, 2018. La alimentación también juega un rol importante en el desarrollo de esta patología, definiéndose por parte de la FAO (Fondo de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación), a la seguridad alimentaria como el estado en el que: “todas las personas tienen, en todo momento, acceso físico, social y económico a alimentos suficientes, inocuos y nutritivos, que satisfacen sus necesidades energéticas diarias y preferencias alimentarias para llevar una vida activa y saludable”. En México sólo 48.9% de la población que habitan zonas urbanas y 30.9% que viven en zonas rurales, la tienen.¹⁵⁻¹⁶

Lamentablemente la situación en México, indica que la mayoría de la población se encuentra dentro de algún grado de inseguridad alimentaria, ya sea leve (30.5% de la población urbana y un 40.7% de la población rural), moderada (un 12.9% de la población urbana y un 17.7% de la población rural) y severa (7.7% en población urbana y 11.2% en población rural). Observando que siempre existe un mayor grado de inseguridad alimentaria, ya sea leve, moderada o severa, en las zonas de población rural.¹⁵

Esto favorece el consumo de alimentos no recomendables, en orden de frecuencia: las bebidas no-lácteas endulzadas (se consume por un 85.8% de la población de 20 años y más). Las botanas, dulces y postres (se consume por un 35.4% de la población de 20 años y más), cereales dulces

(un 33.9% de la población de 20 años y más), la comida rápida y antojitos mexicanos (20.3% de la población de 20 años y más), las bebidas lácteas endulzadas (se consume por un 16.8% de la población de 20 años y más), y las carnes procesadas (se consumen por un 7.4% de la población de 20 años y más). Chalasani et al (2013) publicó que este sobreconsumo de calorías se almacena en las células hepáticas como lípidos y que al contar el hígado con más del 5% de grasa adquiere un color amarillo pálido y se puede denominar esteatosis hepática.¹⁵⁻¹⁷

En el tema del sobrepeso y la obesidad, en México, en población de 20 años y más, durante la ENSANUT 2018, se encontró que: “el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% con sobrepeso y 36.1% con obesidad)”. Dicho porcentaje en la previa ENSANUT del 2012, se encontró en el 71.3%. Si se realiza la comparativa del porcentaje de pacientes en sobrepeso y obesidad, hombres y mujeres durante el 2012 y el 2018, podríamos describir que las mujeres con sobrepeso aumentaron de 35.5% a 36.6%, mientras que los hombres mantuvieron el mismo porcentaje de 42.5% tras 6 años de diferencia. En el tema de la obesidad, las mujeres aumentaron su porcentaje de un 37.5% a un 40.2%, mientras que los hombres aumentaron también su porcentaje de un 26.8% a un 30.5%. Es entonces, el sobrepeso y la obesidad, un problema de salud que va en aumento. La diabetes mellitus se ha convertido también en uno de los problemas más importantes de salud en México, en el año 2012 existían 6.4 millones de personas, 9.2% de la población mexicana. Para el año 2018 incrementándose 8.6 millones de personas, 10.3% de la población mexicana, 11.4% de ellos mujeres y 9.1% hombres, reflejando un aumento en su prevalencia y mostrando por qué siendo una de las 5 enfermedades con mayor impacto a nivel económico en el sector salud. En el Estado de México, esta prevalencia es del 9.0%.^{15,18}

La hipertensión arterial sistémica se hace más presente conforme incrementa la edad, principalmente a partir de los 50 años. En el año 2012, existían 9.3 millones personas afectadas en México. Para el año 2018 esa cifra aumenta a 15.2 millones de personas, 18.4% de la población, siendo el 20.9% de ellos del sexo femenino y 15.3% del sexo masculino. Llegando a estar presente hasta en un 26.7% en el grupo poblacional de 70 a 79 años. En el Estado de México la prevalencia es de 15.5%. La dislipidemia por colesterol y triglicéridos elevados, otro componente del síndrome metabólico que tanto afecta a México y el mundo, estuvo presente en 13% de la población mexicana, incrementándose a 19% para el año 2018, con 21% de ellos del sexo femenino y 17.7% del sexo masculino.¹⁵⁻¹⁸.

Todos estos componentes, cada uno con prevalencias altas dentro de la población mexicana, se vinculan estrechamente con la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y conforman al síndrome metabólico, que de acuerdo a la International Diabetes Federation, se define por la presencia de obesidad ya sea por índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m², obesidad central de acuerdo al perímetro de cintura, más 2 de las siguientes 4 patologías, que son, diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia oral a la glucosa, hipertensión arterial sistémica, y dislipidemia que puede ser hipertrigliceridemia o HDL bajo.^{15-16,19-20}

Propiamente hablando de la EHGNA, en México no se conoce con exactitud, dado que a menudo cursa asintomática y no se establece el diagnóstico, pero puede estimarse a partir de la prevalencia de la obesidad, misma que de acuerdo a la ENSANUT 2018, desde 1980, se ha triplicado hasta tener a 70% de la población de adultos mexicanos con peso arriba de lo recomendado, por lo que las estimaciones consideran que la esteatosis se encuentra en cerca de dos tercios de la población obesa, significando esto que cerca del 23% de la población podrían tenerla.²¹

En un estudio realizado en la CDMX con 2,503 pacientes, se determinó a través de ultrasonido (USG), que 437 pacientes de ellos, tenían EHGNA, estableciéndose una prevalencia del 17.05% de EHGNA. En el continente americano, México ocupa el cuarto país con mayor prevalencia de EHGNA, sólo después de Estados Unidos, Belice y Barbados, con una prevalencia del 20-30%, de acuerdo a un estudio realizado en el año 2014.^{22,23}

La prevalencia de esteatohepatitis es mayor a medida que se agregan más componentes del síndrome metabólico, siendo de aproximadamente 25-30% en aquellos que sólo tienen obesidad o DM, y mayor a 35% cuando se presentan ambos componentes.²⁴

8.3. Genética de la EHGNA

La etnia es un factor importante en la progresión de la EHGNA, ya que varía ampliamente en diferentes regiones del mundo, siendo más frecuente en hispanos, de forma media en americanos de ascendencia europea y menos frecuente en americanos de ascendencia africana.²⁵

Esta tendencia étnica pudiera tener una predisposición genética, evidenciado por la mayor prevalencia del alelo PNPLA3 (acrónimo que se refiere a un gen llamado patatin like phospholipase domain-containing protein 3”) en hispanos. Este gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 22, contiene las instrucciones para producir una enzima llamada adiponutrina, involucrada en la obesidad y el hígado graso. En México, se estudiaron 211 pacientes de la Ciudad de México con esteatosis hepática, de entre 18 y 70 años de edad entre diciembre 2013 a enero 2015 sobre la presencia de dicho alelo en los participantes. Se encontró que un 89.55% de los pacientes presentó el alelo PNPLA3. Con ello se pudo corroborar que la frecuencia de presentarse este alelo, como riesgo de desarrollar hígado graso fue, según Martínez²⁸: “...80.4% para esteatosis hepática, 71.87% para desarrollar esteatohepatitis y 73.1% para la presencia de fibrosis...”. Mostrando la relación entre la presencia de este alelo y la predisposición a una mayor sensibilidad del hígado al estrés metabólico, en población mexicana.^{25,27}

8.4. *Patogenia y factores de riesgo de la EHGNA*

En esta fisiopatología están involucrados la sobrenutrición, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia particularmente hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, el sobrepeso y la obesidad. Trastornos con muy alta prevalencia a nivel mundial y que van en aumento. Es pues, una enfermedad vinculada con el estilo de vida moderno, por lo que esta patología llega a ser reconocida como la inminente tormenta epidemiológica en salud o la nueva amenaza del siglo XXI.²⁸

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la EHGNA. La tasa de prevalencia de EHGNA aumenta proporcionalmente con el aumento del índice de masa corporal, alcanzando un 65% en personas con obesidad grado I y II, llegando hasta un 85% en personas con obesidad grado III (IMC mayor a 40 kg/m²). Otros factores de riesgo son el perímetro abdominal aumentado (llamada obesidad central o centrípeta), la tensión arterial diastólica, el colesterol HDL, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, asociándose de manera proporcional con la cantidad de grasa a nivel hepático.²⁷

De hecho, los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, se pueden dividir, como define Ahmed et al (2005) en: “condiciones con asociación emergente:

síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo, hipogonadismo, resección pancreático-duodenal. Y condiciones con asociación establecida: Obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y síndrome metabólico”.²⁹

Se ha estudiado también una relación entre la microbiota intestinal y la patogénesis de la EHGNA. Se sabe que hay tres factores de la microbiota intestinal relacionados o implicados en la patogénesis de la EHGNA, de acuerdo a Quigley³⁰ son: “la microbiota y sus metabolitos (etanol, ácidos biliares no conjugados), la barrera intestinal y la respuesta inmune en el hígado donde los receptores toll-like (TLR) parecen ejercer un papel fundamental”.

Se describe la teoría más aceptada como la teoría del segundo golpe, en la que se involucra la acumulación excesiva de triglicéridos, así como resistencia a la insulina que en conjunto constituirían el llamado primer golpe, desencadenándose una respuesta inflamatoria tras el segundo golpe que consta de lesión oxidativa adicional para manifestar el componente necroinflamatorio de la esteatohepatitis.²⁸

La acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado, se da a través de 3 mecanismos: la importación excesiva de ácidos grasos libres del tejido adiposo (principal fuente de almacenamiento) o producción hepática excesiva a través de lipogénesis de novo, disminución de la exportación hepática de ácidos grasos libres y por último la beta-oxidación deficiente de los ácidos grasos libres en la mitocondria.¹⁴

En cuanto a la elevación de triglicéridos, de acuerdo a Rosenson et al³⁰, se define hipertrigliceridemia “...a partir de la cifra de más de 150 mg/dl...”, y existen 3 diferentes grados de hipertrigliceridemia de acuerdo a sus niveles de triglicéridos en ayuno, teniendo así que el grado leve abarca cifras de entre 150 a 499 mg/dL, moderado que abarca desde 500 a 886 mg/dL y muy alto a cifras por encima de 866 mg/dL.

La prevalencia de la hipertrigliceridemia es variable, pero la base de datos de la National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) de los Estados Unidos de Norteamérica nos da una perspectiva del problema, ya que de acuerdo a Ford et al³¹ que analizó dicha base de datos, refiere que: “...de 1999 al 2004, se encontró que el porcentaje de adultos con

hipertrigliceridemia leve fue de 33%, moderada fue de 1.7% y muy alta fue de 0.4%...”.

Encontrando que un tercio de la población puede tener hipertrigliceridemia leve, sin embargo, se encontraron cifras bajas en grado moderado y alto, aunque se reconoce que esta cifra de prevalencia aumenta cuando se estudian pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.³¹

Otro mecanismo clave que conduce a esteatosis hepática, además de la hipertrigliceridemia, es la resistencia a la insulina. Al incrementar la lipólisis desde el tejido adiposo, y por ende mayor concentración de ácidos grasos libres, que se capturan dentro del hígado. Así como el estado de hiperinsulinemia aumenta la síntesis intrahepática o lipogénesis de novo. La hiperinsulinemia también se ha asociado a disminución de la síntesis de apolipoproteína B, que condiciona síntesis reducida de VLDL, además de disminuir la beta-oxidación de ácidos grasos libres, favoreciendo su depósito excesivo en hígado. Como se puede ver ambos mecanismos se interrelacionan, y requieren de un segundo golpe, como puede ser una lesión oxidativa adicional, siendo el hierro hepático, la leptina, la deficiencia de antioxidantes y las bacterias intestinales los factores que se han reconocido como posibles factores de estrés oxidativo.³²

La pérdida de las microvellosidades de los hepatocitos, ocasionan desaparición de las fenestraciones endoteliales, lo que dificulta el transporte de solutos, contribuyendo a la disfunción de los hepatocitos.³⁴

En pacientes con diabetes mellitus, la presencia de hígado graso no alcohólico, está presente 40-70%. La resistencia a la insulina se observa a nivel muscular, de tejido adiposo y hepático. Existiendo asociación con complicaciones microvasculares de la diabetes, como lo es la enfermedad renal crónica, encontrándose ésta, 2 veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus y EHGNA, comparado con pacientes con diabetes mellitus y que no tienen EHGNA, pudiendo determinarse un riesgo incrementado de 69% en pacientes con EHGNA y diabetes mellitus para desarrollar enfermedad renal crónica.³⁵⁻³⁶

La diabetes mellitus es uno de los factores de riesgo que más se asocian a EHGNA. En pacientes con DM2, la prevalencia de EHGNA puede ser de hasta de 70%, y su presencia acelera la

progresión de esta enfermedad hacia esteatohepatitis y cirrosis hepática, incluso en pacientes con enzimas hepáticas normales, por lo que debe considerarse biopsia hepática con base en el riesgo calculado de acuerdo con otros métodos para estimar fibrosis.³⁷

La acumulación de grasa intrahepática y visceral se asocia con la resistencia a la insulina y a otros componentes del síndrome metabólico de manera lineal, como el metabolismo de lípidos y glucosa, así como al del riesgo cardiovascular. La EHGNA confiere un perfil aterogénico muy fuerte a quienes la padecen. La prevalencia de dislipidemia en EHGNA es de aproximadamente 50%. Estos pacientes frecuentemente tienen hipertrigliceridemia y niveles séricos de colesterol LDL elevados con niveles de HDL disminuidos.³⁸⁻³⁹

En su fisiopatología se conoce que los hepatocitos toman los ácidos grasos libres a través de la enzima proteica transportadora de ácidos grasos o acyl-coenzima A sintetasa biliar, enzima que se encuentra sobreexpresada en el caso de sobrepeso y obesidad, así como también hay mayor acumulación de lípidos, expansión de adipocitos, inflamación local y producción de citoquinas que promueven la resistencia a la insulina.⁴⁰

La capacidad del adipocito para almacenar grasa se compromete, al disminuir la capacidad de transformarse los ácidos grasos libres en triglicéridos y de esta manera salir a la circulación acumulándose ácidos grasos libres de cadena larga, producto de la lipogénesis de novo, son citotóxicos para el hígado, regulando positivamente la expresión de caspasas, radicales libres y ligandos para los receptores de la muerte.⁴¹

La dislipidemia se explica por un incremento en la formación de triglicéridos y a una depuración alterada de lipoproteínas en la circulación, mientras que la acumulación de grasa intrahepática incrementa el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Y la cantidad de grasa en el hígado se relaciona directamente con la enfermedad vascular, encontrándose que la EHGNA es un factor independiente predictor para la progresión de rigidez arterial, acentuado en casos de presencia de fibrosis.⁴²⁻⁴³

En cuanto al riesgo cardiovascular, se sabe que aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, de anomalías de la función y estructura cardíacas como disfunción ventricular izquierda o

esclerosis de válvula aórtica, así como de fibrilación auricular. De hecho, la presencia de EHGNA se ha relacionado con mayores puntuaciones del score de calcio de las arterias coronarias medido por tomografía computarizada, indicador de aterosclerosis coronaria temprana, por lo que estos pacientes se podrían beneficiar de una vigilancia temprana e intervenciones tempranas para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.⁴⁴

Adams et al en 2005⁴⁵ publicaron que: “Los pacientes con EHGNA tienen mayor mortalidad con respecto a la población general y ésta se asocia a mayor edad, glucosa en ayuno alterada y cirrosis”.

8.5. *Clínica y diagnóstico de la EHGNA*

Para el diagnóstico, existen manifestaciones clínicas poco específicas como malestar abdominal y fatiga, por lo que es difícil orientar el diagnóstico de manera clínica y el signo más común que encontraremos en estos pacientes es la hepatomegalia, por lo que lo más importante, es mantener un alto índice de sospecha en población de riesgo, ya que conforme avanza la enfermedad hepática, el paciente presentará datos de insuficiencia orgánica, que se va a manifestar desde hepatomegalia de mayor volumen, compromiso del flujo biliar en forma de ictericia, presencia de ascitis como consecuencia de la activación del sistema neurohumoral en respuesta a la hipoperfusión al sistema vascular esplénico, por encefalopatía hepática, así como hemorragia digestiva superior por várices esofágicas, complicaciones de la insuficiencia hepática establecida y síndrome de hipertensión portal.⁴⁶

En cuanto al diagnóstico bioquímico, de acuerdo a las guías europeas del año 2015 sobre el manejo de la EHGNA⁴⁷: “...todos los individuos con enzimas hepáticas persistentemente anormales deberían ser candidatos a tamizaje para EHGNA, ya que es la principal razón de enzimas hepáticas inesperadamente elevadas...”. Principalmente tratándose de las enzimas alanino-Aminotransferasa hepática (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), así como elevación de gamaglutamil transpeptidasa (GGT).³⁹

En relación a los estudios de imagen, el ultrasonido hepático es el método radiológico de primera línea para detectar la esteatosis hepática, dado que más barato y accesible que otros métodos de imagen como la resonancia magnética, haciendo el diagnóstico se realiza bajo el contexto de

factores de riesgo, la clínica, los hallazgos bioquímicos e imagenológico, con el inconveniente de que no se puede, a la fecha, distinguir entre esteatosis y esteatohepatitis con estos métodos no invasivos, teniendo siempre como alternativa la toma de biopsia y hallazgos histopatológicos compatibles como lo son el depósito de grasa de menor a 5% en un campo de alto aumento en microscopio, o el balonamiento y fibrosis en etapas más avanzadas de la enfermedad.⁴⁸

Como reportó Chalasini 2018⁴⁸: “La biopsia hepática es actualmente el abordaje más confiable para identificar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis, pero es generalmente reconocido que la biopsia está limitada por su costo, errores en la técnica y la morbi-mortalidad relacionada al procedimiento”. Debido a este inconveniente de la biopsia, se han desarrollado métodos diagnósticos no invasivos para este fin, siendo el ultrasonido el que ha mostrado una sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a severa del 84% y 93.6% respectivamente, comparándolo contra el estudio histopatológico de una muestra hepática obtenida por biopsia, siendo el estudio de tamizaje de imagen de elección.⁴⁹

Para la detección de fibrosis, se han desarrollado sistemas de puntuación que utilizan desde valores como la edad, índice de masa corporal, niveles de amino-alanino transferasas hepáticas y plaquetas como lo es el NAFLD fibrosis score, que es un método práctico, útil y accesible, puesto que se obtiene a partir de la medición de su talla y peso, así como cifras de química sanguínea de 12 elementos y biometría hemática, parámetros que comúnmente se solicitan, hasta sistemas de puntuación que toman en cuenta valores de matrixinas y proteínas de la matriz extracelular como la citoqueratina-18 y métodos de imagen no invasivos. Existen también sistemas de predicción del estadio de fibrosis, se basan en muestras séricas a partir de matriz extracelular patológica como el Fibrotest.⁵⁰

Existen métodos de imagen para evidenciar la fibrosis, como lo es la elastografía hepática transitoria, con el dispositivo FibroScan, que de acuerdo a la cantidad de Kilopascales(KpA), predice el estadio de Fibrosis que tiene el hígado. Incluso hay métodos que combinan FibroTest y FibroScan para dar predicciones más precisas. Sin embargo, la disponibilidad es escasa y el costo alto, por lo que no se encuentran disponibles en todos los Hospitales.⁵¹

Tres métodos no invasivos han recibido validación independiente de acuerdo a AUROC,

sensibilidad y especificidad, para la predicción y diagnóstico de fibrosis, que son la citokeratina-18, el NAFLD fibrosis score y Fibroscan, como se reportó en un metaanálisis del 2011. Otro estudio comparativo de métodos de diagnóstico no invasivos para predecir fibrosis en pacientes con NAFLD, publicó que los 4 métodos con mayor sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) fueron: NAFLD Fibrosis Score, FIB-4 index y APRI index. Por lo que, de esta manera, se considera razonable el uso del método NAFLD fibrosis score, para predecir la presencia de fibrosis, en base a su eficacia, bajo costo y facilidad de realizarlo.⁵²⁻⁵³

Existen sistemas de medición más específicos, que estiman grado de fibrosis, clasificándose por estadios, sin necesidad de biopsia. La clasificación de METAVIR, tiene 5 estadios, basándose en hallazgos histopatológicos que se pueden describir de la siguiente manera: F0 implica ninguna cicatrización (sin fibrosis), F1 implica cicatrización mínima, F2 implica que ha ocurrido cicatrización y se extiende fuera del área del hígado (fibrosis significativa), F3 implica que la fibrosis se propaga y forma puentes con otras áreas hepáticas de fibrosis (fibrosis grave) y por último el grado F4 que implica cirrosis o cicatrización avanzada.⁵⁴

8.6. *Fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma*

La cirrosis relacionada a EHGNA es estadio avanzado de la enfermedad, caracterizada por el desarrollo de fibrosis que daña la arquitectura funcional del hígado y ocurre en pacientes con uno o más componentes del síndrome metabólico que no hayan estado expuestos a alcohol, drogas, virus u otros agentes hepatotóxicos.

Interviene la transformación de células estrelladas hepáticas también llamadas cuerpos de Ito, que naturalmente son el lugar del almacenamiento de 80-90% los retinoides (metabolitos de la vitamina A) que se almacenan en el hígado, órgano que almacena el 50-80% del retinoide total del cuerpo y representan el 15% del número total de células residentes del hígado normal¹⁹ hacia cuerpos llamados miofibroblastos, con depósito de matriz extracelular patológica, provocando fibrosis en un 32% de los pacientes y pérdida progresiva del funcionamiento hepático.⁵⁵

La inflamación en la esteatohepatitis representa un riesgo de presentar fibrosis en un 40.7%, por la respuesta de cicatrización en las regiones dañadas, que se encapsulan por una matriz

extracelular, principalmente por metaloproteinasas de matriz, también conocidas como matrixinas, siendo las células estrelladas o miofibroblastos la principal fuente de matrixinas⁵⁶. La tasa promedio de progresión anual de un estadio leve a otro más avanzado, de un 0.09%, significa que llevaría 10 años para progresar de un estadio de fibrosis hepática a otra. La fibrosis la define Friedman et al⁵⁷ como: “...un proceso crónico y progresivo caracterizado por la formación de nódulos de regeneración y la fibrosis del parénquima que producen distorsión de la arquitectura hepática, circulación portal e insuficiencia funcional del hepatocito...”.

En dicho proceso hacia la fibrosis, las células estrelladas hepáticas juegan un rol importante, estas células, normalmente almacenan el 50-80% del retinoide total del cuerpo. Almacenando también, según Friedman 2008⁵⁸: “cantidades significativas de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos libres”. Tras la respuesta inflamatoria hepática, se conduce a la activación de las células estrelladas (también llamadas fibroblastos hepáticos) a miofibroblastos, que intervienen en la producción de matriz extracelular, colágenos, glicoproteínas colágenas, factores de crecimiento ligadas a la matriz, glucosaminoglucanos, protoeglucanos y proteínas matricelulares, particularmente importante una familia de metaloproteinasas de matriz tipo 2 (MMP-2), también llamadas matrixinas, de las que el miofibroblasto es la principal fuente de producción y que conducen a la fibrogenia, independientemente de la causa.⁵⁸⁻⁵⁹

La evolución hacia la cirrosis se presenta en un 20%, entidad reconocida como un proceso crónico y progresivo caracterizado por la formación de nódulos de regeneración y la fibrosis del parénquima que producen distorsión de la arquitectura hepática, circulación portal e insuficiencia funcional del hepatocito. Se desarrollan en pacientes con lesiones crónicas y por lo general, requiere de varios meses a años de lesión en curso.⁶⁰

La cirrosis condiciona riesgo de muerte relacionada a disfunción hepática del 12% a 10 años. Una cirrosis descompensada tiene 10 veces más riesgo de muerte que la población general. 4 veces más riesgo de adquirir infección. 7-8 veces más riesgo de enfermedad renal y 2 años de supervivencia como media. En México, se estima que para el año 2050 la cifra de personas viviendo con cirrosis será de 1.9 millones.⁶¹⁻⁶²

El análisis por estados de la república mexicana, en el año 2013 mostró a tres entidades

(Veracruz, Puebla y Yucatán) con cifras claramente superiores a las del resto del país, con tasas superiores a 30 defunciones por 100,000 habitantes. Durante los años 2000-2013, el mayor descenso en este indicador se registró en la CDMX, que disminuyó su mortalidad por cirrosis en 41%, descenso similar al observado en Querétaro e Hidalgo, por el contrario, Michoacán y Tabasco tuvieron incrementos de más de 45% en este mismo periodo.⁶³

Por lo antes mencionado, la EHGNA es una causa creciente de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo y el impacto en el ámbito de salud de esta patología se podría ejemplificar por el dato de que se prevé que se convierta en la indicación más común para el trasplante hepático para el año 2030, dada la actual campaña de la OMS, que está reduciendo el número de casos del actual causante número 1 de trasplantes hepáticos en todo el mundo que es la infección por hepatitis del virus C.⁶⁴

El hepatocarcinoma es el causal del 90% de los cánceres primarios de hígado y su principal factor de riesgo está ligado a la cirrosis, presente en un 70-80% de casos. Es el sexto cáncer más común a nivel global, pero que debido a su alta letalidad es actualmente la segunda causa de mortalidad por cáncer. El desarrollo del hepatocarcinoma en pacientes con EHGNA es asociado con edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, polimorfismo PNPLA3, malos hábitos dietéticos. Estos pacientes tienen una tasa de supervivencia más baja, más eventos cardiovasculares adversos y más probabilidad de muerte relacionada a cáncer hepático que aquellos sin EHGNA.⁶³

8.7. Mortalidad y pronóstico

Pacientes con EHGNA se presentan con un incremento en la mortalidad general y la mortalidad relacionada a enfermedades cardiovasculares y hepáticas, así como también mayor riesgo de hepatocarcinoma y diabetes mellitus tipo 2. La presencia de esteatosis y fibrosis se ha correlacionado con disfunción diastólica cardíaca y deterioro en la captación de glucosa por el miocardio, así como que la disfunción en morfología y fisiología es peor conforme avanza la fibrosis, siendo ésta en etapa avanzada el predictor más importante relacionado a muerte cardiovascular en estos pacientes. La prevalencia de mortalidad relacionada a enfermedad hepática por encefalopatía, hemorragia variceal, síndrome hepatorenal o ascitis varía, pero de acuerdo a un estudio en 4,083 pacientes la causa más frecuente fue cardiovascular (37%),

hepatocarcinoma (21%) y relacionada a l hígado (2.4%).⁶⁵

Un estudio en México, mostró que 17% de los pacientes con hígado graso tiene un riesgo cardiovascular elevado y según Sánchez-Jiménez⁶⁶: el índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² se reconoce como uno de los factores de riesgo más importantes.

El incremento de mortalidad cardiovascular parece que sólo se encuentra en pacientes con EHGNA y síndrome metabólico, ya que en un estudio no se encontró este incremento en pacientes con EHGNA metabólicamente normales³⁴. Además de esto, en un estudio retrospectivo sobre pacientes que se sometieron a biopsia hepática entre los años 1984 a 2009 en el hospital-universitario de Islandia, analizando pacientes con hígado graso alcohólico y no alcohólico, Haflidadottir et al 2015⁶⁸ reportó que: “La causa de muerte más común en el grupo de EHGNA fue por enfermedad cardiovascular (48%)”. Y si se compara con la esteatosis hepática por alcohol, la mortalidad cardiovascular es mucho menor en ésta que en la EHGNA (sólo un 32%).⁶⁷

9. PROPUESTA DE SOLUCIÓN:

Como se ha comentado acerca de la alta prevalencia de estas patologías metabólicas y sobre la manera en que éstas intervienen en el desarrollo de la EHGNA, se reconoce la problemática a nivel mundial y la necesidad de identificar a los pacientes que se encuentren en riesgo, por lo que de acuerdo con lo planteado en la problemática expuesta, se decidió realizar un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional, para determinar si la prevalencia de la EHGNA en nuestra población coincide con las cifras que han sido reportadas en México y a nivel mundial, así como el analizar las características clínicas de los pacientes, para aumentar el reconocimiento de esta enfermedad y el grupo de enfermedades con las que se relaciona como lo es el síndrome metabólico.

10. ANÁLISIS (RESULTADOS Y DISCUSIÓN)

El número de pacientes a quienes se le realizó USG de hígado y vías biliares en el periodo de enero a diciembre 2018, fueron un total de 428 estudios, de los cuales se excluyó un 7.94%. 7 eran recién nacidos, 6 eran menores de 18 años, y 21 por errores informáticos del estudio o en su reporte (algunos se reportaron como pruebas). Al excluir esos 34 pacientes, resultan 394 pacientes a quienes se les realizó USG de hígado y vías biliares, que se encontraban dentro de los rangos de edad deseados para la finalidad de la investigación. De esos 394, 137 se reportaron con esteatosis hepática, 34.77% de presencia de esteatosis hepática tras el estudio de población no seleccionada a través de USG de hígado y vías biliares, en el periodo determinado.

En cuanto a los ultrasonidos de abdomen completos realizados a población no seleccionada en el periodo de enero a diciembre 2018, fueron un total de 120 estudios, de quienes se excluyeron 65 pacientes de la investigación (54.16%), por las siguientes razones: 20 eran recién nacidos, 36 eran menores de 18 años, y 8 por errores informáticos del estudio o en su reporte. Al excluir esos 65 pacientes, resultan 55 pacientes a quienes se les realizó USG de abdomen completo y que se encontraban dentro de los rangos de edad. De esos 55, 18 se reportaron con esteatosis hepática, 32.72% de presencia de esteatosis hepática tras el estudio de población no seleccionada a través de USG de abdomen completo, en el periodo determinado.

Se entiende el mayor porcentaje de estudios excluidos en el USG de abdomen, al tratarse de un estudio con menor especificidad morfológica, menos orientada a una entidad patológica hepática, encontrando una grande proporción de pacientes a quien se les realizó este estudio para descartar apendicitis en jóvenes <18 años, o por patología gastrointestinal en recién nacidos, cosa que no sucedió en el USG de hígado y vías biliares que fue más específicos para patologías dirigidas.

En la sumatoria de ambos USG solicitados en el año 2018, ya excluyendo a los pacientes por criterios de exclusión, da un total de 449 estudios (que catalogaremos bajo el parámetro de población o unidad de análisis a estudiar) ya que se encuentran dentro de las características buscadas en los pacientes, de los cuales se obtuvo el reporte de Esteatosis hepática en un total de 155. Es decir que 34.52% de la población estudiada en 2018 mediante ambos estudios de ultrasonido, obtuvieron el reporte de presencia de esteatosis hepática. Sin embargo, esta cifra no

es la definitiva a estudiar, dado que en el análisis de estos 155 pacientes, se requirió de una segunda fase de exclusión de pacientes, ya que se encontró que 26 de estos pacientes tenían motivos de exclusión al conocerse su historia clínica y encontrarse el consumo de alcohol en algunos de ellos, falta de estudios de laboratorios o datos antropométricos.

Estos 26 pacientes que se excluyeron, se lograron encontrar y retirar, de la siguiente manera en orden decreciente:

7 de ellos se excluyeron al tratarse de pacientes externos al Hospital regional de alta especialidad, quienes no contaban con un registro hospitalario interno, sin historia clínica, datos antropométricos ni estudios bioquímicos en sangre, lo cual hacía imposible utilizarlos para obtener variables clínicas.

5 de ellos se excluyen por falta de laboratorios como aminotransferasas hepáticas, albúmina, glucosa sérica en ayuno o plaquetas, con lo que se elimina la posibilidad de analizar variables clínicas como establecer presencia de intolerancia a la glucosa en ayuno, cálculo de NAFLD score para predecir presencia o ausencia de fibrosis hepática, razones por las cuales se eliminaron.

5 de ellos se excluyeron por consumo de alcohol de manera significativa, lo cual descarta la posibilidad de analizarlos con fines descriptivos de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, al ser la fisiopatología de su esteatosis, una diferente entidad.

4 de ellos se excluyen por no tener datos antropométricos: talla o peso. Con lo que se imposibilita calcular el Índice de Masa Corporal, siendo un dato esencial para el análisis de variables clínicas en nuestro estudio.

3 de ellos se excluyeron al encontrarse repetido el estudio de ultrasonido, y haber sido captado en 2 ocasiones a lo largo del año 2018-2019, ya que contaban con un segundo ultrasonido en un periodo posterior al primer ultrasonido, en el que se evidenciaba la misma patología estatósica.

2 de ellos se excluyeron por padecer patología autoinmune que afectó directamente a la

interpretación de sus variables clínicas o indirectamente. El caso de la afección directa fue el caso de una paciente femenina con diagnóstico de Hepatitis autoinmune con Ac antimitocondriales positivos y síndrome de Sjörgen. El caso indirecto lo representa una segunda paciente femenina con trombocitopenia autoinmune primaria, que por su cifra de conteo plaquetario depletado, afectó indirectamente el análisis de presencia o no de fibrosis a través de la herramienta de predicción por NAFLD Score.

Estos 26 pacientes representaron el 16.77%, quedando únicamente un total de 129 pacientes que resultan en un 28.73%, cifra que representa la prevalencia de EHGNA, buscada en nuestro estudio y a quienes se pudieron registrar para el análisis de datos

10.1 Prevalencia de EHGNA:

En cuanto a la discusión de la prevalencia, el objetivo principal de este estudio fue determinarla en población del hospital, que resulta de 28.73%, dentro de los rangos reportados que van desde un 17% hasta un 30%. Esta variabilidad ha dependido de la región estudiada teniendo como ejemplo la cifra más baja de un 17% en un hospital privado de la Ciudad de México²⁷. Sin embargo, la mayor o menor prevalencia de esta patología dependiendo de la población estudiada se ve influida por factores sociales demográficos y económicos ya que como sabemos el acceso a una buena alimentación de calidad, así como el acceso a sitios para la actividad física dependen en buena medida de la organización socioeconómica de cada región. Resulta interesante concluir que nuestra población estudiada cuenta con una prevalencia para esta patología de un 28.73%, dentro de los rangos reportados en la literatura nacional, para la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

10.2 Género:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Masculino	31	24.0
	Femenino	98	76.0
	Total	129	100.0

Tabla 1: Distribución de pacientes por género.

Nuestro estudio resultó con 76% de los pacientes del género femenino y 24% del género

masculino como es mostrado en la tabla 1, en cuanto a este resultado, diversos reportes con grupos étnicos diferentes, no han podido identificar diferencias de riesgo entre ambos géneros, excluyendo la posibilidad de inferir alguna conclusión acerca del rol del género como factor de riesgo para EHGNA.⁶⁹

10.3. Edad:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	18-29 años	16	12.4
	30-59 años	85	65.9
	60 años y más	28	21.7
	Total	129	100.0

Tabla 2: Clasificación de edad por grupos.

En nuestro estudio la mayoría de casos con EHGNA se da en la población de 30 a 59 años como es mostrado en la tabla 2, reconociéndose una mayor prevalencia de esta patología conforme avanza la edad, con un 22.43% en la década de los 30, hasta un 27.40% en la década de los 50, encontrando en nuestro estudio el menor número de pacientes en los extremos de los grupos de edad, resultando la mayoría de pacientes en el grupo de 30 a 59 años.⁷¹

10.4. Índice de masa corporal:

N	Válido	129
	Perdidos	0
Media		32.0088

Tabla 3: Media de índice de masa corporal.

La media de índice de masa corporal de los 129 pacientes, fue de 32.008 kg/m², como lo muestra la tabla 3, entrando en la clasificación de obesidad grado 1, que como se conoce, la 65% de casos de esteatosis hepática se encuentran en las clases I-II de obesidad, mostrando un gran porcentaje de pacientes obesos.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Normal	12	9.3
	Sobrepeso	37	28.7
	Grado 1	44	34.1
	Grado 2	21	16.3
	Grado 3	15	11.6
	Total	129	100.0

Tabla 4: Sobre el peso y grupos de pacientes.

La prevalencia de la EHGNA se correlaciona con la tasa de obesidad, encontrando en nuestro estudio al 50.4% de los pacientes en clases I-II de obesidad, siendo los grupos con mayor número de pacientes en nuestro estudio y que también es lo más común de acuerdo a lo reportado. La EHGNA está presente en 85% con obesidad grado III, aunque en nuestro estudio únicamente se contabilizó un 11.6% de pacientes en este grupo, pero que efectivamente tenían EHGNA. El 90.7% de los pacientes estudiados resultaron fuera de la normalidad del peso, es decir, entre el sobrepeso, obesidad grado 1, 2 y 3. Sólo un 9.3% de los pacientes en peso normal. Se suma un total de un 62.01% de pacientes con obesidad, teniendo la prevalencia de obesidad en pacientes de EHGNA de 47.82 a 65.76%.^{70,75}

		GÉNERO Y GRUPOS DE PESO		
		Masculino	Femenino	Total
Grado IMC	Normal	4	8	12
	Sobrepeso	8	29	37
	Grado 1	12	32	44
	Grado 2	4	17	21
	Grado 3	3	12	15
Total		31	98	129

Tabla 5: Género y grupos de peso.

Al analizar el índice de masa corporal mostradas en la tabla 5, se obtiene un total de 90.7% pacientes arriba del peso normal, con sobrepeso 28.7% y obesidad 62%, cifras que pudieran parecer alarmantemente altas, sin embargo, al observar las cifras a nivel nacional, de acuerdo a la

ENSANUT 2018, un 75.2% de la población en México está arriba del peso normal, con 39.1% en sobrepeso y 36.1% en obesidad, con resultados similares en nuestro estudio. Al analizar este comportamiento de obesidad por género, en el tema del sobrepeso encontramos a 29.59% de mujeres y 25.80% de hombres, que comparado a lo reportado de 36.6% para mujeres y 42.5% para hombres, encontramos una mayor proporción de pacientes con sobrepeso en general, así como una mayor proporción de hombres con sobrepeso en comparación con la mayor proporción de mujeres con sobrepeso en México, sin embargo se toma en cuenta el concepto de que los pacientes analizados en este estudio tienen EHGNA, modificando las cifras reportadas en población general, sin existir un consenso sobre el rol de género con la influencia del desarrollo de la EHGNA. En cuanto al tema de obesidad, encontramos la cifra de 62.24% en mujeres y 61.29% de hombres, que comparado con lo reportado de 40.2% en mujeres y 30.5% en hombres, se observa similitud en cuanto a que resultó un mayor número de pacientes obesos del género femenino., destacándose una mayor proporción de pacientes con obesidad, dado que nuestro estudio es realizado exclusivamente con pacientes con EHGNA, quienes tienen mayor asociación con obesidad que la población general, con quienes se compararon las cifras, al no existir cifras de prevalencia nacional sobre pacientes con EHGNA con sobrepeso y obesidad, divididos por género.^{6,71}

10.5. Disglucemias:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Glucosa igual o mayor a 126 mg/dL	42	32.6
	Glucosa entre 100 y 125 mg/dL	43	33.3
	Glucosa menor a 100 mg/dL	44	34.1
	Total	129	100.0

Tabla 6: Grupos por grado de glucemia capilar.

Como resultado se obtiene, de acuerdo a lo observado en la tabla 6, 44 pacientes con cifras de glucosa sérica menores a 100 mg/dl. 43 pacientes con cifras igual o mayores a 100 mg/dL, pero menores a 126 mg/dl. 42 pacientes con cifras de glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL. En términos generales, un tercio de la población estudiada se encontraba en rangos de

normalidad para cifra de glucosa en ayuno. Un tercio se encontró en rangos de prediabetes y otro tercio en rangos para establecer un potencial diagnóstico de diabetes. Esta prevalencia de diabetes en pacientes con EHGNA de 32.6% está dentro del rango reportado de 22.51% y 43.63% descrito en el estudio de epidemiología global sobre el EHGNA por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas⁷⁰.

10.6. Hipertensión arterial sistémica:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	47	36.4
	No	82	63.6
	Total	129	100.0

Tabla 7: Frecuencia y porcentaje de hipertensión arterial sistémica.

En cuanto a pacientes con tensión arterial sistémica, se registraron un total de 47 pacientes, 36.4% de la población estudiada como se muestra en la tabla 7, dentro de los rangos reportados de hipertensión arterial sistémica en población con EHGNA de entre 33.05 y 67.01% mostrando así que la cifra de pacientes con hipertensión en nuestro estudio, es similar a lo reportado en este tipo de pacientes⁷⁰.

10.7. Dislipidemia:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	98	76.0
	No	31	24.0
	Total	129	100.0

Tabla 8: Frecuencia y porcentaje de dislipidemia.

En el aspecto de la dislipidemia, encontramos 76% tuvieron presente esta patología, de acuerdo a lo mostrado en la tabla 8, que comparado con lo reportado de 61.90 a 83.07%, es similar o dentro del rango de cifras reportadas para población con EHGNA. Lo cual nos sugiere una alta prevalencia y evidencia el rol tan importante que se revisó en la fisiopatología del hígado graso, interviniendo el depósito de lípidos en el hígado como un primer paso, previo al

desencadenamiento de la inflamación y eventual progresión hacia la fibrosis.⁷¹

10.7.1. Hipertrigliceridemia:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	69	53.5
	No	60	46.5
	Total	129	100.0

Tabla 9: Tabla sobre frecuencia y porcentaje de hipertrigliceridemia.

Un 53.5% de nuestra población estudiada se encontraron con niveles altos de triglicéridos. Comparado con la bibliografía, está dentro de los rangos reportados en población con EHGNA de entre 40.74 y 68.05%⁷⁰. Encontrando una prevalencia de más de la mitad de nuestra población con esta patología presente, mostrando una importante presencia de esta dislipidemia que es de las más comunes en la población.⁷⁰

10.7.2. Colesterol HDL:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No tiene el estudio	38	29.5
	Si	73	56.6
	No	18	14.0
	Total	129	100.0

Tabla 10: Frecuencia y porcentaje de colesterol HDL bajo.

Como se muestra en la tabla 10, 14% de pacientes se encontraron con HDL en normalidad y 29.5% no contaban con el estudio. En cuanto a cifras de HDL bajo (menor a 40 mg/dL para hombres y menor de 50 mg/dL para mujeres), encontramos que 56.6% se encontraron con esta patología, conformándose la patología de dislipidemia más frecuente en los pacientes de nuestro estudio, así como también lo es, esta es la más frecuente a nivel nacional, resolviendo una de nuestras hipótesis.⁷¹

10.8. *Síndrome metabólico:*

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	68	52.7
	No	61	47.3
	Total	129	100.0

Tabla 11: Frecuencia y porcentaje de síndrome metabólico.

Se obtuvo un 52.7% de presencia de síndrome metabólico en nuestra población de estudio, comparado con lo que se ha reportado entre 30.06 y 56.05%, dentro del rango reportado de síndrome metabólico en pacientes con EHGNA, superior al 27% que se reporta para la población general, sin EHGNA. Sería conveniente destacar que la cifra de pacientes con síndrome metabólico pudo haber sido mayor, debido a que no se midió el perímetro de cintura a nuestra población de estudio, de esta forma, sesgando el número real de pacientes con obesidad, ya que el perímetro de cintura cuenta como criterio para obesidad central, que a su vez es un requisito válido para considerar pacientes dentro del síndrome metabólico, por lo que este estudio presenta ese sesgo, ya que al omitir pacientes con potencial obesidad central, disminuye la cifra de pacientes candidatos a formar parte de las cifras de síndrome metabólico⁷⁰.

10.9. *Esteatosis hepática por ultrasonido:*

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No descrito	11	8.5
	Leve	86	66.7
	Moderado	25	19.4
	Severo	7	5.4
	Total	129	100.0

Tabla 12: Grados de esteatosis hepática por ultrasonido.

Como se muestra en la tabla 12, los resultados muestran la mayoría de casos, 66.7% de forma leve, en segundo lugar, casos moderados con un 19.4% y un tercer lugar los casos severos, que acumularon un 5.4%, con un 8.5% de casos no descritos. Comparando estos resultados, con un 52.3% de casos leves, moderados 22.3% y 25.4% grado severo en un estudio de pacientes EHGNA en México, encontrando hallazgos similares que coinciden con que el grado leve es el más común como hallazgo en esta población, grado en el que, a pesar de ser una distribución leve, está presente en la mayoría de los pacientes con EHGNA como es reportado en bibliografía y se confirma en este estudio.⁷²

10.10. Riesgo de fibrosis hepática:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	111	86.0
	No	3	2.3
	Indefinido	15	11.7
	Total	129	100.0

Tabla 13: Frecuencia y porcentaje de fibrosis hepática.

Utilizando la calculadora NAFLD score para predecir la posibilidad de fibrosis hepática, su ausencia o una predicción indeterminada, encontramos a 86% de pacientes con predicción de fibrosis por NAFLD score presente, lo cual entra del rango reportado de entre 46 y 98.59% para pacientes con EHGNA. Lo que nos permite deducir que una importante cifra de pacientes que padezcan EHGNA tendrán la posibilidad de presentar ya algún grado de fibrosis hepática, por lo que todos los pacientes con EHGNA deberán ser sometidos a pruebas de predicción de fibrosis y en caso de resultar positivos, acudir a estudios de mayor precisión diagnóstica como es el método de imagen de elastografía hepática transitoria, para mejorar el rendimiento diagnóstico y la capacidad de evitar progresión de complicaciones, dado que se sabe que un 40.75% de pacientes con esteatohepatitis pueden presentar progresión de la fibrosis hepática hacia la cirrosis, con una tasa anual de progresión de un estado de fibrosis al siguiente de 0.09%, es decir 10 años en promedio para avanzar de un estado de fibrosis al siguiente, hasta llegar a un grado F4 equivalente a la cirrosis, pudiéndose agregar que al menos desde el año 2004, la tercera causa de cirrosis en México se ha intentado definir como criptogénica, aceptándose que dicha cirrosis pudiera estar en realidad asociada a EHGNA, hipótesis apoyada por la tendencia mundial de un mayor número de casos de cirrosis por EHGNA.⁷⁰⁻⁷⁴

10.11. Pacientes con EHGNA y peso normal:

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	12	9.3
No válidos	Sistema	117	90.7
Total		129	100.0

Tabla 14: Frecuencia y porcentaje de pacientes con peso normal y EHGNA.

Por último, otro grupo importante de pacientes quienes se encuentran con peso normal, pero

tienen EHNGA, grupo conformado por 12 pacientes. La EHGNA en pacientes no obesos se refiere a la presencia de esteatosis en más del 5% del parénquima hepático, con o sin esteatohepatitis, en individuos que tienen índice de masa corporal menor a 25 kg/m², siendo la prevalencia reportada de 3-30%, que está dentro del rango del resultado que obtuvimos en esta población estudiada de un 9.3%, mismos que se pueden explicar por la presencia de otras comorbilidades como la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hipertensión arterial o incluso causas genéticas involucradas como el polimorfismo en el gen PNPLA3, sin que esté involucrada la obesidad.⁶⁵

11. CONCLUSIONES:

- La prevalencia de pacientes con EHGNA en nuestra población de estudio fue de 28.73%, cifra similar a la reportada a nivel nacional.
- Las cifras de obesidad obtenidas en nuestro estudio fue de 62%, cifra similar a la reportada entre pacientes con EHNGA.
- La mayoría de pacientes con obesidad resultaron de las clases I y II, así como la mayoría resultaron del género femenino, hallazgos similares a lo reportado.
- Las cifras de pacientes con EHGNA e hipertensión en nuestro estudio de 36.4%, cifra similar a la reportada entre pacientes con EHNGA.
- La cifra de pacientes con diabetes mellitus de 32.6%, cifra similar a la reportada entre pacientes con EHNGA.
- La cifra de pacientes con dislipidemia en nuestro estudio resultó de 76%, cifra similar a la reportada entre pacientes con EHNGA.
- La dislipidemia más común en nuestro estudio fue de colesterol HDL bajo, similar a lo descrito a nivel nacional, seguido de la hipertrigliceridemia.
- La presencia de síndrome metabólico entre nuestros pacientes con EHGNA fue de 52.7%, cifra similar a la reportada entre pacientes con EHNGA.
- El grado de esteatosis hepática por ultrasonido más común observado en nuestro estudio, fue el grado leve, resultado similar reportado, en el que el grado leve es el hallazgo más común en este grupo poblacional.
- La cifra de pacientes con EHGNA y predicción de fibrosis hepática resultó en nuestro estudio de 86%, lo cual entra del rango reportado para este grupo poblacional.
- El grupo de pacientes con EHGNA pero un peso normal fue de 9.3%, cifra similar a la reportada en pacientes con EHNGA.

Por lo que se concluye que, derivado del análisis de 449 pacientes, los resultados confirman nuestras hipótesis y objetivos planteado en este estudio.

12. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS:

Los resultados de este estudio, así como el análisis y la discusión de los mismos, nos orienta a tres cosas importantes: en primer lugar, el reconocer la alta prevalencia de la EHGNA en población regional, nacional y mundial. Esto tiene suma importancia, ya que la tendencia va hacia el aumento y que de mantenerse las cifras que arrojó la ENSANUT 2018, en las que la mitad de la población tiene hipertensión arterial, más del 10 por ciento presenta diabetes, y el 75 por ciento de las personas tiene sobrepeso u obesidad, el desenlace será el incremento de enfermedades cardiovasculares y diabetes, afectando directamente en un aumento de las cifras de hepatopatía grasa no alcohólica, comprometiendo a sistemas de salud, reduciendo la calidad de vida de los pacientes y agregando comorbilidad a la población.

En segundo lugar está la importancia para el personal de salud que tendría el reconocer de una forma temprana a los pacientes susceptibles, en quienes se deberá optimizar los recursos disponibles para hacer un diagnóstico con herramientas diagnósticas accesibles, para hacer detección de obesidad con adecuada consejería nutricional y derivación a servicios integrales de esta compleja enfermedad, la detección de complicaciones cardiovasculares a nivel macrovascular por afectación de arterias coronarias, a nivel cerebrovascular y periférico, así como complicaciones microvasculares en el caso del paciente diabético por retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica.

Debemos aumentar la capacidad de realizar estudios de tamizaje buscando no solamente los componentes del síndrome metabólico, sino también la presencia de la hepatopatía grasa no alcohólica, que puede contribuir enormemente a las comorbilidades de este grupo poblacional de riesgo, con mortalidad principalmente a nivel cardiovascular y complicaciones a largo plazo a nivel hepático, como lo son la cirrosis y el hepatocarcinoma. Así como reconocer que existe un importante componente genético sobre todo en la población mexicana, que ofrece susceptibilidad a la EHGNA, por lo que existe la posibilidad de utilizar los avances tecnológicos en el campo de la genética a nuestro favor, para buscar la presencia del polimorfismo PNAPLA3 y hacer una identificación más precisa de los pacientes susceptibles que estarían en riesgo de esteatosis hepática, progresión a fibrosis, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Una vez optimizado el tamizaje diagnóstico en población epidemiológicamente susceptible, habrá de hacerse un esfuerzo para buscar la presencia de fibrosis hepática, que nos sugeriría un estado avanzado de la enfermedad, para lo que sugerimos se realice un tamizaje con la herramienta NAFLD score y después, en caso de resultar presente, estadificar el grado de fibrosis hepática en el paciente identificado con EHGNA, para lo cual se haría la recomendación de valorar la posibilidad de adquirir el equipo de elastografía hepática transitoria (FibroScan) para fortalecer y dotar de mejores herramientas a los servicio de gastroenterología e imagen de nuestro hospital y realizar estudios diagnósticos más precisos, o en su defecto, buscar un convenio con las instituciones que tienen esta herramienta diagnóstica en México, para referir a los pacientes en quienes se detecte EHGNA y de esta forma iniciar los primeros pasos de lo que podría ser una clínica de hígado en nuestro hospital y promover activamente la salud de nuestra población año con año, con visitas médicas periódicas para establecer la evolución y fortalecer medidas que frenen su progresión, para de ésta manera, poder evitar las complicaciones cardiovasculares o de carcinogénesis que se pudieran presentar en un futuro, ante esta enfermedad que se ha descrito por The NASH Education Program⁷⁶ como: “la próxima gran avalancha epidemiológica en salud del siglo XXI”.

En tercer lugar, una vez identificados este tipo de pacientes, se tendría que hacer un trabajo en la educación a los pacientes sobre la importancia de la hepatopatía grasa no alcohólica y del síndrome metabólico que se encuentra tan asociada a la misma, para adoptar estrategias de salud, enfocadas a limitar la progresión de todos sus componentes desencadenantes como lo es la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia y la obesidad. Para tratar estas enfermedades, se requiere no solamente de un cambio en la mentalidad orientada a mejorar estilos de vida (dieta y ejercicio), sino también reconocer que la voluntad del paciente por iniciar cambios en el estilo de vida más saludables no depende exclusivamente de su decisión, como bien lo refiere la Academia Nacional de Medicina de México en su documento de postura sobre los determinantes sociales de la salud⁵⁸, en el que refieren que además de la voluntad propia para el cuidado de la salud, también intervienen factores que no están a la disposición del individuo, que ha decir por la OMS⁷⁷ son “las circunstancias en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud”. Ello abarca las experiencias de los primeros años, la educación, la situación económica, el empleo y el trabajo digno, la vivienda y el medio

ambiente, y sistemas eficaces de prevención y tratamiento de problemas de salud, entendiéndose que dichas circunstancias son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas adoptadas⁷⁸.

Finalmente, comentar que el objetivo de nuestra generación como prestadores de la salud, en el tema de EHGNA, será anticiparnos a lo que será un problema de salud masivo, con la prioridad de cambiar el enfoque de la medicina tradicional enfocada en la patogénesis, en la que se busca dar atención terapéutica al enfermo una vez que presenta los síntomas, y cambiar hacia un enfoque de salutogénesis en la que se haga mayor énfasis en la prevención y medidas de estilos de vida saludable para impactar en tantas patologías que afectan al hombre del siglo XXI, una de ellas la EHGNA, que ha llamado la atención a nivel mundial por su alta prevalencia en casos de obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia, patologías que están cada vez más presentes en nuestra población y que cobran importancia por la capacidad de desarrollar esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis, aumento en la morbilidad cardiovascular e incluso cáncer hepático, disminuyendo los años de capacidad productiva y disminución en la esperanza de vida por muerte prematura en quienes la padecen.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1: G. Sheth S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 20 septiembre 2020]. Disponible en: http://uptodate.searchbox.science/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nash&source=search_result&selectedTitle=2~89&usage_type=default&display_rank=2#H1
- 2: Chopra S. et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 20 septiembre 2020]. Disponible en: http://uptodate.searchbox.science/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nash&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1#H7
- 3: Dan L. Longo, M.D, et al; Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis; N Engl J Med, 2017. 377;21;
- 4: Blond E, Disse E, Cuerq C et al. ESAL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: Do they lead to over-referral? Diabetología 2017;60:1218-1222.
- 5: Jorge A. López-Velázquez et al: The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas: Annals of Hepatology:2014, Vol. 13 No. 2, 166-178
- 6: INEGI. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2018. Presentación de resultados. (Internet). 2018. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- 7: Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity Update. OECD 2017. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>
- 8: The Nash Education Program. Acerca de nosotros [Internet]. Revisado en Octubre 2019. Disponible en: <https://www.the-nash-education-program.com/es/acerca-de-nosotros/>
- 9: Subasi CF et al: Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease; Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(2):137-41.
- 10: : The Nash Education Program. Día internacional de NASH [Internet]. GenFit SA. Octubre 2019. Disponible en: <https://www.the-nash-education-program.com/es/acerca-de-nosotros/dia-internacional-de-nash/>
- 11: Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. BMC Gastroenterology 2014;14:166.
- 12: Llovet J, Zucman-Rossi J, Pikarsky E et al. Hepatocelular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016;14:16018.
- 13: Crabb et al, Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, HEPATOLOGY, 2020,71(1)
- 14: E. Hall J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13.^a ed. Barcelona, España. Xavier Gasull Casanova; 2016.

- 15: INEGI. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2018. Presentación de resultados. (Internet). 2018. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- 16: Mario Luis Fuentes. Inseguridad Alimentaria [Internet]. Excélsior, Salud. México. Oct 28, 2014, p 26. Disponible en: <http://www.mexicosocial.org/inseguridad-alimentaria/>
- 17: Naga Chalasani, MD, FACG,1 Zobair Younossi, MD, FACG; The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012, 2(1).
- 18: INEGI: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2012. Resultados Nacionales (Internet). 2012. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
- 19: Sir George Alberti et al, The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome[Internet]; International Diabetes Federation, 2006, last update: 05/04/2017. Disponible en: [file:///C:/Users/52331/Downloads/IDF_Meta_def_final%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/52331/Downloads/IDF_Meta_def_final%20(2).pdf)
- 20: Elizabeth M. Brunt1, Vincent W. S. Wong et al; Nonalcoholic fatty liver disease; *Nature reviews*; 2015, 1(1).
- 21: Paloma Almeda-Valdés et al: Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: *Annals of Hepatology* 2009; 8(1): Supplement: s18-s24
- 22: Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203(1):581-6.
- 23: López-Velázquez JA. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of Hepatology*. 2014;13(2):166–178.
- 24: Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(1):330-44
- 25: Torre Delgadillo A. y col. Temas selectos en hepatología, la visión de los expertos. Asociación mexicana de gastroenterología, 2018. 1(1):131-137
- 26: Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(1):330-44
- 27: Cruz. U. R. y col. Obesidad e hígado graso no alcohólico . *Gastroenterol. latinoam*. 2014;(25):S 65.
- 28: Pr Mary Rinella, Pr Marco Arrese, Pr Joel Lavine, The NASH Education Program, 2018. International NASH Day WebTV – NASH: How common is it? (Part 2/7), 2018. Disponible en: <https://www.the-nash-education-program.com/portfolio/webtv-nash-how-common-is-it-part-2-7/>
- 29: Donnelly KL, Smith CI et al; Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease; *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343.
- 30: Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015;35(1):262-269.
- 31: Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH: Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults.: *Arch Intern Med*. 2009;169(6):572.
- 32: Musso G, Gambino R et al ; Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis; *Hepatology*.2003;37(4):909-16.

- 33: Harrison S. Francque S. The NASH Education Program, 2018. International NASH Day WebTV – NASH: What it is? (Part 1/7), 2018. Disponible en: <https://www.the-nash-education-program.com/portfolio/webtv-nash-what-is-it-part-1-7/>
- 34: McGuire RF et al; Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology*. 1992;15(6):989.
- 35: Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134:1369-75.
- 36: Anstee QM, Targher G, Day CP et al. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(1):330-44
- 37: Sánchez-Jiménez BA, et al. Both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis association with cardiovascular risk and liver fibrosis. *Alcohol* 2018;69(1):63-67.
- 38: Gastaldelli A. et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133(1):496-506.
- 39: Leite NC. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29(1):113-9
- 40: Aijaz Ahmed, Robert J. Wong; Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13(1):2062–2070
- 41: Gastaldelli A. et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133(2):496-506.
- 42: Gaggini M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;10(1):1544-60
- 43: Yu XY. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the nonobese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middleaged chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15(2):879-87.
- 44: Ballestri S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):1724-45
- 45: Adams LA, Lymp JF, St Sauver J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-21.
- 46: Aijaz Ahmed, Robert J. Wong. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes; *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13(1):2062–2070
- 47: Marchesini G. et al: EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 64(1):1388–1402
- 48: Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-357
- 49: Hernaez, R et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver. A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(1):1082-1090.
- 50: Muntenau M. et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(8): 877–889.
- 51: Seyed-Abbas H. et al. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2016; 7(4): 242–252.

- 52: Musso G. et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011;43(8):617-49
- 53: Subasi CF et al. Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease; *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;27(2):137-41.
- 54: Bedossa P. et al. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24(1):289–293
- 55: Friedman SL et al; Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver; *Physiol Rev* 2008; 88(1): 125–172.
- 56: Benyon RC et al. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver; *Gastroenterology.* 1996;110(3):821.
- 57: Friedman SL. et al. Evolving challenges in hepatic fibrosis; *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):425.
- 58: Friedman SL. et al. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008; 88(1):125–172.
- 59: Garcia-Tsao G. et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. 2010;51(1):1445-1449.
- 60: Friedman SL et al. Evolving challenges in hepatic fibrosis; *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):425.
- 61: Feldman M. et al. Sleisenger & Ford's gastrointestinal and liver disease. *Perspectiva general de la cirrosis.* 11^a ed. Massachusetts: Elsevier; 2020.
- 62: Aguilar Olivos et al. Historia natural de la cirrosis hepática en López Méndez et al. *Conceptos de diagnóstico y tratamiento en hepatología y gastroenterología.* México. 2012;1(1):45-49.
- 63: Llovet J. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;14(1):16018.
- 64: Jayakumar S. et al: Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease a review; *AMJ Division of Gastroenterology.* 2018; 3(1)
- 65: Bernal-Reyes R. et al: The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease: *Revista de Gastroenterología de México.* 2019;84(1):69---99
- 66: Sánchez-Jiménez BA. et al. Both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis association with cardiovascular risk and liver fibrosis. *Alcohol* 2018;69(1):63-67.
- 67: Younossi ZM. et al. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013;62(2):352-60.
- 68: Haflidadottir S et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2014;14(2):166.
- 69: Rodríguez de Araujo Souza M. et al. Metabolic síndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq. Gastroenterol.* 2012;49(1):32.
- 70: Younossi MZ. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):64.
- 71: Aguilar Salinas CA. et al. Diagnóstico y prevalencia de las dislipidemias en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2004;12(1):7-41.
- 72: Castro-Martínez MG. y col. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir.* 2012;80(1):128-133.

- 73: Kabbany MN. et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis associated cirrhosis in the United States: An analysis of national health and nutrition examination survey Data. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):581-587.
- 74: Mendez Sanchez N. et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol.* 2004;3(1):30-33.
- 75: Divella R. et al. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):610-616.
- 76: The NASH Education Program. NASH Global Health Observatory (NASH GHO) Survey. <https://www.the-nash-education-program.com/news-medias/infographics/>. Released in March 2017. Accessed October 10, 2019.
- 77: OMS. Determinantes sociales de la salud. [Internet]. WHO 2020.[Citado 20 septiembre 2020]. Disponible en: https://www.who.int/social_determinants/es/
- 78: Urbina Fuentes M. y col. Los Determinantes Sociales de la Salud y de la Equidad en Salud; Primera edición; Colección: Documentos de Postura; Academia Nacional de Medicina (ANM) 2016.