

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO II Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES**

**VILMA YESSÉNIA PORTILLO PORTILLO**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Gastroenterología y Endoscopia  
Para obtener el grado de  
Maestro en ciencias en Gastroenterología y Endoscopia  
Enero 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO II Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES**

**VILMA YESSENIA PORTILLO PORTILLO**



Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Gastroenterología y Endoscopia  
Para obtener el grado de  
Maestro en ciencias en Gastroenterología y Endoscopia  
septiembre 2014



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Vilma Yessenia Portillo Portillo

Carné Universitario No.: 100014933

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el trabajo de tesis **"Prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo II y caracterización de los pacientes."**

Que fue asesorado: Dr. Edder Sandoval

Y revisado por: Dra. Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 04 de noviembre de 2014

**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 01 de septiembre de 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Coordinador Especifico de Programas de Postgrados  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II Y CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES. El cual corresponde al estudiante Vilma Yessenia Portillo Portillo, de la Maestría de Gastroenterología y Endoscopia por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Edder Sandoval  
**ASESOR**  
Docente De Gastroenterología y Endoscopia  
Hospital Roosevelt



Guatemala, 01 de septiembre de 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Coordinador Específico de Programas de Postgrados  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II Y CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES. El cual corresponde al estudiante Vilma Yessenia Portillo Portillo, de la Maestría de Gastroenterología y Endoscopia por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

Dra. Karina Linares MSc  
**REVISOR**  
Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt



## **AGRADECIMIENTO**

Dedico esta tesis a Dios quien me dio las ganas y fuerza para salir adelante

A mis padres Francisco Portillo y Vilma Portillo quienes me apoyaron todo el tiempo incondicionalmente.

A mi esposo Alexander Zepeda quien me apoyó, alentó para continuar durante este tiempo.

A mis hijos: David Alexander, Vilma Carolina y Francisco Javier por ser mi inspiración para salir adelante.

A mi hermano: Dennis Portillo por brindarme siempre su cariño.

A mi tía Silvia Portillo por todos los consejos para seguir adelante.

A mis maestros quienes siempre me enseñaron, a todos los que me apoyaron en escribir y concluir esta tesis: Gabriela Rivera y Gerson Ávila.

A todos ellos agradezco por el apoyo brindado

## INDICE DE CONTENIDOS

	RESUMEN	i
I	INTRODUCCIÓN	1
II	ANTECEDENTES	3
II	OBJETIVOS	13
IV	MATERIAL Y METODOS	14
V	RESULTADOS	20
VI	DISCUSIÓN Y ANALISIS	25
VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
VIII	ANEXOS	30

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1:	Características basales de pacientes a quienes se les efectuó ultrasonido para diagnóstico de esteatosis hepática.....	21
TABLA 2:	Parámetros Bioquímicos de pacientes a quienes se les efectuó ultrasonido para diagnóstico de esteatosis hepática.....	22
TABLA 3:	Riesgo de esteatosis hepática según índice de masa corporal.....	22
TABLA 4:	Severidad de esteatosis hepática según categoría de índice de masa corporal .....	23
TABLA 5:	Severidad de esteatosis hepática según presencia de síndrome metabólico.....	23
TABLA 6:	Severidad de la esteatosis hepática y alteración en enzimas hepáticas...	24

## RESUMEN

**Objetivo** Determinar la prevalencia de esteatosis hepática por medio de ultrasonido en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y factores que se asocian a la presencia de los mismos

**Materiales y métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva pacientes de consulta externa con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2, a quienes se les realizó ultrasonido hepático para evaluar la presencia de esteatosis. El periodo en el que se realizó el estudio fue de enero 2012 a marzo 2014. A todos los pacientes se les realizó evaluación física que incluyó peso, talla, circunferencia abdominal, además se les realizaron pruebas de función hepática, perfil de lípidos, glicemia y hemoglobina glucosilada. Se tomaron como criterios de exclusión historia de alcoholismo, diagnóstico de neoplasia, cirrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 19.0, se utilizaron las pruebas de chi cuadrado y T de Student. Se consideraron las diferencias significativas con un valor de  $p < 0.05$

**Resultados** Se incluyeron en el estudio un total de 78 pacientes con esteatosis hepática. La media edad fue de 53 años (+/-12), 74.4% de los pacientes incluidos fueron de sexo femenino. Se clasificó la esteatosis hepática según ultrasonido en leve (35.9%), moderada (55.1%) y severa (9%). Se evaluó el índice de masa corporal como factor de riesgo para desarrollo de NAFLD encontrando: IMC normal OR 0.308 (IC 95% 0.13-0.71)  $p = 0.005$ , Sobrepeso OR 1.5 (IC 95% 0.58-1.90)  $p = 0.86$  y obesidad OR 8.6 (IC 95% 1.9-19.01)  $p = 0.001$ . Se encontró que 29.5% de pacientes con IMC (índice de masa corporal) normal tenían NAFLD. El síndrome metabólico representa un factor de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática severa  $p = 0.113$  OR 2.134. La prevalencia de esteatosis hepática en este estudio fue de 70%

**Conclusión:** La obesidad y el síndrome metabólico son claros factores de riesgo para la presencia de NAFLD. En los pacientes diabéticos de la consulta externa del Hospital Roosevelt, el hígado graso no alcohólico es muy frecuente.

## I. INTRODUCCION

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una enfermedad crónica del hígado caracterizada por resistencia a la insulina y la acumulación de grasa hepática en ausencia de otras causas identificables de hígado graso. Puede variar de asintomática a esteatohepatitis (NASH)<sup>1,4</sup>.

NAFLD puede ocurrir en asociación con amplia gama de toxinas, drogas y enfermedades, en años recientes asociada con obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, estos componen el síndrome metabólico.<sup>2</sup>

NAFLD asociada con fibrosis hepática y un 10% desarrollarán cirrosis. El riesgo de hepatocarcinoma esta aumentando en pacientes con NAFLD y DM2. La DM, dislipidemia, HTA, ECV, ocurren con más frecuencia en personas con NAFLD.<sup>1</sup>

DM es un importante factor de riesgo para NAFLD, la prevalencia se ha estimado puede ser de 34% en EEUU ó 70-80 millones aproximadamente. Se cree esta prevalencia es mucho mayor en DM. Se estima 5 millones de personas sin diagnosticar.<sup>4</sup>

Estos pacientes generalmente cursan con TGO y TGP normales, pocos síntomas, existe falta de pruebas diagnósticas no invasivas sensibles. La prevalencia de aminotransferasas elevadas es de 7.9% en EEUU, mayoría de los casos atribuidos a NAFLD.<sup>2,3</sup>

El diagnóstico se basa en métodos de diagnóstico por imágenes USG, TAC, RMI, aunque el estándar de oro es la histopatología.<sup>4</sup>

La DM es un predictor importante de NAFLD y fibrosis. En 40% de los adultos con NAFLD se ha documentado daño hepático progresivo, un estudio informó que la supervivencia se redujo significativamente debido a causas cardiovasculares y enfermedad hepática en fase terminal.<sup>2,5</sup>

El síndrome metabólico es un fuerte predictor de NASH y fibrosis. La obesidad es factor de riesgo para NAFLD pero no es un requisito.<sup>3</sup>

La enfermedad hepática en los pacientes con NAFLD y DM2 es más intensa y conlleva un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y tasas más altas de mortalidad.<sup>4</sup>

El presente es un estudio descriptivo para determinar la prevalencia de esteatosis hepática por medio de ultrasonido, así como determinar las principales comorbilidades, el perfil hepático y metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y esteatosis hepática, en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Rossevelt durante el período de enero 2012 a octubre 2014.

En total se incluyeron 78 pacientes, 74.4% de sexo femenino y 25.6% de sexo masculino. La edad promedio de los pacientes incluidos en el estudio fue de 53.5 años. 55% de los pacientes presentaron esteatosis moderada y 51.3% de los pacientes cumplieron criterios de Síndrome metabólico.

El índice de masa corporal promedio fue de 28.05 kg/m<sup>2</sup>, la hemoglobina glucosilada promedio fue de 7%, la media de triglicéridos fue de 184 mg/dL, colesterol 203 mg/dL, albúmina 4 gr/dL.

Estudios previos han identificado prevalencia de esteatosis hepática en un rango de 21 a 78% en pacientes con Diabetes Mellitus. El presente estudio encontró una prevalencia de esteatosis hepática del 70% en el mismo grupo de pacientes. Se ha reportado sensibilidad de 90% y especificidad 100% para el diagnóstico de esteatosis hepática a través de ultrasonido. Sin embargo estos valores pueden variar debido a que este método diagnóstico es operador dependiente y se es necesaria la afectación de un 33% de la glándula hepática.

## II. ANTECEDENTES

Hígado graso no alcohólico en la población general es indefinido<sup>1</sup>. Varios estudios han estimado el alcance de este trastorno en los Estados Unidos. El Estudio del Corazón de Dallas donde más de 2200 adultos documentado fibrosis hepática por resonancia magnética de protones (MRS) y se encontró hígado graso en el 31% de los participantes, la más alta prevalencia fue en Hispanos 45%<sup>1, 2</sup>. La mayor parte de los pacientes con hígado graso por MRS tenía bioquímica hepática normal, niveles de prueba, aunque el rango normal de niveles de aminotransferasa sérica en este estudio es más amplio de lo que generalmente aceptado<sup>3</sup>. El Examen Nacional de Salud y Nutrición Survey (NHANES) III, que incluyó a más de 15.700 adultos, documentado elevaciones no explicadas de niveles séricos de aminotransferasa, causada por hígado graso no alcohólico, en 2,8% a 5,5% de participantes<sup>6,7</sup>. Estimaciones basadas en la población de NAFLD se han reportado para otros países también<sup>11</sup>.

Estos estudios han documentado NAFLD en 10% a 24% de los la población, con la prevalencia más alta (hasta 76%) entre los obesos no bebedores<sup>5, 7</sup>. Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente dependiendo de la información disponible en una determinada población y los criterios de diagnóstico que se utilizan para establecer el diagnóstico (es decir, los niveles de pruebas bioquímicas hepáticas, radiológicas estudiar los resultados o hallazgos de biopsia del hígado)<sup>4, 8</sup>.

La mayoría de los casos de NAFLD son descubiertos en el cuarto a sexto décadas de la vida, aunque NAFLD también se describen, con mayor frecuencia en niños y adolescentes obesos, así como en los adultos mayores<sup>9</sup>. NAFLD puede estar presente mucho antes de que se establece un diagnóstico. En los primeros estudios clínicos, la mayoría de los pacientes con NAFLD son mujeres, sin embargo, datos posteriores han sugerido que los hombres pueden ser afectados en frecuencia similar que las mujeres y pueden tener un mayor riesgo de avanzada formas de NAFLD<sup>10</sup>. La prevalencia de la NAFLD parece variar según la etnia. En el estudio del corazón de Dallas, los hispanos demostraron mayor prevalencia 45% de hígado graso no alcohólico, en comparación con el 33% de los blancos y el 24% para los afroamericanos<sup>8, 11</sup>. Las razones raciales y étnicas disparidades en la prevalencia de NAFLD no se conocen, pero puede estar relacionada, al menos en parte, a las diferencias raciales en el cuerpo distribución grasa y la prevalencia del síndrome metabólico, que es mayor en las personas de origen hispano<sup>8</sup>.

Otros estudios también han mostrado que los afroamericanos y los mexicano-americano tienen una mayor frecuencia de elevaciones de aminotransferasas séricas inexplicables<sup>11</sup>.

NAFLD es el diagnóstico general que incluye tanto el hígado graso aislado (IFL) y la NASH. Los pacientes que cumplen los criterios histopatológicos para la NASH tienen riesgo de progresión a cirrosis así como HCC<sup>12</sup>.

NAFLD se define como la acumulación de grasa macrovesicular en más de 5% de los hepatocitos en los que no consumen alcohol en cantidades que generalmente se consideran perjudiciales para el hígado<sup>12</sup>.

#### EPIDEMIOLOGIA:

NAFLD es ahora la enfermedad hepática más común en los Estados Unidos y en todo el mundo<sup>11</sup>.

La presentación más común es paciente asintomático, mas probable aminotransferasas ligeramente elevados: ALT > AST. Los pacientes generalmente se han asociado comorbilidades metabólicas, tales como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, y dislipidemia<sup>3</sup>.

Criterios que definen el síndrome metabólico incluyen 3 de los siguientes : laboratorio y hallazgos del examen físico: circunferencia abdominal aumentada (hombres > 40 en mujeres > 35 pulgadas), aumento de los niveles de triglicéridos > 150 , la reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg / dl en hombres o < 50 mg / dl en mujeres, aumento de la presión arterial sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mmHg, aumento de los niveles de glucosa en ayunas >100 mg/Dl<sup>11, 25</sup>.

La diabetes y NAFLD tiene una prevalencia del 60% al 76% de hígado graso no alcohólico y el 22% de prevalencia de NASH en pacientes diabéticos<sup>12</sup>.

Pacientes con NAFLD diabéticos tienen mayor inflamación y fibrosis en la biopsia hepática y una tendencia hacia una mayor progresión de la fibrosis<sup>11, 13</sup>.

NAFLD y diabetes juntos se ha demostrado que se asocia con un aumento en el riesgo tanto de muerte relacionada con problemas del hígado, así como otras causas mortalidad<sup>11</sup>. La causa más común de muerte fue de malignidad (33%), complicaciones relacionadas con el hígado (19%), y la enfermedad cardíaca isquémica (19%)<sup>13</sup>.

Se postula que los factores de crecimiento fibrogénico, por la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, junto con los cambios en los niveles de citoquinas adiponectina que acompañan a la diabetes, pueden desempeñar un papel importante en daño hepático y el desarrollo de complicaciones en pacientes con NAFLD que sufren de diabetes<sup>11, 24</sup>.

Un aumento de la prevalencia de la diabetes ha sido observado en pacientes deficientes en vitamina D<sup>14</sup>.

El papel de la resistencia a la insulina del tejido adiposo, ácidos grasos, y defectos múltiples en la lipotoxicidad inclinan el equilibrio metabólico hacia la acumulación de grasa hepática: suministra excesivo sustrato al hígado; produce un desajuste intrahepática entre la síntesis de lípidos y la oxidación. Se han descrito defectos

moleculares en estos diferentes pasos en NAFLD<sup>1, 15</sup>. Entre los defectos metabólicos, se ha observado hiperinsulinemia crónica e hiperglucemia en la DM2 son de suma importancia ya que promueven la lipogénesis<sup>1,23</sup>.

La restricción de la dieta hidratos de carbono reduce la grasa hepática y ALT en pacientes obesos con NASH<sup>13</sup>.

En DM2 las excesivas tasas de lipólisis, resistencia a la insulina y tejido adiposo es también una fuerza impulsora para el desarrollo de esteatosis<sup>15</sup>.

Los adipocitos representan aproximadamente el 60-70% del ácido graso libre utilizado para la síntesis hepática de triglicéridos y de secreción de lipoproteínas de muy baja densidad<sup>1,17</sup>.

La esteatosis hepática también puede ser debido a una composición alterada de grasa hepática. Recientemente, Puri et al. Informaron de un aumento del contenido de triglicéridos, diacilglicerol y de colesterol en pacientes con NASH<sup>16, 22</sup>.

La dieta rica en colesterol promueve la esteatohepatitis con la activación de NF-Kb y la toxicidad mitocondrial con extremada permeabilidad de la membrana mitocondrial, liberación del citocromo c, activación de la caspasa-3, y la muerte hepatocelular inducida por colesterol libre<sup>1, 16</sup>.

La esteatosis hepática se asocia a DM2 e intolerancia a la glucosa con o sin obesidad superpuesta<sup>18</sup>.

20 al 75% de los pacientes con esteatosis se han descrito en DM2, hiperglicemia o intolerancia a la glucosa y su presencia aumenta el riesgo de esteatohepatitis más de 2 veces comparado con sujetos no diabéticos<sup>19</sup>.

#### CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Su descubrimiento suele ser casual por elevación de las pruebas bioquímicas de función hepática o la detección de hepatomegalia durante la evaluación de un problema médico no relacionado<sup>19</sup>.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, algunos describen dolor difuso en cuadrante superior derecho, cansancio y malestar<sup>11</sup>.

Se ha descrito hepatomegalia en el 75% de los pacientes, a veces difícil de apreciar por la obesidad de los pacientes.

Signos de hepatopatía crónica como esplenomegalia, angiomas en arañas y ascitis son raros excepto en pacientes con cirrosis asociada a esteatosis hepática<sup>11, 20</sup>.

Elevación de las pruebas de función hepática en el 50% de los pacientes con esteatosis simple, 80% en esteatosis avanzada. Se encuentra elevación entre 1.5 y 4 veces AST y ALT ó ambas, raramente superan 10 veces el límite superior de lo normal<sup>20</sup>.

La ALT es mayor que la AST, la fosfatasa alcalina y la Gammaglutamiltranspeptida pueden estar elevadas pero la bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, albúmina son normales excepto en pacientes ya con cirrosis<sup>11, 21</sup>.

Una cuarta parte de los pacientes pueden presentar ANA en concentraciones elevadas de 1:320, no se han detectado AMA, antígenos de superficie de hepatitis B, anticuerpos del virus de hepatitis C deben estar ausentes para considerar la esteatosis como la causa de este<sup>22</sup>.

Niveles de ceruloplasmina y alfa 1 antitripsina se encuentran dentro de los límites normales.

Las concentraciones séricas y hepáticas de hierro pueden estar elevadas, se puede encontrar elevación de la concentración sérica de ferritina en le 20 – 50% de los pacientes, puede ser marcador de enfermedad avanzada<sup>11, 22</sup>.

#### DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante datos tanto clínicos como histopatológicos.

La mayoría de los pacientes son evaluados por resultados crónicos de pruebas de función hepática elevados con ó sin hepatomegalia. Anamnesis del paciente, exploración física, pruebas de laboratorio y datos radiológicos son útiles para excluir otras causas de enfermedad hepática<sup>25</sup>.

La biopsia hepática para establecer el diagnóstico de esteatosis hepática es motivo de debate. Muchos indican el diagnóstico se realiza por exclusión de otra patología hepática crónica o sospecha por estudio radiológico con evidencia de hígado graso<sup>24</sup>.

La mayoría de pacientes no se someten a biopsia ya que el resultado no afecta el tratamiento<sup>23</sup>.

Entre 48-100% de los pacientes con Hígado Graso No Alcohólico permanecen asintomáticos, pero algunos pueden referir dolor leve en el cuadrante superior derecho, astenia y adinamia. La exploración física puede ser normal o encontrarse datos de hepatopatía crónica

o hipertensión portal, dependiendo del estadio al momento del diagnóstico<sup>3</sup>

Frecuentemente, el paciente con Hígado Graso No Alcohólico es diagnosticado a partir del hallazgo incidental de anomalías en estudios de laboratorio. Generalmente una elevación de 2 a 4 veces el límite superior normal de los niveles de ALT y AST, con o sin una relación AST/ALT menor a 1. La fosfatasa alcalina se encuentra ligeramente elevada en 30% de los pacientes, mientras que 25% presentan anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos (menores a 1:320), y entre 20 y 50% de los pacientes presentan niveles de ferritina elevados<sup>10</sup>.

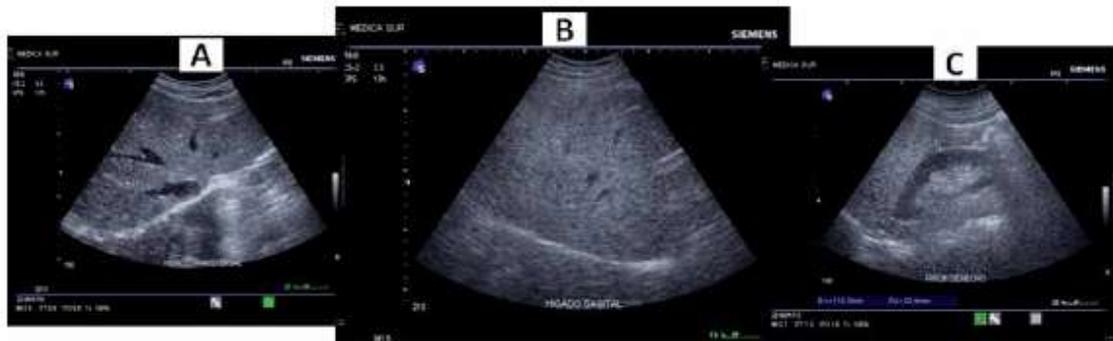
El primer paso en la evaluación de un paciente en el que se sospecha Hígado Graso No Alcohólico es integrar una historia clínica completa, dirigida a encontrar

ingesta de alcohol, factores de riesgo para VHC, factores asociados con el desarrollo de HGNA y exposición a agentes hepatotóxicos.

El ultrasonido, tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a severa de 89 y 93%<sup>23</sup>.

La sensibilidad de este método disminuye conforme el IMC del paciente aumenta, y es óptima cuando el porcentaje de esteatosis hepática es de por lo menos 30%<sup>23</sup>.

La esteatosis aparece hiperecótica en relación al riñón derecho o el bazo. El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: grado 0, ecogenicidad normal; grado 1, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática; grado 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos. El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis<sup>3</sup>



Diagnóstico ultrasonográfico de la esteatohepatitis no alcohólica. A) Hígado de características ultrasonográficas normales. B y C) Patrón ultrasonográfico de la EHNA caracterizado por aumento de la ecogenicidad en relación al riñón derecho

La tomografía no contrastada puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis; en ella, la escala de grises refleja el grado de radiación absorbida, y se expresa en unidades Hounsfield (HU). La diferencia en HU medida entre el hígado y el bazo correlaciona con el número de hepatocitos con infiltración grasa. Para una esteatosis de 33%, la sensibilidad es de 82-93%, con una especificidad del 100%. El mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis es la resonancia magnética (RM). Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esteatosis hepática es de 100 y 92.3%. Normalmente, en la fase T1 el hígado se observa hiperintenso en relación al bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hace que la imagen del hígado se vea menos intensa. Cuando el hígado y el bazo presentan intensidades iguales, se habla de esteatosis leve, y cuando el hígado es menos intenso que el bazo, de esteatosis moderada/severa. Es posible, además, dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis, promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas, y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopía<sup>20</sup>.

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

1. Se aplica un impulso mecánico a la superficie cutánea mediante un transductor.
2. Se propaga de una onda elástica cuya velocidad de propagación es inversamente proporcional al grado de fibrosis.
3. Se calcula el grado de fibrosis con base en la velocidad de propagación de ondas registrada. La variación interobservador es mínima, y se ha reportado un coeficiente de correlación intraclase de 0.984<sup>25</sup>.

El FibroScan tiene una correlación estrecha con los hallazgos histológicos en pacientes con hepatopatía crónica por HVC, HBV, coinfección HIV-HCV, hepatitis autoinmune, y HGNA, y diferentes puntos de corte correlacionan con la existencia de várices esofágicas grado 2/3, cirrosis Child-Pugh B y ascitis<sup>24</sup>, pero su sensibilidad disminuye en con pacientes con IMC mayor a 28.

Existen 2 tipos de biomarcadores de fibrosis hepática:

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

Daño hepatocelular (ALT, AST, GGT,). Inflamación (alfa2 microglobulina, haptoglobina, citocinas).

Fibrogénesis (citocinas fibrogénicas, factores estimuladores de colonias).

Recambio de matriz extracelular (hialuronano, fragmentos de colágena, metaloproteasas, laminina)<sup>22</sup>.

Tipo 2: Algoritmos multiparamétricos que evalúan el grado de depósito de tejido conectivo; La mayoría fueron evaluados inicialmente en cirrosis por HCV/hepatopatía alcohólica. En el caso específico de HGNA/EHNA, al menos 2 biomarcadores tipo 2 han demostrado ser de utilidad:

El Fibrotest toma en cuenta edad, género, bilirrubinas totales, GGT, apolipoproteína A1 y haptoglobina, tiene una sensibilidad de 98%, valor predictivo negativo de 73% y valor predictivo positivo de 73%.<sup>36</sup>

El EHNA-Test, toma en cuenta edad, género, estatura, peso, triglicéridos, colesterol, alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, GGT, ALT, AST y bilirrubina total; para el diagnóstico de EHNA llega a tener una sensibilidad de 88%, especificidad de 50%, VPP 74% y VPN 72%.<sup>17</sup>.

La biopsia hepática, como procedimiento diagnóstico, tiene múltiples limitaciones, pero para cada una de ellas ha sido posible implementar estrategias de optimización, y es el único estudio que permite el diagnóstico de certeza y estadificación de HGNA/EHNA, por lo que continua siendo el estándar de oro diagnóstico de esta patología<sup>4</sup>.

4. Cada biopsia obtiene una porción equivalente a 1/50,000 del total del hígado, así que puede haber falla en el muestreo, con un 10-30% de falsos negativos a cirrosis con una sola biopsia percutánea a ciegas, pero si se toman 3 muestras, el porcentaje de diagnósticos correctos es del 100%<sup>4</sup>.

2. La valoración histológica es operador dependiente, y se ha reportado un coeficiente de variación interobservador de 45-35% para el diagnóstico de EHNA, pero el muestreo adecuado y el uso de escalas estandarizadas bien definidas disminuyen la probabilidad de discordancia interobservador<sup>4</sup>.

3. Conlleva una morbimortalidad potencial (complicaciones severas en 0.3% y mortalidad en 0.01% de los procedimientos) y, por tanto, es rechazada por algunos pacientes<sup>9</sup>.

Los hallazgos histológicos de la EHNA incluyen: esteatosis macrovesicular, balonización hepatocitaria y necrosis, cuerpos hialinos de Mallory, megamitocondrias, núcleos glucogenados, infiltrado inflamatorio, y fibrosis perivenular, pericelular portal y/o en puentes. Una vez establecido el diagnóstico histológico, se usa la clasificación de Brunt, una escala semicuantitativa para la clasificación de EHNA. Dicha clasificación valora:

4) El grado de esteatosis

– 0: No esteatosis.

– I: < 33%.

– II: 33-66%.

– III: > 66%.

2) Inflamación hepática

0 = Ausencia de inflamación.

1 = Inflamación portal leve.

2 = Inflamación portal o intraacinar leve a moderada.

3 = Inflamación lobular y portal mayor al grado 2.

3) Fibrosis hepática

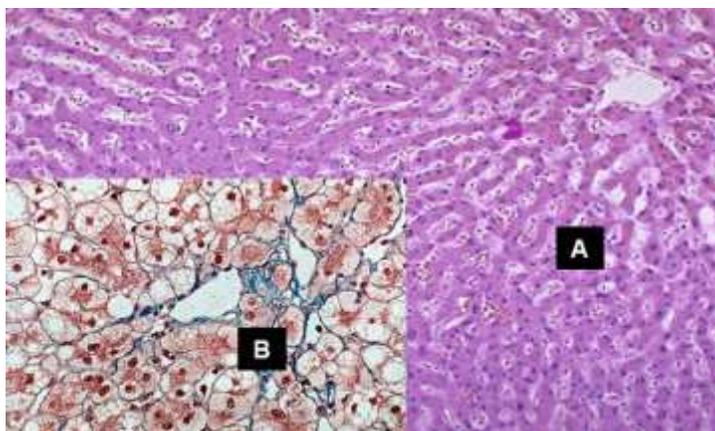
0 = Ausencia de fibrosis.

1 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.

2 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.

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

4 = Cirrosis<sup>4,9</sup>.



A. Microfotografía de hígado normal B. microfotografía de esteatosis hepática

## TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico del HGNA debe de ser integral y multidisciplinario e incluye modificaciones en el estilo de vida, dieta, ejercicio, medicamentos y en algunos casos manejo quirúrgico de la obesidad. Tras discontinuar factores exógenos contribuyentes al HGNA (medicamentos, exposición ambiental a metales pesados), la terapéutica debe encaminarse a la corrección del sobrepeso, resistencia a la insulina y dislipidemia, responsables del primer golpe en el desarrollo de HGNA<sup>5</sup>.

Una disminución del 5% del peso corporal, mantenida a largo plazo, mejora significativamente los niveles de ALT, y una reducción del 10% aminora, además, los datos ultrasonográficos de esteatosis y los estigmas clínicos de hepatopatía en pacientes con HGNA<sup>4</sup>.

Las modificaciones en el estilo de vida son el tratamiento de elección para el sobrepeso, pero pueden ser necesarios fármacos adyuvantes e incluso manejo quirúrgico. Los planes dietéticos pueden dividirse en aquellos basados en la modificación en la composición de macronutrientes y los basados en disminución del aporte energético total<sup>3</sup>.

Las dietas bajas en grasa (30%) son el régimen alimenticio recomendado por el National Cholesterol Education Program y la American Heart Association, la pérdida de peso a una disminución en la densidad calórica de los alimentos.

Las dietas bajas en carbohidratos (< 100 g/día), conllevan un aumento en la ingesta de proteínas y grasas que mantiene un grado alto de saciedad, pero inducen un estado de cetogénesis y, se desconoce su seguridad a largo plazo. A una misma restricción calórica, una dieta baja en carbohidratos logra una mayor disminución de peso, y en pacientes con riesgo elevado de HGNA, una dieta baja en carbohidratos tiene mayor impacto en la disminución de ALT, a una misma pérdida de peso<sup>6</sup>.

La actividad física disminuye el índice cintura/cadera, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, las concentraciones de IL-6, IL-5, TNF<sup>7</sup>.

En conjunto, un plan dietético y ejercicio aeróbico logran mejorías mucho mayores que las logradas con cada uno de ellos por separado.

El orlistat, reduce la infiltración grasa del hígado, el grado de fibrosis, el nivel de transaminasa, colesterol total, triglicéridos, LDL, índice HOMA, y hemoglobina glucosilada en pacientes con HGNA/EHNA, sometidos a dieta hipocalórica<sup>9</sup>.

Tanto la sibutramina como el orlistat disminuyen las manifestaciones ultrasonográficas de esteatohepatitis y los niveles de transaminasas cuando se administran en conjunto con una dieta hipocalórica en sujetos obesos con EHNA, pero también se observó elevación de la fosfatasa alcalina con ambos fármacos.

Para pacientes con obesidad severa (IMC mayor a 35) la cirugía bariátrica representa una opción terapéutica; además de ser efectiva en la reducción del peso corporal, disminuye diversos marcadores relacionados con HGNA/EHNA, la hipertensión arterial, los niveles de aminotransferasas y diversos biomarcadores tipo 2 de EHNA, a los 12-30 meses tras la cirugía, siguiendo la pérdida de peso; Se ha reportado incluso la normalización de la glicemia capilar en el 100% de pacientes con obesidad mórbida y EHNA tras 2 años de haber sido sometidos a cirugía bariátrica<sup>5</sup>.

Los posibles efectos colaterales, incluyen problemas de malabsorción, malnutrición, deficiencia de micronutrientes.

Otros medicamentos que han demostrado un efecto benéfico en pacientes con HGNA/EHNA incluyen:

Metformina. En modelos animales ha demostrado disminuir la esteatosis y las anomalías en las aminotransferasas. En estudios en humanos, ha demostrado que disminuye los niveles de ALT, insulina, péptido C y actividad necroinflamatoria, el nivel de esteatosis y la hepatomegalia.

Tiazolidinedionas, y agonistas PPAR- $\gamma$ . Aumentan la expresión de adiponectina y disminuyen tanto la expresión de TNF $\alpha$  como la síntesis de colágena. La pioglitazona, en conjunto con vitamina E, disminuye la esteatosis y necroinflamación, y como monoterapia, ha comprobado mejorar tanto los marcadores séricos como histológicos de EHNA tras 48 semanas de tratamiento. El tratamiento con rosiglitazona durante 48 semanas mejora significativamente los niveles de ALT, AST, GGT y la sensibilidad a la insulina<sup>10</sup>.

Estatinas. Las estatinas son inhibidores competitivos de la hidroximetil coenzima A (HMGCoA) reductasa, han demostrado ser hepatoprotectoras y útiles en la reducción del contenido de grasa hepática en pacientes con EHNA e hiperlipidemia.

La atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina han demostrado ser seguras y efectivas en la disminución de aminotransferasas en pacientes con EHNA después de 6-8 meses de tratamiento. Sin embargo, los estudios reportados incluyen sólo un número pequeño de pacientes, y no todos incluían valoración histológica de los resultados.

Fibratos. Podrían ser de utilidad en el tratamiento de EHNA. El fenofibrato, por ser un agonista PPAR- $\gamma$ , podría ser benéfico para los pacientes con EHNA mediante mecanismos similares a los de las estatinas<sup>17</sup>.

El gemfibrozil, a dosis de 600 mg/día durante un mes, normaliza los niveles de ALT en pacientes con EHNA, pero se desconoce su impacto en los marcadores histológicos de EHNA. El Clofibrato ha demostrado ser útil en la disminución de la fosfatasa alcalina, pero su efecto en la disminución en la ALT, GGT y grado histológico de fibrosis es menor al observado con ácido ursodesoxicólico<sup>14</sup>.

Ácido ursodesoxicólico (ursodiol). Es un agente antiapoptótico, citoprotector, inmunomodulador empleado en múltiples hepatopatías. En EHNA, se ha demostrado su utilidad en la disminución de los niveles de ALT y GGT, pero no en los niveles de esteatosis, necroinflamación o fibrosis<sup>8</sup>.

Vitamina E. Es un antioxidante. A pesar de que el estrés oxidativo es parte fundamental de la fisiopatología de la lesión hepática en la EHNA, no se ha demostrado la utilidad de la vitamina E como monoterapia, ni en combinación vitamina C, para mejorar los parámetros histológicos en pacientes con EHNA, e incluso se ha documentado un aumento de la mortalidad cuando se administra en dosis altas<sup>16</sup>.

Probióticos. En modelos animales, el uso de probióticos disminuye el daño hepático por EHNA, pero en humanos no se ha comprobado su eficacia en la disminución de transaminasas, si bien no se ha evaluado su eficacia para la disminución de marcadores histológicos de HGNA<sup>5</sup>.

Pentoxilina. Metilxantina que inhibe el TNF $\alpha$ ; ha demostrado que, en pacientes con EHNA, disminuye la concentración de transaminasas, los niveles de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 y ácido hialurónico. La betaína, componente del ciclo metabólico de la tionina, aumenta los niveles de S-adenosilmetionina, evitando la infiltración grasa en modelos animales

Losartán: Un antagonista de los receptores de angiotensina, disminuye los niveles séricos de aminotransferasas, marcadores de fibrosis y TGF-1, la necroinflamación, fibrosis y hierro hepáticos<sup>19</sup>

El trasplante hepático puede ser necesario en pacientes con cirrosis complicada con falla hepática o hepatocarcinoma; 3% de los trasplantes hepáticos en Estados Unidos corresponden a pacientes con HGNA en etapa terminal. La supervivencia postrasplante a 1 y 3 años es de 93.7 y 81.2%, respectivamente. En 60-100% de los receptores de trasplante, hay recurrencia de la esteatosis, con progresión a esteatohepatitis en un tercio de los casos.

### **III. OBJETIVOS:**

#### 3.1 Objetivo General:

- 3.1.1 Determinar la prevalencia de esteatosis hepática por medio de ultrasonido en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 durante el período de enero 2012 al 31 de octubre del 2014

#### 3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Identificar las principales comorbilidades de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y esteatosis hepática.
- 3.2.2 Determinar el perfil hepático y metabólico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y esteatosis hepática.
- 3.2.3 Evaluar la severidad de la esteatosis hepática según la categoría de índice de masa corporal
- 3.2.4 Evaluar la influencia del síndrome metabólico sobre el grado de esteatosis.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Es un estudio descriptivo de prevalencia, ya que se tomaron datos de los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 a los cuales se les realizó ultrasonido hepático para evaluar esteatosis hepática en consulta externa de gastroenterología y endocrinología para determinar la prevalencia de esteatosis hepática durante enero de 2012 a octubre del 2014.

### **4.2 POBLACION:**

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

### **4.3 SUJETO DE ESTUDIO:**

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que cursen con Esteatosis Hepática asociado.

### **4.4 CALCULO DE MUESTRA:**

Se tomaron todos los casos con diagnóstico de Diabetes Mellitus en el periodo comprendido y que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **4.5 CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2
- Ambos sexos
- Mayores de 18 años.

### **4.6 CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Pacientes con enfermedades asociadas como cáncer, cirrosis, Hepatitis C, Hepatitis B, Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria ó alcohólicos.

### **4.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES (ver tabla)**

### **4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS (ver anexo)**

## **4.9 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

A todo paciente diabético que se evaluó en la consulta externa de gastroenterología o endocrinología se le solicitó USG hepático, por un solo operador, con USG Phillips. A todos los pacientes se les realizó evaluación física que incluyó peso, talla, circunferencia abdominal, además se les realizaron pruebas de función hepática, perfil de lípidos, glicemia y hemoglobina glucosilada, con módulos analíticos de química clínica Cobas 6000 y Cobas 501.

Los datos inherentes a la investigación se obtuvieron el día que el paciente asistió a consulta en Gastroenterología. Los datos fueron anotados en la boleta de recolección de datos.

## **4.10 PLAN DE ANALISIS**

El análisis estadístico incluyó medidas de estadística descriptiva para determinar porcentajes, medias, medianas. Se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 19.0. Se consideró significativa la diferencia  $p < 0.05$  entre grupos.

## **4.11 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION:**

Se solicitaron los permisos necesarios para obtener los datos necesarios para la investigación, informando a las autoridades del Hospital Roosevelt.

Se garantizó que los datos de cada paciente fueron de carácter confidencial y solo se utilizaron los datos para cumplir los objetivos del estudio. Ver anexo

## **4.12 RECURSOS**

### **4.12.1 MATERIAL:**

- Balanza
- Cinta métrica
- USG hepático
- Laboratorios
- Instrumento de recolección de datos
- Papel
- Impresora
- papel

### **4.12.2 HUMANO**

- Pacientes unidad de gastroenterología
- Investigador como captador de datos en boletas de recolección de datos
- Revisor
- Asesor

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
HIGADO GRASO NO OH	Enfermedad crónica del hígado caracterizada por resistencia a la insulina y la acumulación de grasa hepática, en ausencia de otras causas identificables de acumulación de grasa	Esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: Leve: aumento ligero de la ecogenicidad Moderado: mayor incremento de ecogenicidad con visualización de vasculatura Severa: aumento marcado ecogenicidad con poca visualización de vasculatura	Cualitativa	Ordinal	Esteatosis hepática: A. Leve B. Moderada C. Severa
DIABETES MELLITUS	Conjunto de síntomas, trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, y se caracteriza por hiperglicemia	Glucemia basal en plasma venoso $\geq 126$ mg/dl.  Glucemia al azar $\geq 200$ mg/dl	Cualitativa	Nominal	Si  No

HEMOGLOBINA GLICOSILADA	Heteroproteína, se mide en sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	Toma de muestra de sangre em ayunas la cual se procesó em um analizador de módulos de química Cobas 501	Cualitativa	Nominal	Normal (5% - 6%)  DM compensada: (6% - 7%)  DM descompensada: (> 7%)
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA	El hígado es un órgano importante, utiliza nutrientes para el funcionamiento metabólico. Los análisis que constituyen la función hepática: TGO TGP GGT	TGO: se encuentra dentro de la celula del hígado y en otros tejidos TGP: mas especifica de daño hepático GGT: se produce en el Hígado y ayuda a evaluar daño hepático	Cuantitativa	Razon	U/L Mg/dl

PERFIL DE LIPIDOS	Consiste en la determinación y cuantificación de los diferentes componentes grasos que existen en la sangre	Concentración de: Colesterol Triglicéridos HDL LDL Se realiza con la utilización del analizador Cobas 6000	Cuantitativa	Razon	Mg/dl Colesterol: 120 – 200 mg/ dl Triglicéridos 30 – 200 mg/dl HDL 33- 96 mg/dl LDL 50 – 130 mg/dl
USG HEPATICO	Examen por medio de ondas acústicas de alta frecuencia para producir imágenes del hígado para el diagnóstico de esteatosis	Realizado por aparato Phillips HD7 2.5; transductor convexo MHZ	Cualitativa	Nominal	Si No
EDAD	Tiempo en años de los individuos	Años	Cuantitativa	Nominal	Años
SEXO	Género de los individuos	Masculino: identifica conductas varoniles Feminino: sexo	Cualitativa	Nominal	M F

FACTORES RIESGO	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de desarrollar esteatosis hepática	<p>productor óvulos</p> <p>DM: trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia.</p> <p>Dislipidemia: condición patológica com alteracion del metabolismo de los lipidos</p> <p>Obesidad: se caracteriza por acumulacion excesiva de grasa</p>	Cualitativa	Nominal	Si No
INDICE DE MASA CORPORAL	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	IMC: peso /talla <sup>2</sup>	Cuantitativa	Razón	Kg/m <sup>2</sup>

## V. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 111 pacientes con DM2, de los cuales a 78 pacientes se les diagnosticó NADFL, 74.4% de sexo femenino y 25.6% de sexo masculino, la media de edad de los pacientes fue de 53 años (+/-12). El índice de masa corporal promedio fue de 28.05 kg/mt<sup>2</sup>, la hemoglobina glucosilada promedio fue de 7%, la media de triglicéridos fue de 184 mg/dL, colesterol 203 mg/dL, albúmina 4 gr/dL. Se encontró que la mayoría de los pacientes presentaban esteatosis moderada (55%). (Tablas 1 y 2)

Se evaluó el índice de masa corporal en los pacientes, encontrando que la mayoría de pacientes se encontraban catalogados con obesidad, un total de 28 pacientes (35.9%). (Tabla 3)

Se evaluó el grado de esteatosis según ultrasonido y su asociación con las diferentes categorías según índice de masa corporal. Se encontró que 23 pacientes a pesar de estar en la clasificación de índice de masa corporal normal presentaron esteatosis hepática, aunque en la mayoría de estos pacientes se encontró esteatosis leve. Otro dato importante encontrado fue que de 28 pacientes con obesidad solo un paciente se clasificó por ultrasonido con esteatosis severa. (Tabla 4)

El síndrome metabólico representa un factor de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática severa  $p=0.113$  OR 2.134 (IC 95% 0.831-5.484) (Tabla 5)

No se encontró diferencia en los valores de transaminasas al evaluar esteatosis hepática catalogándola como leve, moderada y severa (Tabla 6)

**Tabla 1**

Características Basales de pacientes a quienes se les efectuó ultrasonido para diagnóstico de esteatosis hepática

Variable	
<b>Características Demográficas</b> n=111	
Femenino n(%)	58 (74.4%)
Masculino n(%)	20 (25.6%)
Edad años media $\pm$ DS	53 ( $\pm$ 12)
<b>Examen Físico</b> media $\pm$ DS	
Peso (Kg)	70.1 ( $\pm$ 12.2)
Talla (metros)	1.57 ( $\pm$ 0.08)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.05 ( $\pm$ 5.08)
Circunferencia abdominal	95.4 ( $\pm$ 13.12)

<b>Esteatosis</b>	
Leve n(%)	28 (35.9%)
Moderada n(%)	43 (55.1%)
Severa n(%)	7 (9.%)
<b>Comorbilidades</b>	
	n (%)
Síndrome Metabólico	40 (51.3%)
HTA	29 (37.2%)
Hipotiroidismo	4 (5.1%)
IRC	3 (3.8%)
Dispepsia	2 (2.6%)
Ovario Poliquístico	1 (1.3%)
Otras	11 (14%)
Ninguna	28 (35.9%)
Tiempo de ser diabético	6.73 ± 5.034
<b>Tratamiento</b>	
	n (%)
Metformina	37 (47.4%)
Insulina NPH	14 (17.4%)
Glibenclamida	2 (2.6%)
Gliclazida	1 (1.3%)
Metformina/glibenclamida	3 (3.8%)
Dieta	6 (7.7%)
Ninguno	14 (17.9%)

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

Tabla 2 Parámetros Bioquímicos de pacientes a quienes se les efectuó ultrasonido para diagnóstico de esteatosis hepática

Laboratorios	Mediana (RIQ)
HBA1C (%)	7 (6.5-8.6)
Glicemia	128 (96-188)
Trigliceridos media± DS	184 (±86)
Colesterol	203 (173-231)
HDL media± DS	55 (±12)
LDL media± DS	106 (±35)
TGO	34(25-49)
TGP	38 (25-57)
FA	133 (99-185)
BT	0.65 (0.47-1.0)
Albumina	4.0 (3.5-4.5)
TP	12 (11.1-15.25)
TPT	29 (26-32)
INR	1.1 (1-1.2)

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

Tabla 3 Riesgo de esteatosis hepática según Índice de masa corporal

	NAFLD (n=78)	p	OR	IC 95%
<b>Normal</b>	23 (29.5%)	0.005	0.308	0.13-0.71
<b>Sobrepeso</b>	27 (34.6%)	0.86	1.5	0.58-1.90
<b>Obesidad</b>	28 (35.9%)	0.001	8.6	1.9-19.01

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

Tabla 4 Severidad de la esteatosis según categoría de índice de masa corporal

<b>IMC Normal</b>			
	Si	No	p
<b>Esteatosis Leve</b>	10	18	0.367
<b>Esteatosis Moderada</b>	9	34	0.083
<b>Esteatosis Severa</b>	4	3	0.186
<b>Sobrepeso</b>			
	Si	No	
<b>Esteatosis Leve</b>	13	15	0.101
<b>Esteatosis Moderada</b>	12	31	0.167
<b>Esteatosis Severa</b>	2	5	1
<b>Obesidad</b>			
	Si	No	
<b>Esteatosis Leve</b>	5	23	0.013
<b>Esteatosis Moderada</b>	22	21	0.002
<b>Esteatosis Severa</b>	1	6	0.411

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

Tabla 5 Severidad de la esteatosis hepática según presencia de Síndrome metabólico

	<b>ESTEATOSIS</b>		<b>Total</b>
	Moderada/severa	Leve	
<b>Síndrome Metabólico</b>	29 (72.5%)	11 (27.5%)	40
<b>Ausencia de Síndrome Metabólico</b>	21 (55.3%)	17 (44.7%)	38
<b>Total</b>	50 (64.1%)	28 (35.9%)	78

$p=0.113$  OR 2.134 (IC 95% 0.831-5.484)

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

Tabla 6 Severidad de la esteatosis hepática y alteración en enzimas hepáticas

TGO	Esteatosis Severa		p
	Si	No	
Elevada	4	32	0.413
Normal	3	39	

TGO	Esteatosis Moderada		p
	Si	No	
Elevada	18	18	0.399
Normal	25	17	

TGO	Esteatosis Leve		p
	Si	No	
Elevada	14	22	0.610
Normal	14	28	

GGT	Esteatosis Severa		p
	Si	No	
Elevada	4	41	0.637
Normal	3	30	

GGT	Esteatosis Moderada		p
	Si	No	
Elevada	26	19	0.583
Normal	17	16	

GGT	Esteatosis Leve		p
	Si	No	
Elevada	15	30	0.581
Normal	13	20	

Fuente: Datos obtenidos de boleta de recolección de datos

## VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Estudios previos han identificado prevalencia de esteatosis hepática en un rango de 21 a 78% en pacientes con Diabetes Mellitus. El presente estudio encontró una prevalencia de esteatosis hepática del 70% en el mismo grupo de pacientes. Se ha reportado sensibilidad de 90% y especificidad 100% para el diagnóstico de esteatosis hepática a través de ultrasonido. Sin embargo estos valores pueden variar debido a que este método diagnóstico es operador dependiente y se es necesaria la afección de un 33% de la glándula hepática. El ultrasonido continúa siendo la técnica de imagen de primera línea, en el cual se busca la presencia de un hígado con patrón ecográfico brillante, atenuación posterior y áreas restringidas de parénquima no esteatósico, como hallazgos positivos para esteatosis.

La obesidad, diabetes mellitus y la hiperlipidemia son los factores de riesgo mejor conocidos para el desarrollo de NADFL; la obesidad y la hiperlipidemia son además factores asociados a resistencia a la insulina y son considerados componentes del síndrome metabólico. Estos tres factores de riesgo son alta y oportunamente modificables bajo un régimen de reducción de peso en los pacientes con sobrepeso y obesidad, con cambios de hábitos dietéticos, así como tratamiento farmacológico, con lo que podría modificarse la evolución de la enfermedad e incluso llegar a tener reversibilidad total de los cambios radiológicos e histológicos. Una disminución de peso gradual es útil como primer paso en el manejo de pacientes y como ya se demostró en este estudio la alta prevalencia es necesario además un control adecuado de la glucosa sérica y de los niveles de lípidos. En el presente estudio se encontró que la media de IMC fue de 28.16 mg/mt<sup>2</sup>, la circunferencia media fue de 95.47cms, la media de hemoglobina glucosilada fue de 7%, la media de glicemia 128 mg/dL, datos que se correlacionan con el diagnóstico de síndrome metabólico en el 51.3% de los pacientes. El síndrome metabólico estuvo presente en el 78% de los pacientes con esteatosis hepática, este hallazgo podría sugerir que el hígado graso no alcohólico podría formar parte del espectro manifestaciones del síndrome metabólico.

Debido a la alta prevalencia de NADFL en pacientes con diabetes mellitus 2 en el Hospital Roosevelt, podría ser apropiado realizar tamizaje para esta patología en este grupo de pacientes. El ultrasonido hepático es un método simple, no invasivo y de bajo costo que podría ser considerado en todos los pacientes con DM2, ya que este método diagnóstico tiene una alta sensibilidad y especificidad.

## 6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 La prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus 2 fue de 70%
- 6.1.2 Las principales comorbilidades que se asociaron a hígado graso no alcohólico fueron Síndrome Metabólico (51.3%) e Hipertensión Arterial (37.2%)
- 6.1.3 En cuanto al perfil hepático y metabólico de los pacientes con NADFL y DM 2 se encontró que la media de los pacientes tenían IMC 28.05 kg/mt<sup>2</sup>, circunferencia abdominal 95.4 cms, hemoglobina glucosilada 7%, TGO 34 UI/L y TGP 38 UI/L
- 6.1.4 La esteatosis hepática moderada y severa fueron más frecuentes en los pacientes con sobrepeso y obesidad.
- 6.1.5 Los pacientes con Síndrome Metabólico tienen dos veces más riesgo de tener NADFL.
- 6.1.6 No existe diferencia en los valores de transaminasas en los pacientes con esteatosis hepática tanto leve, moderada o severa

## **6.2. RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 Implementar el realizar perfil de lípidos, pruebas de función hepática (TGO, TGP, GGT), medición de índice de masa corporal y circunferencia abdominal de forma rutinaria a los pacientes con Diabetes Mellitus 2.
- 6.2.2 El USG hepático puede utilizarse como herramienta de apoyo para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus 2.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kenneth Cusi y col. "Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus" *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009, 16:141–149.
2. Mattias Ekstedt, Lennart E. Franzén y col "Long-Term Follow-up of Patients With NAFLD and Elevated Liver Enzymes" *HEPATOLOGY* 2006;44:865-873.
3. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. "The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States". *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960-967.
4. Vera S. G. Ferreira "Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus" *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54
5. Anurag Maheshwari "Endocrine Diseases and the Liver" *Clin Liver Dis* 15 (2011) 55–67.
6. David E. Kelley "Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance" *AJP-Endocrinol Metab* 2003, 285, 906.
7. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. "The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study". *Gastroenterology* 2005; 129:113-21.
8. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. "The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD". *Hepatology* 2007; 45:846-54.
9. El-Serag H, Tran T, Everhart J. "Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma". *Gastroenterology* 2004; 126:460-8
10. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. "Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebocontrolled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial". *Gastroenterology* 2008; 135:100-10
11. Angelo H. Paredes "Nonalcoholic Fatty Liver Disease" *Clin Liver Dis* 16 (2012) 397–419
12. Williams CD, et al. "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study". *Gastroenterology* 2011;140:124–31
13. Targher G, et al. "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in type 2 diabetic patients". *Diabetes Care* 2007;30:1212–8.
14. Ozgur Pirgon et al. "Low 25-hydroxyvitamin D level is associated with insulin sensitivity in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease" *Obesity Research & Clinical Practice* 2012, 236.
15. Pessayre D. "Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease". *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:S20–S27.

16. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2007; 46:1081–1090
17. Ong JP, Younossi ZM. “Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH”. *Clin Liver Dis* 2007;11:1–16.
18. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al. “The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies”. *J Hepatol* 2005;42:132–8.
19. Neil Parikh “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pharmacologic and Surgical Options” *Gastroenterol Clin N Am* 40 (2011) 541–559
20. Edith Koehler “Fatty Liver and Liver Transplantation” *Clin Liver Dis* 13 (2009) 621–630
21. Curtis K. “Epidemiology and Natural History of Non Alcoholic Steatohepatitis” *Clin Liver Dis* 13 (2009) 511–531
22. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–95.
23. Anna Wieckowska “In Vivo Assessment of Liver Cell Apoptosis as a Novel Biomarker of Disease Severity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease” *HEPATOLOGY*, July 2006. 27.
24. Adams LA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a populationbased cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121
25. Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci* 2005;10:3093-3099

## **VIII. ANEXOS**

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Registro: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Laboratorios:

Hemoglobina glicosilada	
-------------------------	--

GLICEMIA	
----------	--

PERFIL DE LIPIDOS	VALORES
TRIGLICERIDOS	
COLESTEROL	
HDL	
LDL	

PFH	VALORES
TGO	
TGP	
GGT	
FA	
BB	

HALLAZGOS USG:

ESTEATOSIS:

Leve:

Moderada:

Severa:

TRATAMIENTO ACTUAL:

OTRAS COMORBILIDADES:

Circunferencia abdominal:

TIEMPOS:
TP
INR
TPT

ALBUMINA

Tiempo de ser diabético:

Panel de hepatitis:

HBsAg

HVC

CONSUMO DE OH: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

CUANTO

TIEMPO: \_\_\_\_\_

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II Y CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES." para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.