



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANGIOPOYETINA LIKE-4 Y
DISFUNCIÓN DE LA MIOFIBRILLA CARDIACA EN PACIENTES
CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

HIRAM VELA VIZCAÍNO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO.

DR. JUAN A. SUÁREZ CUENCA



NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 530.2019

CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MAURO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. ENRIQUE BENITO GÓMEZ ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. JUAN A. SUÁREZ CUENCA.
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. HIRAM VELA VIZCAÍNO
TESISTA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

INDICE

Contenido

RESUMEN	4
SUMMARY	5
ABREVIATURAS.	6
INTRODUCCIÓN:	7
ANTECEDENTES:	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS:	12
MATERIAL Y METODOS.	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	25

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha descrito la importancia de la inflamación como predictor de desenlaces en curso de enfermedades sistémicas, NAFLD tiene un curso poco predecible que va desde niveles bajos de inflamación hasta insuficiencia hepática crónica y/o hepatocarcinoma, la evaluación de niveles séricos de la proteína angiopoyetina like – 4 se ha descrito como un predictor de pronóstico en este grupo, así como de desenlace en algunas formas de dislipidemia e inflamación, por tanto se busca la relación con la integridad de la miofibrilla cardiaca valorada por strain y los niveles de angiopoyetina like – 4.

Objetivo: describir la relación niveles séricos de angiopoyetina like – 4 y la función miocárdica (diastólica y sistólica) valorada en términos ecocardiográficos y afección de la mecánica ventricular.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, observacional, lineal. Incluyó 25 expedientes clínicos de pacientes derechohabientes del ISSSTE con diagnóstico establecido de NAFLD, se realizó ecocardiografía a todos los pacientes, así como determinación de niveles séricos de angiopoyetina like – 4.

Resultados: Existe relación directa del valor de la proteína angiopoyetina like - 4 con disminución de la mecánica ventricular valorada por strain en términos de deformación longitudinal, esto se relacionó con mayor mortalidad y desarrollo de eventos cardiovasculares.

Conclusiones: La determinación de niveles séricos de la proteína angiopoyetina like – 4 se puede tomar como un marcador de riesgo cardiovascular elevado en los pacientes con NAFLD y podría jugar papel en el seguimiento del tratamiento de prevención primaria.

Palabras clave: NAFLD, proteína angiopoyetina like – 4, mecánica ventricular.

SUMMARY

Introduction: In recent years, the importance of inflammation as a predictor of ongoing outcomes of systemic diseases has been described, NAFLD has an unpredictable course that ranges from low levels of inflammation to chronic liver failure and / or hepatocarcinoma, the evaluation of serum levels of the angiotensin-like protein-4 has been described as a predictor of prognosis in this group, as well as of outcome in some forms of dyslipidemia and inflammation, therefore, the relationship with the integrity of the cardiac myofibril assessed by strain and the levels of such as angiotensin - 4.

Objective: To describe the relationship between serum levels of angiotensin like - 4 and myocardial function (diastolic and systolic) assessed in echocardiographic terms and ventricular mechanical involvement.

Methods:

Descriptive, observational, linear study. It included 25 clinical records of patients entitled to the ISSSTE with an established diagnosis of NAFLD, echocardiography was performed on all patients, as well as determination of serum angiotensin-like 4 levels.

Results: There is a direct relationship between the value of the angiotensin-like protein and the decrease in ventricular mechanics assessed by strain in terms of longitudinal deformation, this was related to higher mortality and the development of cardiovascular events.

Conclusions:

The determination of serum levels of the protein angiotensin like-4 can be taken as a marker of elevated cardiovascular risk in patients with NAFLD and could play a role in the follow-up of primary prevention treatment.

Keywords: Angiotensin like-4 protein, ventricular mechanics.

ABREVIATURAS.

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.

NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólico.

ANGPLT-4: Angiopoyetina like 4.

VI: Ventrículo izquierdo.

FeVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IMC: Índice de Masa Corporal.

LVM: Masa absoluta del ventrículo izquierdo.

LVEDV: Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo.

AI: Aurícula izquierda.

RM: Resonancia magnética.

GLS: Strain longitudinal global.

IC: Intervalo de confianza

CMN: Centro Médico Nacional

CHC: Carcinoma hepatocelular

INTRODUCCIÓN:

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa un espectro de enfermedad que involucra en primera instancia el depósito de tejido adiposo en el hígado y sus posteriores manifestaciones como hepatitis, fibrosis, cirrosis y su forma más temida que es el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). La definición engloba los términos: esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés).

Dada su gran relación con la enfermedad cardiovascular, esta última representa la principal causa de muerte en los distintos escenarios de la enfermedad, un grupo en riesgo es la población asiática, donde se tienen datos que respaldan el mayor número de casos independiente de variables como género e índice de masas corporal.

En un meta – análisis realizado en Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, China, en el cual se incluyeron 798'259 pacientes, de los cuales se reportaron 24'188 pacientes durante su seguimiento, se reportó con significancia estadística importante ($p = 0.03$) la asociación de muerte relacionada con enfermedad cardiovascular y sus complicaciones, en comparación con otras variables, de ahí la importancia de su detección y seguimiento.

La proteína angiopoyetina like – 4, igual conocida como molécula relacionada a PPAR – γ (receptor de activación y proliferación del peroxisoma) juega un rol importante en el metabolismo de los lípidos, que en sus estudios iniciales se relacionaba con desarrollo de dislipidemia y cuyos niveles elevados se ha encontrado en relación con desarrollo de HGNA y complicaciones graves (1, 2).

Por tanto, la correcta evaluación y detección temprana de la enfermedad cardiovascular es indispensable para el seguimiento, prevención y tratamiento del paciente con HGNA, en los últimos años, las estrategias de detección temprana de la enfermedad cardiovascular han incrementado, la detección del grosor del tejido adiposo pericárdico, así como el análisis de la deformación miocárdica (especialmente con strain longitudinal) han ido incrementado las herramientas para la evaluación de la enfermedad cardiovascular asintomática o subclínica, especialmente en el contexto de disfunción diastólica, que se ha estudiado ampliamente como un estadio importante de disfunción miocárdica y cuyo tratamiento es todavía controvertido (3).

ANTECEDENTES:

A nivel mundial, dados los cambios en régimen alimenticio encontramos una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, y su asociación con estados inflamatorios crónicos, así como diabetes mellitus 2 y dislipidemia; vuelvan a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés), la enfermedad hepática crónica más frecuente en todos los grupos de edad de todo el mundo, representando un problema clínico grave y creciente en los países de occidente.

Anatómica e histopatológicamente se describe a NAFLD como la infiltración grasa de los hepatocitos en presencia de consumo menor de 30 gr de alcohol por día para los hombres y menos de 20 gr por día para mujeres sin evidencia de otra causa de enfermedad hepática. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) es una enfermedad lentamente progresiva que representa la forma más extrema de NAFLD (es decir, el componente inflamatorio además de la esteatosis), que con lleva a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que la simple esteatosis (3). La NAFLD es un factor de riesgo para anomalías subclínicas tempranas en la estructura y función cardíaca, incluido mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, disfunción e hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca valvular y arritmias. Hoy en día se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico, haciendo que los individuos afectados sean susceptibles a la aterosclerosis temprana. Se ha encontrado una variedad de mediadores inflamatorios, coagulantes y fibrogénicos en esta afección que podrían tener un rol determinante en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares (4).

El diagnóstico definitivo de la enfermedad exige la determinación mediante biopsia hepática que muestra esteatosis en al menos el 5% de los hepatocitos o la confirmación de estudio de imagen; con exclusión de enfermedad hepática de otra etiología; e incluida enfermedad hepática inducida por alcohol (historia de consumo superior a 20 g/día), enfermedad inducida por fármacos, hepatitis autoinmune o viral, así como enfermedad hepática colestásica o metabólica/genética (1)

NAFLD en asociación con síndrome metabólico y Diabetes Mellitus 2.

El síndrome metabólico se define con tres de los cinco criterios que incluyen; circunferencia de cintura elevada, triglicéridos elevados, reducidos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial elevada, y niveles de glucosa sérica en ayuno alterada. Aproximadamente el 90% de los pacientes con NAFLD tienen al menos una de las características del síndrome metabólico y aproximadamente el 33% cumple con diagnóstico completo, colocando a la NAFLD como la representación hepática del síndrome metabólico (2, 3)

La esteatosis y la inflamación son manifestaciones clínicas de la NAFLD, así como factores de riesgo adicionales, los mecanismos precisos por los cuales la NAFLD contribuyen a la ECV (Enfermedad Cardiovascular) son aún objeto de investigación. La edad del inicio de los eventos cardiovasculares en pacientes con NAFLD va de un rango de edad entre 45-65 años (5). Los pacientes con NAFLD tiene un riesgo cardiovascular a 10 años estimado por Framingham (FRS) más elevado 17% frente a 10% de los pacientes sin diagnóstico de NAFLD, así como se ha encontrado una tasa de mortalidad más elevada en este grupo de pacientes cuando se compara con población en general. La muerte por enfermedad cardiovascular fue un de las causas más frecuentes de muerte después de todos los cánceres combinados, en un estudio en el cual se analizaron las causas de mortalidad de pacientes con NAFLD diagnosticados por biopsia y seguido por un lapso de 18 años (6).

Se han realizado múltiples ensayos clínicos en pacientes con NAFLD, desde la investigación del proceso fisiopatológico, así como tratamiento y causas de mortalidad; Targer et al mostraron un aumento significativo de la fibrilación auricular (FA) en presencia de NAFLD (Retrospectiva, n=702, caucásicos), misma que tras su diagnóstico se relaciona íntimamente con evolución a grados variables de insuficiencia cardíaca, dependiendo de sus factores de riesgo o eventos cardiovasculares establecidos. Lu et al sugieren NAFLD como fuerte predictor independiente de ECV (7).

Por otro lado De Filippis et al en una investigación que incluyó una gran población de pacientes demostraron que la NAFLD diagnosticado por técnica de imagen de tomografía tiene gran relación con la dislipidemia aterogénico, así como con niveles altamente elevados de lipoproteínas aterogénicas. Las relaciones anteriores persisten después del ajuste de varios factores de riesgo metabólico y HOMA- IR, lo que sugiere como un factor de independiente entre NAFLD y dislipidemia (8). Feitosa et al demostró que la ALT > 40 U/L fue un predictor de enfermedad coronaria prevalente en población masculina en pacientes con diagnóstico establecido de NAFLD (sea por imagen o por biopsia) (1, 5)

La proteína **ANGPLT-4** similar a la **ANGIOPOYETINA LIKE-4 (ANGPLT-4)**, regula los niveles de lipoproteínas en plasma, sin embargo, se ha encontrado que niveles altos de esta sustancia se relacionan directamente con el desarrollo de enfermedad con disregulación metabólica como la Diabetes mellitus 2, tal como fue descrito por la Dra. Laura J. McCulloch y su grupo en Gran Bretaña, previo a esto un estudio transversal, evaluó los niveles **ANGPLT-4** en pacientes delgados y obesos con niveles séricos normales de glucosa o con mala tolerancia a la carga oral, el estudio de la Dra. McCulloch demostró que el acúmulo de niveles altos de tejido subcutáneo de tejido adiposo produce expresión de adiponectinas y hepatocinas que incrementan en desarrollo de resistencia a la insulina / diabetes mellitus (3) Por otro lado, un estudio longitudinal se evaluaron 51 pacientes obesos, en los que se prescribió una dieta hipercalórica, con seguimiento a 2 años, donde se evidenció niveles incrementados de ANGPLT -4 en pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC), HBA1C, HOMA - IR, triglicéridos en ayunas y marcadores inflamatorios, en cuyas conclusiones se remarcó el papel relevante de ANGPTL-4 en obesidad y su participación en cambios de peso corporal a largo plazo (9).

La ANGPTL-4 desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos inhibiendo la enzima lipoproteína lipasa, este efecto da como resultado la supresión de la liberación de ácidos grasos derivados de triglicéridos en plasma. El aumento en los niveles de ácidos grasos que ingresan al hígado y las anomalías en su secreción es uno de los principales mecanismos en la patogénesis de la esteatosis hepática; en un estudio reciente en el que se incluyeron 51 pacientes (edad: 37.9 ± 9.9 años, H / M) diagnosticados con esteatosis hepática de grado 2-3 con ultrasonido y 30 voluntarios sanos (edad: 34.8 ± 9.5 años, M / F) fueron incluidos en el estudio. En ambos grupos, las pruebas bioquímicas de rutina que incluyen glucemia en ayunas, niveles de insulina en ayunas, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, AST, ALT, ALP, GGT se midieron junto con los niveles de ANGPTL-4. En la determinación de los niveles de ANGPTL-4, cuando se comparó con el grupo de control, se observó que cuando que los niveles de ANGPTL-4 se encontraban importantemente disminuidos en pacientes con esteatosis hepática (369 ± 243 frente a 303 ± 286 ng / ml, $p = 0,014$), se observó una débil correlación negativa entre los niveles de angptl-4 y triglicéridos ($r = -0.246$, $p = 0.027$) (10).

Entre todos los grupos, cuando se compararon pacientes con y sin resistencia a la insulina; se determinó que los niveles de ANGPTL-4 eran similares. Mientras que los niveles de glucosa en sangre en ayunas fueron similares entre 2 grupos; se determinó que los niveles de insulina y triglicéridos en ayunas aumentaron en el grupo de esteatosis hepática (insulina 17.7 ± 12 versus 7.4 ± 3.3 μ iu / ml, $p < 0.001$, triglicéridos 158 ± 46.4 vs 118 ± 59.8 mg / dl $p < 0.001$). Se ha demostrado que los pacientes con esteatosis hepática tienen niveles más bajos de ANGPTL-4, ya que regula la actividad LPL desempeñando un papel importante en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso a través del metabólico de ácidos grasos libres y el receptor delta activado por proliferado de peroxisomas (PPAR) (10, 11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La NAFDL como la principal enfermedad hepática en países de occidentales, es un factor de riesgo cardiovascular adicional a los ya conocidos, sin embargo, la fisiopatología de esta enfermedad y de cómo incrementa el riesgo cardiovascular no es del todo conocido, por lo que se requiere investigar cuales son los mediadores bioquímicos implicados, así como su correlación con la disfunción de la miofibrilla cardiaca.

Se ha evaluado en múltiples estudios la causa principal de muerte en esta entidad y se ha encontrado que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad, incluso sobre las complicaciones graves que esto podría implicar como el desarrollo de carcinoma hepatocelular, muchos de ellos bajo complicaciones con arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca (1, 6).

Sin embargo, al momento no se han estudiado los niveles séricos en comparación con los cambios hemodinámicos en el sistema cardiovascular que son producto de la disregulación de este sistema. Por tanto, nos proponemos la siguiente pregunta de investigación.

La NAFDL como la principal enfermedad hepática en países de occidentales, es un factor de riesgo cardiovascular adicional a los ya conocidos, sin embargo la fisiopatología de esta enfermedad y de cómo incrementa el riesgo cardiovascular no es del todo conocido, por lo que se requiere investigar cuales son los mediadores bioquímicos implicados, así como su correlación con la disfunción de la miofibrilla cardiaca.

¿Cuál es la utilidad predictiva de los niveles de la molécula Angiopoyetina like – 4 para determinar afección cardiovascular ¿?

JUSTIFICACIÓN

El estudio de la fisiopatología implicada en el NAFLD y su correlación con la disfunción miocárdica puede mejorar la terapia de prevención primaria de evento cardiovascular en este grupo de pacientes.

En pacientes con diagnóstico establecido de NAFLD, la importancia de la enfermedad cardíaca subclínica es esencial para el abordaje, diagnóstico y establecer terapia de prevención primaria ó secundaria a fin de evitar decesos relacionados a esta complicación, la cual es la principalmente involucrada como muerte, como se ha mencionado previamente.

HIPÓTESIS:

Los niveles alterados de ANGPTL-4 en pacientes con NAFLD, alteran la función de la fibra longitudinal cardíaca en términos de relajación y deformación miocárdica.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si los niveles anormales ANGPTL-4 en pacientes NAFLD, están relacionados con la disfunción de la mecánica ventricular, medido por técnica de Strain, así como grados distintos de alteración de la relajación por disfunción de la miofibrilla manifestados en disfunción diastólica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Correlación entre niveles de ANGPTL-4 y la disfunción de la miofibrilla cardíaca por SLG.

Conocer las características clínicas y demográficas de pacientes con NAFLD y disfunción ventricular.

Secundario

1. Conocer la sensibilidad de los niveles de ANGPTL – 4 y disfunción diastólica.
2. Conocer la correlación entre niveles elevados de ANGPTL – 4 y el grado de alteración de la mecánica ventricular, cuando medida por strain longitudinal.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, unicéntrico. En el que se incluyeron los pacientes del “centro Médico Nacional 20 de noviembre” con estancia hospitalaria o vistos por consulta externa con diagnóstico establecido de NAFLD por cualquiera de los métodos establecidos.

Se utilizó la prueba no paramétrica de U Mann- Whitney para comparar las variables ecocardiográficas en estudio en ambos grupos (casos y controles) y las variables se expresaron como mediana más el rango Inter cuartil de los percentiles 25 y 75 (Q1-Q3). La prueba de T de muestra independiente y la prueba Chi cuadrada se utilizaron parámetros continuos y categóricos distribuidos normalmente. Todas las variables continuas se expresan como media \pm desviación

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes con diagnóstico de NAFLD del hospital CMN 20 de Noviembre.
2. Valorados en la unidad en el periodo entre 01 de enero de 2017 y 01 de enero de 2018.
3. Realización de ecocardiograma en los primeros 90 días posteriores al diagnóstico.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Evento cardiovascular previo.
2. Diagnóstico de infarto agudo del miocardio.
3. Evento cardiovascular adverso mayor (MACE) en los últimos 6 meses.

Criterios de eliminación:

1. Expediente incompleto.
2. Paciente de alta a otra unidad hospitalaria e imposibilidad de realizar ecocardiograma.

Se recabaron los datos en el programa Excel en su versión 365 y se utilizó el programa SPSS en su versión 26 para el cálculo de la estadística descriptiva, frecuencia y asociaciones estadísticas. Las variables cualitativas se reportan en frecuencia y porcentaje y las cuantitativas con medidas de tendencia central como la media. Se consideró un 95% de intervalo de confianza y como significativo $p \leq 0.05$.

Se usó Chi2 (test de Fisher) para asociar las variables cualitativas y t de Student para comparar las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 y 01 de enero de 2018 se reportaron 45 pacientes con diagnóstico de NAFLD, diagnosticada por diversos métodos, con un total de 25 pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

La distribución de los pacientes según el género se muestra en la **Tabla 1**, llama la atención, que el predominio de género es hacia el femenino, lo cual contrasta con las series que se han reportado a lo largo del mundo, la media de edad es de 51 ± 9 años en el caso del género femenino, y para masculino de 41 ± 18 años, el paciente más joven de la serie se incluye en este rubro de pacientes.

		Edad (años)	
		Media	Desviación estándar
Género	Femenino	51	9
	Masculino	41	18

Tabla 1: muestra la distribución de los pacientes respecto de la edad, con una desviación estándar para la misma.

Respecto del método de diagnóstico, se realizaron varios parámetros, dentro de los mismos la biopsia hepática (gold standard para diagnóstico), Fibromax (altamente fiable para el diagnóstico cuando se compara con la biopsia hepática, así como Fibrotest, Steatotest, Actitest y Nashtest, en su mayoría los pacientes fueron sometidos a más de un método diagnóstico. Todos los pacientes fueron a su vez estadificados mediante Fibrotest, la distribución del estadio clínico según esta prueba se enseña a continuación en la tabla 2, la forma más frecuente encontrada fueron etapas intermedias de la enfermedad, que corresponde al estadio clínico 2, que por su correlación histológica se manifiesta principalmente por fibrosis

perisinusoidal, portal y periportal, para el caso del género femenino (que corresponde a 48 % del total de la serie) y de predominio en el estadio clínico 1 para el género masculino que corresponde a formas independientes mencionadas previamente.

		GENERO			
		Femenino		Masculino	
		Recuento	% de N tablas	Recuento	% de N tablas
FIBROMAX	Sin cirrosis	0	0.0%	0	0.0%
	perisinusoidal ó Portal - periportal aislado	6	24.0%	2	8.0%
	perisinusoidal y/+ portal - periportal	12	48.0%	1	4.0%
	fibrosis en puente	3	12.0%	0	0.0%
	Cirrosis	1	4.0%	0	0.0%

Tabla 2: Se realizó Fibromax como prueba principal para el diagnóstico, cumpliendo los criterios estudiados, el género femenino tuvo mayor afección en el estadio clínico 2 de la enfermedad, y en el caso del género masculino, estadio clínico 1. Lo anterior confiere en teoría peor pronóstico para el género femenino.

Se realizó previamente por el departamento tratante, un escrutinio diagnóstico, donde se engloban las enfermedades principalmente asociadas, en este caso, factores de riesgo cardiovascular, de la distribución total de los pacientes, estas características se engloban en la **Tabla 3**, en su mayoría los pacientes cursaban con diagnóstico establecido para Hipertensión arterial, que fue la entidad más común al diagnóstico en el caso del género femenino, con un total de 54.5 % del total de casos (un total de 12, casi 50% de la distribución total de los pacientes), y mismo que como se verá más adelante, correlaciona con los datos ecocardiográficos encontrados, así como datos clínicos, respecto del género masculino, la Dislipidemia fue el factor predominante, misma que es poco común en casos no NAFLD asociados a insuficiencia hepática, lo cual, podría llevar a un nuevo enfoque de estudio, para el paciente Hispano/Mexicano bajo abordaje por NAFLD.

De los factores de riesgo cardiovascular, la Diabetes Mellitus fue un común denominador en ambos grupos, una tercera parte de los pacientes para ambos géneros se encontraba afectada y bajo tratamiento farmacológico, en el caso de mujeres un total de 36.4 % y 33.3 % para el caso de los hombres, a pesar de ser una serie con pocos casos, se encuentra variabilidad respecto de otras series mencionadas en términos de factores de riesgo cardiovascular y NAFLD.

Otro dato importante para mencionar es la mayor prevalencia de obesidad en el grupo masculino, ya que el índice de masa corporal (IMC) fue mayor, con una media de 35.14 para este grupo, aún siendo pacientes con una edad mucho menor, la media de edad para estos pacientes fue de 41 años cuando se compara con el género femenino con una media de 51 años.

		Género					
		Femenino			Masculino		
		Media	Recuento	% de N totales de columna	Media	Recuento	% de N totales de columna
IMC		30.39			35.14		
Edad (años)		51			41		
Hipertensión Arterial	No Hipertenso		10	45.5%		3	100.0%
	Hipertenso		12	54.5%		0	0.0%
Dislipidemia	Sin Dislipidemia		11	50.0%		1	33.3%
	Dislipidemia - LDL predominante		11	50.0%		2	66.7%
Diabetes Mellitus 2	No Diabético		14	63.6%		2	66.7%
	Diabético		8	36.4%		1	33.3%
Tabaquismo	No tabaquismo		18	81.8%		2	66.7%
	Tabaquismo Activo		4	18.2%		1	33.3%

Tabla 3. Distribución del índice de masa corporal y los factores de riesgo cardiovascular, según género.

Para la valoración de la función miocárdica y su relación con los niveles de ANGTLP-4, se evaluó el grado de disfunción diastólica, se catalogaron en 3 grupos, esto basado en la relación E/A, velocidad de regurgitación tricúspide, E/e' y volumen atrial indexado (LAVI), para lo anterior se realizó la prueba de U de Mann – Whitney para muestras independientes, la cual se ajustó en conjunto con la prueba de Kruskal y Wallis donde se corroboró una adecuada distribución de los niveles de ANGTLP – 4 en todos los grupos, por lo que se procedió a realizar estadística descriptiva, se describe la distribución de niveles de ANGTLP – 4 en la gráfica 1.

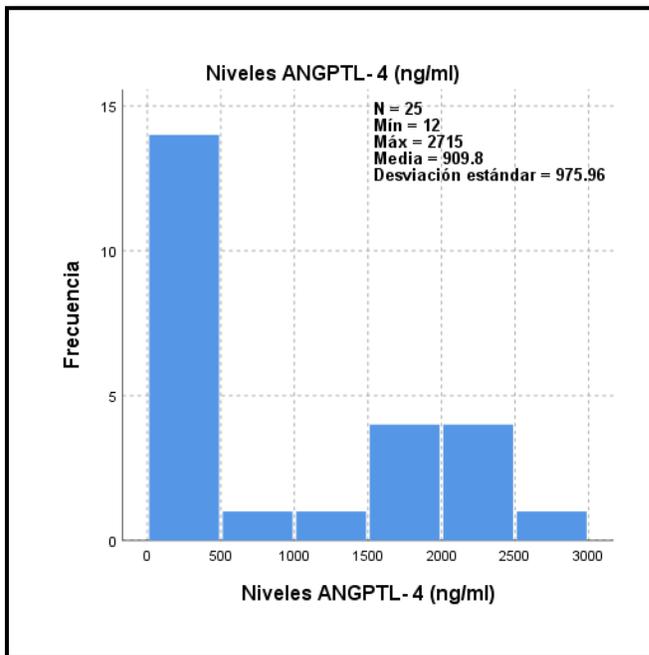
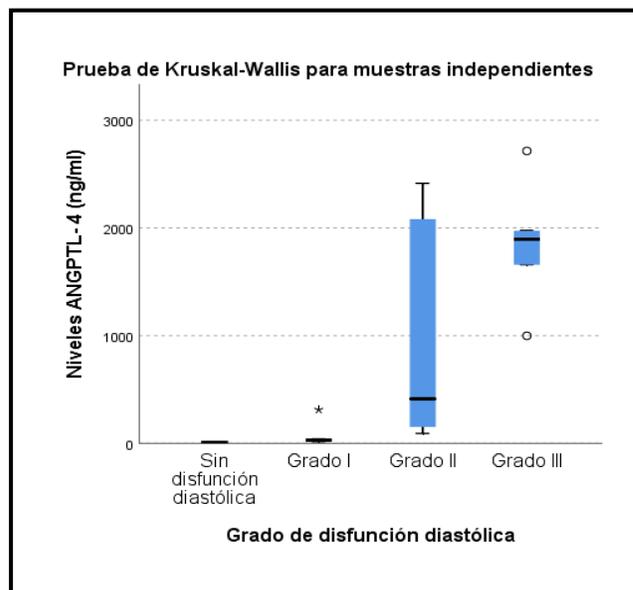


Gráfico 1: Se muestra los niveles de ANGPTL – 4, se encontró un valor mínimo de 25, esto en un paciente, mismo que a la evaluación ecocardiográfica no tenía evidencia de disfunción diastólica.

En el gráfico número 2, podemos observar la distribución de los niveles de ANGPTL – 4 en los distintos grupos de disfunción diastólica, existe gran varianza entre los niveles para el grado II de disfunción diastólica, en tanto que niveles muy altos se asocian altamente con un grado de tipo restrictivo de disfunción diastólica (grado III), y presiones de llenado elevadas en estos grupos.

Gráfico 2. Prueba de Kruskal – Wallis donde se grafican los niveles de ANGPTL – 4, se observan niveles constantemente elevados para aquellos pacientes del grupo de disfunción diastólica grado III, se encontró significancia estadística de 0.05 cuando se realizó la comparación en pares, con mayor significancia para los grupos I – II.



Para la correlación de las variables continuas, esenciales para la repercusión hemodinámica en la disfunción diastólica, se realizó la prueba de Pearson, se encuentra una adecuada significancia (<0.0001) **tabla 4**. De igual manera se realizó la distribución con base en el género, agrupados en la **tabla 5**, mismos que se resumen en el **gráfico 3**.

Correlaciones				
		E/e´	Niveles_ANG PTL- 4 (ng/ml)	E/A
E/e´	Correlación de Pearson	1	.877**	.761**
	Sig. (bilateral)		.000	.000
	N	25	25	25
Niveles_ANGPTL- 4 (ng/ml)	Correlación de Pearson	.877**	1	.747**
	Sig. (bilateral)	.000		.000
	N	25	25	25
E/A	Correlación de Pearson	.761**	.747**	1
	Sig. (bilateral)	.000	.000	
	N	25	25	25

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 4. Muestra el cociente de correlación de variables no continuas para la repercusión hemodinámica.

Grado de disfunción diastólica distribuida por género						
		Grado de disfunción diastólica				Total
		Sin disfunción diastólica	Grado I	Grado II	Grado III	
GENERO	Femenino	1	7	8	6	22
	Masculino	0	0	3	0	3
Total		1	7	11	6	25

Tabla 5. Distribución de los grupos con base en el género para disfunción diastólica, agrupados en distintos grupos mediante tablas cruzadas.

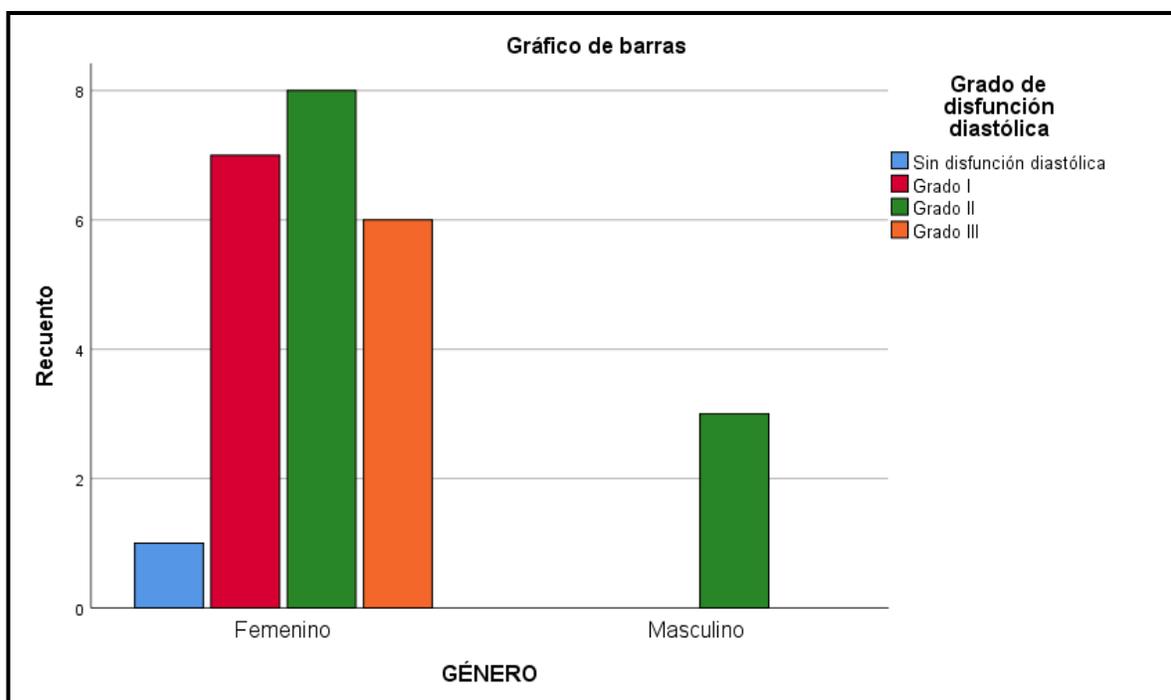


Gráfico 3. Muestra la distribución graficada con base en género y el grado de disfunción diastólica, si bien, la mayoría de los pacientes dentro de la muestra corresponden a femenino, todos los pacientes hombres se encuentran en un grado de disfunción diastólica II, en tanto que la distribución es más homogénea en el grupo de mujeres.

Se realizó de igual manera correlación de Pearson para valorar la integridad de las variables continuas: strain y niveles de ANGPTL – 4. Se enseñan las mismas en **tabla 6**. Encontramos adecuada correlación entre estos parámetros, en la **tabla 7** se muestran los valores globales de strain longitudinal, distribuidos en rangos y términos de función diastólica, se observa una disminución en aquellos grupos con disfunción diastólica grado III, cuyo patrón de llenado es restrictivo, y de igual manera se observan valores promedio de $E/e' > 14$ (traduce presiones

de llenado elevadas del ventrículo izquierdo, de igual manera, este grupo tiene niveles mucho más elevados en sangre de ANGPTL – 4 cuando comparado con los otros grados, se resaltan en azul y letras blancas los parámetros alterados en este grupo, se encuentra gran correlación entre niveles altos de ANGPTL – 4 y desarrollo de disfunción miocárdica en términos de función diastólica, así como elevación de las presiones de llenado y disfunción sistólica subclínica valorada por strain longitudinal.

Descripción de la correlación entre strain longitudinal y niveles ANGPTL – 4.			
	Media	Desviación	N
Strain longitudinal global	18.90	1.80	25
Strain 2 cámaras	18.928	1.7150	25
Strain 3 cámaras	18.964	1.8835	25
Strain 4 cámaras	18.816	1.8986	25
Niveles ANGPTL- 4 (ng/ml)	909.76	975.961	25

Tabla 6. Distribución de los valores globales de strain longitudinal, así como sus parámetros y desviación standard.

	GENERO							
	Femenino				Masculino			
	Grado de disfunción diastólica				Grado de disfunción diastólica			
	0	1	2	3	0	1	2	3
	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media
Strain longitudinal global	19.80	20.91	18.20	17.07	.	.	19.42	.
Strain 2 cámaras	19.8	20.6	18.4	17.3	.	.	19.6	.
Strain 3 cámaras	19.7	21.1	18.2	17.1	.	.	19.4	.
Strain 4 cámaras	19.9	21.1	18.0	16.8	.	.	19.3	.
E/e´	6.5	8.6	13.1	15.3	.	.	10.3	.
Niveles de ANGPTL- 4 (ng/ml)	12	68	1224	1856	.	.	443	.

Tabla 7. Distribución por género, grado de disfunción diastólica de los valores promedio de E/e´, ANGPTL – 4, y la deformación miocárdica medida en términos de strain longitudinal.

DISCUSIÓN:

Con un total de 25 pacientes con diagnóstico de Hígado graso no alcohólico (NAFLD), en nuestro grupo de estudio se encontró un predominio por el género femenino, a nivel cardiovascular se encontró una asociación de niveles elevados de ANGPTL – 4 con la presencia de disfunción miocárdica en términos de disfunción diastólica, previamente se han utilizado otros marcadores para determinar la presencia de disfunción sistólica, como Ang – 1 (Angiopoyetina 1) y Ang – 2 (Angiopoyetina 2) y factor estimulante del endotelio vascular (VEGF), encontrándose que niveles alterados se asociaban a disfunción ventricular, sin embargo, la función diastólica es predominantemente afectada en nuestro grupo de estudio, lo cual es un nuevo parámetro de posibilidades a estudiar, el grupo de Patel publicó su experiencia en 2009, donde se evaluaron 34 pacientes con disfunción sistólica moderada a grave y 25 con disfunción sistólica mínima, lo anterior nos orienta a tener nuevas herramientas para predecir eventos y riesgo de disfunción miocárdica en estos pacientes, ya que, como se ha mencionado, la enfermedad y complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los pacientes con NALFD/NASH (6, 12).

En nuestro grupo de estudio, se encontraron niveles elevados de ANGPTL – 4, predominantemente en los grupos con disfunción diastólica, sin embargo, encontramos que niveles más elevados se podían encontrar en los grupos que tenían un mayor compromiso de la función diastólica, especialmente los de grado II, y en los grupos con disfunción grado III, encontramos presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas (valorado por E/e' medida por ecocardiografía) este

comportamiento, no se ha descrito previamente en otras series, estudios previos con hepatocinas incluyeron angiopoyetina – 2 y se determinó que niveles elevados de esta sustancia en sangre, se asocian importantemente a un grado mayor de hipoxemia, remodelado inverso y un estado inflamatorio crónico en pacientes post infarto agudo del miocardio a seguimiento, esto se realizó bajo seguimiento con resonancia magnética para determinar inflamación, fibrosis y progresión de la misma, esto nos orienta a pensar que la disfunción diastólica en nuestro grupo de pacientes es íntegramente relacionada a la inflamación y estadios deletéreos condicionados por niveles elevados de ANGPTL – 4 (13).

Dentro de los grupos de estudios previamente estudiados, se encuentra aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), un estudio publicado en *BJM Respiratory Journal*, se realizó la determinación de niveles séricos de ANGPTL – 4 y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se conocían ya con factores de riesgo cardiovascular, se evaluaron 74 pacientes estables y 18 controles, niveles elevados de ANGPTL – 4 se encontraron en pacientes con COPD, así como niveles elevados de pro - BNP, ambos con buena sensibilidad estadística ($p < 0.001$) para el caso de pro – BNP, y ($p < 0.023$) para el caso de ANGPTL – 4, lo cual orienta a que los niveles elevados de esta molécula se asocian a un estado inflamatorio persistente (14), como se ha propuesto desde el inicio de su investigación en este campo, igualmente se ha estudiado actualmente la determinación de esta en pacientes con cardiomiopatía diabética, que será otro grupo de estudio e información a futuro (15).

Por otro lado, su estudio en términos de determinar la función/disfunción miocárdica, inducida por niveles alterados de ANGPTL – 4, su uso, en conjunto con otras moléculas del mismo grupo como angiopoyetina - 8, se han estudiado en términos de determinar niveles elevados de LDL, HDL y triglicéridos, pues se han visto importantemente involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas, en este caso, encontramos gran asociación de pacientes con Dislipidemia, mismos que se ven importantemente afectados en términos de disfunción diastólica, así como alteraciones leves de la función sistólica cuando evaluada por métodos novedosos como el strain longitudinal (16) En otros estudios, se ha visto que alteraciones por inactivación y mutación de genes específicos que codifican para ANGPTL – 4 se asocian con mayor riesgo cardiovascular y desarrollo temprano de enfermedad coronaria (17).

Finalmente, el estudio sobre ANGPTL – 4 sigue en estudio, y se encuentra como predictor de mortalidad ya demostrado en pacientes con diagnóstico de NAFLD/NASH, actualmente se encuentran en estudio alteraciones sobre ANGPTL - 4, para inducir reparación miocárdica, lo cual traerá nuevos campos de investigación, en este momento el estudio para determinar disfunción sistólica o diastólica temprana es un campo nuevo que se abre a estudio y seguimiento (18).

CONCLUSIONES

La determinación de niveles séricos de ANGPTL – 4 es una herramienta imprescindible en el estudio y seguimiento del paciente con NAFLD/NASH, ya que sus niveles elevados nos obligan a realizar un escrutinio temprano para determinar enfermedad cardiovascular, con o sin dislipidemia.

La determinación de niveles séricos de esta molécula debe incluirse en parte esencial del diagnóstico temprano, no solo de los pacientes con NAFLD/NASH, si no como herramienta para determinar riesgo cardiovascular temprano en población no enferma, aunque por este lado, se requieren más estudios para determinar su utilidad en términos de costo – beneficio.

Debemos investigar la presencia de disfunción diastólica y cuando se encuentran niveles elevados de ANGPTL – 4, disfunción sistólica subclínica, ya que fue un hallazgo importante encontrado en aquellos con niveles muy elevados, y que a su vez, presentaban un grado importante de disfunción diastólica (Grado III) y ya con repercusión sobre las presiones de llenado ventricular.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8407-15.
2. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev.* 2013;34(1):84-129.
3. McCulloch LJ, Bramwell LR, Knight B, Kos K. Circulating and tissue specific transcription of angiotensin-like protein 4 in human Type 2 diabetes. *Metabolism.* 2020;106:154192.
4. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13306-24.
5. Liu Y, Zhong GC, Tan HY, Hao FB, Hu JJ. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):11124.
6. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1724-45.
7. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R, Dauriz M, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2013;125(6):301-9.
8. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):429-36.
9. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castela C, et al. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(10):e1800060.
10. Altun O, Dikker O, Arman Y, Ugurlukisi B, Kutlu O, Ozgun Cil E, et al. Serum Angiotensin-like peptide 4 levels in patients with hepatic steatosis. *Cytokine.* 2018;111:496-9.
11. Fiedler U, Augustin HG. Angiotensins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol.* 2006;27(12):552-8.
12. Patel JV, Abraheem A, Chackathayil J, Gunning M, Creamer J, Hughes EA, et al. Circulating biomarkers of angiogenesis as indicators of left ventricular systolic dysfunction amongst patients with coronary artery disease. *J Intern Med.* 2009;265(5):562-7.
13. Lee SJ, Lee CK, Kang S, Park I, Kim YH, Kim SK, et al. Angiotensin-2 exacerbates cardiac hypoxia and inflammation after myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2018;128(11):5018-33.
14. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Meyer T, Lichtinghagen R, Rabe KF, et al. Angiotensin-like protein 4 and cardiovascular function in COPD. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000161.
15. Lorenzo-Almoros A, Tunon J, Orejas M, Cortes M, Egado J, Lorenzo O. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):28.
16. Morinaga J, Zhao J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Sugizaki T, et al. Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193731.
17. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1123-33.
18. Cho DI, Kang HJ, Jeon JH, Eom GH, Cho HH, Kim MR, et al. Antiinflammatory activity of ANGPTL4 facilitates macrophage polarization to induce cardiac repair. *JCI Insight.* 2019;4(16).