

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO:  
**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA  
GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
**GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:  
**ANA GABRIELA MONDRAGÓN DÍAZ**

TUTOR PRINCIPAL:  
**DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA**



CO-TUTORES:  
DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS  
DRA. MARISOL GALVÉZ MARTÍNEZ  
DR. CARLOS PAREDES MANJARREZ

---

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2022



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.

**"PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL".**



DOCTORA  
**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA  
**NAYELI X. ORTIZ OLVERA**  
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

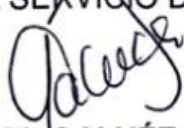


DOCTOR  
**ARTURO MAYORAL ZAVALA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

DOCTORES



**ALEIDA BAUTISTA SANTOS**  
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA



**MARISOL GALVÉZ MARTÍNEZ**  
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA



**CARLOS PAREDES MANJARREZ**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 08 de septiembre de 2021**

**Dra. ANA GABRIELA MONDRAGON DIAZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-182

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. DATOS DEL ALUMNO	
<p>APELLIDO PATERNO  APELLIDO MATERNO  NOMBRE  TELEFONO  UNIVERSIDAD</p> <p>FACULTAD  ESPECIALIDAD  NÚMERO DE CUENTA  CORREO ELECTRÓNICO</p>	<p>MONDRAGÓN  DÍAZ  ANA GABRIELA  5510089716  UIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  FACULTAD DE MEDICINA  GASTROENTEROLOGÍA  309207645  gabymondragón.1717@gmail.com</p>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
<p>TUTOR PRINCIPAL</p> <p>CO-TUTORES</p>	<p>DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA  Especialista en Gastroenterología.  Médico adscrito al servicio de Gastroenterología Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.  Teléfono: 56276900. Extensión: 21565  Correo electrónico: gastroamz@yahoo.com.mx</p> <p>DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS  Especialista en Gastroenterología.  Médica adscrita al servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.  Teléfono: 55-56276900 Extensión: 21565  Correo electrónico: aleibauti@gmail.com</p> <p>DRA. MARISOL GALVÉZ MARTÍNEZ  Especialista en Gastroenterología.  Médica adscrita al servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI  Teléfono: 55-56276900 Extensión: 21565  Correo electrónico: marygama84@hotmail.com</p> <p>DR. CARLOS PAREDES MANJARREZ  Especialista en Radiología diagnóstica y terapéutica.</p>

	Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 55-56276900 Extensión: 21307 Correo electrónico: carlos.paredes.manjarrez@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO	“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”.
NÚMERO DE PÁGINAS	44
AÑO	2022
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-182

## ÍNDICE

RESUMEN	7-8
MARCO TEÓRICO	9-15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
OBJETIVOS	17
PACIENTES Y MÉTODOS	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17-18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES	19-23
ASPECTOS ÉTICOS	24-25
RESULTADOS	26-33
DISCUSIÓN	34-36
CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37-38
ANEXOS	39-44

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica, es una patología cada vez más prevalente y en los últimos años se ha relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos estudios han informado que la prevalencia de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal varía entre el 8-59%. La patogenia aún no se comprende del todo, sin embargo, se ha identificado que la desnutrición, la inflamación intestinal, la alteración de la microbiota, y la hepatotoxicidad inducida por fármacos, pueden contribuir al desarrollo de la misma.

### **Objetivo**

Determinar la prevalencia de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal e identificar los factores de riesgo para su desarrollo.

### **Pacientes y métodos.**

Se incluyeron 58 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de la clínica de Intestino del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS. A todos se les realizó ultrasonido hepático con elastografía para identificar la presencia o no de esteatosis hepática. Fue una cohorte retroprospectiva, descriptiva y de un solo centro.

### **Análisis estadístico:**

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de dos proporciones, obteniendo 50 pacientes. La estadística descriptiva se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada. Para la estadística analítica del modelo multivariado se utilizó regresión logística para las variables cuantitativas que tuvieron significancia estadística en el modelo univariado. El análisis estadístico se realizó con el paquete Stata.

### **Resultados**

En el 44.8% de nuestra población se identificó esteatosis hepática por medio del ultrasonido, sin embargo, sólo el 20.7% de la población total, el 25% de los pacientes con enfermedad de Crohn y el 15.4% de los pacientes con colitis ulcerosa, cumplieron con criterios de MAFLD. Los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos fueron el IMC, el uso previo de corticoesteroides, el antecedente positivo de cirugía intestinal y la presencia de al menos una comorbilidad. Por otro lado, se encontró que el 24.1% de los pacientes tenían hígado grasoso pero no cumplían con criterios de MAFLD y no tenían ninguno de los factores de riesgo metabólico propuestos por el consenso de expertos, por lo cual, se analizaron y se describieron sus características. Se encontró que el 75% tenía enfermedad de Crohn, la mayoría tenía afectación ileocólica, el 44.4% se encontraba en remisión, el 100% tenía uso previo de inmunosupresores y 41.7% tenía antecedente de resección intestinal. Por otro lado, el 25% de los pacientes con



esteatosis hepática tenía colitis ulcerosa, el 100% tenía colitis extensa y un 66.7% se encontraba con actividad leve. El tiempo de evolución promedio de la enfermedad inflamatoria intestinal fue de 8.5 años, el 75% tenían uso previo de biológicos anti-TNF y no anti-TNF, un 66.7% había sido expuesto a esteroides y un 25% había cursado con corticodependencia.

### **Conclusiones**

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica tiene una prevalencia estimada del 20.7% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, esto se asocia a factores de riesgo metabólicos tradicionales, pero también a factores propios de la enfermedad inflamatoria intestinal como el tipo y la extensión de la enfermedad, el grado de actividad, el tiempo de evolución, el uso de terapias dirigidas contra la misma y el antecedente de resección intestinal. Todas las anteriores, son características que comparten los pacientes que sólo tienen esteatosis hepática, lo que sugiere que a mayor grado de inflamación intestinal mayor grado de inflamación hepática, condicionando finalmente depósito de grasa y fibrosis en el hígado. Esto resulta fundamental para investigar nuevas alternativas terapéuticas para evitar el desarrollo y progresión del hígado graso y sus complicaciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU) y es un trastorno inflamatorio crónico que afecta al tracto gastrointestinal y se caracteriza por un curso progresivo e impredecible de la enfermedad. Aunque la causa exacta de la enfermedad inflamatoria intestinal es desconocida, los individuos genéticamente susceptibles parecen tener una respuesta inmune desregulada en la mucosa y en la microbiota intestinal, lo que resulta en inflamación intestinal.<sup>1</sup>

Recientemente se ha asociado esta inflamación intestinal con un aumento en la prevalencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se cree que tanto la inflamación intestinal como los factores metabólicos contribuyen a la patogénesis de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. Sin embargo, las causas subyacentes y los factores predisponentes siguen siendo poco investigados.<sup>2</sup> Previamente, la definición de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en la mayoría de las directrices y publicaciones se basaba en la evidencia histológica o radiológica de esteatosis en >5% de los hepatocitos en ausencia de un consumo significativo de alcohol ( $\geq 30$  g para los hombres y  $\geq 20$  g para las mujeres) y otras causas conocidas de enfermedad hepática. Recientemente se han sugerido nuevos criterios "positivos" para el diagnóstico de enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica, independientemente del consumo de alcohol o de otras enfermedades hepáticas concomitantes. Estos criterios propuestos para el diagnóstico se basan en la evidencia histológica, de imagen o de biomarcadores de acumulación de grasa en el hígado, además de uno de los tres criterios siguientes: sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o alteración metabólica, la cual se define por la presencia de al menos 2 anomalías metabólicas de riesgo: perímetro abdominal  $\geq 102/88$  cm en hombres y mujeres, presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento farmacológico, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento farmacológico, colesterol HDL  $< 40$  mg/dl para los hombres y  $< 50$  mg/dl para las mujeres o tratamiento farmacológico, prediabetes, puntuación de la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA)  $\geq 2.5$ , PCR de alta sensibilidad  $> 2$  mg/L.<sup>3</sup>

### **Epidemiología.**

#### ***Enfermedad inflamatoria intestinal***

La incidencia de la enfermedad inflamatoria ha aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas y varía considerablemente tanto dentro como entre las regiones geográficas. Solamente en Norteamérica y Europa, alrededor de 1.5 y 2 millones de personas, respectivamente, sufren la enfermedad. En el condado de Olmsted, Minnesota, E.U.A, la incidencia de la enfermedad de Crohn aumentó de 8.7 a 10.7 por cada 100.000 personas-año entre 1970 y 2000; la incidencia de la colitis ulcerosa aumentó de 10.7 a 12.2 por cada 100.000 entre 2000 y 2010.

También parece ser que la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal está creciendo rápidamente en América del Sur, Europa del Este, Asia y África, en comparación con las sociedades occidentales. Por ejemplo, mientras que la incidencia de la enfermedad de Crohn creció en España un 42.2%, en América Latina se incrementó un 140.6%. De manera similar, la incidencia de la CU se incrementó un 87.8% en España, en comparación con un 333.3% en América Latina. En general, la prevalencia conjunta de la enfermedad inflamatoria intestinal en Norteamérica ha alcanzado el 0.3% y se prevé que supere el 0.6% en los próximos 10 años, lo que corresponde a una población total con enfermedad inflamatoria intestinal de 2.2 millones de pacientes.<sup>1</sup>

De acuerdo a un estudio epidemiológico del 2019 realizado en México por Yamamoto-Furusho y el grupo de estudio EPIMEX, se encontró una tasa de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 0.21 (IC del 95%: 0,18-0,23), 0.16 (IC del 95%: 0,14-0,18) y 0.04 (IC del 95%: 0,03-0,05) respectivamente por cada 100.000 personas. Por grupos de edad, la incidencia en 2015 de la enfermedad inflamatoria por cada 100.000 personas fue de 0.04 (IC 95%: 0,02-0,06) para la edad pediátrica, 0.28 (IC 95%: 0,24-0,45) en adultos, y 0.34 (IC 95%: 0,24-0,45) en adultos mayores. Se encontró una tasa de prevalencia por cada 100,000 personas de 1.83 para enfermedad inflamatoria intestinal, 1.45 para colitis ulcerosa, de 0.34 para enfermedad de Crohn en el año 2015. Por grupos de edad, se reportó una prevalencia de 0.15 para enfermedad inflamatoria intestinal, 0.18 para colitis ulcerosa, y 0.02 para enfermedad de Crohn en niños, una prevalencia de 2.45 para enfermedad inflamatoria intestinal, 2.03 para colitis ulcerosa, y 0.39 para enfermedad de Crohn en adultos; y una prevalencia de 4.03 para enfermedad inflamatoria intestinal, 2.7 para colitis ulcerosa, 1.17 para enfermedad de Crohn en adultos mayores.<sup>4, 5</sup>

### ***Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica***

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica, antes enfermedad hepática grasa no alcohólica, afecta a una cuarta parte de la población adulta a nivel mundial, y supone una importante carga sanitaria y económica para todas las sociedades. Se estima que la prevalencia en adultos es del 25 % en la población mundial y del 17% al 46% en los países occidentales.

En la actualidad, la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, con una prevalencia que varía entre el 13.5% en África y el 31.8% en Oriente Medio. Debido a su alta prevalencia, la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es ahora la causa de mortalidad relacionada con el hígado que aumenta más rápidamente en todo el mundo y está emergiendo como una causa importante de enfermedad hepática terminal, hepatocarcinoma y trasplante de hígado, con una carga económica de salud sustancial.<sup>6</sup>

En 2020, un grupo internacional de expertos propuso el concepto de enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD) para destacar la contribución de los factores de riesgo cardiometabólico al desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática. Debido a su estrecha relación con el síndrome metabólico, la enfermedad hepática grasa se observa en el 47.3- 63.7%

de las personas con diabetes de tipo 2 y hasta en el 80% de las personas con obesidad. Sin embargo, algunas personas con un índice de masa corporal normal pueden desarrollar igualmente hígado graso; estos pacientes suelen tener obesidad central u otros factores de riesgo metabólico. Es por esto que se han propuesto los nuevos criterios positivos para su diagnóstico que se basan en la evidencia histológica, de imagen o de biomarcadores de acumulación de grasa en el hígado, además de los criterios de riesgo metabólicos previamente comentados.<sup>3</sup>

### ***Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en enfermedad inflamatoria intestinal.***

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica se ha reconocido con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, su prevalencia varía entre el 8 y el 59%, dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados.<sup>7</sup> La enfermedad inflamatoria intestinal puede presentarse con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica, con una incidencia 3 veces mayor que la población general. Esta discrepancia se relaciona en gran medida con las diferentes definiciones y herramientas de diagnóstico adoptadas para la enfermedad hepática grasa no alcohólica, la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios y la heterogeneidad de las poblaciones de estudio.<sup>8</sup> Sourianarayanan, et al, encontraron una prevalencia de 8.2% en un estudio que incluyó a 928 pacientes evaluados mediante ultrasonido hepático, tomografía abdominal o resonancia magnética.<sup>9</sup> Bargiggia et al, encontraron diversos grados de esteatosis hepática en 39.5% de pacientes con enfermedad de Crohn y en el 35.5% de pacientes con colitis ulcerosa, en un estudio que incluyó 511 pacientes evaluados mediante ultrasonido hepático.<sup>10</sup> Hoffman et al, incluyeron a 694 pacientes evaluados con ultrasonido, de los cuales 48% de la población con enfermedad de Crohn y 44% de colitis ulcerosa tenían hígado graso.<sup>11</sup> Una revisión sistemática de 13 estudios que incluyeron a 1471 pacientes evaluaron la prevalencia de la enfermedad del hígado graso en la colitis ulcerosa, la cual fue del 23% (rango de 1.5-55%).<sup>12</sup>

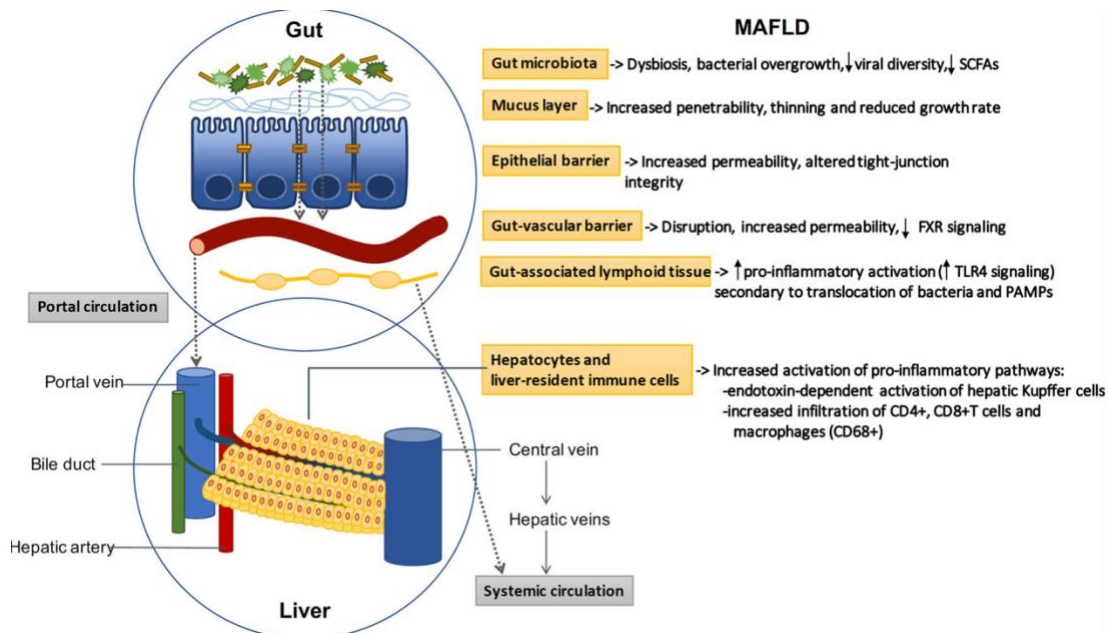
### **Fisiopatología.**

A pesar de una gran cantidad de estudios sobre anomalías hepáticas, la patogenia de la esteatosis hepática y el daño hepático en personas con enfermedad inflamatoria intestinal no se comprende completamente, y no se sabe si la enfermedad inflamatoria por sí misma representa un factor de riesgo independiente para esta afección.

Aparte del síndrome metabólico, los factores de riesgo específicos de la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen la malnutrición, la inflamación intestinal, la alteración de la microbiota intestinal, la exposición a esteroides y la hepatotoxicidad inducida por fármacos, pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica.<sup>7</sup>

La proteína 3 (PNPLA3) que contiene el dominio fosfolipasa similar a patatina es un triglicérido y una retinil esterasa lipasa es altamente expresada en hepatocitos y células estrelladas hepáticas. La variante genética *PNPLA3* rs738409 es una sustitución de guanina a citosina en la posición 617 del gen, y codifica una sustitución de isoleucina a metionina en la posición 148 (I148M) de la proteína PNPLA3. Esta sustitución da como resultado una pérdida de función de la actividad enzimática de la proteína. La sustitución de *PNPLA3*I148M es un determinante genético común importante del contenido de grasa hepática y progresión a enfermedad hepática crónica bajo una gran variedad de estímulos dañinos para el hígado. En relación a esto, un estudio italiano demostró por que los portadores del alelo *148M* de *PNPLA3* con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un mayor riesgo de desarrollo esteatosis hepática.<sup>13</sup>

La compleja interacción entre la microbiota intestinal, la barrera intestinal, el sistema inmunológico y el hígado está fuertemente influenciada por factores ambientales y genéticos que pueden alterar la homeostasis que conduce a la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. La microbiota alterada rompe la barrera intestinal a diferentes niveles induciendo cambios funcionales y estructurales en el revestimiento del moco, las uniones intercelulares en la capa epitelial o en la barrera vascular. La mayor penetrabilidad de la capa de moco y la mayor permeabilidad de las barreras epiteliales y vasculares permiten la traslocación bacteriana y productos relacionados. La traslocación bacteriana desafía al sistema inmunológico y promueve la activación de vías proinflamatorias intestinales y hepáticas que juegan un papel clave en la patogenia de la enfermedad hepática grasa.<sup>14</sup>



*Imagen tomada de The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Front Immunol (2021) 16;12: 1-9. SCFAs: short-chain fatty acids; FXR: Farnesoid X receptor; TLR: toll-like receptor.*

## **Factores de riesgo**

Estudios recientes indican que la prevalencia de hígado graso en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es mayor en comparación con la población general. Sin embargo, las causas subyacentes y los factores que predisponen hígado graso en los pacientes con enfermedad inflamatoria siguen siendo poco investigados. El mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica podría estar relacionado con factores relacionados con la enfermedad intestinal, como la actividad inflamatoria, la duración de la enfermedad, la cirugía intestinal previa, el uso prolongado de esteroides, inmunosupresores y terapias biológicas.

Un estudio americano publicado en 2012, encontró que los pacientes con enfermedad hepática grasa eran mayores y tenían un inicio más tardío de la enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con el grupo de control. Los pacientes que no recibían terapia anti-TNF- $\alpha$  tenían una mayor incidencia de hígado graso. En su análisis multivariable, la hipertensión, la obesidad, las cirugías del intestino delgado y el uso de esteroides fueron factores independientes asociados a la enfermedad hepática grasa no alcohólica.<sup>7</sup> De forma contradictoria, en otro estudio americano publicado en 2019 se observó que existía mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que recibían anti-TNF; en este estudio el CDAI se asoció de forma independiente con la esteatosis hepática.<sup>2</sup>

Otro estudio italiano publicado en 2018 encontró que la población con enfermedad inflamatoria intestinal grave mostró con mayor frecuencia esteatosis grave en la ecografía. Los factores de riesgo independientes para la esteatosis en su análisis multivariante fueron: más de 1 recaída de enfermedad inflamatoria por año durante la historia de la enfermedad, cirugía para la enfermedad inflamatoria intestinal y compromiso intestinal más extenso; la terapia con anti-TNF $\alpha$  fue el único factor independiente que protegía frente a la presencia de enzimas hepáticas alteradas.<sup>15</sup>

En otro estudio de Canadá publicado en 2016 la actividad de la enfermedad, la duración de la enfermedad y la cirugía previa fueron predictores del desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>8</sup>

En un estudio alemán de 2020, se encontró que la aparición de la enfermedad hepática grasa no alcohólica se asoció a mayor edad, hipertensión, mayor IMC, mayor actividad de la enfermedad y dislipidemia; los factores de riesgo fueron la edad, el IMC, la mayor actividad de la enfermedad, la resección intestinal, la actividad endoscópica y el uso de azatioprina en la enfermedad de Crohn; y el IMC y la actividad endoscópica en la colitis ulcerosa.<sup>11</sup>

## Diagnóstico de esteatosis hepática.

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar esteatosis y fibrosis hepática, pero su uso está limitado por el costo y el riesgo de complicaciones al ser un estudio invasivo, lo que la convierte en una herramienta de detección poco accesible.<sup>16</sup>

Para detectar la esteatosis, el ultrasonido hepático es la modalidad diagnóstica por imagen de primera línea más utilizada. Ofrece un diagnóstico bastante preciso de esteatosis hepática de moderada a grave ( $\geq 30\%$  o  $33\%$ ), con una sensibilidad informada que varía de  $81.8\%$  a  $100\%$  y especificidad hasta del  $98\%$ . Sin embargo, no detecta de forma fiable la esteatosis de  $<20\%$ , con una sensibilidad informada que varía del  $53,3\%$  al  $66,6\%$  y una especificidad del  $77\%$  al  $93.1\%$ , y su rendimiento es subóptimo en personas con un índice de masa corporal  $>40 \text{ kg/m}^2$ . Otra de sus limitantes es la variabilidad intra e interobservador.<sup>17, 18</sup> Este procedimiento diagnóstico compara la ecogenicidad del riñón con el parénquima hepático; el hígado graso tiene una ecogenicidad mayor que la corteza renal y el bazo debido a la acumulación intracelular de vacuolas grasas; también puede observarse hepatomegalia y alteraciones en las estructuras vasculares. El ultrasonido hepático por si solo no puede diferenciar la esteatosis de la fibrosis, sin embargo, la evaluación no invasiva de fibrosis e hígado graso puede ser realizada midiendo la elasticidad del tejido mediante la velocidad de la onda por ultrasonido.

Para esto existen diferentes técnicas: elastografía transitoria (FibroScan), elastografía de onda supersónica y elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI). La elastografía transitoria es realizada con pulso ultrasonográfico; consta de una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas: una pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda. Tiene alta exactitud para distinguir entre fibrosis hepática severa de fibrosis leve, con sensibilidad de  $88.9-100\%$  y especificidad de  $75-100\%$ . También incluye una nueva tecnología conocida como medición de *controlled attenuation parameter* (CAP) que ha sido propuesto como un método no invasivo para la detección y medición simultánea de esteatosis hepática, con un punto de corte de  $263 \text{ dB/m}$  y  $274 \text{ dB/m}$  con alta sensibilidad y valor predictivo positivo ( $>90$ ). Las técnicas de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) utilizan un empuje interno acústico; se pueden dividir en técnicas de elastografía de onda de corte puntual (p-SWE) y elastografía de onda de corte 2-D (2-D SWE). Las técnicas basadas en ondas de corte miden la velocidad de las ondas de corte en tejidos. Las ondas de corte son generadas por el pulso de empuje de un haz de ultrasonido. Algunas de sus ventajas es que pueden realizarse con cualquier ultrasonido convencional, tienen mayor aplicabilidad que la elastografía transitoria en caso de ascitis y obesidad, además que pueden medir la dureza esplénica, el grado de fibrosis y la cirrosis con alta precisión.<sup>19</sup>

La tomografía y la resonancia magnética pueden utilizarse para diagnosticar la esteatosis si están disponibles. La precisión de la tomografía para diagnosticar la esteatosis hepática es variable, siendo más precisa para el diagnóstico de grados moderados a graves, pero no para detectar esteatosis leve, por lo que no se recomienda para la evaluación ni seguimiento de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica.<sup>17, 18</sup>

A diferencia del ultrasonido que evalúa la esteatosis de manera cualitativa a través de parámetros como ecogenicidad y atenuación (especialmente el parámetro de atenuación controlado que mide que mide la atenuación de las ondas ultrasónicas), la resonancia magnética puede medir de forma directa la cantidad de grasa hepática mediante la fracción de grasa de densidad de protones (PDFF), definida como la cantidad de protones unidos a la grasa dividida por la cantidad de todos los protones en el hígado, incluidos los unidos a la grasa y al agua. La resonancia magnética tiene una sensibilidad y especificidad en la detección de esteatosis histológica  $\geq 5\%$  del 76.7-90% y 87.1-91% respectivamente, y los rendimientos correspondientes de la espectroscopia por resonancia magnética (que mide las señales de protones en función de su frecuencia de resonancia) se han reportado del 80-91% y 80.2-87%, respectivamente. La espectroscopia por resonancia magnética tiene un mayor costo, su disponibilidad es limitada y requiere un software especial, por lo tanto, se prefiere usar la fracción grasa de densidad de protones por resonancia magnética que es más práctica y barata.<sup>20, 21</sup>

Entre los biomarcadores sanguíneos, el score ELF (Enhanced Liver fibrosis) que combina el ácido hialurónico, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III) se ha probado en varios estudios transversales y ensayos clínicos, aunque está disponible en muchas partes del mundo, aún no ha sido aprobado por la FDA. El Pro-C3 es otro biomarcador que se utiliza para medir el propéptido escindido de la molécula de colágeno intacta y que indica la fibrogénesis.<sup>22</sup> Otro biomarcador es el FLI (Fatty Liver Index que se basa en el IMc, la circunferencia de la cintura, GGT y triglicéridos), con una precisión reportada del 0.84 en la detección de esteatosis hepática, con un punto de corte de 30 para probabilidad de hígado graso.<sup>23</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es cada vez más prevalente en la población general, debido al incremento en enfermedades metabólicas. A pesar de que puede tener un curso clínico benigno, en los últimos años se ha observado mayor progresión a etapa de cirrosis y sus complicaciones; de hecho, se espera que en las próximas décadas sea la principal etiología de la cirrosis hepática, sobretodo en países occidentales. Tras la identificación de su asociación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, es importante determinar cuáles son los factores de riesgo involucrados para optimizar las medidas preventivas y reducir su incidencia en esta población; y en aquellos que ya han desarrollado enfermedad hepática grasa, optimizar las medidas terapéuticas con el fin de disminuir la incidencia de sus complicaciones, las cuales tienen un alto impacto sobre la calidad de vida, morbimortalidad y costos en la atención.

## **JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad de hepática grasa no alcohólica, ahora conocida como MAFLD por sus siglas en inglés Metabolic Associated Fatty Liver Disease, es una patología cada vez más prevalente en el mundo, predominantemente en la región occidental. Se reporta una prevalencia a nivel mundial del 25% y en E.U.A. del 19-46% en la población general. El espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es amplio y varía desde esteatosis hepática hasta esteatohepatitis avanzada, que puede resultar en el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica e hipertrigliceridemia. En los últimos años, es cada vez mas frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que incluye a la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa.

Algunos estudios han informado que la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal varía entre el 8-59%, incluso sin tener factores de riesgo metabólico, por lo que se puede suponer que los factores de riesgo en estos pacientes difieren a los de la población general. La patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en enfermedad inflamatoria intestinal aún no se comprende del todo, sin embargo, se ha identificado que la desnutrición, la inflamación intestinal, la alteración de la microbiota, y la hepatotoxicidad inducida por fármacos, pueden contribuir a la misma. En algunos estudios se ha observado que la hipertensión, la obesidad, la resección del intestino delgado, el tiempo de evolución de la enfermedad, el uso de corticoesteroides y las terapias anti-TNF se asociaron con mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En nuestro país los datos son escasos acerca de esta asociación. Al ser la Clínica de Intestino de nuestra unidad, un punto de referencia para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, consideramos importante analizar estos datos en nuestra población para disminuir el riesgo de hepatopatía crónica y complicaciones asociadas.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia y los factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

## **HIPÓTESIS**

La prevalencia de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es de 40% en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales:**

- Determinar la prevalencia de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Identificar factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Objetivos específicos:**

- Describir el tiempo de evolución, extensión, actividad de la enfermedad.
- Determinar si el tiempo de evolución de la enfermedad, extensión de la enfermedad, actividad de la enfermedad, el antecedente de resección intestinal, el uso de esteroides, inmunosupresores o anti TNF son factores independientes para el desarrollo de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se incluyeron 58 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI o Crohn) clínico, endoscópico y/o histopatológico, atendidos en la Clínica de Intestino del hospital de tercer nivel CMN siglo XXI, en el periodo de abril de 2021 a junio de 2022.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de una cohorte retroprospectiva, de un solo centro, descriptiva. Se tomaron los datos del expediente clínico físico y electrónico, todos debían tener al menos una determinación de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos, reactantes de fase aguda y pruebas de función hepática; además debían tener al menos un estudio endoscópico o de imagen que evaluara la extensión y severidad de la enfermedad inflamatoria. Durante el periodo de

seguimiento y en cada cita se midieron signos vitales, peso, talla, perímetro abdominal y se interrogaron datos en relación a actividad de la enfermedad. Se determinó la extensión de la enfermedad mediante la escala de Mayo endoscópica para la colitis ulcerosa y mediante la escala de Montreal para la enfermedad de Crohn, se determinó la actividad de la enfermedad en inactiva o en remisión, leve, modera y severa con el índice de Truelove Witts modificado para la colitis ulcerosa y el índice de Harvey Bradshaw para la enfermedad de Crohn. A todos los participantes se les realizó un ultrasonido hepático con elastografía previo consentimiento informado y previo ayuno mínimo de 4 horas. Se estableció el grado de esteatosis hepática y el grado de fibrosis mediante elastografía con método SWE. Dado que el ultrasonido hepático es operador dependiente, se realizó una lista de cotejo para unificar los hallazgos en relación a acumulación de grasa en el hígado y grado de fibrosis, y sólo 2 médicos radiólogos interpretaron los resultados

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI o Crohn) clínico, endoscópico y/o histopatológico, de la Clínica de Intestino del hospital de tercer nivel CMN siglo XXI.
- Que estuvieran bajo tratamiento con esteroides, inmunosupresores y/o terapia biológica.
- Que tuvieran o no antecedente de resección intestinal o colónica,
- Que contaban con estudios de laboratorio: química sanguínea, pruebas de función hepática, reactantes de fase aguda (PCR, VSG), colesterol, triglicéridos.
- Que contaban con estudios de gabinete: ultrasonido hepático con elastografía, colonoscopia.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.
- Pacientes que contaban con expediente clínico completo.

### **Criterios de exclusión**

- Obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), prediabetes y diabetes mellitus tipo 2.
- Consumo significativo de alcohol (>30 g/día para los hombres y ≥ 20 g/día para las mujeres).
- Infección por virus de hepatitis B o C.
- Hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o secundaria.
- Otras enfermedades hepáticas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis).
- Pacientes que no tenían expediente clínico completo.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Tamaño de la muestra

Muestreo: no probabilístico.

Cálculo de tamaño de muestra: debido a que es un estudio de cohorte con dos grupos, se utilizó la fórmula para dos proporciones, con sensibilidad del 95%.

Delta: 0.07

Z  $\alpha$ : 1.96

Error máximo de 8%

Por lo que se requirieron 50 sujetos.

Fórmula

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Tomado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl): S36-S41.

### Análisis estadístico

La base de datos se realizó en el programa Stata y se codificó cada una de las variables, posteriormente se realizó el análisis estadístico descriptivo y analítico.

Estadística descriptiva: se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada.

Para la estadística analítica: en el modelo multivariado utilizamos la regresión logística para las variables cuantitativas que tuvieron significancia estadística en el modelo univariado.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera consulta	Años	Cuantitativa discreta

Sexo	Definido por las características fenotípicas	Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad primaria	Si o no	Cualitativa dicotómica
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el momento del estudio	Años	Cuantitativa discreta
IMC	Índice para estimar la cantidad de grasa corporal, se calcula con peso/talla <sup>2</sup>	kg/m <sup>2</sup> <18.5: bajo peso, 18.5-24.9: normal, 25-29.9: sobrepeso.	Cuantitativa continua
Índice de Truelove Witts modificado	Índice para evaluar la actividad de la colitis ulcerosa que toma en cuenta número de evacuaciones al día, sangre en heces, frecuencia cardíaca, temperatura, hemoglobina, VSG, leucocitos, potasio, albúmina.	<11: inactiva 11-15: leve 16-21: moderada >21: grave	Cuantitativa discreta
Índice de Harvey Bradshaw	Índice para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn que toma en cuenta estado general, número de evacuaciones líquidas al día,	Remisión <5 Leve: 5-7 Moderada: 8-16 Severa: >16	Cuantitativa discreta

	dolor abdominal, masa abdominal, complicaciones (artralgia, uveitis, eritema nodoso, fisura anal, úlceras aftosas, absceso, pioderma gangrenoso, nueva fistula).		
Clasificación de Montreal de colitis ulcerosa	Escala que clasifica la colitis ulcerosa de acuerdo a su localización.	E1: proctitis ulcerosa (limitada al recto). E2: colitis izquierda (limitada al colon izquierdo que no supera el ángulo esplénico). E3: colitis extensa o pancolitis (más allá del ángulo esplénico).	Cuantitativa discreta
Clasificación de Montreal de enfermedad de Crohn	Escala que clasifica la enfermedad de Crohn de acuerdo a edad al momento del diagnóstico, localización y patrón clínico.	Edad: A1 (<17 años), A2 (17-40 años), A3 (>40 años). Localización: L1 (ileón), L2 (colon), L3 (ileocólica), L4 (tracto digestivo alto). Patrón: B1 (no estenosante ni fistulizante), B2 (estenosante), B3 (fistulizante).	Cuantitativa continua
VSG	Es medición de la velocidad en la que decantan los eritrocitos en un periodo determinado, habitualmente una hora, que sirve como	mm/hora	Cuantitativa continua

	marcador de inflamación.		
PCR	Proteína plasmática producida por el hígado que aumenta sus niveles en respuesta a inflamación	mg/L	Cuantitativa continua
Colesterol	Lípido que se encuentra en la membrana plasmática eucariota y en el plasma.	mg/dL	Cuantitativa discreta
Triglicéridos	Éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos.	mg/dL	Cuantitativa discreta
GGT	Enzima producida por el hígado que transporta aminoácidos dentro de la célula.	IU/L	Cuantitativa discreta
Perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel del ombligo.	centímetros	Cuantitativa continua
Antecedente de cirugía	Presencia de cirugía intestinal como complicación de la enfermedad.	Si o no	Cualitativa dicotómica
Tratamiento con esteroides	Uso previo de compuestos sintéticos derivados del esterano.	Si o no	Cualitativa dicotómica
Tratamiento con inmunomoduladores	Uso previo de medicamentos que tienen la capacidad de modular la respuesta inmune	Si o no	Cualitativa dicotómica

	por un proceso de estimulación o supresión de esta (incluye azatioprina y metotrexato).		
Tratamiento con biológicos	Uso previo de medicamentos cuyos principios activos son sintetizados o derivados de una fuente biológica. Incluyen: anti TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) anti integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), anti interleucina 12/23 (ustekinumab).	Si o no	Cualitativa dicotómica
Ultrasonido hepático con elastografía.	Herramienta diagnóstica que consiste en el uso de ondas sonoras de alta frecuencia para crear imágenes estructuras dentro del cuerpo. Elastografía: prueba de diagnóstico por imagen que busca fibrosis en el hígado.	Grado de esteatosis  Grado de fibrosis	Cuantitativa continua
FLI (fatty liver index)	Índice que se basa en el IMC, la circunferencia de la cintura, los niveles de GGT y triglicéridos, útil para medir la probabilidad de hígado graso	<30 riesgo bajo 30-60: indeterminado >60: riesgo elevado	Cuantitativa continua



## ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos debe desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, esta investigación se clasificó en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo puesto que no se realizó intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio, sin embargo, para fines de registro de protocolo y para dar cumplimiento a los lineamientos de la Ley mencionada, hemos elaborado la carta de consentimiento informado cumpliendo con todos los apartados solicitados.

Con bases legales y éticas vigentes, preservando el respeto a los participantes, se realizó la investigación, previamente aprobado tanto por el Comité Local del IMSS. Se realizó el llenado de una hoja de recolección de datos donde se recabó información clínica del paciente como variables antropométricas y de laboratorio.

De la misma forma se realizó bajo los requisitos solicitados por el área de Dirección y la normativa internacional de ética médica, que define los principios que deben guiar cualquier investigación con seres humanos, complementándose entre sí, como el código de Nuremberg que se centra principalmente en los derechos del paciente como parte de la investigación, y la Declaración de Helsinki, que pone especial énfasis en las obligaciones del propio investigador.

En lo que respecta a la normativa nacional, se realizó una revisión del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud con base a los principios básicos de bioética como la *autonomía*, con la decisión propia para elegir su participación en la investigación por medio del procedimiento de consentimiento informado; *beneficencia*, la información generada permitió saber los factores de riesgo para hígado graso, *confidencialidad*, al salvaguardar la información recabada, la cual se manejó exclusivamente por los investigadores, de forma discreta y segura; *justicia*, porque todos los pacientes que aceptaron participar fueron elegibles inicialmente, independientemente de que después se modificaran con los criterios de exclusión, y *no maleficencia*, ya que los datos recabados no les representó riesgo alguno.

Se dió prioridad al mantenimiento de la *privacidad*, al evitar manejar datos personales sobre los participantes; *confidencialidad* en lo referente a lo que nos permiten hacer y no hacer con sus datos; y *anonimato* al no otorgarse información alguna que permita la identificación de los participantes, lo cual queda asentado en su consentimiento. Se uso un código de números y el almacenamiento de todos los formularios y datos, particularmente la información con identificadores individuales resguardado por el investigador principal y de conocimiento al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un respaldo electrónico.

En cuanto a las contribuciones y beneficio a los participantes, el estudio permitió identificar si existen factores de riesgo para desarrollar hígado graso en la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que el mayor beneficio es de aspecto científico. Dicho estudio no implicó riesgos para los pacientes, puesto que no se realizó intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio. El mayor beneficio fue de índole colectiva al identificar factores de riesgo para hígado graso en enfermedad inflamatoria intestinal, y con ello establecer estrategias para evitar su aparición en estudios futuros.

Además de obtener el permiso por parte de la dirección general del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, el protocolo fue sometido a valoración por parte de la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud del IMSS, bajo la normatividad institucional vigente y consistente con la Ley para la Protección de Datos Personales (diario oficial 30 de septiembre de 2005) y con lineamientos internacionales sobre documentos electrónicos.

La carta de consentimiento informado se entregó por escrito donde se plasmó la firma del participante e incluyó: 1) el propósito del protocolo de investigación; 2) significado de cada participación en el estudio; 3) mantenimiento de su confidencialidad; 4) el derecho a rehusar su participación sin perjudicar su relación con la institución o individuos afiliados a la investigación, 6) derecho a interrumpir su participación en cualquier momento. Se utilizó el formato institucional para la elaboración de la carta de consentimiento informado.

En la carta de consentimiento informado se pueden observar a detalle en el apartado de *Anexos*, donde se dejó claro que en caso de alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, podían comunicarse con los asesores responsables del Diagnóstico o directamente con el Comité de Ética del Instituto.

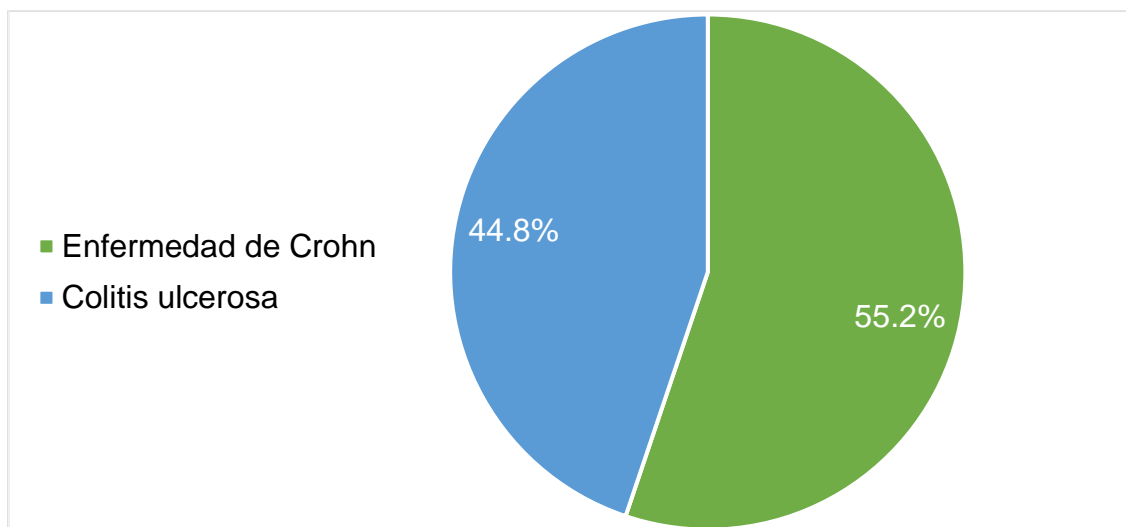
El manejo de resultados fue llevado a cabo por el investigador principal. Se dio informe de ello al IMSS sobre los resultados como lo solicita la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud sin afectar los intereses de los participantes.

## RESULTADOS

Utilizamos una muestra de 58 pacientes del Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal para obtener la prevalencia y los factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en este grupo de interés.

Para identificar la prevalencia y los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal se formaron dos grupos en el periodo de abril de 2021 a abril de 2022: pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y pacientes con Colitis Ulcerosa (CU). En la figura 1 observamos la distribución de la muestra donde 32 pacientes (55.2%) tienen enfermedad de Crohn y 26 pacientes (44.8%) tienen colitis ulcerosa.

**Figura 1. Distribución de la Enfermedad de Crohn y de la Colitis Ulcerosa en pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS en el período de abril de 2021 a abril de 2022.**



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del expediente clínico y electrónico.

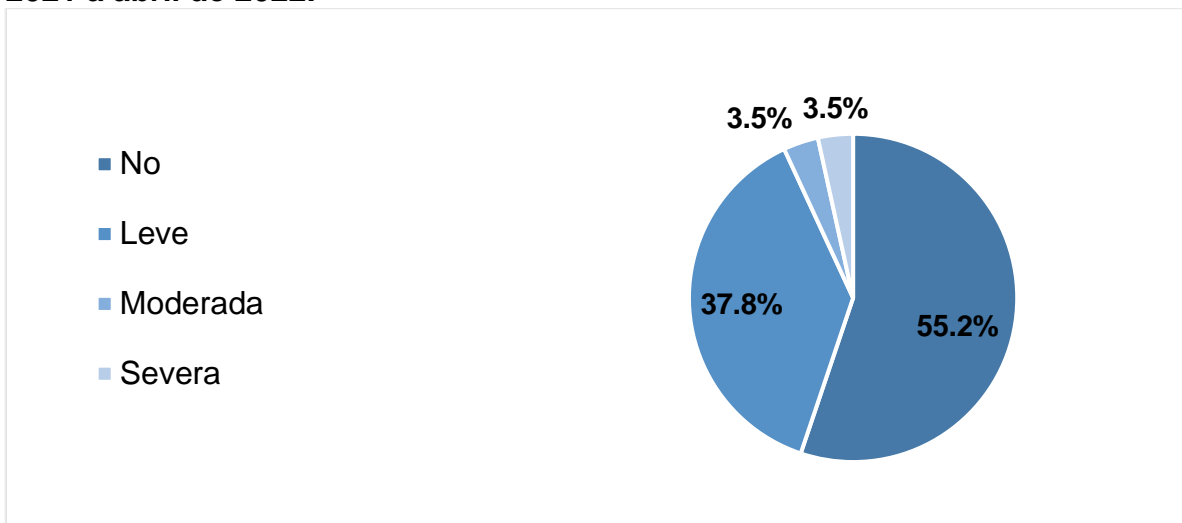
En el cuadro 1 se describen las características demográficas de la muestra. En los pacientes con EC predominó el sexo masculino mientras que en el grupo CU el predominio fue el sexo femenino (56.3% y 53.9% respectivamente), lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0.59$ ). La media de edad fue de 55 años (IC 95%: 49.9-60.2 años) para el grupo con EC en comparación con 46 años (IC 95%: 40.4-50.7 años) para el grupo con CU ( $p=0.011$ ). Al analizar el peso, la media para EC fue 59.6 kg (IC 95%: 55.3-64.0 kg) en comparación con 64.6 kg (IC 95%: 59.3-70.0 kg) para el grupo con CU, lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0.13$ ). Con respecto a la talla, no existen diferencias estadísticamente significativas entre

los dos grupos ( $p=0.68$ ). El índice de masa corporal (IMC) promedio para el grupo con EC fue 22.7 (IC 95%: 21.4-24.0) y para el grupo de CU fue de 24.1 (IC 95%: 23.0-25.2) sin tener diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.11$ ). Finalmente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de comorbilidades ( $p=0.83$ ) ni en el tiempo de evolución de la enfermedad entre ambos grupos ( $p=0.58$ ).

Para estimar la prevalencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, utilizamos los criterios diagnósticos propuestos por en el consenso internacional de expertos. En la Figura 2 observamos la prevalencia de esteatosis hepática medida por ultrasonido hepático en 26 pacientes (44.8%) de los 58 incluidos en el análisis. En el 37.8% se encontró esteatosis hepática grado 1 o leve, en el 3.5% esteatosis grado 2 o moderada y en el 3.5% restante esteatosis grado 3 o severa. Se documentó fibrosis hepática sólo en 3 pacientes del total de la población.

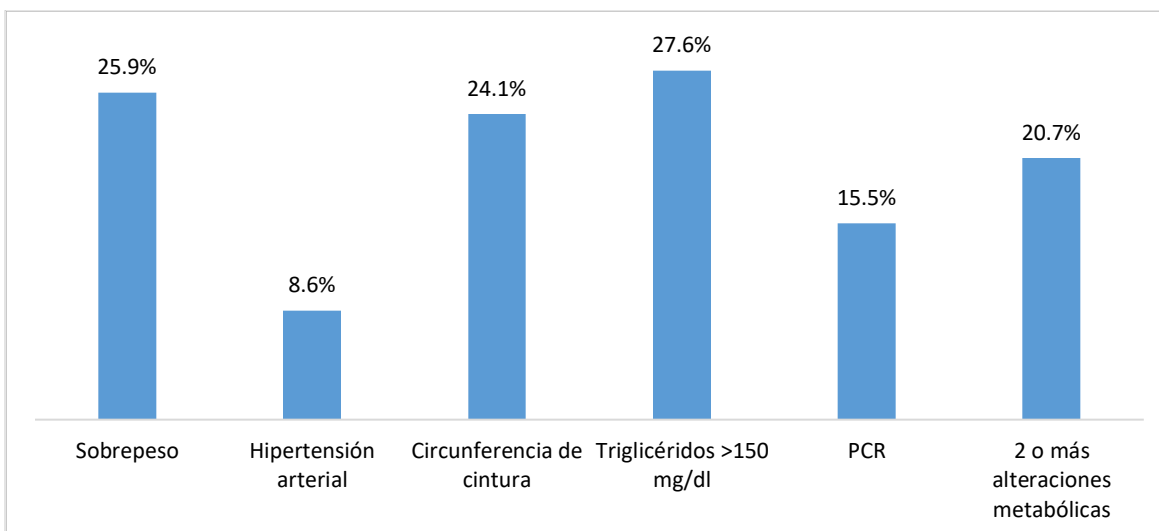
<b>Cuadro 1. Características de los pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS (abril de 2021 a abril de 2022).</b>			
Variable	Enfermedad de Crohn n=32 (55.2%)	Colitis Ulcerosa n= 26 (44.8%)	Valor P
Sexo			
- Femenino	43.7%	53.9%	0.44
- Masculino	56.3%	46.1%	
Edad (años, promedio)	55	46	0.01
Peso (kilogramos, promedio)	59.6	64.6	0.13
Talla (metros, promedio)	1.62	1.63	0.68
IMC (kg/m <sup>2</sup> , promedio)	22.7	24.1	0.11
Comorbilidades			
- Ninguna	46.9%	50.0%	0.81
- Una o más	53.1%	50.0%	
Tiempo de evolución (años, promedio)	8.7	9.8	0.58
Estimación de diferencia de medias a partir de la prueba de t <0.05, estadístico de la prueba exacta de Fisher para variables categóricas en muestras pequeñas; <0.05			

**Figura 2. Prevalencia de esteatosis hepática por grado en pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS en el período de abril de 2021 a abril de 2022.**



Fuente: Elaboración con datos obtenidos por ultrasonido hepático.

**Figura 3. Prevalencia de factores de riesgo metabólico para enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS en el período de abril de 2021 a abril de 2022.**



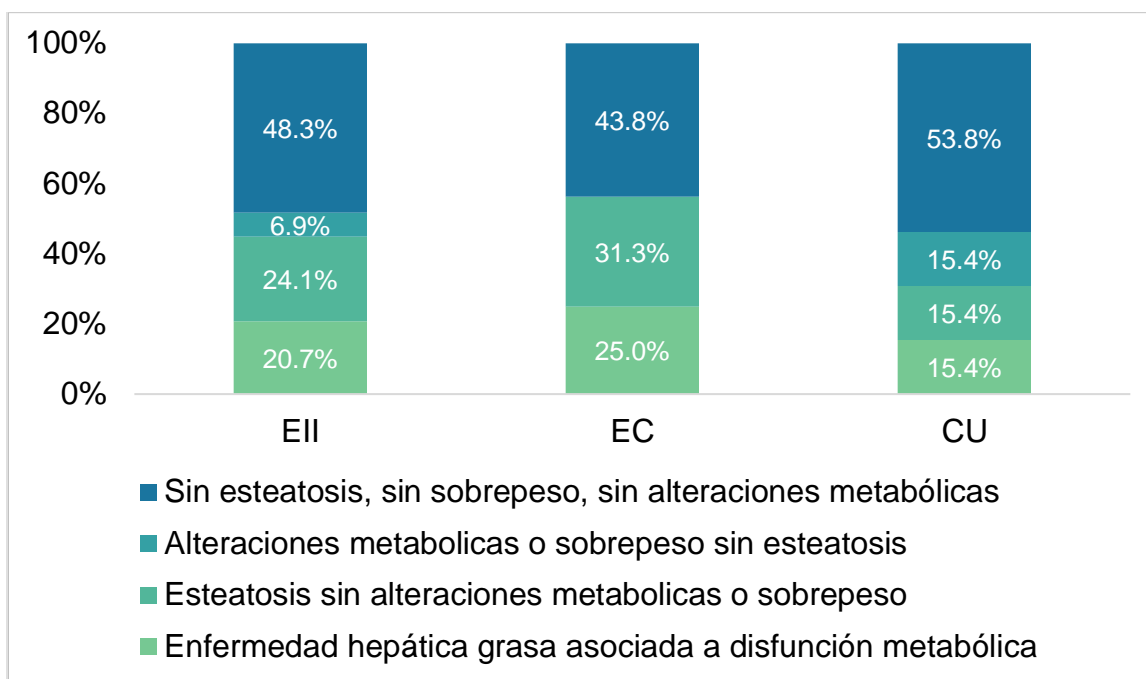
Fuente: Elaboración con datos obtenidos del expediente clínico físico y electrónico.

Se realizó un análisis de los factores de riesgo metabólico en pacientes con enfermedad inflamatoria para desarrollo de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. En la figura 3 se observa la prevalencia de dichos factores de riesgo metabólico que forman parte de los criterios diagnósticos para MAFLD según el consenso internacional de expertos. Se identificaron 25.9% de pacientes con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), 8.6% con hipertensión arterial (TA  $\geq 130/85$  mmHg), 24.1% con circunferencia de la cintura  $\geq 102$  y 88 para hombres y mujeres respectivamente, 27.6% con triglicéridos  $>150$  mg/dl, 15.5% con PCR  $>2$  mg/L; en el 20.7% de los pacientes se encontraron 2 o más alteraciones metabólicas.

Definimos la prevalencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica según el consenso internacional de expertos como la presencia de esteatosis en cualquier grado aunado a padecer sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) o la presencia de 2 o más alteraciones metabólicas (TA  $\geq 130/85$  mmHg, circunferencia de la cintura  $\geq 102$  y 88 para hombres y mujeres respectivamente, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, PCR  $>2$  mg/L). Estimamos la prevalencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica para todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y para el grupo de enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Se documentó enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en el 20.7% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; en el 25% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en el 15.4% de los pacientes con colitis uclerosa. En cada uno de los grupos, se determinó la proporción de pacientes con con esteatosis hepática sin alteraciones metabólicas ni sobrepeso y la proporción de pacientes con alteraciones metabólicas o sobrepeso sin esteatosis hepática. Se encontró que el 24.1% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tiene esteatosis hepática sin tener otro factor de riesgo metabólico asociado ni cumplir con criterios diagnósticos para enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica; siendo en el 31.3% para los pacientes con Enfermedad de Crohn y en el 15.4% para los pacientes con Colitis Ulcerosa.

Utilizamos la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria para identificar si el tiempo de evolución de la enfermedad intestinal inflamatoria, la presencia de 1 o más comorbilidades (artritis reumatoide, Sjogren, espondilitis anquilosante, VIH, hipotiroidismo, epilepsia, valvulopatía, síndrome antifosfolípido, psoriasis), el uso previo de esteroides, el haber cursado con corticodependencia, la extensión de la enfermedad, el grado de actividad de la enfermedad, y el antecedente de resección intestinal, se asociaban a la presencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. Nuestros hallazgos se resumen en el cuadro 2. Encontramos una relación estadísticamente significativa en el IMC ( $p=0.005$ ), el índice de hígado graso (FLI,  $p=0.007$ ), la presencia de esteatosis hepática ( $p=0.005$ ), el antecedente de uso de esteroides ( $p=0.031$ ) y el antecedente de resección intestinal ( $p=0.05$ ) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el resto de los factores estudiados.

**Figura 4. Prevalencia de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS en el periodo de abril de 2021 a abril de 2022.**



Fuente: Elaboración con datos obtenidos por ultrasonido hepático y de expedientes clínico y electrónico.

<b>Cuadro 2. Factores de riesgo para enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en pacientes con EII del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS (abril de 2021 a abril de 2022).</b>			
Variable	Con diagnóstico de EHGDM n= 44 (75.9%)	Sin diagnóstico de EHGDM n= 14 (24.1%)	Valor P
Tipo de EII			
- Enfermedad de Crohn	52.3%	64.3%	0.431
- Colitis ulcerosa	47.7%	35.7%	
Edad (años, promedio)	49.2	55.8	0.131
IMC (kg/m2, promedio)	22.3	26.8	0.005
Al menos una comorbilidad	40.9%	85.7%	0.003
Tiempo de evolución de EII (años, promedio)	8.3	11.8	0.133

FLI			
- Leve	75.0%	0%	0.007
- Moderada	18.2%	64.3%	
- Severa	6.8%	35.7%	
Uso de esteroides	79.6%	50.0%	0.031
Uso de inmunosupresores	88.6%	92.9%	0.652
Uso de biológicos	70.5%	50.0%	0.161
Corticodependencia	25%	21.4%	0.786
Esteatosis hepática			0.005
- No	72.7%	0.0%	
- Leve	25.0%	78.6%	
- Moderado	0.0%	14.3%	
- Severa	2.3%	7.1%	
Fibrosis hepática			0.151
- No	95.5%	92.9%	
- Leve	0.0%	7.1%	
- Moderada	4.5%	0.0%	
- Severa	0.0%	0.0%	
Antecedente positivo de resección intestinal	22.7%	50%	0.05
<b>Características exclusivas de pacientes con colitis ulcerosa</b>			
Clasificación Truelove Witts			0.483
- Inactivo	33.3%	20.0%	
- Leve	61.9%	40.0%	
- Moderada	4.8%	60.0%	
- Severa	0.0%	0.0%	
Clasificación de Montreal (extensión)			0.366
- E1	9.5%	0.0%	
- E2	14.3%	40.0%	
- E3	76.2%	60.0%	
<b>Características exclusivas de pacientes con enfermedad de Crohn</b>			
Clasificación de Harvey Bradshaw			0.955
- Remisión	60.9%	66.7%	
- Leve	26.1%	22.2%	
- Moderada	13.0%	11.1%	
- Severa	0.0%	0.0%	



Clasificación de Montreal (localización)			
- L1	21.7%	22.2%	0.914
- L2	4.4%	11.1%	
- L3	60.9%	55.6%	
- L4	13.0%	11.1%	
Estimación de diferencia de medias a partir de la prueba de t <0.05, estadístico de la prueba exacta de Fisher para variables categóricas en muestras pequeñas; <0.05			

Finalmente utilizamos la prevalencia de esteatosis hepática en cualquier grado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin sobrepeso ni alteraciones metabólicas y se describieron las características de los mismos en el cuadro 3. El 75% de los pacientes tiene enfermedad de Crohn y el 25% colitis ulcerosa, el tiempo promedio de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal es de 8.5 años, 66.7% de los pacientes tiene el antecedente de uso de esteroides, todos (100%) tienen el antecedente de tratamiento con inmunosupresores, 75% fueron tratados previamente con biológicos, 25% tienen antecedente de corticodependencia y 41.7% fueron sometidos a cirugía intestinal. Todos pacientes con esteatosis hepática y colitis ulcerosa tienen una extensión E3 (pancolitis) y el 66.7% tiene actividad clínica leve; en el caso de la enfermedad de Crohn, la esteatosis es más prevalente en pacientes con afectación ileocólica (77.8%) y la mayoría se encuentra en remisión clínica 44.4%.

**Cuadro 3. Factores de riesgo en pacientes con EII y esteatosis hepática con peso normal y sin alteraciones metabólicas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI-IMSS (abril de 2021 a abril de 2022).**

Variable	Prevalencia
Tipo de EII	
- Enfermedad de Crohn	75.0%
- Colitis ulcerosa	25.0%
Tiempo de evolución de la EII (años, promedio)	8.5
Uso de esteroides	66.7%
Uso de inmunosupresores	100%
Uso de biológicos	75.0%
Corticodependencia	25.0%
Antecedente positivo de resección intestinal	41.7%

<b>Características exclusivas de pacientes con colitis ulcerosa</b>	
Clasificación Truelove Witts	
- Inactivo	33.3%
- Leve	66.7%
- Moderada	0.0%
- Severa	0.0%
Clasificación de Montreal (extensión)	
- E1	0%
- E2	0%
- E3	100%
<b>Características exclusivas de pacientes con enfermedad de Crohn</b>	
Clasificación de Harvey Bradshaw	
- Remisión	44.4%
- Leve	33.4%
- Moderada	22.2%
- Severa	0.0%
Clasificación de Montreal (localización)	
- L1	0.0%
- L2	11.1%
- L3	77.8%
- L4	11.1%

Fuente: Elaboración con datos obtenidos por ultrasonido hepático y de expedientes clínico y electrónico.

## Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología caracterizada por inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal, con una patogenia compleja en donde la disfunción de la barrera epitelial, vascular y la disbiosis parecen ser el punto de partida. El término eje intestino-hígado se acuñó para resaltar la estrecha interacción entre el intestino y el hígado, que también implica una interacción compleja con el microbioma intestinal y el sistema inmunitario. La barrera intestinal controla el transporte desde el intestino hasta el hígado y la circulación sistémica, promoviendo la absorción de nutrientes al tiempo que previene la translocación de patógenos y productos derivados (patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP). Esta barrera está compuesta por una capa de moco, una barrera vascular y una monocapa epitelial de células especializadas conectadas por uniones intercelulares que sellan el espacio y controlan el paso paracelular, lo que evita la translocación bacteriana y PAMP directamente a la circulación portal. La microbiota alterada en la enfermedad inflamatoria intestinal, caracterizada por disminución en bacterias benéficas como *Bacteroidetes* y aumento de bacterias patógenas como *Fusobacteria* y Proteobacteria, rompe la barrera intestinal a diferentes niveles induciendo cambios funcionales y estructurales, lo que incrementa la permeabilidad intestinal y vascular, permitiendo la traslocación bacteriana y productos relacionados, activando vías proinflamatorias intestinales y hepáticas, lo que juega un papel determinante en la patogenia de la enfermedad hepática grasa.<sup>14</sup>

En estudios previos, se ha demostrado una prevalencia de hígado graso que varía entre el 8 y el 59% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>7</sup> Sourianarayanan et al, encontraron una prevalencia de 8.2% en un estudio que incluyó a 928 pacientes evaluados mediante ultrasonido hepático, tomografía abdominal o resonancia magnética.<sup>9</sup> Bargiggia et al, encontraron diversos grados de esteatosis hepática en 39.5% de pacientes con enfermedad de Crohn y en el 35.5% de pacientes con colitis ulcerosa, en un estudio que incluyó 511 pacientes evaluados mediante ultrasonido hepático.<sup>10</sup> Hoffman et al, incluyeron a 694 pacientes evaluados con ultrasonido, 48% de la población con enfermedad de Crohn y 44% de colitis ulcerosa tenían hígado graso.<sup>11</sup> En el estudio de Sarmini et al, se demostró que la prevalencia de esteatosis hepática (2.3%, 1.95%), esteatohepatitis (0.3%, 0.23%) y cirrosis hepática no alcohólica (0.9%, 1.05%), son significativamente mayores tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa respectivamente, en comparación con la población general. En este estudio también se documentó la importancia de los factores de riesgo metabólico tradicionales como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la hipertensión para el desarrollo de enfermedad hepática.<sup>25,26</sup> Sin embargo, en otros estudios, también se ha documentado factores de riesgo no tradicionales propios de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, como lo son el inicio tardío de la enfermedad, la mayor extensión y gravedad de la enfermedad, las cirugías de intestino delgado, las terapias con esteroides y anti TNF.<sup>7,8,11,15</sup>

Nuestro estudio es el primero de este tipo que se realiza a nivel nacional y el objetivo principal fue determinar la prevalencia de la enfermedad hepática grasa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Resulta importante recalcar, que a diferencia de los estudios previamente descritos, nosotros utilizamos la nueva definición propuesta por el consenso internacional de expertos de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica, sin embargo, para evitar sesgos de selección, decidimos excluir pacientes con prediabetes o diabetes mellitus y obesidad (es decir, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), y consideramos únicamente el diagnóstico de MAFLD en pacientes con sobrepeso o 2 ó más alteraciones en el IMC, presión arterial, niveles de colesterol, triglicéridos y PCR. Lo anterior, resulta en una fortaleza de nuestro estudio, ya que ninguno de los estudios previos incorpora la nueva definición de MAFLD, y consideran únicamente la presencia de esteatosis hepática. Otra de nuestras fortalezas es que excluimos cualquier patología que pudiera condicionar daño hepático concomitante, y realizamos elastografía para determinar no sólo depósito de grasa hepática sino también grado de fibrosis hepática.

De acuerdo a nuestro análisis, en el 44.8% de nuestra población se identificó grasa en el hígado por medio del ultrasonido hepático, sin embargo, sólo el 20.7% de nuestra población total, el 25% de los pacientes con enfermedad de Crohn y el 15.4% de los pacientes con colitis ulcerosa, cumplieron con criterios de MAFLD. Los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de MAFLD en estos pacientes fueron el IMC elevado, el uso previo de corticoesteroides, el antecedente positivo de cirugía intestinal y la presencia de al menos una comorbilidad.

Por otro lado, se encontró que el 24.1% de los pacientes tenían hígado graso pero no cumplían con criterios de MAFLD y no tenían ninguno de los factores de riesgo metabólico propuestos por el consenso de expertos, por lo cual, se analizaron y se describieron sus características. Se encontró que el 75% tenía enfermedad de Crohn, de los cuales la gran mayoría tenía afectación ileocólica, el 44.4% se encontraba en remisión, el 100% tenía uso previo de inmunosupresores y 41.7% tenía antecedente de resección intestinal. Por otro lado, el 25% de los pacientes con esteatosis hepática tenía colitis ulcerosa, el 100% tenía colitis extensa y un 66.7% se encontraba con actividad leve. En el total de los pacientes, el tiempo de evolución promedio de la EII fue de 8.5 años, el 75% tenían uso previo de biológicos anti-TNF y no anti-TNF, un 66.7% había sido expuesto a esteroides y un 25% había cursado con corticodependencia.

Lo anterior, confirma la importancia de la interacción del eje intestino-hígado, al demostrar que no sólo los factores metabólicos tradicionales contribuyen al desarrollo de hígado graso en los pacientes con EII, sino que alteraciones propias de la enfermedad, como lo son el tipo de EII, la extensión de la enfermedad, el grado de actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución, el uso de terapias basadas en esteroides, inmunosupresores y/o biológicos, así como el antecedente de resección intestinal, pueden ser factores independientes para el desarrollo de hígado graso en estos pacientes.

A pesar de las aportaciones de nuestro estudio, reconocemos sus limitaciones. Se realizó un adecuado cálculo del tamaño de la muestra, sin embargo, incluimos una población pequeña de pacientes dado la dificultad de realizar a todos ultrasonido hepático en contexto de pandemia. Por otro lado, es posible que se haya

infradiagnosticado la esteatosis hepática, ya que el ultrasonido hepático detecta el depósito de grasa en el hígado cuando es mayor al 20-30%, por lo que el estudio diagnóstico que se propuso al inicio del estudio fue la resonancia magnética con cuantificación de grasa, sin embargo, por cuestiones ajenas y por contexto de pandemia no fue posible realizarla, contando únicamente con el ultrasonido hepático pero con la ventaja de realizar elastografía. También es probable que se haya subestimado la prevalencia de MAFLD, ya que como se mencionó previamente, se excluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes y obesidad, ya que nuestro objetivo era identificar factores de riesgo diferentes a los factores metabólicos tradicionales, cuya asociación ya está bien identificada en la patogenia de MAFLD, tanto que forman parte de los criterios diagnósticos propuestos actualmente. Además, no fue posible determinar el índice de resistencia a la insulina, y a pesar de que a todos los pacientes se les solicitó colesterol total, sólo en algunos se realizó la determinación de colesterol de alta densidad, por lo que tampoco se consideró como criterio diagnóstico.

## **Conclusiones**

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica tiene una prevalencia estimada del 20.7% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, esto se asocia a factores de riesgo metabólicos tradicionales, pero también a factores propios de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, la presencia aislada de esteatosis hepática puede presentarse incluso en ausencia de los factores de riesgo metabólicos ya conocidos. Este estudio demuestra la importancia del eje intestino-hígado, cuyo desequilibrio juega un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad hepática grasa, al identificar que el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, la extensión de la enfermedad, el grado de actividad, el tiempo de evolución, el uso de terapias dirigidas contra la misma y el antecedente de resección intestinal, son características que comparten los pacientes con esteatosis hepática, lo que sugiere que a mayor grado de inflamación intestinal mayor grado de inflamación hepática, condicionando finalmente depósito de grasa y fibrosis en el hígado. Esto resulta fundamental para investigar nuevas alternativas terapéuticas para evitar el desarrollo y progresión de MAFLD en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no sólo que impacten en la cascada inflamatoria, sino también, terapias dirigidas a mejorar la calidad de la barrera intestinal y disminuir el grado de disbiosis, que como ya se ha comentado, parecen ser el inicio del complejo mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mak WY, Zhao M, Chien S. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2020); 35: 380-389.
2. Magri S, Paduano D, Chicco F. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol* (2019); 25(37): 5676-5686.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin S. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* (2020); 73: 202–209.
4. Yamamoto J, Sarmiento A, Toledo J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine* (2019); 98 (2): 1-10.
5. Yamamoto J, Bosques F, Charúa-Guindic L. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Revista de Gastroenterología de México* (2020); 85 (3): 246-256.
6. Powell E, Wai-Sun Wong, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* (2021): 1-14.
7. Likhitsup A, Dundulis J, Ansari S. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Annals of Gastroenterology* (2019) 32, 463-468.
8. Bessissow T, Han Le N, Rollet K. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* (2016); 22, (8): 1937-1944.
9. Sourianarayanan A, Garg G, Smith T. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013); 7: 279–285.
10. Bargiggia S, Maconi G, Elli M. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* (2003); 36 (5) :417-20.
11. Hoffman P, Jung V, Behnisch R. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and longitudinal analysis. *World J Gastroenterol* (2020); 26 (46): 7367-7381.
12. Gizard E, Ford A, Bronowicki. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (2014); 40 (1): 3-15.
13. Mancina R, Spagnuolo R, Milano M. PNPLA3 148M Carriers with Inflammatory Bowel Diseases Have Higher Susceptibility to Hepatic Steatosis and Higher Liver Enzymes. *Inflamm Bowel Dis* (2016); 22, (1): 134-140.
14. Mateosy R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Front Immunol* (2021);16;12:1-9.

15. Sartini A, Gitto S, Bianchini M. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death and Disease* (2018); 9 (87): 1-8.
16. Sheka A, Adeyi O, Thompson J. Nonalcoholic Steatohepatitis, A Review. *JAMA* (2020); 323 (12): 1175-1183.
17. Soo, S, Ho Park S, Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* (2014); 20 (23): 7292-7402.
18. Saroli C, Restellini S, Chao CY. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis* (2019); 25 (1): 124-133.
19. European Association for de Study of de Liver. EASL clinical practice guidelines on non invasive test for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *Journal of hepatology* (2021): 21:1-31.
20. Stoopen M, Encinas E, Ramirez C. Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Revista de Gastroenterología de México* (2017); 82 (1): 32-45.
21. Han M, Saouaf R, Ayoub W. Magnetic resonance imaging and transient elastography in the management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* (2017);10 (4):379-390.
22. Castera L, FR M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* (2019); 156(5):1264-1281.e4.
23. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6: 33: 1-7.
24. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(Supl): S36-S41.
25. Sarmini M, Saleh M, Mansoor E, et al. Increased prevalence of nonalcoholic liver disease in Crohn's disease: a population-based study. *Gastroenterology* (2019):156 (6).
26. Sarmini M, Saleh M, Mansoor E, et al. Nonalcoholic liver disease significantly more prevalent in ulcerative colitis: a population-based study. *Gastroenterology* (2019):156 (6).

**ANEXOS.**

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: abril 2021 a junio 2022**

Actividad	Abr 2021	May 2021	Jun 2021	Jul 2021	Ago 2021	Sep 2021	Oct 2021- Mar 2022			Abril 2022	May 2022	Jun 2022
Elaboración de protocolo	xx	xx	xx									
Ingreso al SIRELCIS				xx	xx							
Aprobación del protocolo						xx						
Recolección de datos							xx	xx	xx			
Resultados iniciales										xx	xx	
Elaboración de la tesis												xx

**Mes de inicio:** posterior a la autorización por el SIRELCIS (septiembre 2021).



## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Lugar y fecha: Ciudad de México a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

Número de registro: En proceso

Justificación y objetivo del estudio: Se ha observado una relación entre el hígado graso y la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). El objetivo es saber si usted tiene grasa en su hígado mediante la medición por estudio de ultrasonido, y saber cuales son los factores de riesgo que se asocian a estos.

Procedimientos: Se revisará su expediente para obtener datos de laboratorio e historia de su enfermedad del intestino y se le hará un estudio de ultrasonido.

Posibles riesgos y molestias: La participación en este estudio no tiene riesgo para usted, ya que solo se revisarán los datos de su expediente clínico; el ultrasonido no requiere contraste en la vena.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Usted obtendrá el beneficio de saber si tiene grasa en el hígado y se le dará orientación acerca de la dieta y medidas que debe seguir para que esto no genere mayor daño a su hígado y contribuirá a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas que tienen el mismo problema que usted.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: La revisión y los resultados de los datos obtenidos se le informarán al concluir el estudio.

Participación o retiro: Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que lo decida; esto no afectará de ninguna manera la atención que recibe en el instituto

Privacidad y confidencialidad: Puede estar seguro de que no se mencionará su nombre ni algún otro dato personal. Los expedientes son resguardados en el archivo clínico del hospital.

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

Investigador Responsable:

**Dra. Ana Gabriela Mondragón Díaz**

**Matrícula:** 97382442. **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología  
**Adscripción:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  
IMSS Delegación Sur D.F. **Tel:** 56276900, **e-mail:**  
gabymondragon.1717@gmail.com

Colaboradores:

**Asesores:**

**Dr. Arturo Mayoral Zavala**

**Matricula:** 99210234. **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología  
**Adscripción:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  
IMSS Delegación Sur D.F. **Tel:** 56276900, **e-mail:**  
gastroamz@yahoo.com.mx

**Dra. Aleida Bautista Santos.**

**Matricula:** 98374953. **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología  
**Adscripción:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  
IMSS Delegación Sur D.F. **Tel:** 56276900, **e-mail:** aleibauti@gmail.com

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

**Dra. Ana Gabriela Mondragón Díaz**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA  
ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL**

Hoja 1

<b>Nombre:</b>		<b>Registro:</b>	
<b>Número de Seguridad Social:</b>			
<b>Teléfono:</b>		<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	<b>Mujer:</b>	<b>Hombre:</b>	
<b>Peso:</b>	<b>Talla:</b>	<b>IMC:</b>	<b>Perímetro abdominal:</b>
<b>VSG:</b>	<b>PCR:</b>	<b>GGT:</b>	<b>Triglicéridos:</b>
<b>Diagnóstico:</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>	
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad:</b>	<b>Edad al momento del diagnóstico:</b>		
<b>Comorbilidad</b>	<b>si (cuál)</b>	<b>no</b>	
<b>Tratamientos previos:</b> - Anti- TNF - Inmunesupresor - Esteroide	<b>si</b> <b>si</b> <b>si</b>	<b>no</b> <b>no</b> <b>no</b>	
<b>Tiempo de uso de esteroide:</b>		<b>FLY:</b>	
<b>Clasificación de Montreal:</b>	<b>Antecedente de resección intestinal:</b>	<b>si</b>	<b>no</b>
<b>Índice Truelove Witts:</b>	<b>Índice de Harvey Bradshaw:</b>		
<b>Ultrasonido hepático:</b>	<b>Grado de esteatosis:</b>	<b>Grado de fibrosis:</b>	

Nombre de quien recolecta los datos:

**LISTA DE COTEJO DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO HEPÁTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **EDAD:** \_\_\_\_\_ **DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_\_

Esteatosis hepática		
Ecogenidad del hígado comparada con la del riñón <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: Normal: la ecogenidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal.</li> <li>- 1: Cambio grasa leve: leve aumento de ecogenidad del parénquima hepático.</li> <li>- 2: Cambio grasa moderado: intermedio entra la puntuación 1 y 3.</li> <li>- 3: Cambio grasa grave: existe una diferencia importante entre la ecogenidad del parénquima hepático y ecogenidad del parénquima renal.</li> </ul>		
Visualización de los vasos intrahepáticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: Normal: la pared de los estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas.</li> <li>- 1: Cambio grasa leve: leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas.</li> <li>- 2: Cambio grasa moderado: intermedio entre la puntuación 1 y 3.</li> <li>- 3: Cambio grasa grave: solo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas.</li> </ul>		
Visualización del diafragma <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: Normal: el parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma, el contorno del diafragma es claramente observado.</li> <li>- 1: Cambio grasa leve: atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático.</li> <li>- 2: Cambio grasa moderado: intermedio entre la puntuación 1 y 3.</li> <li>- 3: Cambio grasa grave: marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma.</li> </ul>		
Hígado con mayor ecogenidad que el bazo	SI	NO
Hepatomegalia	SI	NO
Atenuación de la onda de ultrasonido	SI	NO
Índice hepatorenal		
Patrón de la esteatosis 1. Difusa 2. Focal 3. Geográfica		
Grado de esteatosis 1. Sin esteatosis (0 puntos) 2. Esteatosis leve (1- 3 puntos) 3. Esteatosis moderada (4-6 puntos) 4. Esteatosis grave (7-9 puntos)		
Elastografía hepática		
Grado de fibrosis (mediana de los valores obtenidos) 1. < 5 kPa (1.3 m/s): normal 2. < 9 kPa (1.7 m/s): rigidez baja 3. 9-13 kPa (1.7- 2.1 m/s): rigidez moderada 4. > 13 kPa (> 2.1 m/s): rigidez alta		
IQR (rango intercuantil: variabilidad de las mediciones)		
QR (validez de las muestras)		

## ABREVIATURAS

- ARFI: elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica.
- CDAI: índice de actividad clínico de la enfermedad de Crohn.
- CAP: controlled attenuation parameter.
- CMN: Centro Médico Nacional
- CU: colitis ulcerativa.
- 2-D SWE: elastografía de onda de corte 2-D.
- EHGM: enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica.
- EHGA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
- ELF: enhanced Liver fibrosis.
- EUA: Estados Unidos de América.
- FDA: Food and Drug Administration
- FLI: Fatty Liver Index
- GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.
- HOMA: homeostasis de la resistencia a la insulina.
- IC: intervalo de confianza.
- IMC: índice de masa corporal.
- I148M: isoleucina a metionina en la posición 148.
- IQR: rango intercuantil
- IU/L: unidades internacionales sobre litro.
- kg/m<sup>2</sup>: kilogramos entre metros cuadrados.
- MAFLD: Metabolic Associated Fatty Liver Disease.
- mg/dL: miligramos sobre decilitro.
- mm/h: milímetros por hora.
- PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.
- PCR: proteína C reactiva.
- PDFF: fracción de grasa de densidad de protones.
- PNPLA3: proteína 3.
- p-SWE: elastografía de onda de corte puntual.
- VSG: velocidad de sedimentación globular.