



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETRÓLEOS MEXICANOS
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

“RELACION ENTRE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA Y
ALBUMINURIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS”.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. ELENA PEREZ CABAÑAS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. LUIS RAUL LOPEZ Y LOPEZ

ASESOR ESTADISTICO.
DR. JOSÉ ROBERTO MENDOZA MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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. PORFIRIO VISOSO PALACIOS
DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS




DR. HUMBERTO COTA GOMEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS

DR. LUIS RAUL LOPEZ Y LOPEZ
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS



DRA ELENA PEREZ CABAÑAS
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA



TESIS

“RELACION ENTRE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA Y
ALBUMINURIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS”.

INDICE

I. Índice general	
Índice de figuras y tablas.	3
Índice de anexos.	
II. Resumen	5
III. Agradecimientos y dedicatorias.	
IV. Título	7
V. Definición del problema	8
VI. Introducción	8
VII. Problemática abordada y justificaciones	8
VIII. Finalidades generales del trabajo	9
XI. Marco teórico-referencial	9
X. Justificación	17
XI. Planteamiento del problema	17
XII. Pregunta de investigación	18
XIII. Hipótesis	18
XIV. Objetivo general	18
XV. Objetivos específicos	18
XVI. Tipo de estudio	18
Diseño	18
Definición del universo de estudio	18
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Criterios de eliminación	19
Definición de variables y cuadro de operacionalización de las variables	20
Material y métodos	25
XVII. Recursos y logística	26
XVIII. Consideraciones éticas	27
XIX. Resultados	28
XX. Discusión	37
XXI. Conclusiones	41
XXII. Limitaciones del estudio	42
XXIII. Estudios posteriores	42
XXIV. Referencias	44
XXV. Anexos	49

ÍNDICE FIGURAS Y TABLAS.

Tabla: Definición de Variables	20
Tabla: Actividades	26
Gráfico 1: IMC entre grupos de EHGNA	29
Gráfico 3: Prevalencia de Diabetes en grupos de EHGNA	29
Gráfico 4: Años de DM2 con EHGNA	29
Gráfico 5: Hb1AC entre EHGNA	30
Gráfico 6: Prevalencia entre EHGNA	30
Gráfico 7: ALT Y AST entre EHGNA	31
Gráfico 8: Cociente ALT/AST ENTRE EHGNA	31
Gráfico 9: GGT entre EHGNA	31
Gráfico 10: Triglicéridos entre EHGNA	32
Gráfico 11: Colesterol HDL entre EHGNA	32
Tabla 1. Características demográficas	33
Gráfico 2. Albuminuria entre grupos de EHGNA	34
Gráfico 12. Prevalencia de albuminuria >5mg en EHGNA	34
Gráfico 13: Relación albuminuria y EHGNA	35
Tabla 2. Características entre grados de EHGNA	36
Table 3. Tabla 2x2 entre albuminuria >30 mg/24 hrs y evento EHGNA	37
Tabla 4. Estimación de Razón de momios para evento EHGNA	37
ANEXOS.	
Gráfico: Función de distribución de albuminuria entre EHGNA	48
Tabla de abreviaturas	49

RESUMEN.

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), se define como la infiltración grasa macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol (ingesta <30 g al día en hombres y mujeres ingesta <20g al día) así como de otras causas secundarias de enfermedad hepática. Representa actualmente la hepatopatía más común, con una prevalencia estimada en un 25%- 30% de la población general. Se ha postulado que la EHGNA contribuye a la presencia de albuminuria por aumentar el daño endotelial y la inflamación sistémica. Estudios recientes han sugerido que la enfermedad hepática grasa no alcohólica podría ser un factor de riesgo de albuminuria tanto en pacientes con diabetes como sin ella, aunque los resultados han sido inconsistentes.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación que existe entre EHGNA y la albuminuria comparando un grupo sin EHGNA y con EHGNA, así como la comparación entre cada grado de EHGNA en pacientes del HCSAE de Pemex.

Metodología.

Se realizó un estudio transversal, observacional, analítico, retrospectivo en el HCSAE en pacientes de la consulta externa de medicina interna con EHGNA detectado mediante ultrasonido hepatobiliar a los cuales se les detectó albuminuria mediante recolección de orina de 24 horas, se usó un grupo control sin EHGNA reportado por USG, que también tuvieran medición de albuminuria de 24 horas. La captura de datos se realizó en una hoja de datos de Excel mediante folios para identificar a los pacientes. Para el análisis estadístico se realizaron pruebas para determinar si los datos tienen distribución paramétrica o no paramétrica, como la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro-Wilk, de acuerdo a si la muestra es menor o mayor a 30 pacientes. Para datos paramétricos, se utilizó el análisis estadístico T de student, para datos no paramétricos se utilizó U de Mann-Whitney para variables cuantitativas continuas. Se utilizó la prueba Chi cuadrada para identificar la independencia de variables de naturaleza cualitativa entre los diversos grupos. Se calculó razón de momios para medir la magnitud de

asociación entre EHGNA y albuminuria en ambos grupos. Para el análisis estadístico se ocupó el programa STATA versión para Windows.

Resultados.

Se obtuvo una muestra de 97 pacientes, de los cuales 60 se encuentran en el grupo de EHGNA y 37 pacientes en el grupo sin EHGNA. La media de edad fue de 61.2 años global, 59.7 en el grupo sin EHGNA, y de 62.1 en el grupo con EHGNA. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la función de distribución de la albuminuria entre las categorías de EHGNA, presentando una mediana mayor en el grupo con EHGNA presente siendo de 8 mg/24 hrs con un rango intercuartil de 4 mg/24 hrs-17 mg/24 hrs comparado con el grupo de EHGNA ausente con una mediana de 2 mg/24 hrs con un rango intercuartil de 4 mg/dl-17 mg/dl con $p < 0.001$. Al sacar la magnitud de asociación de microalbuminuria (30 mg/24 hrs) con EHGNA, obtuvimos una razón de momios de 3.9 con un intervalo de confianza de 95% [0.8- 18.8] con una $P < 0.069$, que no resultó significativa.

Conclusiones.

En nuestro estudio encontramos que hay una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con EHGNA y sin EHGNA respecto a la presencia de albuminuria y el grado de la misma. No fue posible valorar la diferencia entre grupos de EHGNA por una población más pequeña en las fases moderada y severa.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

A mis papás Manuela y Fernando, a mis hermanos Elisa y Fernando por todo el amor y apoyo incondicional que siempre me han dado y ser los pilares más importantes en mi vida.

A mis amigos Angie, Esteban y Belmont por estar presentes en mi vida en cada momento de la residencia.

TITULO:

“Correlación entre enfermedad hepática grasa no alcohólica y la presencia de albuminuria en pacientes del hospital central sur de alta especialidad de petróleos mexicanos”.

DEFINICION DEL PROBLEMA.

INTRODUCCION.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), se define como la infiltración grasa macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol (ingesta <30 g al día en hombres y mujeres ingesta <20g al día) y de otras causas secundarias de enfermedad hepática. Tiene un espectro de daño que va desde la esteatosis que es solo la infiltración de grasa en los hepatocitos, la esteatohepatitis que conlleva la migración de células inflamatorias y mayor estrés oxidativo, la fibrosis y finalmente la cirrosis hepática que es el estadio final que implica daño irreversible. La EHGNA contribuye a la presencia de albuminuria por aumentar el daño endotelial y la inflamación sistémica debido a lipotoxicidad, estrés oxidativo y niveles alterados de leptina A y adiponectina. Varios estudios en los últimos años establecen y sugieren que la enfermedad hepática grasa no alcohólica podría ser un factor de riesgo de albuminuria tanto en pacientes con diabetes como sin ella, aunque los resultados han sido discrepantes entre los estudios.

PROBLEMÁTICA ABORDADA Y JUSTIFICACIONES.

La EHGNA es considerada la hepatopatía más frecuente a nivel mundial con una prevalencia mundial estimada de 30%, está relacionada con daño endotelial y desregulación del metabolismo lipídico, también se ha vinculado con daño renal y aumento de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, la albuminuria es un marcador no solo de daño renal sino también de daño endotelial y por ende, factor de riesgo cardiovascular; actualmente hay algunos estudios que sugieren una asociación entre estos dos factores y los datos existentes en población

latinoamericana son escasos, considerando la alta tasa de eventos y mortalidad cardiovascular en nuestro país, es importante evaluar la relación que existe entre ambos y de esta manera comenzar a considerar la EHGNA como otra posible causa de albuminuria en los pacientes independientemente de otras comorbilidades y realizar monitorizaciones y seguimientos más estrechos.

FINALIDADES DEL TRABAJO.

El propósito del presente estudio fue evaluar la relación y la magnitud de asociación entre EHGNA y la albuminuria, de esta forma valorar el impacto que genera en la función renal y cardiovascular.

MARCO TEORICO-REFERENCIAL.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), se define como la infiltración grasa macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol (ingesta <30 g/día a la semana en hombres y mujeres ingesta <20g/día) y de otras causas secundarias de enfermedad hepática. Representa actualmente la hepatopatía más común, con una prevalencia estimada en un 25%- 30% de la población general. En población latina la prevalencia evaluada por ecografía hepática fue de 15% en México. Varios estudios muestran un incremento en paralelo con obesidad y diabetes. De acuerdo con distintas fuentes, la prevalencia de EHGNA es aproximadamente del 80-90% entre adultos obesos, el 60% en pacientes con hiperlipidemia (2) y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se estima entre 5%-87%, en un metaanálisis realizado en 2017 Dash Atan et al encontraron una prevalencia de 54%.

Esta condición clínica comprende un amplio espectro de daño hepático que se extiende desde esteatosis hepática simple a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y fibrosis. La EHNA y la fibrosis presentan riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). En el 20% de los casos la fibrosis evoluciona con rapidez, en su mayoría en pacientes con EHNA (4).

En fechas recientes el panel internacional de expertos en enfermedad hepática grasa se ha dado a la tarea de establecer una nomenclatura más clara para esta enfermedad, así como criterios para su diagnóstico, se propone que un término

más apropiado sería Disfunción metabólica asociada a enfermedad hepática grasa, y los criterios propuestos para un diagnóstico positivo de se basan en pruebas histológicas (biopsia), imágenes o evidencia de biomarcadores sanguíneos de acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) además de uno de los siguientes tres criterios, a saber, sobrepeso/ obesidad, presencia de diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de desregulación metabólica (3, 6).

Los pacientes con EHGNA tienen más riesgo de padecer enfermedad coronaria, hipertrofia y/o falla cardíaca, arritmias y enfermedades valvulares. Se estima que 48% fallece por causas cardiovasculares aproximadamente 4.79/1000 personas año, se ha encontrado un HR de 1.37 para enfermedades Cardiovasculares y un HR 2.31 para Enfermedad coronaria (24, 25).

Hasta la fecha, la evidencia ha mostrado que la enfermedad coronaria es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con EHGNA, también se ha demostrado un vínculo con alteraciones funcionales y estructurales del miocardio, con o sin características coexistentes del síndrome metabólico. Gran parte de la evidencia clínica y epidemiológica ha reportado que la EHGNA se asocia con el incremento de enfermedad coronaria, alteraciones de la función y estructura cardíaca (disfunción ventricular izquierda, hipertrofia y falla cardíaca), enfermedad valvular coronaria (esclerosis de la válvula aórtica) y arritmias (fibrilación auricular). (32, 33)

Se ha postulado que la EHGNA contribuye a la presencia de albuminuria por aumentar el daño endotelial y la inflamación sistémica. (21, 30). Estudios recientes han sugerido que la enfermedad hepática grasa no alcohólica podría ser un factor de riesgo de albuminuria tanto en pacientes con diabetes como sin ella, aunque los resultados han sido inconsistentes (21, 31).

Para medir la albuminuria varias guías internacionales de manejo de pacientes con daño renal (NICE, KDIGO, KDOQI, NKDEP) recomiendan la cuantificación de la proteinuria usando la relación albumina/creatinina (RAC), Es una medición fácil de obtener, es barata, rápida y se correlaciona bien con la orina de 24 horas con

respecto a los valores de albúmina. La RAC urinario ≥ 30 mg/ g, es equivalente a una tasa de excreción urinaria de albúmina ≥ 30 mg/ 24 horas. (39)

En 2011 Vilas et al. Realizaron un estudio para ver la correlación entre la albuminuria de 24 horas y relación albumina/creatinina. El coeficiente de correlación de Pearson de la concentración de albúmina urinaria (UAC) en comparación con la EAU de 24 h fue ($r = 0,943$ y $0,920$), en FMV y RUS, respectivamente.

Fisiopatología.

Se establece un modelo de doble golpe; el primer golpe al hepatocito es la disregulación del metabolismo de los ácidos grasos, y el segundo está dado por alteraciones genéticas o ambientales que provocan inflamación, necrosis y activación de la cascada fibrogénica. En el hepatocito, los ácidos grasos libres (AGL) son oxidados en la mitocondria, esterificados a triglicéridos y convertidos en fosfolípidos y ésteres de colesterol, para ser secretados como lipoproteínas de muy baja densidad. Cuando los triglicéridos se acumulan en el hígado, aparece la esteatosis hepática, característica histológica distintiva del HGNA. Al incrementar el aporte de AGL al hígado, aumenta la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, microsomas peroxisomas; los productos de la oxidación de AGL, (peróxido de hidrógeno, superóxido y peróxidos lipídicos) generan peroxidación lipídica y estrés oxidativo.

El estrés oxidativo genera disminución de 50% en la actividad enzimática de la cadena respiratoria incrementando la relación ADP/ATP, lo que aumenta la peroxidación lipídica cuyos intermediarios son quimiotácticos de neutrófilos y activan a las células estrelladas lo que provoca la inflamación y fibrosis. (3, 5)

Distintos mecanismos que implican Resistencia a la insulina (RI) se han asociado con el desarrollo de esteatosis hepática. Así, la RI periférica originaría un aumento en el flujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, a través de la reducción del efecto supresor de la insulina sobre la lipólisis en el tejido adiposo, mientras que la RI hepática provocada por la acumulación de lípidos en el hígado favorecería la esteatosis y su progresión a esteatohepatitis no alcohólica. En el hígado, la insulina

promueve la lipogénesis de novo y la gliceroneogénesis, procesos que están aumentados en el HGNA, lo que contribuiría a la síntesis hepática de triglicéridos (TG) y al desarrollo de esteatosis. Como consecuencia, la RI hepática asociada con la EHGNA produce un aumento del gluconeogénesis y la glucogenólisis, de esta manera provoca la producción de glucosa hepática, lo que, junto con la menor captación de glucosa periférica, acentúa la hiperglucemia y estimula la secreción pancreática de insulina, con lo que aumenta todavía más la lipogénesis hepática.

En el hígado se activa la lipogénesis de novo a través de la activación de los receptores tipo Toll, se activan los macrófagos tipo 1 (fenotipo proinflamatorio), que secretan citosinas como IL-12, IL-6, TNF, de esta manera se producirá esteatosis, con una tendencia a convertirse en esteatohepatitis por la activación de la cascada proinflamatoria y profibrogénica asociada con el estrés oxidativo. En este último punto se han destacado moléculas como Lysil Oxidasa 2 (LOXL2) en el desarrollo fibrogénico (4, 7, 8, 13).

Actualmente se sugiere que la EHGNA es un marcador de enfermedad renal. La lipotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación crónica que existe en la EHGNA contribuyen a la patogénesis de la ERC mediante la activación de las vías de inflamación, promoción de la disfunción endotelial, niveles alterados de la fetuina A y adiponectina, y la sobrerregulación de moléculas de adhesión, Cabe destacar que en la mayoría de los estudios que muestran esta asociación no se utilizó biopsia renal, por lo que no se sabe si la EHGNA está asociada con un tipo histológico particular de enfermedad renal. (34, 36)

Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con microalbuminuria y proteinuria. El mecanismo parece ser la disminución en la proteína quinasa activada por AMP en los podocitos, que resulta en albuminuria. (35).

Con esta evidencia que señala que la EHGNA puede afectar negativamente la función renal, es posible que los pacientes deban ser monitoreados cuidadosamente de la función renal por el riesgo incrementado de daño renal a largo plazo.

Diagnostico.

El diagnóstico de EHGNA se realiza de manera incidental al detectarse en estudios de imagen y pruebas de función hepática alteradas 2-4 veces su valor normal. El USG tiene sensibilidad y especificidad de 89 y 93% para esteatosis hepática. Los criterios ultrasonográficos más comúnmente utilizados para diagnosticar esteatosis son: hígado hiperecogénico (“brillo” sonográfico), ecodensidad comparada con los riñones y borramiento de estructuras vasculares. Leve: Cuando están afectados menos del 25% de los hepatocitos, se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia, visualización normal del diafragma y paredes de los vasos intraparenquimatosos. Moderada: Cuando están afectados del 25 a 50% de los hepatocitos, moderado aumento difuso de la ecogenicidad con dificultad para ver el diafragma y los vasos intrahepáticos se agrega atenuación del sonido. Severa: Cuando más de 50% de los hepatocitos, no se visualizan la pared de los vasos portales, diafragma y la porción posterior del lóbulo derecho hepático.

Hay ciertas enfermedades que pueden tener patrones similares por ultrasonido, tal es el caso de las hepatitis agudas que presentan alteración difusa de la ecogenicidad, con brillo acentuado en las triadas portales, diferente grado de hepatomegalia homogénea

Es importante para el diagnóstico excluir la ingesta crónica de alcohol, definido como ingesta <30 g/ día en hombres y en mujeres ingesta <20g al día. (3, 14). Igualmente se deben descartar la presencia de otras hepatopatías: Por consumo de medicamentos o de herbolaria así como hepatitis vírales, hepatopatía crónica por virus B (HBsAg) o por virus C (anti-VHC); metabólicas, tales como hemocromatosis (hierro e índice de saturación de la transferrina), enfermedad de Wilson (cupruria y ceruloplasmina) y déficit de alfa-1-antitripsina; autoinmunes (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anti-LKM, antirriñón e hígado) o cirrosis biliar primaria (anticuerpos antimitocondriales). (37). Así como considerar el uso de fármacos que ocasionan esteatosis hepática tales como: isoniacida, rifampicina, ácido valproico, metotrexate, amiodarona, tamoxifeno, everolimus,(38).

Las guías internacionales coinciden que las herramientas no invasivas deben utilizarse para estratificar a los pacientes como de bajo o alto riesgo de fibrosis

avanzada. La Guía de la asociación europea para el estudio del hígado sugiere un algoritmo en el cual se realiza un estudio de imagen (US o RM) en pacientes con factores de riesgo metabólico y/o alteración de enzimas hepáticas, posteriormente utilizar una herramienta no invasiva para la probabilidad de fibrosis hepática como FIB-4 estratificando a los pacientes en riesgo bajo y moderado-alto, el primer grupo debe revalorarse en dos años. El grupo de alto-moderado riesgo se someterá a elastografía, a los grados de fibrosis >F3 se recomienda realizar biopsia (27,28)

La biopsia hepática, tradicionalmente es considerada «estándar de oro» para el diagnóstico, pero cuenta con varias limitaciones: es invasiva, costosa, está sujeta a complicaciones, permite examinar solamente una porción muy pequeña del órgano (de aproximadamente 1/50,000 de su volumen), el análisis histológico tiene una gran variabilidad intra- e interobservador, con una baja eficacia en los estadios iniciales de fibrosis (F1 y F2) y no brinda información acerca de la distribución de la fibrosis en el parénquima. Algunos métodos de imagen como el ultrasonido (US), la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RM) y la elastografía por ultrasonido (EUS) superan varias de estas limitantes y se han utilizado con mayor frecuencia, brindando una nueva opción de diagnóstico no invasivo. La elastografía por resonancia magnética se ha hecho más atractiva ya que puede combinarse en forma adicional y durante la misma sesión con otras secuencias de RM que son útiles para cuantificar los infiltrados del parénquima por grasa o hierro, lo cual permite establecer un protocolo de exploración más completo. (29).

Wellman C. Et al publicaron un estudio este año un estudio que mide el rendimiento diagnóstico del ultrasonido con atenuación de imagen, además de evaluar la correlación con la biopsia hepática, incluyeron 76 pacientes con biopsia de hígado compatible con enfermedad hepática grasa, realizaron ultrasonido con atenuación de imagen dentro de las 4 semanas de la toma de biopsia. Utilizaron correlación de spearman y área bajo la curva para evaluar el rendimiento diagnóstico de los valores ATI para la detección de esteatosis hepática. Encontraron que el área bajo la curva del USG ATI para la detección de cualquier esteatosis (S1-S3) y esteatosis moderada a severa (S2-S3) fue de 0,85 (IC 95%: 0,75–

0,91) y 0,91 (IC 95 %: 0,83–0,99) con puntos de corte de 0,55 y 0,62 dB/cm/ Mhz , (r= 0.684, 95% CI 0.495–0.762, p < 0.001), (40)

En 2020 Rommel, Zambrano realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 379 pacientes de tres países de LA, con EHGNA por biopsia cuyo objetivo era evaluar el desempeño de tres puntuaciones de fibrosis no invasiva (Hepamet, FIB-4 y NFS) entre una muestra de población latinoamericana y encontrar un punto de corte óptimo para descartar fibrosis. Encontraron que el rendimiento diagnóstico de FIB-4 era mejor en esta población, con un área bajo la curva de 0.74, para las otras puntuaciones fue Hepamet 0.73, NFS 0.58. (32).

De esta forma podemos ver que se pueden utilizar métodos diagnósticos menos invasivos para diagnosticar y evaluar la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Tratamiento.

El tratamiento se divide en no farmacológico y farmacológico, el primero consiste en dieta y ejercicio, se ha asociado que una pérdida de peso de >10% mejora los resultados histológicos de la enfermedad. Se ha visto que la dieta mediterránea disminuye el hígado graso y mejora la sensibilidad a la insulina, por lo que tiene buenos resultados en los pacientes. El ejercicio aeróbico es más efectivo que el anaeróbico para disminuir el hígado graso.

En cuanto a tratamiento farmacológico, se han utilizado diferentes fármacos entre ellos, las tiazolidinedionas, como la pioglitazona que regula la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos, en diversos estudios, incluidos Metanálisis se ha visto que reduce la inflamación lobular y la degeneración balonizada vista por biopsia hepática, además de reducir la fibrosis en estadios avanzados y mejoría de los niveles de ALT, el inconveniente es que se ha relacionado con incremento de falla cardíaca y riesgo de fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la evidencia no es tan fuerte y es el medicamento de elección para pacientes con EHGNA comprobado por biopsia y diabetes mellitus tipo 2.

La vitamina E, es un antioxidante, que es considerado el medicamento de elección en pacientes con EHGNA sin diabetes mellitus tipo 2 ni cirrosis; se ha utilizado a dosis de 800U día, en diversos estudios se ha visto reducción de niveles de ALT además de disminución en la degeneración celular, sin embargo, no se observan cambios en cuanto a fibrosis. Recientemente se ha visto que también en pacientes diabéticos con EHGNA también hay mejoría histológica de las lesiones hepáticas y disminución de enzimas hepáticas. Sus efectos a largo plazo se han relacionado con aumento del riesgo de Ca de próstata y de eventos cerebrovasculares hemorrágicos hasta un 22%.

Se han estudiado otros fármacos como pentoxifilina, con resultados prometedores aunque aún faltan más estudios para recomendar su uso en esta patología. (12)

Relación entre EHGNA y Albuminuria.

Más allá de la relación teórica que mantienen la EHGNA y la albuminuria mediante su fisiopatología, se han realizado estudios observacionales para valorar esta asociación, uno de ellos es el metaanálisis realizado por Wijarnpreecha et al. Publicado en el 2018 incluyó 19 estudios observacionales que estudiaban la relación entre albuminuria y EHGNA, encontraron que el OR para albuminuria en pacientes con EHGNA fue de 1.67 (95% CI: 1.32–2.11) con heterogeneidad de 76%. El análisis de subgrupos según el estado de diabetes mostró un riesgo significativamente mayor de albuminuria entre pacientes con hígado graso no alcohólico sin diabetes con OR de 2,25 (IC del 95%: 1,65-3,06), la heterogeneidad entre estudios fue alta con una I2 del 65%. Sin embargo, no hay riesgo significativo de albuminuria entre los pacientes con EHGNA y diabetes con el OR de 1,28 (IC del 95%: 0,94-1,75), la heterogeneidad entre estudios fue alta con una I2 de 75%.

JUSTIFICACION

Es necesario conocer la relación que existe entre EHGNA y la presencia de albuminuria, ya que uno es la hepatopatía crónica más frecuente a nivel mundial y está implicado en el daño endotelial por estrés oxidativo, alteración en las vías metabólicas de los lípidos, y la otra es un marcador relacionado con riesgo

cardiovascular, de manera que al encontrar una relación entre ellas y ver la magnitud que tiene se podrían establecer medidas más intensivas para tratar esta enfermedad y monitorizar de forma más estrecha para evitar desenlaces cardiovasculares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha postulado que la EHGNA contribuye a la presencia de albuminuria por aumentar el daño endotelial y la inflamación sistémica. Estudios recientes han sugerido que la enfermedad hepática grasa no alcohólica podría ser un factor de riesgo de albuminuria tanto en pacientes con diabetes como sin ella, aunque los resultados han sido inconsistentes.

En el metaanálisis realizado por Wijarnpreecha et al. Publicado en el 2018 incluyo 19 estudios observacionales que estudiaban la relación entre albuminuria y EHGNA, encontraron que el OR para albuminuria en pacientes con EHGNA fue de 1.67 (95% CI: 1.32–2.11) con heterogeneidad de 76%. El análisis de subgrupos según el estado de diabetes mostró un riesgo significativamente mayor de albuminuria entre pacientes con hígado graso no alcohólico sin diabetes con OR de 2,25 (IC del 95%: 1,65-3,06), la heterogeneidad entre estudios fue alta con una I2 del 65%. Sin embargo, no hay riesgo significativo de albuminuria entre los pacientes con NAFLD y diabetes con el OR de 1,28 (IC del 95%: 0,94-1,75), la heterogeneidad entre estudios fue alta con una I2 de 75%. 21

Los datos para realizar esta correlación aun presentan cierta discrepancia, al mostrar una heterogeneidad alta entre los estudios seleccionados.

Actualmente los estudios publicados que han evaluado la existencia de la asociación entre EHGNA y microalbuminuria tienen cierta discrepancia en sus resultados; al ser un marcador de daño endotelial y relacionarse con mortalidad cardiovascular independientemente de la presencia o no de diabetes e hipertensión, es importante estudiar la correlación si es que existe para prevenir complicaciones cardiovasculares relacionadas con enfermedad hepática grasa no alcohólica, considerando que es la hepatopatía más frecuente a nivel mundial.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cómo será la relación que existe entre enfermedad por hígado graso no alcohólico y la albuminuria en pacientes del HCSAE?

HIPOTESIS

H1: Alterna – La presencia de albuminuria será DIFERENTE en los pacientes con EHGNA y sin EHGNA.

HO: Nula- La presencia de albuminuria será IGUAL en los pacientes con EHGNA y sin EHGNA.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación que existe entre EHGNA y albuminuria en pacientes derechohabientes del HCSAE de Pemex.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir la prevalencia de EHGNA en pacientes con Diabetes tipo 2 y sin DM2.
- Comparar la presencia de EHGNA entre ambos géneros.
- Medir la relación de la albuminuria con cada fase del espectro de EHGNA.
- Medir la magnitud de asociación entre EHGNA y albuminuria >30 mg/24 hrs.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo.

Diseño

a. Definición del universo de estudio

UNIVERSO: Pacientes con medición de albuminuria de 24 hrs con y sin EHGNA mayores de 18 años de la consulta de medicina interna del Hospital Central Sur de Alta especialidad.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN HCSAE

b. Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres derechohabientes del HCSAE mayores de 18 años de la consulta externa de medicina interna con medición de albuminuria y USG de hígado y vías biliares.
- IMC <40.

c. Criterios de exclusión.

Pacientes con ingesta de alcohol de >30 g por día si son hombres y >20 g por día si son mujeres.

-Pacientes fumadores por más de 10 años.

Enfermedad hepática de cualquier otra etiología (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson).

-Historia de abuso de drogas.

Uso de medicamentos como: amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, ac. Valproico.

-Diagnóstico de hepatitis B o C.

- Retinopatía diabética en cualquier fase detectada por oftalmología.

- Enfermedad renal crónica.

- Enfermedad renal: Nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal segmentaria).

- Trastornos glomerulares secundarios como nefropatía diabética, glomerulonefritis postinfecciosa, nefritis lúpica, amiloidosis.

d. Criterios de eliminación.

- Pacientes con serología IgM para hepatitis A.

- Evidencia de Tumoraciones hepáticas.

e. Definición de variables y cuadro de operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE
Albuminuria	Presencia de albumina en la primera muestra de la mañana.	Microalbuminuria de 24 horas. Mg/24 hrs	Numérica discreta de razón.
EHGNA	Pacientes que en USG de hígado y VB tengan datos de EHGNA caracterizado por el aumento difuso de la ecogenicidad, dificultad para ver el diafragma y vasos intrahepáticos.	Grados: Leve, moderado y severo de acuerdo con los hallazgos en USG.	Categórica ordinal
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento del individuo.	Años enteros	Numérica discreta de razón
Género	Género del px de acuerdo a características fenotípicas.	Mujer codificado 1/ Hombre codificado 0	Categórica dicotómica
Diabetes tipo 2	Diagnóstico de DM2 de	Presencia de DM2 codificado	Categórica dicotómica.

	acuerdo con los criterios diagnósticos de la ADA 2022.	1/ Sin DM2 codificado 0	
Años con diagnóstico de DM2	Años transcurridos desde el diagnóstico de DM2	Años completos desde el Diagnóstico de DM2	Numérica discreta de razón
Diabetes descontrolada	Pacientes fuera de metas de control de acuerdo con criterios ADA 2022: Hb1Ac >6.5%, Glucosa en ayuno >130 mg/dl, Glucosa postprandial >180 mg/dl	Paciente en control codificado 0/ paciente descontrolado, codificado 1	Categórica dicotómica
Hb1Ac	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas	Valor de laboratorio de Hemoglobina glucosilada expresada en porcentaje	Numérica continua de razón
Hipertensión	Padecimiento caracterizado por la elevación persistente de la presión	Presencia de hipertensión codificada 1/ Sin hipertensión. Codificada 0	Categórica dicotómica.

	arterial >140/90 mmHg.		
Años con dx de hipertensión	Años después del diagnóstico de hipertensión arterial.	Años transcurridos desde el diagnóstico de HAS	Numérica discreta de razón.
Hipertensión descontrolada	Cifras de presión >140/90 mmhg persistentemente, descontrolada a pesar del tratamiento antihipertensivo	Paciente en control 0/paciente descontrolado 1	Categórica dicotómica.
Tabaquismo	Consumo de tabaco.	Presente 1/ ausente 0	Categórica dicotómica.
AST	Valores de aspartato aminotransferasa en sangre, enzima hepática cuya función es transferir grupos amino.	Valores de AST en Unidades Internacionales por mililitro (UI/ml) en una muestra de sangre.	Numérica continua de razón.
ALT	Valores de alanino aminotrasferasa en sangre, enzima hepática cuya función es	Valores de ALT en UI/ml en una muestra de sangre	Numérica continua de razón.

	transferir grupos amino.		
Cociente ALT/AST	Relación entre las concentraciones de las enzimas aspartato transaminasa y alanina transaminasa en la sangre	Valor numérico del cociente ALT/AST	Numérica continua de razón.
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas	Valor numérico de FA en sangre en UI/L	Numérica continua de razón.
Deshidrogenasa láctica	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH.	Valor de DHL en UI/L en sangre.	Numérica continua de razón.

Gamaglutamiltanspeptidasa	Enzima hepática que cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamilo de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula de agua (formación de glutamato)	Valor numérico de GGT en sangre. En U/L	Numérica continua de razón.
Colesterol total	Lípido de tipo esteroide que se encuentra en el plasma sanguíneo.	Valor numérico de Colesterol en sangre en mg/dl	Numérica continua de razón.
Triglicéridos	Triésteres de ácidos grasos y glicerol, que se encuentran en el plasma sanguíneo.	Valor numérico de triglicéridos en sangre mg/dl	Numérica continua de razón.
Colesterol HDL	Macromolécula de tipo Lipoproteína (núcleo de lípidos apolares, rodeados de una capa de proteínas apolipoproteína)	Valor numérico de Colesterol HDL en sangre en mg/dl	Numérica continua de razón.

	s) de alta densidad que se encuentra en el plasma sanguíneo. Composición proteica de 60%.		
Colesterol LDL	Macromolécula de tipo Lipoproteína (núcleo de lípidos apolares, rodeados de una capa de proteínas apolipoproteínas) de baja densidad, tiene alta concentración de colesterol y moderada de fosfolípidos, se encuentra en el plasma sanguíneo.	Valor numérico de colesterol LDL en sangre en mg/dl.	Numérica continua de razón.

f. Material y métodos.

Metodología.

1.- Durante Enero 2022 a mayo 2023 se identificaron a los pacientes con medición de albuminuria de 24 horas y USG de hígado y vías biliares con evidencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

2.- En este mismo periodo se identificaron pacientes que tuvieran USG con evidencia ultrasonográfica de hígado normal y medición de albuminuria de 24 horas para el grupo control. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

3.- Se aplicaron criterios de eliminación, obteniendo finalmente 97 pacientes para ambos grupos.

4.- Se obtuvieron los datos requeridos del expediente electrónico SSS-SIAH de petróleos mexicanos, se asignó un folio para cada paciente, se organizaron y registraron los datos en una base creada en Excel de forma confidencial.

5.- Se importo dicha base en el programa STATA versión para Windows para la realización del análisis estadístico.

Análisis estadístico.

Se utilizaron medidas de tendencia central, tablas y gráficos, los valores medidos, se expresaron como medias y medianas para medidas de tendencia central, desviación estándar y rangos intercuartiles para medidas de dispersión, de acuerdo con el modo de distribución de los datos para describir estadística no inferencial. Para estadística inferencial se utilizo prueba T de Student o U de Mann Whitney, en función de la distribución normal o no normal de las variables con naturaleza cuantitativa, y Chi cuadrada para identificar la independencia de variables de naturaleza cualitativa entre los diversos grupos. Se calculo razón de momios para medir la magnitud de asociación entre EHGNA y albuminuria en ambos grupos.

p) Recursos y logística (calendario y costos).

#	ACTIVIDAD	Mes Calendario Programado AÑO											
		22-23											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Recolección de pacientes												X
	Recolección de pacientes	X	X										
	Recolección en base de datos			X	X								
	Análisis estadístico					X							

Resultados y conclusiones						X					
---------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

CONCEPTO	NÚMERO	COSTO UNITARIO (paciente, caso, muestra, encuesta, etc).	SUBTOTAL
Recursos Materiales			
Microalbuminuria de 24 hrs.	97	Estudio realizado de rutina	0.00 MXN
Ultrasonido hepatobiliar	97	Estudio realizado de rutina	0.00 MXN
		TOTAL	<u>0.0</u>

q) Consideraciones éticas

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: mínimo

Ya que los estudios que entran en esta categoría de riesgo implican técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revistas de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifican y se tratan aspectos sensitivos de su conducta.

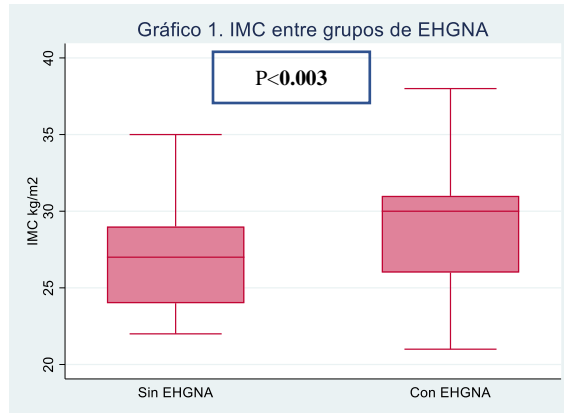
En los casos de investigaciones con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación. Título segundo, capítulo I, artículo 17, sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Se emplearán las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-ssa3-2012. para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad de la información personal de los participantes incluidos en esta investigación, como son nombres encontrados en historias clínicas, muestras biológicas y estudios de imagen, en ninguno de estos casos utilizará el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, se le asignará un Folio con el cual será identificada toda la información recolectada. Todos los datos requeridos por este estudio, se encontrarán en una unidad de almacenamiento USB encriptado con contraseña únicamente conocida por los investigadores principales (Dra. Elena Pérez Cabañas y Dr. Luis Raúl López y López), además del jefe del servicio de medicina interna (Dr. Martín Coronado Malagón) siendo los únicos que tendrán acceso a la información de la base de datos. La información sólo será utilizada para fines de este estudio. En todo momento se procurará mantener la confidencialidad de la información de los pacientes y la privacidad de los datos. Al finalizar el estudio la base de datos será almacenada con una contraseña únicamente conocida por el jefe de Servicio y los investigadores principales, podrá ser utilizada para futuros trabajos de investigación y para tener acceso a esta base deberán realizar una petición por escrito al Dr Luis Raúl López y López medico adscrito del servicio de nefrología y al Dr Martín Coronado Malagón jefe del servicio de medicina interna.

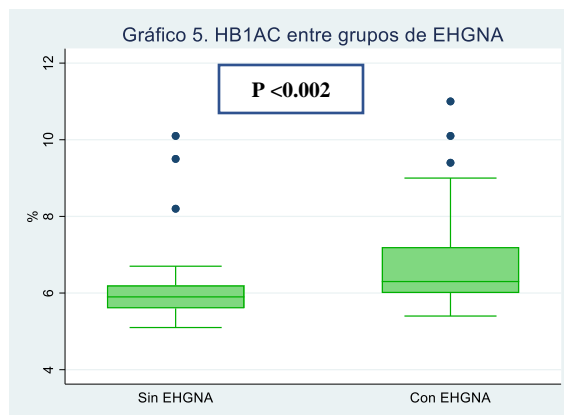
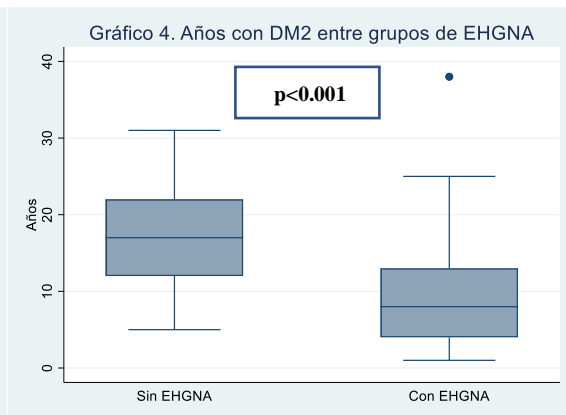
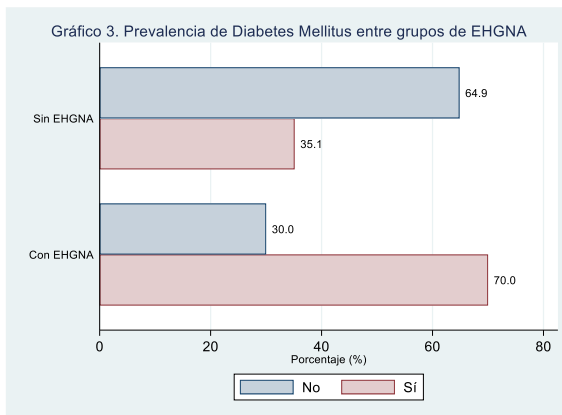
RESULTADOS.

El presente estudio incluyo 97 pacientes, de los cuales 60 se encuentran en el grupo de EHGNA y 37 pacientes en el grupo sin EHGNA. La media de edad fue de 61.2 años global, 59.7 en el grupo sin EHGNA, y de 62.1 en el grupo con EHGNA. La cantidad de mujeres fue mayor en ambos grupos con una frecuencia de 67 mujeres (60%) en ambos grupos. En el grupo sin EHGNA la frecuencia del género femenino fue de 25 mujeres (67.57%), mientras que en el grupo con EHGNA fue de 42 (70%).

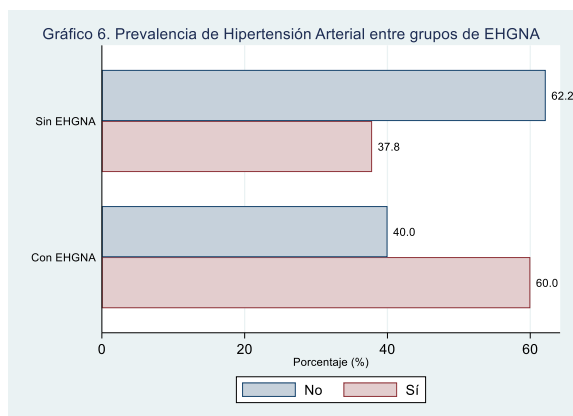
En cuanto al IMC la media fue de 26.8 en el grupo sin enfermedad hepática grasa no alcohólica, en el grupo con EHGNA presento media de IMC de 29.1.



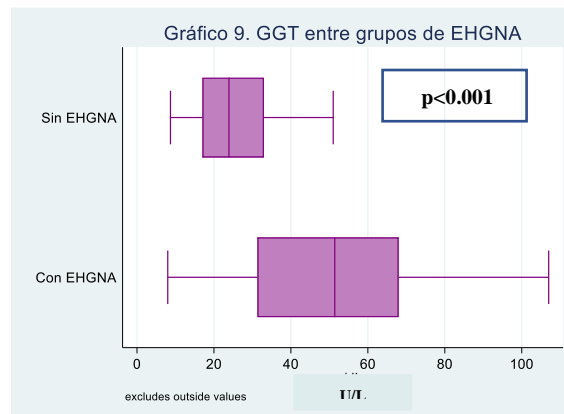
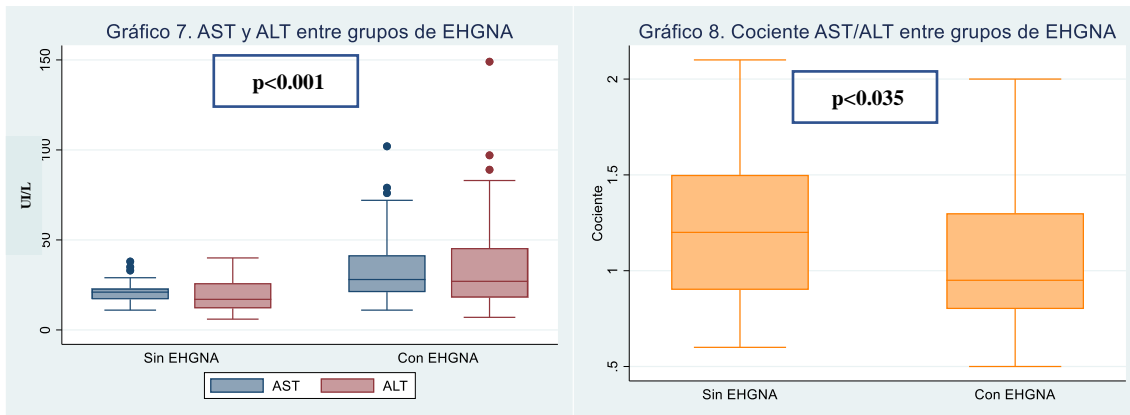
En la población estudiada hubo en total 55 pacientes diabéticos, 42 en el grupo con EHGNA y 13 en el grupo sin EHGNA, la mediana de años con presencia de DM2 fue de 10 años con un rango intercuartil 5-16, es decir un 75% de la población presentó menos de 16 años de tener diabetes tipo 2. La mediana de hemoglobina glucosilada fue de 6.2% con un rango intercuartil de 5-9%-6.9%, mientras que en el grupo con EHGNA fue de 6.3% rango intercuartil de 5.6%-6.2%, en el grupo sin EHGNA fue de 5.9% rango intercuartil de 6%-7.2%.



La cantidad de pacientes con hipertensión arterial sistémica fue de 50 (51.5%), siendo 36 (60%) en el grupo con EHGNA y 14 (37.8%) en el grupo sin EHGNA. La mediana de años con hipertensión fue de 9 con un rango intercuartil de 4-14, siendo así que el 75% de la población estudiada presentó menos de 14 años con hipertensión arterial. Solo 5 pacientes presentaron descontrol hipertensivo (10%), 3 en el grupo con EHGNA y 2 en el grupo sin EHGNA.



En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático, la mediana de aspartato aminotransferasa fue de 23 UI/L con un rango intercuartil de 19-32, en el grupo sin EHGNA fue de 21UI/L con un rango de 17 -23, en el grupo con enfermedad hepática grasa fue de 28 UI/L con un rango intercuartil de 21-41.5. La alanino aminotransferasa tuvo una mediana de 22 UI/L con un rango intercuartil de 16-45.5, en el grupo sin EHGNA la mediana fue de 17 UI/L con un rango de 12-26, el grupo con enfermedad hepática grasa presentó una media de 27 UI/L con rango de 18-45.5. En cuanto al cociente ALT/AST la mediana global fue de 1 con un rango intercuartil de 0.8-1.4, el grupo sin EHGNA fue de 0.95 con rango intercuartil de 0.8-1.3, el grupo con EHGNA tuvo una mediana de 1.2 con rango intercuartil de 0.9-1.5. En el caso de la fosfatasa alcalina la mediana fue de 94 UI/L con un rango de 74-116. La deshidrogenasa láctica presentó una mediana global de 212 UI/L con un rango intercuartil de 176 – 284. En cuanto a la gamma glutamil transpeptidasa la mediana de distribución en ambos grupos fue de 38U/L con un rango intercuartil de 22.9 – 57, en el grupo sin EHGNA la mediana es de 23.9U/L con rango de 17 – 33, en el grupo con EHGNA la mediana es de 51.4 U/L con rango de 31.3 – 68.



El colesterol total tuvo una mediana en ambos grupos de 181 mg/dl con un rango de 160 – 211, en el grupo sin EHGNA la mediana fue de 170 mg/dl con rango de 159 – 199 mg/dl, en el caso del grupo con EHGNA la mediana fue de 186 mg/dl con un rango de 162 – 219 mg/dl. Los triglicéridos tuvieron una mediana global de 159 mg/dl con un rango intercuartil de 115 – 210, en el grupo sin EHGNA la mediana fue de 134 mg/dl con rango de 92 – 179 mg/dl, el grupo sin EHGNA tuvo una mediana de 168 mg/dl con rango intercuartil de 118 – 230 mg/dl. El colesterol HDL tuvo una mediana global de 44 mg/dl con rango de 37 – 54 mg/dl, en el grupo sin EHGNA la mediana fue de 51 mg/dl con rango de 41 – 61, en el grupo con EHGNA la mediana fue de 42 mg/dl con rango de 36.5 – 51 mg/dl. En el caso del colesterol LDL la mediana en ambos grupos fue de 100.5 mg/dl con rango intercuartil de 83 – 119 mg/dl, en el grupo sin EHGNA la mediana fue de 99 mg/dl con un rango intercuartil de 80 – 110 mg/dl, el grupo con EHGNA tuvo una mediana de 104.5 mg/dl con un rango de 89 – 125.5 mg/dl.

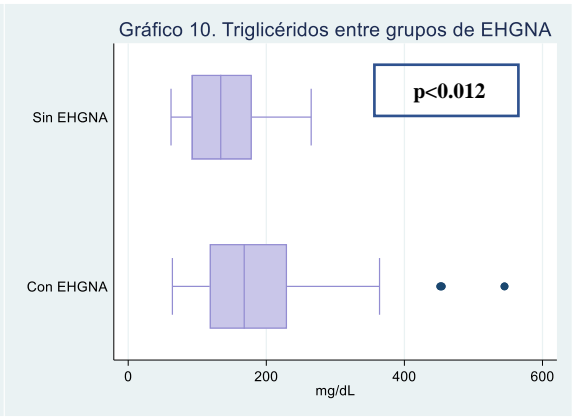
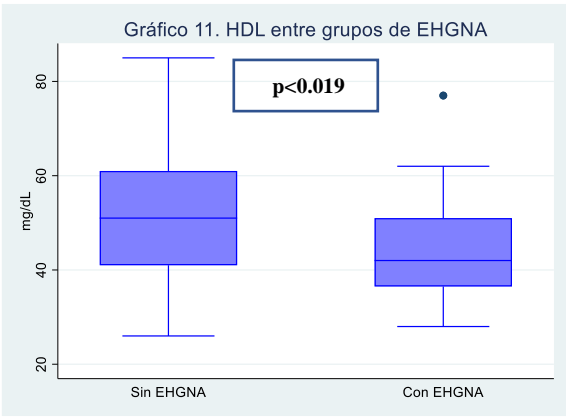


Tabla 1. Características demográficas en los grupos con y sin EHGNA

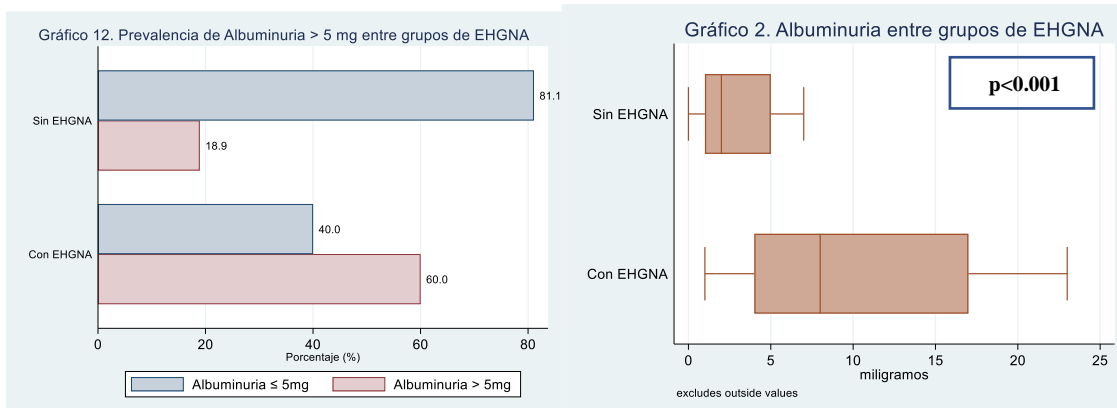
Variable	Global/Categorías 100% (97)		Sin EHGNA 38.14% (37)	Con EHGNA 61.86% (60)	Valor p
Edad años, media; DE	61.2±11.9		59.7±15.1	62.1±9.5	0.392 ^Σ
Sexo	Hombre	30.93% (30)	32.43% (12)	30.00% (18)	0.801*
	Mujer	69.07% (67)	67.57% (25)	70.00% (42)	
IMC, media DE	28.2±3.7		26.8±3.2	29.1±3.7	0.003 ^Σ
Albuminuria miligramos, mediana; RI	5 (2 – 13)		2 (1 – 5)	8 (4 – 17)	<0.001 ^α
DM2	Sí	56.70% (55)	35.14% (13)	70.00% (42)	<0.001*
Años con diabetes, mediana; RI	10 (5 – 16)		17 (12 – 22)	8 (4 – 13)	<0.001 ^α
HbA1c %, mediana; RI	6.2 (5.9 – 6.9)		5.9 (5.6 – 6.2)	6.3 (6 – 7.2)	0.002 ^α
Descontrol diabético	Sí	33.33% (19)	30.77% (4)	34.09% (15)	1.000 ^Δ
Hipertensión esencial	Sí	51.55% (50)	37.84% (14)	60.00% (36)	0.034 ^Δ
Años hipertenso, mediana; RI	9 (4 – 14)		13.5 (4 – 22)	8 (4 – 13)	0.179 ^α
Descontrol hipertensivo	Sí	10.00 % (5)	14.29% (2)	8.33% (3)	0.611 ^Δ
Tabaquismo	Sí	7.22% (7)	2.70% (1)	10.00% (6)	0.246 ^Δ
AST UI/L, mediana; RI	23 (19 – 32)		21 (17 – 23)	28 (21 – 41.5)	<0.001 ^α
ALT UI/L, mediana; RI	22 (16 – 45.5)		17 (12 – 26)	27 (18 – 45.5)	<0.001 ^α
AST/ALT	1 (0.8 – 1.4)		0.95 (0.8 – 1.3)	1.2 (0.9 – 1.5)	0.035 ^α
FA UI/L, mediana; RI	92 (74 – 116)		89 (74.5 – 115)	96 (73 – 118)	0.573 ^α
DHL UI/L, mediana; RI	212 (176 – 284)		192 (176 – 249)	234 (180 – 299)	0.123 ^α
GGT U/L, mediana; RI	38 (22.9 – 57)		23.9 (17 – 33)	51.4 (31.3 – 68)	<0.001 ^α
Colesterol Total mg/dL, mediana; RI	181 (160 – 211)		170 (159 – 199)	186 (162 – 219)	0.114 ^α
TAG mg/dL, mediana; RI	159 (115 – 210)		134 (92 – 179)	168 (118 – 230)	0.012 ^α
HDL mg/dL, mediana; RI	44 (37 – 54)		51 (41 – 61)	42 (36.5 – 51)	0.019 ^α
LDL mg/dL, mediana; RI	100.5 (83 – 119)		99 (80 – 110)	104.5 (89 – 125.5)	0.169 ^α

Σ Prueba de t de Student para muestras independiente. α Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. *Prueba de Independencia X². Δ Prueba exacta de Fischer

DE = Desviación estándar, RI = rango intercuartil, AST: aspartato 'aminotransferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, DHL: deshidrogenasa láctica, GGT: gama Glutamil transferasa, TAG: triglicéridos, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, UI/L: unidades internacionales/Litro, mg/dL: miligramos/decilitro

RELACION ENTRE EHGNA Y ALBUMINURIA.

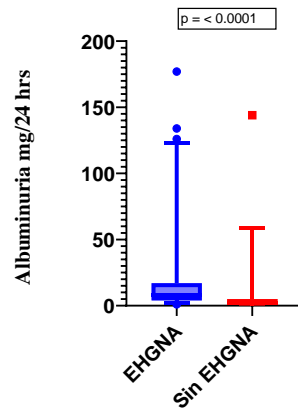
Se realizó una comparación entre ambos grupos respecto a la presencia de albuminuria, al ser una distribución no paramétrica se utilizó la U de Mann-Whitney para comparar la función de distribución entre ambos grupos, encontrando una mediana de 8 mg/dl con un rango de 8-17 mg/dl en el grupo con EHGNA comparado con el grupo de EHGNA ausente, en donde la mediana es de 2 mg/dl con un rango de 4-17 mg/dl., con una $p < 0.001$.



Para comparar diferencias entre los tres grupos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (Leve, Moderada, Severa) se realizaron las siguientes pruebas: Prueba ANOVA de una vía para muestras independientes, prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes, prueba exacta de Fischer.

Se encontró que para cada grupo de EHGNA las medianas de albuminuria fueron 8 mg/24 hrs con un rango de 4 – 1, 6 mg/24 hrs con rango intercuartil de 5 mg/24 hrs – 12 mg/24 hrs y 58mg/24 hrs 11 – 134 mg/24 hrs para las categorías leve, moderado, severo respectivamente con una $p < 0.13$ usando la prueba kruskall wallis.

Relación entre albuminuria y Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)



Para las variables donde si hubo una diferencia entre las categorías de EHGNA fueron para IMC en la categoría de EHGNA leve con una media de 28 kg/m² con un rango intercuartil de 25.5 kg/m² – 30 kg/m², en la categoría de EHGNA moderado 31.5 kg/m² con un rango de 30 kg/m² – 33.5 kg/m², en el caso de EHGNA severo 31 kg/m² con un rango intercuartil de 30 kg/m² – 31 kg/m² p <0.005.

En el caso de la aspartato aminotransferasa (AST) encontramos que las medianas para las categorías de EHGNA fueron: EHGNA leve 26 UI/L con un rango de 19 UI/L – 34 UI/L, EHGNA moderado fue una mediana de 36.5 UI/L con un rango intercuartil de 26.5 UI/L – 43UI/L, en EHGNA severo la mediana fue de 23 UI/L con un rango de 21 UI/L– UI/L con un p <0.027 en la prueba kruskall wallis.

Se calculo la razón de momios para albuminuria con un punto de corte de 30 mg/dl entre las categorías de EHGNA ausente y EHGNA presente, encontrando una razón de momios de 3.9 con un intervalo de confianza de 95% [0.8- 18.8] con una P<0.069. al establecer un punto de corte de 5 mg/dl se encontró un OR de 6.42 con un intervalo de confianza de 95% de [2.43 – 16.9] con una p <0.001.

Para una HB1AC de 6.2% se encontró un OR de 5.09 con IC 95% [1.70 – 15.2] y una p <0.004. para un IMC mayor a 28 kg/m2 OR de 3.80 IC 95% [1.58 – 9.13] con una p <0.003. En el caso de HAS se encontró un OR de 2.46 IC 95%[1.06 – 5.71] con una p <0.036.

Tabla 2. Características principales entre grados de EHGNA

Variable	Global/Categorías 100% (60)		Leve 42.27% (41)	Moderado 16.49% (16)	Severo 3.09% (3)	Valor p
Edad	62.1±9.5		61±9	63.8±10	68.6±11	0.305 ^Σ
Sexo	Mujer	30% (18)	29.27% (12)	31.25% (5)	33.33% (1)	1.000 ^Δ
	Hombre	70% (42)	70.73% (29)	68.75% (11)	66.67% (2)	
IMC	30 (26 – 31)		28 (25.5 – 30)	31.5 (30 – 33.5)	31 (30 – 31)	0.005^α
Albuminuria	8 (4 – 17)		8 (4 – 17)	6 (5 – 12)	58 (11 – 134)	0.130 ^α
DM2	Sí	70% (42)	70.73% (29)	62.5% (10)	100% (3)	0.550 ^Δ
Años DM2	8 (4 – 13)		8 (4 – 11)	9.5 (5 – 13)	14 (2 – 16)	0.715 ^α
HbA1c	6.3 (6 – 7.2)		6.5 (5.9 – 7.3)	6.2 (6 – 7.2)	6.8 (5.5 – 6.8)	0.755 ^α
Descontrol DM2	Sí	34.09% (15)	41.94% (13)	20% (2)	0%	0.223 ^Δ
HAS	Sí	60% (36)	51.22% (21)	75% (12)	100% (3)	0.126 ^Δ
Años HAS	8 (4 – 13)		7.5 (3 – 12)	9.5 (6 – 20.5)	7 (2 – 12)	0.286 ^α
Descontrol HAS	Sí	8.33% (3)	4.55% (1)	18.18% (2)	0%	0.428 ^Δ
Tabaquismo	Sí	10% (6)	9.76% (4)	6.25% (1)	33.33% (1)	0.399 ^Δ
AST	28 (21 – 41.5)		26 (19 – 34)	36.5 (26.5 – 53)	23 (21 – 32)	0.027^α
ALT	27 (18 – 45.5)		30 (18 – 42)	27 (20 – 75.5)	22 (14 – 40)	0.305 ^α
AST/ALT	0.95 (0.8 – 1.3)		0.9 (0.8 – 1.2)	1.1 (0.7 – 1.35)	1 (0.8 – 1.6)	0.776 ^α
FA	89 (74.5 – 115)		89 (76 – 103)	79 (61 – 130)	117 (49 – 139)	0.781 ^α
DHL	234 (180 – 299)		231.5 (191 – 296)	205 (170 – 354)	285 (251 – 364)	0.321 ^α
GGT	51.4 (31.3 – 68)		46 (27 – 57)	70 (54 – 181)	58 (58 – 58)	0.015^α
Colesterol Total	186 (162 – 219)		178 (158 – 217)	193 (176 – 244)	216 (198 – 217)	0.206 ^α
TAG	168 (118 – 230)		165 (118 – 198)	213 (121 – 321)	161 (117 – 186)	0.178 ^α
HDL	42 (36.5 – 51)		41 (35 – 49)	44 (39 – 52)	54 (36 – 60)	0.230 ^α
LDL	104.5 (89 – 125.5)		108.5 (83 – 122)	98 (89 – 128)	134 (103 – 148)	0.362 ^α

Σ Prueba ANOVA de una vía para muestras independientes. α Prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Δ Prueba exacta de Fischer.

AST: aspartato 'aminotransferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, DHL: deshidrogenasa láctica, GGT: gama Glutamyl transferasa, TAG: triglicéridos, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal,, UI/L: unidades internacionales/Litro, mg/dL: miligramos/decilitro

Tabla 3. Tabla 2x2 entre albuminuria >30 mg y evento de EHGNA

EHGNA	ALBUMINURIA		TOTAL
	>30 mg	< 30 mg	
PRESENTE	11	49	60
AUSENTE	2	35	37
TOTAL.	13	84	97

OR: 3.9 p< 0.068.

Tabla 4. Estimación de las Razones de Momios para el evento EHGNA

<i>Variable</i>	Categorías	OR [IC-95%]	Valor p*
IMC	≤ 28 kg/m ²	Referencia	0.003
	> 28 kg/m ²	3.80 [1.58 – 9.13]	
DM2	No	Referencia	0.001
	Sí	4.30 [1.80 – 10.3]	
Años DM2	≤ 8 años	Referencia	0.017
	> 8 años	0.075 [0.009 – 0.636]	
HbA1c	≤ 6.2%	Referencia	0.004
	> 6.2%	5.09 [1.70 – 15.2]	
HAS	No	Referencia	0.036
	Sí	2.46 [1.06 – 5.71]	
AST	≤ 21 mg/dL	Referencia	0.013
	> 21 mg/dL	2.97 [1.26 – 7.0]	
ALT	≤ 26 mg/dL	Referencia	0.014
	> 26 mg/dL	3.11 [1.25 – 7.69]	
AST/ALT	≤ 1.2	Referencia	0.029
	> 1.2	0.38 [0.16 – 0.90]	
GGT	≤ 33 mg/dL	Referencia	0.001
	> 33 mg/dL	8.53 [2.41 – 30.1]	
TAG	≤ 179 mg/dL	Referencia	0.032
	> 179 mg/dL	2.92 [1.09 – 7.7]	
HDL	≤ 51 mg/dL	Referencia	0.013
	> 51 mg/dL	0.30 [0.11 – 0.77]	
Albuminuria	≤5 mg	Referencia	<0.001
	>5 mg	6.42 [2.43 – 16.9]	

*Significancia en la prueba de Wald

DISCUSION.

La EHGNA (enfermedad por hígado graso no alcohólico) contribuye a la presencia de albuminuria por aumentar el daño endotelial y la inflamación sistémica por la desregulación que genera en múltiples rutas metabólicas e inflamatorias lo que lleva a complicaciones y alteraciones extrahepáticas que afectan al riñón.

Este estudio tuvo como objetivo valorar la relación que existe entre EHGNA y la albuminuria comparando un grupo sin EHGNA y con EHGNA, así como la comparación entre cada grado de EHGNA.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la función de distribución de la albuminuria entre las categorías de EHGNA, presentando una mediana mayor en el grupo con EHGNA presente siendo de 8 mg/24 hrs con un rango intercuartil de 4 mg/24 hrs-17 mg/24 hrs comparado con el grupo de EHGNA ausente con una mediana de 2 mg/24 hrs con un rango intercuartil de 4 mg/dl-17 mg/dl con $p < 0.001$. Al sacar la magnitud de asociación de microalbuminuria (30 mg/24 hrs) con EHGNA, obtuvimos una razón de momios de 3.9 con un intervalo de confianza de 95% [0.8- 18.8] con una $P < 0.069$, que no resultó significativa. Al comparar la distribución de albuminuria de bajo grado (ABG albumina < 30 mg/24 hrs) en el grupo con EHGNA y sin EHGNA, encontramos que 60% de los pacientes con EHGNA presenta albuminuria mayor a 5 mg/24 hrs, mientras que en el grupo sin EHGNA el 81% tiene un valor de albuminuria menor a 5 mg/24 hrs; al sacar la magnitud de asociación entre EHGNA y albuminuria de bajo grado de 5 mg/24 hrs obtuvimos un OR de 6.42 con un IC 95% [2.43 – 16.9] con una $p < 0.001$, que resultó estadísticamente significativa.

Es importante destacar el papel de la albuminuria de bajo grado (definida como albumina en orina menor a 30 mg/24 hrs o relación albumina/creatinina < 30 mg/g) en eventos cardiovasculares como se menciona en el estudio de Arnlov, et al en 2005 basado en el estudio Framingham donde encontraron que valores de albuminuria de 3,9 mg/mg para los hombres y de 7,5 mg/mg para las mujeres tenían un riesgo casi tres veces mayor de ECV (42). El estudio de Nord-Trøndelag en 2003 reveló una asociación positiva entre la mortalidad por todas las causas y niveles de albumina/creatinina de 6,7 mg/mg; estos estudios incluyeron dentro de su población a pacientes prehipertensos, que probablemente tengan mayor prevalencia de albuminuria y mayor riesgo de eventos cardiovasculares (43).

También se ha reportado que en individuos sin hipertensión o diabetes la presencia de albuminuria de bajo grado aumenta el riesgo de enfermedades

cardiovasculares como se muestra en el estudio de de 2016 de Tanaka, Komi et al, en el cual siguieron por 5.9 años a 3599 pacientes mayores de 40 años, sin enfermedades cardiovasculares previas, no diabéticos y normotensos con una relación albumina/creatinina menor a 30 mg/g; valoraron el desenlace compuesto de eventos cardiovasculares (EVC, insuficiencia cardiaca, IAM, muerte súbita), encontrando un HR para la incidencia de eventos cardiovasculares de 2,79, IC 95 %, 1,41–5,52, y un HR de 1,69 con un IC 95% de 1,00–2,84 (43). Encontrando una asociación entre albuminuria de bajo grado y desarrollo de ECV en pacientes normotensos no diabéticos.

En 2019 Hui Kang, et al realizaron un estudio en 3867 pacientes del género masculino no diabéticos, 1180 en el grupo sin EHGNA y 210 en el grupo con EHGNA, evaluaron la correlación entre el índice de hígado graso y albuminuria de bajo grado (albumina/creatinina <30 mg/g), encontrando una correlación de 0.124 en la prueba de correlación de Pearson y 0,084 en la prueba de correlación parcial ($P < 0.001$ y $P = 0.002$); El número de participantes con albuminuria de bajo grado (ABG) fue de 226 (22,5%) en el grupo sin EHGNA y 81 (38,6%) en el grupo NAFLD ($P < 0,001$), realizaron regresión logística, en el cual el análisis mostró que el OR para ABG con NAFLD fue de 2,16 (IC 95 %, 1,58–2,94; $P < 0,001$) en el análisis univariado y 2,31 (IC 95 %, 1,47–3,61; $P < 0,001$) en el análisis multivariado (44).

El estudio mencionado muestra una asociación estadísticamente significativa entre albuminuria de bajo grado y EHGNA como se demostró en nuestro estudio; la función de distribución entre ambos grupos resultó con diferencia significativa y la razón de momios de 3.9, lo que nos traduce que la razón entre la ocurrencia versus no ocurrencia de albuminuria mayor a 30 mg/24 hrs es 3,9 veces mayor en personas con EHGNA en comparación a pacientes sin EHGNA, Esta asociación no es estadísticamente significativa creemos que puede deberse al tamaño de la muestra. Sin embargo para el caso de una albuminuria de bajo grado, la razón entre la ocurrencia versus no ocurrencia de albuminuria mayor a 5 mg/24 hrs es 6.4 veces mayor en personas con EHGNA en comparación a pacientes sin EHGNA con $p < 0.001$.

Algo que debe considerarse es que en el estudio de Hui Kang solo incluyeron pacientes masculinos sin DM2, en nuestro estudio, por el contrario hubo mayor porcentaje de mujeres en ambos grupos, siendo de 69.07% (67), en el grupo sin EHGNA 67.57% (25), en el grupo con EHGNA 70.00% (44), además de mayor porcentaje de pacientes con diabetes siendo de 56.70% (55) en ambos grupos, lo que es una de sus fortalezas, además en nuestro estudio se valoró la presencia de EHGNA mediante ultrasonografía lo que permitió categorizar en los subgrupos de leve, moderado y severo, lo que no fue posible en el estudio de Hui Kang al usar el índice de hígado graso (FLI).

En 2021 Xin, Liu et al, realizaron un estudio de cohorte en 3308 pacientes en los cuales se detectó albuminuria de bajo grado mediante la relación albumina/creatinina y el objetivo fue valorar la incidencia de EHGNA mediante ultrasonido a lo largo de 4.3 años de seguimiento, además de realizar mediciones de fibrosis mediante los índices FIB-4, NFS, FLI. Encontraron 622 casos nuevos durante el seguimiento, es decir 18% con un HR 1.404; 95% CI 1.112-1.772; P = 0.0043. también se encontró una asociación con fibrosis mediante los índices arriba mencionados, los pacientes con albuminuria de bajo grado tenían 87,4% (HR 1,874; IC 95% 1,291-2,720; P = 0,0009) y 40,4% (HR 1,404; IC 95% 1.038-1.898; P = 0.0275) mayor riesgo de desarrollar mayor puntaje de NFS y FIB-4, respectivamente (45).

Esta cohorte valoró la incidencia de EHGNA en pacientes con albuminuria de bajo grado, mientras que nuestro estudio, solo la asociación entre estas dos variables, en ambos se utilizó el ultrasonido como método de diagnóstico, usando los mismos criterios ultrasonográficos para valorar la presencia de EHGNA, encontraron un mayor riesgo de hígado graso en pacientes que ya presentaban ABG, siendo que esta asociación puede ser bidireccional, es decir, que EHGNA aumente la presencia de ABG y con ello mayores problemas cardiovasculares, así como, tener albuminuria de bajo grado puede generar mayor riesgo de desarrollar EHGNA, como sugiere la cohorte de Xin, Liu. Cabe destacar que este estudio no valoró la incidencia por grados de EHGNA en pacientes con ABG ya existente.

Nuestro estudio se une a aquellos que demuestran que hay una asociación entre EHGNA y la presencia de albuminuria, siendo esta asociación más importante con

albuminuria de bajo grado que se ha comprobado que también aumenta el riesgo de enfermedades y muerte por causa cardiovascular. Es importante mencionar que los estudios existentes se realizaron en población asiática, mientras que este estudio se realizó exclusivamente en población mexicana. La relación entre albuminuria y los diferentes grados de EHGNA no mostró diferencias significativas, sin embargo, el tamaño de muestra en los grados moderado y severo fue más pequeño por lo que de existir diferencia o una asociación más grande, no pudo ser detectado en nuestros resultados.

En los estudios donde se encontró la asociación entre EHGNA y ABG establecen diferentes puntos de corte que confiere cierto riesgo de eventos cardiovasculares, en nuestro caso el 60% de la población con EHGNA presento albuminuria por arriba de 5 mg/24 hrs y la magnitud de asociación fue con un OR de 6.42, a diferencia de los otros estudios como el de Arnlov en el cual la albuminuria de 3,9 mg/mg para los hombres y de 7,5 mg/mg para las mujeres tenían un riesgo casi tres veces mayor de ECV y por otro lado Nord-Trøndelag y su equipo encontraron una asociación positiva entre la mortalidad por todas las causas y niveles de albumina/creatinina de 6,7 mg/mg.

De acuerdo con nuestros hallazgos y los resultados mencionados de estudios similares, se debe realizar la monitorización y seguimiento no solo de la microalbuminuria sino también de la albuminuria de bajo grado y de la función renal, como marcadores de daño endotelial y factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, considerando a la enfermedad por hígado graso no alcohólico un factor de riesgo para desenlaces cardiovasculares y renales.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se cumplieron los objetivos establecidos, de manera que encontramos que hay una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con EHGNA y sin EHGNA respecto a la presencia de albuminuria y el grado de la misma.

La prevalencia de EHGNA fue mayor en pacientes del género femenino

Lo que encontramos en nuestro estudio fue que la razón entre la ocurrencia versus no ocurrencia de albuminuria de bajo grado mayor a 5 mg/24 hrs es 6.4 veces mayor en personas con EHGNA en comparación a pacientes sin EHGNA. No se pudo detectar una diferencia entre la ABG y los diferentes grados de EHGNA.

Debemos comenzar a considerar a la enfermedad por hígado como un potencial factor de riesgo cardiovascular e inductor de albuminuria, tomando en cuenta que aunque los pacientes presenten albuminuria menor de 30 mg/24 hrs se deben vigilar constantemente por su asociación con mayores eventos cardiovasculares.

LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones presentes en nuestro estudio encontramos que para las formas moderada y severa de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, la población fue muy reducida, por lo que no se pudieron encontrar diferencias significativas entre estos grupos.

Otra situación fue que no se valoró el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EHGNA hasta la presentación de albuminuria de bajo grado, de manera que no podemos establecer causalidad. Debemos considerar también que la naturaleza retrospectiva del estudio confiere sesgos en el proceso de medición de la exposición ya que son datos obtenidos del expediente. Otra situación a considerar son las múltiples mediciones de albuminuria que se realizan a los pacientes por otras enfermedades de base.

ESTUDIOS POSTERIORES.

Los datos y la información obtenida en el presente estudio sirven de antecedente para futuros estudios, como la obtención de cohortes en busca de la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares en la población estudiada, basándonos en los estudios revisados en la discusión de este trabajo. Otras líneas de investigación que se pueden derivar de esta son la realización de estudios de correlación con las unidades de medición de métodos diagnósticos más exactos y que nos brinden

mayor información sobre el estadio de EHGNA como la resonancia magnética o el fibroscan para obtener correlaciones con el grado de albuminuria.

REFERENCIAS.

- 1.- Afarideh M, Aryan Z. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with microvascular complications of type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes* 13 (2019) 505-514.
- 2.- Brea A, Puzo J. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2010;22(6):259-271.
- 3.- Carrillo R, Muciño J. Hígado y esteatohepatitis no alcohólica. *Conceptos Actuales. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2011;54(3):29-45.
- 4.- Dash Atan N, Koushki M, et al. Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10 (Suppl. 1):S1-S7.
- 5.- Dongiovanni P, Meroni M, Baselli GA et al (2017) Insulin resistance promotes lysyl oxidase like 2 induction and fibrosis accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 131:1301–1315
- 6.- Eslam M, Newsome P. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* 2020 vol. 73 j 202–209
- 7.- Leite NC, Villela CAN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *WJG.* 2014;20(26): 8377-8392.
- 8.- Lonardo A, Lugari S. et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue?. *Acta Diabetologica* (2019) 56:385–396.
- 9.- Mantovani A, Rigolon R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of distal symmetric polyneuropathy in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2017).
- 10.-Martín V, González R, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enf Dig.* 2013;105(7):409-420.

20.

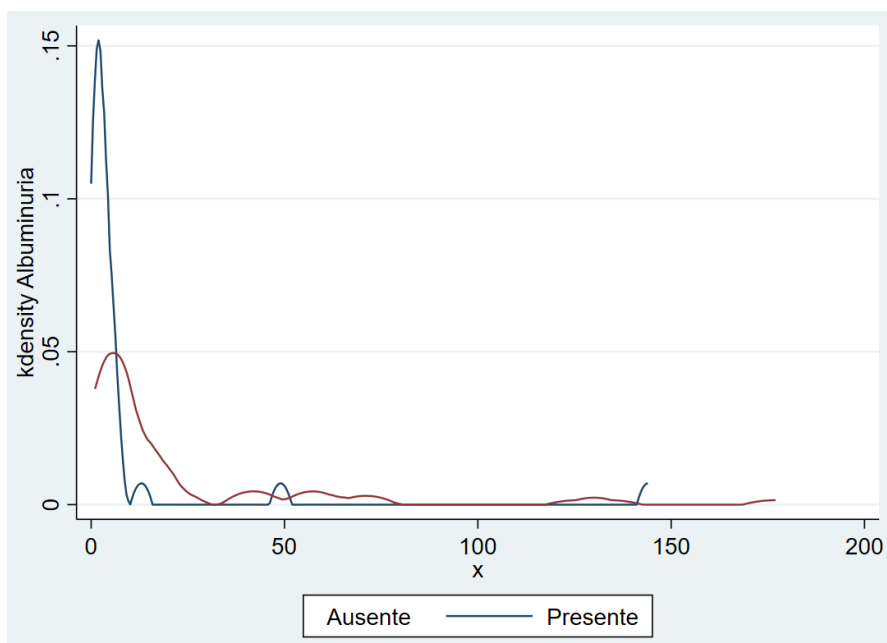
- 11.- Ovalle O. Et al. Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gaceta Médica de México*. 2019;155
- 12.- Perdomo CM, Escalada FJ. Tratamiento del hígado graso no alcohólico en la diabetes mellitus tipo 2: ¿porqué tratar el hígado graso no alcohólico?. *Endocrinol Diabetes Nutr Supl*. 2017;1(2):21-27.
- 13.- Petersen MC, Madiraju AK, Gassaway BM et al (2016) Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 126:4361–4371
- 14.- Segura A, Valero I, et al. Ecografía hepática: lesiones focales y enfermedades difusas. *Semergen*. 2016;42(5):307-314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.10.012>.
- 15.- Shan W, Xia R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *WJG*. 2013; 19(20): 3134-3142.
- 16.- Rodriguez R. et al. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Publica* 28(6), 2010
- 17.- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713-8.
18. Targher G, Day CP, Bonora E 2010 Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363:1341–1350.
- 19.- Williams KH, Shackel NA, et al. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A pathogenic duo. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1):84-129.
- 20.- Y. Li, et al., Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study, *PLoS One* 12 (3) (2017), e0174291.
- 21.- Wijarnpreecha, K. Thongprayoon, C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and albuminuria:

44. a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Month 2018, Vol 0, Num 00.
- 22.- Notarnicola M, Osella R. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on New Biomarkers and Lifestyle Interventions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3899.
- 23.- Gerges S. Wahdan S. Et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sciences* 271 (2021).
- 24.- Fero D. Barratta F. et al. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients* 2020, 12, 2762.
- 25.- Wu, S.; Wu, F.; Ding, Y.; Hou, J.; Bi, J.; Zhang, Z. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With
- 26.- Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. Rep.* 2016, 6, 33386.
- 27.- Jandhyala, S.M.; Talukdar, R.; Subramanyam, C.; Vuyyuru, H.; Sasikala, M.; Reddy, D.N. Role of the Normal Gut Microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 8787–8803.
- 28.- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 1388–1402.
- 29.- Yumi Ando, M.D.,* and Janice H. Jou, M.D., M.H.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clinical Liver Disease*, VOL 17, NO 1, JANUARY 2021.
- 30.- Stoopen M, Encinas E. et al. Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82 (1) 32-45.
- 31.- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.

- 32.- Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *Am j Kidney Dis* 2003; 42:466–473.
33. A. Mantovani, S. Ballestri, A. Lonardo, et al. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 61 (2016), pp. 1246-1267.
34. G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol*, 53 (2010), pp. 713-718.
35. L.A. Adams, Q.M. Anstee, H. Tilg, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 66 (2017), pp. 1138-1153.
36. S. Chitturi, S. Abeygunasekera, G.C. Farrell, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 35 (2002), pp. 373-379.
37. J.A. Velarde-Ruiz Velascoa, E.S. García-Jiménez. Et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. Vol. 84. Núm. 4. páginas 472-481 (Octubre - Diciembre 2019).
38. Llorenç Caballería Roviraa,b,c, Irfan Majeed. Et al. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *Formacion médica continuada en atención primaria*. Vol. 24. Núm. 7.páginas 378-389 (Agosto - Septiembre 2017).
39. Cano A, Cifuentes, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Rev Colomb Gastroenterol / 32 (4) 2017*.
40. Vilas U, Pushpa P. Et al. A Comparative Study of Clinical Utility of Spot Urine Samples with 24-h Urine Albumin Excretion for Screening of Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients. *Indian J Clin Biochem* . 2011 Jul;26(3):283-9. doi: 10.1007/s12291-011-0136-0. Epub 2011 Apr 30.

41. Welman C, Saunders J, et al. Hepatic steatosis: Ultrasound assessment using attenuation imaging (ATI) with liver biopsy correlation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2022.
42. Ärnlöv J, Evans C, Meigs J. Et al. Low-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 ;112:969-975.
43. Tanaka F, Komi R, Makita S, Et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *Journal of Hypertension* 2016, 34:506–512.
44. Hui Kang S, Hyang Chong K, Young Do, J. Et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low-grade albuminuria in men without diabetes mellitus. *International Journal of Medical Sciences* 2019; 16(2): 285-291.
45. Xin Z, Liu S, Et al. The association of low-grade albuminuria with incident nonalcoholic fatty liver disease and non-invasive markers of liver fibrosis by glycemic status. *Liver International* 2021. 41 (1): 101-109.

ANEXOS.



ABREVIATURAS.

EHGNA: Enfermedad por Hígado graso no alcohólico.

ABG: Albuminuria de bajo grado.

DM2: Diabetes tipo 2.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

HB1AC: Hemoglobina Glucosilada.

DE = Desviación estándar

RI = rango intercuartilico

AST: aspartato 'aminotransferasa.

ALT: Alanino aminotransferasa.

FA: fosfatasa alcalina.

DHL: deshidrogenasa láctica.

GGT: gama Glutamil transferasa.

TAG o TGL: triglicéridos.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

IMC: Índice de masa corporal.

UI/L: unidades internacionales/Litro, mg/dL: miligramos/decilitro, mg/24 hrs, miligramos en 24 horas.