



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**CARACTERISTICAS PREVALENTES EN LA POBLACION CON  
DIAGNOSTICO DE HIGADO GRASO Y DETERMINACION DE  
ESCALAS NAFLD SCORE Y FIB-4 PARA DIAGNOSTICO DE  
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA**

## **TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**P R E S E N T A**

**DRA. LIZETH HERNANDEZ FLORES**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

ASESOR DE TESIS  
DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA



MÉXICO, D.F. 31 MARZO DE 2016

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## AUTORIZACIONES DE TESIS.

---

---

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

---

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO.  
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA INTERNA,  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

---

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA.  
ASESOR DE TESIS. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA.  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

---

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY  
JEFE DE SERVICIO GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

---

DR. ELI GARCIA RUIZ  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

---

DRA. EDITH FLORES HERNANDEZ  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

## ÍNDICE

INTRODUCCION .....	4
FISIOPATOLOGIA .....	6
EPIDEMIOLOGIA .....	6
ASOCIACION CON SINDROME METABOLICO .....	7
ASOCIACION CON DIABETES .....	9
CARACTERISTICAS CLINICAS .....	11
HISTORIA NATURAL .....	12
DIAGNOSTICO .....	12
EVALUACION DE LA FIBROSIS .....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
JUSTIFICACION .....	18
OBJETIVOS .....	19
HIPOTESIS .....	20
MUESTRA .....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	20
MATERIAL Y METODOS .....	21
ANALISIS ESTADISTICO .....	24
RESULTADOS .....	24
DISCUSION .....	29
CONCLUSIONES .....	32
REFERENCIAS .....	33
CONSIDERACIONES ETICAS .....	34

## INTRODUCCION

La Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática en todo el mundo, de forma más importante en los países industrializados con estimaciones de prevalencia que van desde 25% al 45% en la mayoría de los estudios, y continúa en aumento en paralelo con la de la obesidad y la diabetes. Cambios en la dieta y el estilo de vida han resultado en un incremento dramático en la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en países occidentales así como en muchos países asiáticos. Esto ha resultado en un aumento significativo en la incidencia de la EHGNA la cual es considerada como una manifestación hepática del síndrome metabólico, por lo que se ha convertido en un importante asunto de salud pública debido a su alta prevalencia. La mayoría de las estimaciones actuales sugieren que el 68% de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso o son obesos; dado esta prevalencia estimada, entre 75 millones y 100 millones de personas en los Estados Unidos probablemente tendrá EHGNA. <sup>1,2,3</sup>

La EHGNA fue descrita por primera vez en 1980, y presenta un espectro dentro de enfermedad hepática que abarca desde la infiltración grasa simple en >5% de los hepatocitos (esteatosis), infiltración grasa más inflamación, fibrosis y cirrosis en última instancia, en ausencia de consumo excesivo de alcohol (un umbral de < 20 g/día para las mujeres y < 30 g/día para los hombres), la infección por virus de Hepatitis C, medicamentos o la presencia de otras condiciones endocrinológicas y se divide en las categorías histológicas de (1) hígado graso no alcohólico (HGNA), que incluye pacientes con esteatosis hepática aislada y los pacientes con esteatosis e inflamación inespecífica leve, y (2) la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se distingue de la anterior por la presencia adicional de características de lesión hepatocelular con o sin fibrosis. Los datos sugieren que la esteatosis hepática con inflamación tiene una historia natural diferente y más progresiva que la esteatosis hepática aislada. La EHNA la cual es el fenotipo progresivo de la EHGNA y que representa el producto final de numerosos mecanismos patogénicos con la presencia de Resistencia a la Insulina (RI) como característica principal. <sup>1,4,5</sup>

Mientras que la HGNA representa el 80 – 90% de las causa de EHGNA, la EHNA representa el 10 – 20% restante. La HGNA en su mayoría es una entidad clínica benigna

no progresiva, y potencialmente reversible, en tanto que la EHNA puede progresar a fibrosis avanzada, cirrosis o incluso carcinoma hepatocelular. Está caracterizada histológicamente por esteatosis hepática con evidencia de daño celular hepático (degeneración balonoide) e inflamación, esteatohepatitis y varios grados de fibrosis, estas características histológicas son indistinguibles de aquellos con hepatitis alcohólica.<sup>3,5</sup>

La presencia de fibrosis hepática es el determinante más importante del resultado y, utilizando el sistema de puntuación Metavir donde la fibrosis se describe de la siguientes forma: Hepatitis crónica sin fibrosis (F0), fibrosis portal sin septos (F1), fibrosis portal con pocos septos (F2) : fibrosis septal sin cirrosis (F3) y cirrosis (F4). Debido a que la mayoría de los pacientes que progresan a estadios avanzados de fibrosis originalmente tenían EHNA, la morbilidad hepática es atribuible en gran medida a que las personas con este subtipo tienen un riesgo estimado de progresión a cirrosis del 20% aproximadamente. En contraste, se cree que el HGNA tiene un curso mucho más benigno con un riesgo estimado de progresión a cirrosis de menos de 4% con la advertencia de que un subgrupo menos definido de pacientes dentro del diagnóstico de HGNA (es decir, aquellos con la inflamación que no cumplen criterios histológicos de EHNA) pueden estar en mayor riesgo. Estudios de biopsias hepáticas sugieren que la cirrosis se desarrollan en aproximadamente 25% de los pacientes con EHNA, asumiendo que estos estudios son representativos de una población mayor entonces 1.5 – 2% de la población en E.U.A. con cirrosis es debido a EHNA. La Cirrosis como resultado de EHNA se predice sobrepase la cirrosis causada por Virus de Hepatitis C como la causa principal de indicación de trasplante hepático dentro de los siguientes 5 años.<sup>1</sup>

La clasificación entre EHGNA primaria y secundaria ocasionalmente se ha utilizado en la literatura sin embargo no ha sido aceptada de forma uniforme, siendo la definición de EHGNA primaria la cual está asociada de forma típica con síndrome metabólico (obesidad, diabetes o dislipidemia además de la resistencia a la insulina), pero sin alguna etiología específica o adicional. La EHGNA secundaria es rara y puede asociarse con varias condiciones tales como síndrome de ovario poliquístico, enfermedades endocrinas, apnea del sueño y resección pancreatoduodenal e implica la ausencia de resistencia a la insulina y puede representar exacerbación o una EHGNA subyacente. De acuerdo a la guía propuesta por la Asociación para el Estudio de

Enfermedades hepáticas los medicamentos esteatogénicos no son incluidos como causa de EHGNA.<sup>3,7</sup>

Aproximadamente el 2% de los pacientes diagnosticados con EHNA se estiman son secundarios a daño hepático inducido por fármacos confirmando que la esteatohepatitis es una manifestación rara de toxicidad. El conocimiento que ciertos medicamentos pueden causar o exacerbar la lesión histológica es importante. Los medicamentos pueden precipitar esteatosis hepática aislada o EHNA indirectamente por estimulación de la resistencia a la insulina y obesidad o directamente a través de alteraciones en el metabolismo de los lípidos o a través de la producción de daño oxidativo.<sup>8,1,8,9</sup>

### ***FISIOPATOLOGIA***

La acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos es la característica esencial de EHGNA. Esta acumulación está fuertemente asociada con obesidad y síndrome metabólico. Es una enfermedad compleja que es modulada por numerosos mecanismos metabólicos, genéticos, ambientales y factores microbianos intestinales. Aunque la presencia de esteatosis es requisito para la EHGNA, los mecanismos específicos que conducen a un paciente a desarrollar EHNA o HGNA no están bien delineados. El tejido adiposo visceral genera múltiples señales que alteran los lípidos y metabolismo de la glucosa, que conducen a la acumulación de grasa hepática, y crea un ambiente proinflamatorio que desencadena la lesión celular en el hígado y otros tejidos. La incapacidad para sofocar los procesos perjudiciales, como el estrés oxidativo, disregulación de la respuesta de las proteínas sin plegar (que conduce a estrés del retículo endoplásmico), lipotoxicidad, la peroxidación de lípidos, y las vías de apoptosis, y alteración en la función inmune innata que promueven un estado proinflamatorio y contribuyen al daño hepático, fibrosis progresiva que puede conducir a la cirrosis, y el desarrollo de cáncer hepatocelular en algunos pacientes.<sup>1,8,9</sup>

### ***EPIDEMIOLOGIA.***

La prevalencia general de EHNA es difícil de determinar. LA EHGNA ha ido incrementando en el mundo desarrollado, por lo que la EHNA se proyecta como la causa predominante de trasplante hepático en E.U.A para el 2020. Los pacientes con EHGNA y EHNA en particular, tienen un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática (13%), y más comúnmente por enfermedades cardiovasculares (25%) y tumores malignos (28%).<sup>1,10</sup>

De acuerdo a datos de revisiones médicas anuales 10-40% de adultos japoneses tiene ultrasonido con diagnóstico de EHGNA entretanto que la prevalencia estimada de EHNA es del 1 – 8%. La diferencia en la edad y género en la prevalencia y severidad de EHGNA / EHNA es bien conocida, la cual puede reflejar las diferencias en la prevalencia de la obesidad y síndrome metabólico en la población general; con una prevalencia reportada del 9,6 % entre los adolescentes y preadolescentes, y del 34% entre los pacientes de 30 a 65 años. Sin embargo, la prevalencia de esta enfermedad varía en función de la población de estudio y el método de diagnóstico utilizado. La prevalencia estimada de EHGNA es aproximadamente del 34%. El diagnóstico de EHGNA se reconoce con poca frecuencia ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la enfermedad. La biopsia hepática es el estándar de oro en el diagnóstico de EHGNA y la herramienta más útil para graduar la fibrosis, sin embargo es invasiva y conlleva el riesgo de complicaciones.<sup>3, 6,11</sup>

La prevalencia de EHGNA también muestra diferencias étnicas, siendo mayor en los hispanos (45%) en comparación con los caucásicos (33 %) y afroamericanos (24%). Un estudio de siete años de 400 pacientes encontró que los índices de esteatosis fueron 58%, 44% y 35%, respectivamente de acuerdo en un estudio realizado en 2004. Miembros familiares de sujetos con EHGNA también tienen un riesgo incrementado debido a los antecedentes genéticos. A pesar de que se había estimado anteriormente que alrededor del 20% de los casos índice de EHNA tienen una historia familiar positiva, estudios más recientes sugieren que esto podría ser una subestimación considerable.<sup>3,4,12</sup>

### **ASOCIACION CON SINDROME METABOLICO**

El Síndrome Metabólico (SM) de acuerdo con el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) los sujetos que tienen diferentes componentes del síndrome metabólico presentan diversos grados de Resistencia a la Insulina. Se

diagnostica cuando se cumplen al menos 3 de 5 de la siguientes características: Glucosa en Ayuno  $\geq 100$  mg/dl o recibe tratamiento con hipoglicemiantes, Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o recibe tratamiento antihipertensivo, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL o recibe tratamiento para hipertrigliceridemia, Colesterol de Alta Densidad (HDL-C), 40 mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres o reciben tratamiento para HDL-C reducido, circunferencia abdominal  $\geq 90$  cm en hombres o  $\geq 80$  cm en mujeres.<sup>12</sup>

El fenotipo clásico de la EHGNA y el síndrome metabólico comúnmente coexisten, más del 90% de los pacientes con EHGNA tiene al menos una de estas características. La prevalencia de EHGNA aumenta conforme la gravedad y el número de criterios del síndrome metabólico incrementan. Se ha establecido que la asociación de la gravedad de la obesidad incrementa así como la gravedad de la EHGNA. La obesidad abdominal también parece predecir de forma independiente la presencia de EHGNA. En un reciente estudio prospectivo el IMC y la grasa corporal fueron predictivos de elevación de aminotransferasas. La Resistencia a la insulina (RI), ya sea como resultado o inducción de la obesidad, parece jugar un papel central en la fisiopatología de la EHGNA. La presencia de EHGNA en pacientes con DM2 parece tener mayor riesgo de morbilidad cardiovascular que los diabéticos tipo 2 sin EHGNA.<sup>2</sup>

El fenotipo no clásico de EHGNA en pacientes con peso normal, se reconoce ampliamente que una fracción de los pacientes con EHGNA que no cumplen criterios de obesidad. Es más común entre los pacientes asiáticos. Los paciente con EHGNA o EHNA con peso bajo sin embargo tienen obesidad central que incluyen hallazgos como resistencia a la insulina a pesar de IMC normal.

En tanto que EHGNA puede ser resultado de la resistencia a la insulina un papel causal de EHGNA en la resistencia a la insulina también ha sido reportado, por lo que se puede tratar de un ciclo vicioso que involucra estas enfermedades.<sup>2,5</sup>

En conjunto los pacientes con EHNA son un grupo heterogéneo, incluso entre pacientes con EHNA con SM la frecuencia de progresión y respuesta a tratamiento son frecuentemente impredecibles y variables. Influencias ambientales y su interacción con

factores genéticos los cuales muchos permanecen desconocidos probablemente juegan un papel en estas discrepancias.

La cirrosis criptogénica actualmente representa del 15 – 30% del carcinoma hepatocelular y aproximadamente la mitad de los casos de cirrosis criptogénica se creen son debidos a EHGNA. El carcinoma hepatocelular secundario a cirrosis criptogénica se correlación con una edad avanzada, mayor aparición de síndrome metabólico, características menos agresivas del tumor, todas estas características se han relacionado con carcinoma hepatocelular relacionado con EHGNA.<sup>8,9</sup>

En resumen se estima que la prevalencia mundial de EHGNA se presenta en un rango del 6.3% al 33% con una mediana de 20% en la población general, la población estimada de EHNA es menor, con rango entre 3 – 5%. La prevalencia de EHGNA incrementa con ciertos factores de riesgo, es del 10 – 20% en individuos no obesos, alrededor del 50% en aquellos con un índice de masa corporal (IMC) mayor del 25 kg/m<sup>2</sup> pero menor de 30 kg/m<sup>2</sup> y alrededor del 80% en aquellos con IMC por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Similarmente la fuerte asociación entre EHGNA y obesidad fue bien demostrada en la cohorte europea estudio DIONYSOS (3000 participantes) en los que la evidencia de EHGNA por ultrasonido estuvo presente en el 25% de los participantes con peso normal (IMC 20,0 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), 67% de los participantes con sobrepeso (IMC 25.0 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>) y 94% de los participantes con la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>3,4.</sup>

### ***ASOCIACION CON DIABETES MELLITUS***

La prevalencia global de EHGNA en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se cree que es mucho mayor que en la población general, que va desde 40% a 70% (~50%) y alrededor del 50% en pacientes con dislipidemia. Un estudio realizado 2.839 pacientes con DM2 a los que se le realizo ultrasonido mostró que el 69% de los participantes presentaba EHGNA.

El subgrupo de pacientes con EHGNA que tienen EHNA se estima en 3 -16% y 6 -15% de la población europea y estadounidense respectivamente de acuerdo a estudios basados

de individuos aparentemente sanos candidatos a donación para trasplante hepático, Pacientes con EHNA se consideran con mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática progresiva con morbilidad asociada.

La prevalencia de EHGNA es sustancialmente mayor en las personas con diabetes mellitus tipo 2. El contenido intrahepático de triglicéridos (medida por 1H -MRS) se sabe que está estrechamente correlacionado con el número de características del síndrome metabólico que presenta un paciente y con sus niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Sin embargo, en comparación con los individuos control sin DM2, quienes fueron agrupados por edad, sexo y el peso corporal, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un contenido intrahepático de triglicéridos que es aproximadamente 80% mayor y sus niveles séricos de enzimas hepáticas son menos representativos de la severidad de la acumulación intrahepática de triglicéridos.<sup>3,4</sup>

Como la EHGNA está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, lo que ocurre en otros órganos además del hígado, los pacientes con DM2 y EHGNA a menudo tienen un mal control glucémico en comparación con los pacientes que tienen DM2 pero no EHGNA. Además, la presencia de esta comorbilidad a menudo hace que sea difícil lograr un buen control glucémico. De hecho, el contenido intrahepático de triglicéridos ha demostrado ser el principal determinante de la cantidad diaria de insulina necesaria para lograr un buen control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Como se discutió previamente, los pacientes con EHGNA y DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar EHNA, fibrosis avanzada, cirrosis y en algunos casos, HCC. Es de destacar que la mayoría de los pacientes con DM2 y EHGNA (~80-85%) tienen niveles séricos normales de enzimas hepáticas. Por lo tanto, los niveles séricos normales de enzimas hepáticas no deben impedir la búsqueda de un diagnóstico histológico en los pacientes en grupos de "alto riesgo", si la presencia de enfermedad hepática avanzada se sospecha clínicamente sobre la base de la elastografía transitoria y / o por clínica mediante escalas no invasivas de fibrosis (por ejemplo: NAFLD score o FIB 4)

La relación entre EHGNA y la resistencia a la insulina, prediabetes o Diabetes Mellitus tipo 2, se ha demostrado mediante múltiples estudios, por otra parte la asociación de glucosa plasmática en ayuno y la prevalencia de EHGNA, la cual entre más altos valores presentes más prevalente es la EHGNA. Otros datos reportan que la EHGNA es un factor de riesgo para el desarrollo de otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial y dislipidemia). La asociación de EHGNA con el síndrome metabólico parece ser más fuerte en pacientes delgados que en obesos, especialmente en mujeres. La EHGNA anticipa la presencia de alteraciones metabólicas y predice de forma independiente la resistencia a la insulina, identificando a aquellos individuos que no cumplen criterios de síndrome metabólico.

En las personas con DM2, la presencia de EHGNA está también fuertemente asociada con las complicaciones microvasculares de la diabetes, como la enfermedad renal crónica (ERC) y la retinopatía proliferativa. En una cohorte de 2,103 pacientes con DM2, la prevalencia de la ERC fue casi dos veces mayor en las personas que también tenían un ultrasonido compatible con EHGNA que en aquellos sin EHGNA. En la misma cohorte, después de excluir a los pacientes que tenían ERC al inicio del estudio, la presencia de EHGNA en el ultrasonido se asoció con un aumento del 69% en el riesgo de desarrollar ERC en 6.5 años de seguimiento, independientemente de la edad, sexo, IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial, consumo de alcohol, duración de la DM2, hemoglobina glicosilada, lípidos, la tasa de filtración glomerular estimada, el tabaquismo y el uso de hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios o hipolipemiantes. En esta cohorte, la EHGNA fue también asociada a un aumento de la prevalencia de la retinopatía proliferativa o tratada con láser, independientemente de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, hemoglobina A1c, el uso de hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiplaquetarios o fármacos hipolipemiantes y la presencia de características del síndrome metabólico. Resultados similares se observaron también en adultos con diabetes mellitus tipo 1.<sup>4,11.</sup>

### ***CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.***

Los pacientes con EHGNA son usualmente asintomáticos hasta que la condición progresa a cirrosis hepática. Por lo tanto EHGNA es frecuentemente detectada basada en la presencia de esteatosis hepática en un ultrasonido abdominal durante una revisión

médica de rutina o visitas clínicas por otras enfermedades entre los individuos no alcohólico. Las pruebas séricas muestran elevación leve de las transaminasas.

### ***HISTORIA NATURAL.***

El pronóstico a largo plazo de la EHGNA (incluyendo aquella diagnosticada como esteatosis simple, EHNA y EHNA con cirrosis), ha sido reportado en estudios basados en población abierta así como en cohortes en hospitales. De acuerdo a estos estudios el pronóstico varía ampliamente entre estas condiciones, estudios histológicos longitudinales han confirmado el curso clínico benigno de la esteatosis simple, aunque algunos han reportado el desarrollo de cirrosis en algunos pacientes con esteatosis simple. La progresión a fibrosis en EHNA aparentemente ocurre más frecuentemente entre pacientes cuyas biopsias hepáticas basales demostraron mayores cambios necroinflamatorios. En comparación con individuos en la población general, aquellos con EHGNA muestran una menor supervivencia esperada con un índice de mortalidad estandarizado de 1.34 a 1.69 debido a aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte relacionada con enfermedad hepática. La EHNA la cual eventualmente progresa a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular está asociada a un incremento de 10 veces el riesgo de mortalidad asociado a enfermedad hepática que la población general. En general, la EHGNA parece ser lentamente progresiva, con morbilidad y mortalidad relacionada a disfunción hepática, que ocurre en una minoría de los sujetos. Los factores de riesgo reportados para el desarrollo de cirrosis son edad avanzada, diabetes, y obesidad mórbida.<sup>3,4</sup>

### ***DIAGNOSTICO***

El diagnóstico de EHGNA se basa en la presencia de los tres criterios siguientes: no alcohólica, la detección de la esteatosis ya sea por imágenes o por la histología, y la exclusión apropiada de otras enfermedades hepáticas.

No existen pruebas no invasivas que puedan diferenciar de forma confiable entre EHGNA

y EHNA.

El principal criterio para referencia de estos pacientes es la elevación de alanina aminotransferasa (ALT), la cual se ha demostrado que a mayores niveles de ALT mayor es el riesgo de EHNA, sin embargo una gran cantidad de pacientes no presentan alteración en pruebas de función hepática.<sup>9,11</sup>

A pesar de que un nivel persistentemente elevado de alanina aminotransferasa (ALT) puede estar asociado con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, los pacientes con enfermedad avanzada a menudo tienen niveles normales de enzimas hepáticas. La sensibilidad y especificidad de un nivel elevado de ALT para el diagnóstico de la EHNA son 45% y 85%, respectivamente. Las elevaciones en el nivel de ALT en pacientes con EHNA pueden correlacionar con la resistencia a la insulina y el contenido de grasa intrahepática; Sin embargo, los pacientes con un nivel de ALT normal tienen un riesgo comparable de progresión de la enfermedad. Incluso los pacientes con diabetes y los niveles de ALT normales tienen una alta prevalencia de EHNA y la EHNA (76% y 56%, respectivamente). Sobre la base de los valores de umbral actualmente aceptados, aproximadamente el 30% a 60% de los pacientes con EHNA confirmada por biopsia tiene un nivel de ALT normal. Históricamente, un nivel de ALT superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad ha sido considerada para la inscripción en los ensayos clínicos aleatorios; por lo tanto, un nivel de ALT mayor de 60 UI / L puede ayudar a identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de la esteatohepatitis no alcohólica (el umbral específico que constituye un nivel de ALT elevada aún no se ha establecido). Los actuales valores normales de ALT son probablemente demasiado altos debido a que cuando se determinaron en la década de 1980 existía una gran población con el virus de la hepatitis C y EHNA sin diagnosticar y se encontraban en la población de la cual se derivaron los valores normales.<sup>1</sup>

### ***EVALUACION DE LA FIBROSIS***

Varios factores de riesgo como predictores de la presencia de fibrosis surgen constantemente de estudios basados en biopsias hepáticas. Estos incluyen la edad (especialmente mayores de 50 años), IMC de 28 a 32 kg/m<sup>2</sup>, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, y aminotransferasas anormales. La mayoría de estos factores de riesgo

se examinaron de forma univariante, pero la edad, IMC, hipertensión arterial (HTA), ALT, resistencia a la insulina, y necroinflamación en la biopsia inicial, son factores predictores independientes para la presencia de fibrosis. Estudios longitudinales con biopsias pareadas proporcionan una evaluación más rigurosa de estos factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada en la EHGNA sin tratamiento. El alcance de estos estudios está restringido a aquellos pacientes con EHNA definidos como esteatosis con inflamación o esteatosis con fibrosis solo lobular, estas cohortes reflejan una población que es predominantemente femenina (61%), con obesidad (63%), resistentes a la insulina (38% francamente diabética), y en la quinta década de la vida (edad media, 47 años). Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían fibrosis avanzada (estadio 3 o 4) para el final del período de seguimiento (media, 5,3 años). La progresión de la fibrosis ocurrió con más frecuencia que la mejoría (38% vs 21%), aunque la mayoría de los pacientes no tienen cambio en la fibrosis. La progresión a fibrosis avanzada, sin embargo, se asoció con la edad y la presencia de inflamación en la biopsia inicial. <sup>1</sup>

Se han desarrollado índices basados en biomarcadores para el diagnóstico de esteatohepatitis. Un marcador de fibrosis avanzada es el índice AST/plaquetas (APRI), el cual se encuentra incrementado en pacientes con fibrosis avanzada. EL AUROC para APRI es de 0.85 con un valor de corte de 0.98, con una sensibilidad de 75% y especificidad del 86%, un VPP 54% y VPN 93%.

En un esfuerzo por aumentar el valor predictivo de los parámetros simples de laboratorio para la fibrosis hepática, varias pruebas de laboratorio de rutina y variables clínicas se han identificado. Como la resistencia a la insulina es una fuerza impulsora detrás de la patogénesis del hígado graso no alcohólico y se asocia a factores estimulantes de crecimiento hepático fibrogénicos no es de extrañar que la resistencia a la insulina (la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia) están asociados con fibrosis avanzada y se incorporan con las pruebas de laboratorio para predecir fibrosis hepática. Entre 144 pacientes que habían demostrado por biopsia EHNA, el 66% de los que tenían la combinación de la obesidad, diabetes, edad de 45 años o más, y relación AST / ALT > 1, presentaron fibrosis en puente o cirrosis. Por el contrario, ningún paciente tuvo fibrosis severa en ausencia de todos estos factores. Otro estudio encontró que la edad de 50

años o más; IMC > 28 kg / m<sup>2</sup>; triglicéridos elevados; y los niveles de ALT se asociaron con fibrosis septal en una cohorte francesa de 93 sujetos obesos que tenían pruebas hepáticas anormales. Basándose en los resultados de los análisis multivariados, varias puntuaciones predictivas para la fibrosis avanzada se han desarrollado sobre la base de una combinación de parámetros clínicos y de laboratorio de rutina. Estos son el NAFLD score y el índice de FIB-4, los cuales pueden ayudar a decidir cuándo realizar una biopsia hepática para estadificación de la fibrosis. <sup>4,11</sup>

El NAFLD fibrosis score distingue entre pacientes sin o con fibrosis avanzada con un valor de corte >0.676, excluyendo la presencia de fibrosis con un valor de corte ≤-1.455, con gran seguridad para su identificación con un AUROC 0.88. Fue creado usando 6 variables: edad, índice de masa corporal, diabetes o glucosa anormal en ayuno, relación AST/ALT, albúmina sérica y la cuenta plaquetaria. Las guías de la Asociación Americana para estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para Estudio de Hígado (EASL) han aprobado el uso de NAFLD fibrosis score para su aplicación rutinaria en pacientes con EHGNA para determinar la necesidad de biopsia para estadificación de la fibrosis. <sup>11, 12, 13</sup>

El índice FIB-4 tiene una AUROC 0.8 con un valor de corte ≥ 2.67 para identificar fibrosis avanzada. La puntuación FIB-4 fue desarrollada originalmente para predecir fibrosis avanzada en los pacientes coinfectados con hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La puntuación FIB-4 fue validada en una base de datos de 541 pacientes con EHGNA para calcular las curvas ROC validados basado en 4 variables, lo que sugiere que el índice FIB-4 puede ser útil para excluir a los pacientes sin fibrosis avanzada. Las características de rendimiento de la puntuación NAFLD score FIB-4, así como la relación AST/ALT y APRI han sido comparados en una población independiente de 145 pacientes procedentes del Reino Unido para distinguir entre pacientes con y sin fibrosis avanzada (estadio 3-4), con una AUOC de 0.86 para la puntuación FIB-4, 0.83 para la relación AST / ALT, 0.81 para NAFLD score y 0.67 para APRI. La relación AST / ALT, FIB-4 y NAFLD score todos tenían VPN entre 92% y 95% para descartar fibrosis avanzada, aunque VPP fueron modestos para todos ellos. Con base en los datos de este estudio, con el fin de excluir fibrosis avanzada, la biopsia hepática podría potencialmente ser evitado en 69% de los pacientes con relación AST / ALT, 62% con FIB-4, 52% con la puntuación de fibrosis NAFLD. <sup>11, 12, 13</sup>

Aunque el ultrasonido sigue siendo el estudio de imagen recomendado de primera línea en la práctica clínica, este método proporciona una evaluación subjetiva y cualitativa del contenido de grasa hepática, con sensibilidad limitada (60-90% ) cuando < 33 % de los hepatocitos son esteatósicos. Por el contrario la Tomografía Axial Computarizada (TAC) la espectroscopia de protones por resonancia magnética (1H - MRS) y la Resonancia Magnética (RM) son más sensibles que la ecografía en permitir la evaluación cuantitativa del contenido hepático de triglicéridos, y aun no pueden discriminar entre esteatosis simple y EHNA. Por otra parte debe recordarse que las pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático se correlaciona pobremente con la presencia de EHNA o la gravedad de la enfermedad, y que los estudios basados en alteración de pruebas de funcionamiento hepático como escrutinio, reportan consistentemente una menor prevalencia de EHNA (12.3 %) que comparado con estudios basados en métodos de imagen e histología. Los estudios histológicos en candidatos aparentemente sanos como donadores para trasplante hepático han encontrado que la prevalencia de EHNA era 12-18 % en Europa y 27 a 38 % en los E.U.<sup>4,11</sup>

Histológicamente EHNA se caracteriza por: esteatosis, hinchamiento celular, e inflamación con varios grados de fibrosis. Aunque muchos mecanismos contribuyen al desarrollo de EHNA, la contribución de cada uno es variable en cada paciente. Además factores externos pueden promover o exacerbar la esteatosis subyacente o esteatohepatitis. Por esta razón definir EHNA como un diagnóstico de exclusión es apropiado.

### ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

México ocupa el primer lugar en obesidad y las complicaciones asociadas a Diabetes Mellitus que son una de las principales causas de muerte en nuestra población incluyendo la cirrosis hepática que ocupa el 4º lugar como causa de muerte y siendo el síndrome metabólico una de las principales causas de esteatohepatitis la cual evoluciona a cirrosis hepática es importante conocer las características epidemiológicas de los pacientes con EHGNA y EHNA en nuestra población que nos permitan identificarlos y aplicarles las escalas ya validadas para este propósito que determinan el grado de fibrosis y con esto identificar cuáles pacientes están en riesgo de evolucionar a cirrosis como NAFLD score, FIB-4, APRI y determinar su sensibilidad y especificidad.

## ***JUSTIFICACION***

El síndrome metabólico comparte características con la EHGNA. Los criterios que se evalúan para el diagnóstico del síndrome metabólico, se han identificado como factores de riesgo para EHGNA además de marcadores independientes de la gravedad de la fibrosis que corresponden y aumentan conforme incrementa el número de criterios de síndrome metabólico, por lo que es necesario identificar la presencia de estos en los pacientes con EHNA, ya que la mayoría de los estudios realizados para determinar las características epidemiológicas, no descartan causas de esteatosis secundaria o la presencia de inflamación o fibrosis ya que únicamente se considera la infiltración grasa del hígado diagnosticada por ultrasonido. En México no se han realizado estudios que identifiquen las características epidemiológicas en pacientes confirmados o diagnosticados con EHGNA mediante escalas como NAFLD score, FIB-4, APRI con EHGNA y EHNA, objetivo de este estudio.

## **OBJETIVOS**

- Objetivo general: Determinar las características prevalentes del síndrome metabólico y alteración de ALT en la población referida al servicio de Gastroenterología con diagnóstico de Hígado Graso y EHNA diagnosticada mediante escalas NAFLD score, FIB 4 y APRI.
- Objetivos específicos: Determinar en que orden de frecuencia se presentan los componentes de síndrome metabólico y sus diferencias entre pacientes con fibrosis avanzada y sin fibrosis diagnosticadas por escalas NAFLD score, FIB 4 y APRI.

## ***HIPOTESIS***

La presencia de sobrepeso y obesidad, Diabetes Mellitus y glucosa anormal en ayuno, hipertrigliceridemia, y reducción de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con Enfermedad por Hígado Graso no alcohólico y Esteatohepatitis no alcohólica en población mexicana corresponde a lo reportado en la literatura mundial.

## ***MUESTRA***

Pacientes referidos con diagnóstico de Hígado Graso (mediante ultrasonido hepático) a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de junio de 2014 a junio de 2015.

## ***DISEÑO DEL ESTUDIO***

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, cualitativo

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se incluyeron todos los pacientes con Diagnóstico de Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico, a los cuales se aplicaron y compararon las escalas de NAFLD score (determinación de IMC, glucosa, edad, AST, ALT, plaquetas) APRI (AST, ALT, plaquetas) y FIB-4 (edad, plaquetas, AST y ALT), los valores de corte obtenidos en estas escalas NAFLD score >0.675, FIB 4 >2.67, APRI >0.98 identificando a los pacientes que cumplían criterios de fibrosis avanzada. En todos los pacientes se obtuvieron valores de glucosa sérica, triglicéridos, circunferencia abdominal, HDL, triglicéridos, hipertensión arterial para diagnóstico de síndrome metabólico.

### *Tamaño de la muestra / población:*

Pacientes referidos a la consulta externa del servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de 1º mayo de 2014 al 31 diciembre de 2014, con diagnóstico de Hígado Graso a los cuales se le descartó esteatosis hepática secundaria.

### *Criterios de selección de la muestra*

#### Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes entre 18-80 años
- ✓ Pacientes de ambos géneros
- ✓ Determinación de esteatosis hepática mediante estudio de imagen (Ultrasonido)

#### Criterios de no inclusión

- ✓ Pacientes con uso de medicamentos relacionados con esteatosis hepática secundaria
- ✓ Pacientes con consumo de alcohol > 10 gr
- ✓ Pacientes con diagnóstico de Hepatitis C

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria o síndrome de sobreposición
- ✓ Causas de esteatosis secundaria

#### Criterios de eliminación

- ✓ Pacientes con presencia de alteraciones bioquímicas y por imagen de hepatopatía crónica.
- ✓ Pacientes con hepatopatía crónica previa identificada.

#### *Definición de variables*

- ✓ NAFLD SCORE: Cuantitativa, independiente
  - Edad, IMC, ALT, AST, Albumina serica, conteo plaquetario, presencia de Diabetes Mellitus o intolerancia a la glucosa
  - FORMULA:  $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{Glucosa en ayuno/diabetes (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT indice} - 0.013 \times \text{plaquetas (}\times 10^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dl)}$
  
- ✓ FIB-4: Cuantitativa, independiente
  - Edad, ALT, AST, plaquetas
  - FORMULA:  $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$
  
- ✓ APRI: Cuantitativa, independiente
  - FORMULA:  $[(\text{AST} / \text{AST (limite superior normal)}) / \text{Plaquetas (}\times 10^9/\text{l)}] \times 100$
  
- ✓ Obesidad: Cualitativa, dependiente
  - Sobrepeso IMC (  $\text{Peso} / \text{Talla}^2$ ): 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup> / Obesidad: IMC >30 kg/m<sup>2</sup>

- Obesidad abdominal como circunferencia abdominal  $\geq 90$  cm en hombres o  $\geq 80$  cm en mujeres
- ✓ Diabetes Mellitus: Cualitativa, dependiente
  - Diabetes Mellitus: 2 determinaciones distintas  $\geq 126$  mg/dl, glucosa postprandial  $>200$  mg/dl, o glucosa al azar  $>200$  mg/dl / Glucosa anormal en ayuno glucosa  $\geq 100 - 125$  mg/dl o uso de hipoglucemiantes orales
- ✓ Triglicéridos: Cualitativa, dependiente
  - Triglicéridos séricos  $\geq 150$  mg/dl
- ✓ Colesterol de Alta Densidad: Cualitativa, dependiente
  - Colesterol HDL  $<40$  mg/dL en hombre o  $<50$  mg/dL en mujeres o que reciben tratamiento para HDL-C reducido
- ✓ Hipertensión Arterial: Cualitativa, dependiente
  - Tensión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o recibe tratamiento antihipertensivo

### *Contribución del Proyecto*

Los pacientes con EHGNA son pacientes de difícil diagnóstico al requerir pruebas invasivas como estándar de oro para su diagnóstico, actualmente existe herramientas clínicas que nos orientan a determinar la presencia de fibrosis, para considerar el inicio de tratamiento médico, sin embargo se trata de escalas de difícil aplicación dado que para realizarlas se necesitan de cálculos avanzados que no se realizan de forma cotidiana en consulta externa por necesidad de calculadoras clínicas, y en su mayoría varios parámetros de laboratorio y clínicos, por lo que este estudio nos permitirá identificar las características epidemiológicas parámetros clínicos y de laboratorio de estos pacientes en la población mexicana, realizar un abordaje rápido y evitar la necesidad de biopsia hepática para el diagnóstico de Esteatohepatitis no alcohólica .

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Pruebas de prevalencia e incidencia

### RESULTADOS

Se reunieron 204 pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática, de los cuales 36 pacientes se diagnosticaron como esteatosis secundaria (Medicamentos 14, alcohol 9, infección crónica por VHC 4, Hepatitis Autoinmune 4, Cirrosis Biliar Primaria 4, Colangitis Esclerosante Primaria 1), y 10 se diagnosticaron con cirrosis hepática, por lo que se excluyeron. Los medicamentos que causaron esteatosis fueron: Tamoxifeno en 10 pacientes, metotrexate 2 pacientes, amiodarona 1 paciente y ácido valproico 1 paciente.

Se diagnosticó EHGNA en 158 pacientes de los cuales 107 fueron mujeres (67.72%) y 47 hombres (29.75%), El rango de edad más frecuente de 51 a 60 años con 48 pacientes (30.3%), seguido por el grupo de edad de 41 a 50 años con 46 pacientes (29.11%), el grupo de 61 a 70 años por 6 pacientes (20%) La distribución por edad y género se muestra en la Tabla 1 y grafico 1.

Edad	Sexo		Total
	Mujeres	Hombres	
< 20	2	1	3
21 - 30	5	3	8
31 - 40	15	6	21
41 - 50	36	10	46
51 - 60	31	17	48
61 - 70	14	8	22
71 - 80	4	2	6
Total	107	47	154
%	67.72	29.75	

Tabla 1. Frecuencia de distribución por edad y sexo

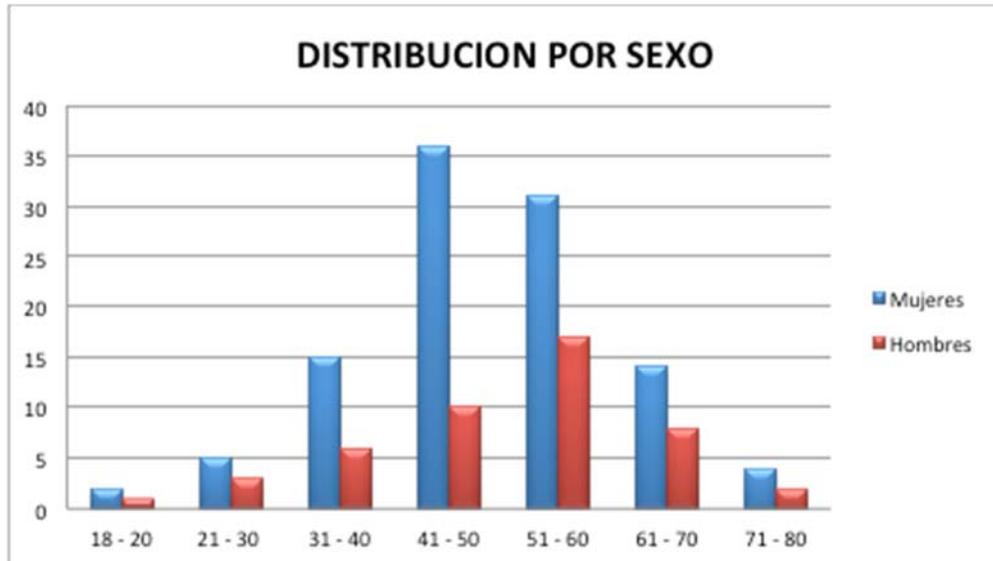


Grafico 1. Distribución por edad y sexo.

El diagnóstico de HGNA se realizó en el 77.22% y EHNA en el 22.78 (24.05%, 22.78% y 21.51% diagnosticada mediante NAFLD score, FIB4 y APRI respectivamente), como se muestra en los gráficos 2, 3 y 4.

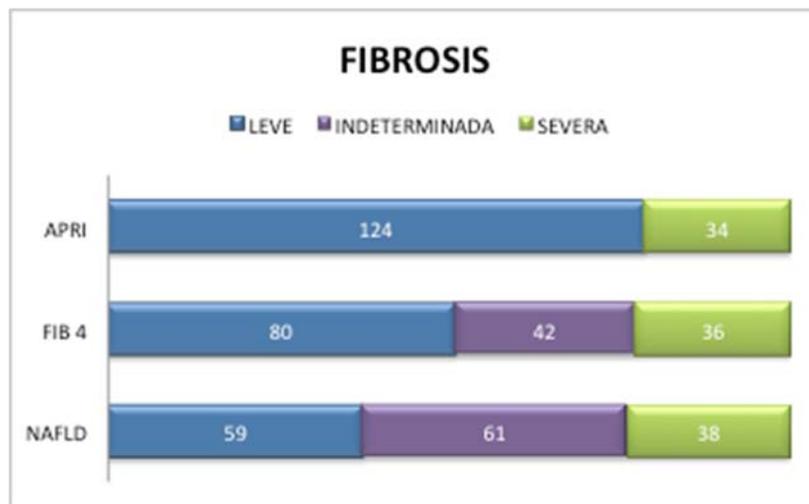


Grafico 2. Distribución de grado de fibrosis de acuerdo a escalas NAFLD score, FIB 4 y APRI

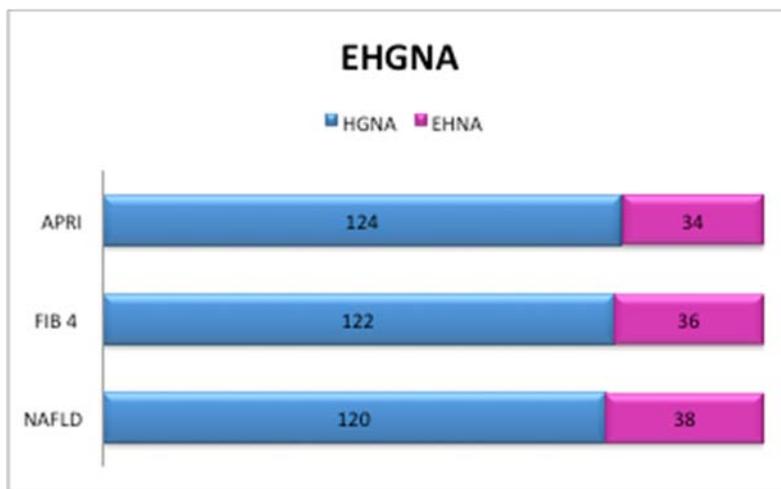


Gráfico 3. Distribución de Enfermedad por Hígado Graso no Alcohólico

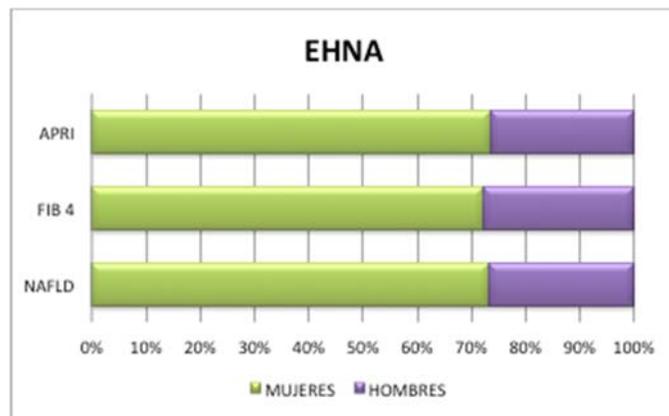
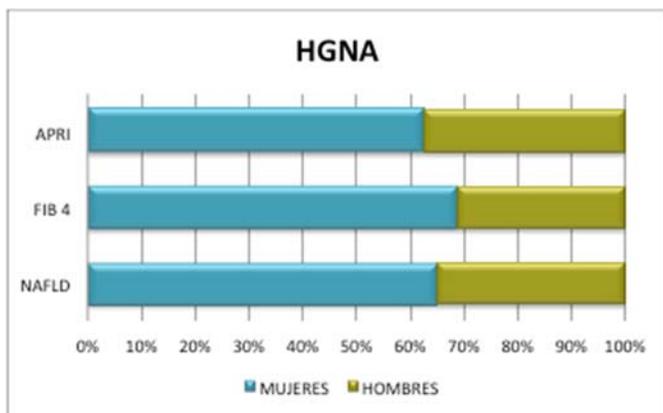


Gráfico 4-5. Frecuencia de Esteatohepatitis No alcohólica e Hígado Graso no Alcohólico de acuerdo a sexo

De los pacientes con fibrosis avanzada fueron mujeres en el 14% y hombres en 8%, del total de los pacientes con EHGNA, con edad promedio 56 y 54 años respectivamente. Presentaron síndrome metabólico en el 48.04%, cumpliendo criterios de obesidad abdominal en el 76.02%, diabetes mellitus o glucosa anormal en ayuno 64.54%, disminución en el HDL-C en el 45.31%, hipertrigliceridemia en el 29.64% e hipertensión arterial en el 30.67%. Tabla 2 y gráfico 6. Además de alteración la ALT en el 37%.

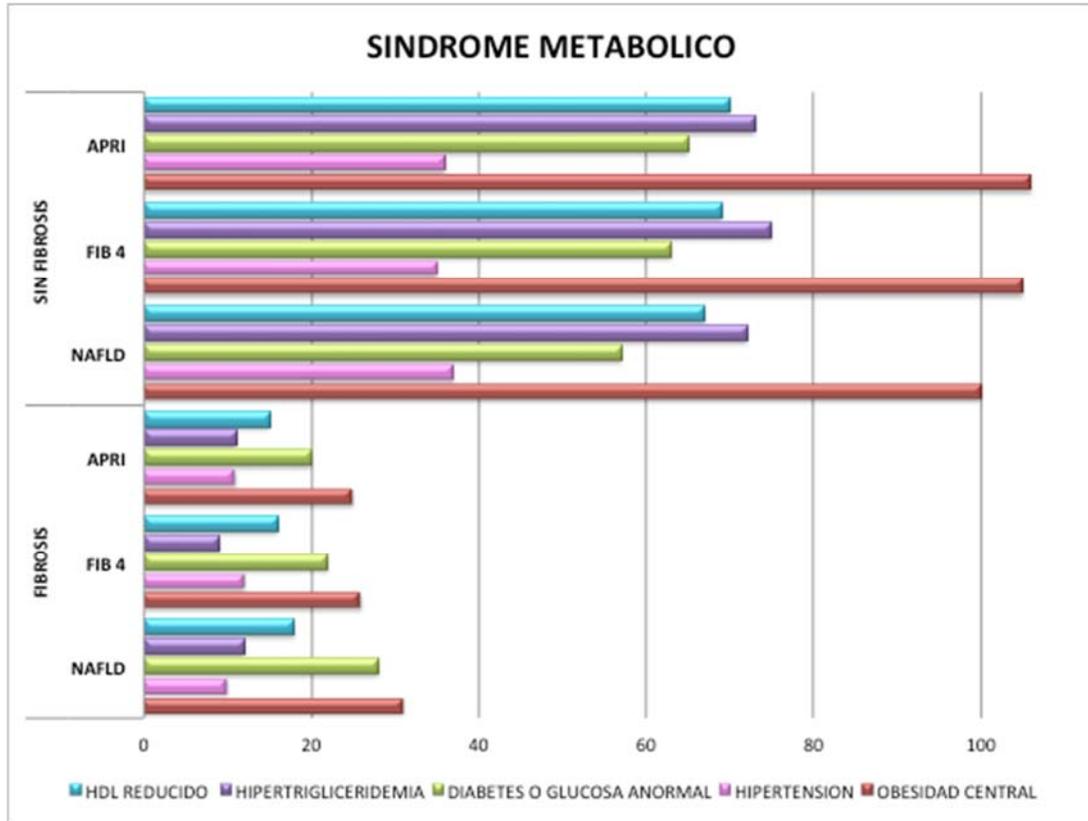
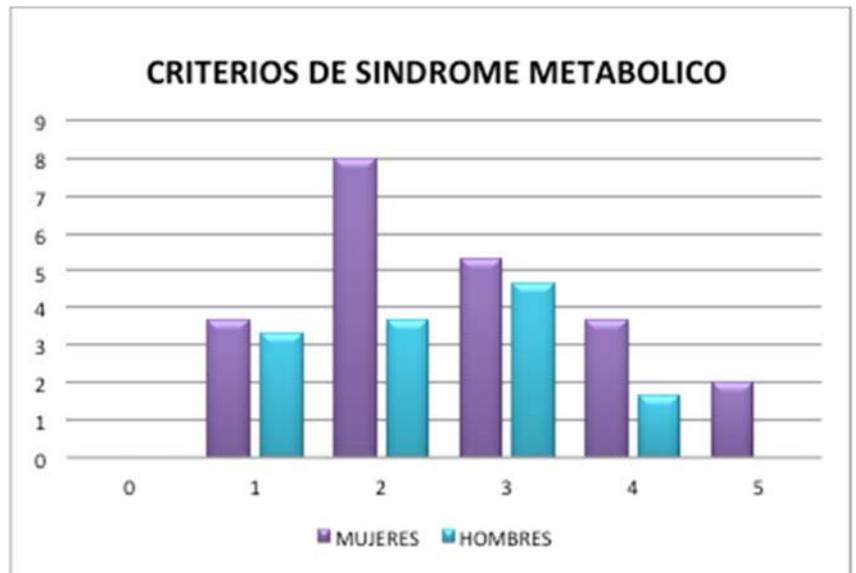


Grafico 6. Frecuencia de características pertenecientes al síndrome metabólico en pacientes con fibrosis y sin fibrosis

	FIBROSIS			
	NAFLD	FIB 4	APRI	Promedio
OBESIDAD CENTRAL	86.11	68.42	73.53	76.02
HIPERTENSION	26.32	33.33	32.35	30.67
DIABETES O GLUCOSA ANORMAL	73.68	61.11	58.82	64.54
HIPERTRIGLICERIDEMIA	31.58	25.00	32.35	29.64
HDL REDUCIDO	47.37	44.44	44.12	45.31

Tabla 2. Frecuencia de criterios de síndrome metabólico en pacientes con fibrosis

CRITERIO	FIBROSIS	
	MUJERES	HOMBRES
0	0	0
1	4	3
2	8	4
3	5	5
4	4	2
5	2	0
	23	13



La característica predominante de los pacientes con fibrosis avanzada con diagnóstico de EHNA fue la obesidad abdominal, particularmente pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, y con mayor frecuencia en el sexo femenino. Grafico 7

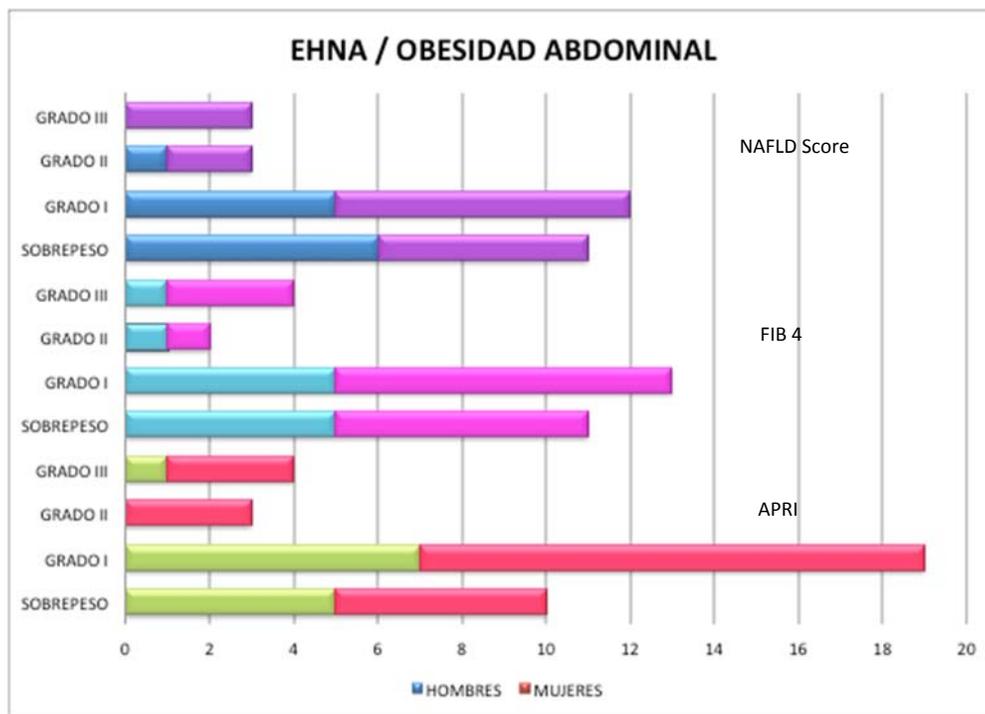


Grafico 7. Distribución de acuerdo a IMC en pacientes con fibrosis

## **DISCUSION**

La EGHNA es un reto diagnóstico, por su alta prevalencia es actualmente la primera causa de alteración crónica en las pruebas de funcionamiento hepático. Se han realizado estudios para determinar su frecuencia y su relación con enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus, dislipidemia y obesidad las cuales contribuyen a un incremento en el riesgo cardiovascular, el cual es la segunda causa de muerte en los pacientes con EHNA.

En comparación con lo reportado en la literatura sobre la frecuencia de EHGNA fue del 22.78% menor respecto al 34% reportada en la literatura, con predominio en mujeres al contrario de los estudios realizados previamente que reportan un predominio en el sexo masculino, y se presentó en un rango de edad de 40 a 60 años. Se corroboró lo reportado en la literatura presentando alteración de la ALT en el 37% de la población estudiada.

Se ha reportado previamente que conforme aumenta el número de criterios de síndrome metabólico, incrementa el grado de fibrosis y cambios histológicos compatibles con esteatohepatitis, siendo uno de los criterios mas relevante la presencia de obesidad abdominal, En este estudio se encontró en mujeres la presencia de 2 y 3 criterios: obesidad y sobrepeso como características predominantes tanto en el grupo de fibrosis como sin fibrosis, lo que traduce la importancia de sospechar la presencia de hígado graso y valorar la presencia de fibrosis hepática en estos pacientes, presente obesidad documentada por IMC o circunferencia abdominal por arriba de 80cm o 90 cm en hombres o mujeres respectivamente, por lo que es necesario la medición de este parámetro en la valoración inicial de los pacientes en un consultorio y mediante escalas con variables clínicas frecuentes y accesibles.

Los resultados de este estudio son importantes ya que las características epidemiológicas de EHNA son diferentes de acuerdo a la población estudiada, con predominio en hispanos, además de que la mayoría de los estudios son en pacientes con EHGNA en la cual no se descarta fibrosis, por lo que los datos epidemiológicos en su mayoría no son

dirigidos a la población en riesgo, ya que no se completa la toma de laboratorios para descartar todos los criterios de síndrome metabólico.

Se presentó también esteatosis hepática secundaria a medicamentos en un 6.87%, con una mayor frecuencia que los reportado en series previas por lo que es necesario el interrogatorio dirigido a investigar antecedentes de enfermedades concomitantes que requieran el uso de medicamentos esteatogénicos ya que es poco frecuente que estos produzcan progresión a enfermedad hepática crónica.

Las escalas clínicas validadas para predecir la presencia de fibrosis han proporcionado una herramienta accesible para la valoración inicial y determinar los pacientes con mayor riesgo de hepatopatía y su estadificación temprana mediante biopsia hepática en pacientes con fibrosis indeterminada.

Independientemente que la presencia de que se no presenten diferentes criterios de síndrome metabólico sin que se cumplan los 3 criterios mínimos para su diagnóstico, se ha observado que al menos el 90% de los pacientes presentan al menos un criterio, o que es más prevalente en pacientes con antecedente familiar; y que en este estudio conforme avanza la fibrosis hepática estos parámetros pueden presentarse dentro de parámetros normales o debajo del límite inferior normal, por lo que la evaluación inicial debe incluir escalas accesibles y validadas como NAFLD score y FIB 4, aun en pacientes con IMC normal pero con obesidad central o resistencia a la insulina.

Además de la obesidad o sobrepeso la presencia de diabetes mellitus es una población con mayor riesgo ya que se ha demostrado que la presencia de EHGNA es factor asociado a la progresión más temprana de complicaciones microvasculares, retinopatía y nefropatía, sin destacar la presencia de fibrosis hepática o actividad inflamatoria por lo que esta población sería candidata a biopsia hepática para valoración de características histológicas asociadas a la presencia de fibrosis así como búsqueda temprana de nefropatía mediante microalbuminuria, por lo que el ultrasonido hepático y las pruebas de funcionamiento hepático deben formar parte del seguimiento y vigilancia de estos pacientes, con énfasis en las escalas clínicas determinantes de fibrosis ya que esta es la población con mayor porcentaje de niveles de transaminasas dentro de parámetros normales ya que su importancia radica en descartar la presencia de hepatopatía

avanzada con fibrosis ya que presentan una especificidad mayor del 80% y valores predictivos negativos por arriba del 90% a pesar de una menor sensibilidad.

Y al determinar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica mantener vigilancia en la presencia de eventos cardiovasculares o malignidad ya que estas son las principales causas de muerte en estos paciente.

## CONCLUSIONES

En los estudios epidemiológicos realizados en la EHGNA se ha establecido este diagnóstico mediante diferentes métodos, por lo que los resultados entre estos han variado constantemente. En este estudio se realizó determinación de EHNA mediante escalas ya establecidas para determinar fibrosis avanzada y se observó que las características que se presentan más a menudo son la obesidad abdominal y ALT normal, sin embargo es más frecuente en mujeres, diabetes, glucosa anormal en ayuno, y disminución de HDL-C.

Por lo que es importante recalcar que el diagnóstico de EHNA es de exclusión y es necesario determinar todos los criterios de síndrome metabólico en pacientes en los que se sospeche esta patología, ya que en este estudio se demostró mayor frecuencia de colesterol HDL disminuido que la presencia de hipertrigliceridemia, en los pacientes con fibrosis que es la asociación que ocupa el segundo lugar en frecuencia. La glucosa anormal en ayuno se presentó de forma importante, por lo que también se debe considerar al momento de la sospecha de EHNA, ya que la mayoría de los estudios realizados solo consideran la comorbilidad de estos pacientes con Diabetes Mellitus, lo que debe tomarse en cuenta ya que el sexo femenino de forma inicial no se considera para riesgo cardiovascular.

Además de ser de suma importancia el determinar todos estos criterios ya que son factores de riesgo cardiovascular que son causa de muerte más frecuente que el desarrollo de cirrosis hepática y la mortalidad por sus complicaciones, por lo que la EHNA es una enfermedad que requiere abordaje multidisciplinario.

Se determinó el número de criterios de síndrome metabólico presentes siendo más frecuentes la presencia de 2 y 3 criterios, especialmente presentes en mujeres. Por lo que una gran parte de la población de EHNA no cumple todos los criterios de síndrome metabólico.

## REFERENCIAS

1. Rinella M., Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review, JAMA June 9, 2015 Volume 313, Number 22
2. Argo C., Caldwell S., Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis, Clinics Liver Disease 13 (2009) 511–531
3. Hashimoto E., Tanai M., Tokushige K., Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28 (Suppl. 4): 64-70
4. Anstee Q., Targher G., Day C., Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Vol 10, Junio 2013, 330–344
5. Nila Rafiq, Zobair M. Younossi, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Evaluation and Management, Clinics Liver Disease 13 (2009) 249–266
6. Khov N., Sharma A., Riley T., Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, World Journal of Gastroenterology June 14, 20(22) 2014: 6821-6825
7. Puri P., Sanyal A., Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, Risk Factors, and Workup, Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 4, August 2012
8. Larrain S., Rinella M., A Myriad of Pathways to NASH, Clinic Liver Disease 16 (2012), 525-548.
9. Michelotti G., Machado M., Diehl A., NAFLD, NASH and liver cancer, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Vol 10, November 2013, 656–665.
10. Wree A., Broderick L., Canbay A., Hoffman H., Feldstein A., From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Vol 10, November 2013, 627–636
11. Grandison G., Angulo P., Can Nash Be Diagnosed, Graded, and Staged Noninvasively?, Clinic Liver Disease 16 (2012) 567–585
12. Cory M. Fielding & Paul Angulo, Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: Are they Really Two Distinct Entities?, Current Hepatology Report (2014) 13:151–158
13. Hashimoto E., Tokushige K., Ludwig J., Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges, Hepatology Research 2014. Pp 1-9.
14. Attar B., Van Thiel D., Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease, The Scientific World Journal, 2013
15. Lonardo A., et al, Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome, Digestive and Liver Disease, 2015: 47: 181–190
16. Fierbinteanu-Braticевич C., et al, Predictive factors for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Journal Gastrointestinal Liver Disease, June 2011, Vol 20, No 2., pp 153-159.
17. Ryan M., et al, Associations between Liver Histology and Severity of the metabolic Syndrome in Subjects with Nonalcoholic fatty Liver Disease, Diabetes Care, May 2005, vol. 28, No. 5.
18. Schwenger K., Allard J., Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease, World journal of gastroenterology, February 2014, Vol. 20 No. 7.
19. Brunt E., Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children, Clinical Liver Disease, August 2012, Volume 1., No. 4, pp 108 – 111.
20. Neuschwander-Tetri B., et al, Clinical, Laboratory and histological Associations in adults with Nonalcoholic fatty Liver disease, Hepatology 2010, vol 52.

21. Treeprasertsuk S., et al. NAFLD fibrosis Score: a prognostic predictor for mortality and liver complication among NAFLD patients. *World Journal of Gastroenterology*, 2013 February 28. Vol 19, No. 8, pp1219 – 1229.
22. Dyson J., Anstee Q., McPherson S., Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging, *Frontline gastroenterology* 2014, Vol 5.
23. Obika M., Noguchi H., Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease, *Experimental Diabetes Research*, 2012, pp 1-12
24. Cales P., et al., Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood test in non-alcoholic fatty liver disease, *Liver International* 2010, pp 1346 – 1354.
25. Nascimbeni F., et al., From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines, *Journal of Hepatology* 2013., Vol 59., 859-871.
26. Kim Y. S., et al, Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease, *Clinical and molecular Hepatology* 2013, Vol 19.
27. Yilmaz Y., et al, Not only type2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Journal of diabetes and its Complications* 2014, Vol 28.
28. Fracanzani A., et al, Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase levels: A role for insulin resistance and Diabetes, *Hepatology* 2008, vol 28.
29. Dowman J. K., Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, Vol 33.
30. Lomonaco R., Chen J., Cusi K., An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2011, 2(5), pp 211-225
31. Loomba R. et al, Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of Nonalcoholic Steatohepatitis and fibrosis, *Hepatology* 2012, vol 56, no. 3. pp 943-951.
32. Medina J., et al., Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic Steatohepatitis, *Diabetes Care*, Volume 27., Number 8, August 2004. pp 2057-2066.
33. Kim D., et al., Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States., *Hepatology*, 2013. Volume 57, number 4, pp. 1357- 1365.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Investigación con riesgo mínimo: Pacientes con estudios bioquímicos realizados como estudio de rutina para diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.