



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL PERFIL
METABÓLICO Y FUNCIÓN HEPÁTICA EN
PACIENTES DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE
HÍGADO GRASO**

**ESTEATOSIS HEPÁTICA: CORRELACIÓN ULTRASONOGRÁFICA Y
LABORATORIAL*

TESIS

Que para obtener el título de
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

P R E S E N T A

José Arturo Valdez Ramírez.

TUTOR

Horacio Lozano Zalce.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2017



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.

FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL PERFIL METABÓLICO Y FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE HÍGADO GRASO

Resumen

Introducción

El hígado graso no alcohólico es una condición clínica que hace referencia a la presencia de esteatosis hepática. Los pacientes con NAFLD tienen un mayor riesgo cardiovascular que la población general, así como mayor riesgo de desarrollo de cirrosis. Se asocia al síndrome metabólico, a alteraciones en el peso, sobre todo a la obesidad visceral, así como alteraciones como resistencia a la insulina.

El diagnóstico de hígado graso se realiza con frecuencia de forma incidental en pacientes a quienes se les practica un USG abdominal por otra causa. En USG las características de NAFLD es el aumento de ecogenicidad, la presencia de definición en los márgenes hepáticos así como de la vasculatura. Se puede clasificar en su severidad en base a la distribución y presencia de estas alteraciones. No se conoce la prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico incidental de hígado graso.

Material y métodos

Estudio transversal observacional. Se incluyeron a 172 pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática grado 3, de forma incidental que se conocieran previamente sano. Se recabaron niveles séricos de su perfil metabólico como triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL, VLDL, ácido úrico y glucosa sérica en ayuno; así como niveles de enzimas hepáticas (ALT/AST), y fosfatasa alcalina, y GGT. Se buscó asociar el perfil metabólico con las alteraciones metabólicas, así como describir la prevalencia de estas alteraciones.

Resultados

La prevalencia de hígado graso fue mayor en hombres que en mujeres (11:1), con una edad media de 46 años, siendo mayor en mujeres ($p=0.004$). Los niveles séricos de niveles medianos de triglicéridos en nuestra población de estudio fueron de 167 mg/dL (QR 125-167), los niveles de colesterol total fueron 204.5 mg/dL (QR 181.5-232.7), y sus derivados: HDL 41.2 mg/dL (QR 35-108), LDL 126 mg/dL (QR 106-153), VLDL 33 mg/dL (QR 25.2-45.75); los niveles de ácido úrico 6.9 mg/dL (QR 6.1-7.6), y glucosa en ayuno de 93 mg/dL (QR 87-98). Los hombres tuvieron mayor número de alteraciones metabólicas que las mujeres. La frecuencia de alteraciones en el nivel de AST fue de 20%, ALT 60%, FA 0.7%, y GGT 70%. Se encontró una correlación débil entre los niveles de Triglicéridos, VLDL y ácido úrico con GGT y ALT. No encontramos asociación con la frecuencia de alteraciones metabólicas y el perfil hepático.

Conclusiones

La prevalencia de alteraciones en el perfil metabólico en pacientes con NAFLD por USG fue mayor a la población general. No encontramos asociación entre estas alteraciones y el grado de afección hepática determinado por los niveles de ALT, AST u otro marcador de función hepática.

Estos resultados sugieren la necesidad de realizar tamizaje metabólico a todos los pacientes con hallazgos incidentales de hígado graso, a pesar de antecedente de no enfermedades previas.

Contenido

| | |
|---|----|
| Resumen | 2 |
| Marco teórico | 7 |
| Introducción | 7 |
| Definiciones y asociaciones | 8 |
| Diagnóstico | 10 |
| Estudios de imagen | 10 |
| Ultrasonido | 11 |
| Marcadores metabólicos de NAFLD | 13 |
| Perfil lipídico en hígado graso no alcohólico | 14 |
| Planteamiento del problema | 16 |
| Pregunta de investigación | 16 |
| Objetivos | 17 |
| Objetivos específicos | 17 |
| Hipótesis | 17 |
| Material y Métodos | 17 |
| Diseño del estudio | 17 |
| Población del estudio | 17 |
| Criterios de inclusión | 17 |
| Criterios de no inclusión | 18 |
| Criterios de eliminación | 18 |
| Tamaño de la muestra | 18 |
| Operacionalización de variables | 18 |
| Procedimientos | 20 |
| Ultrasonido abdominal | 20 |
| Muestras sanguíneas | 20 |
| Perfil metabólico | 21 |

| | |
|--|----|
| Perfil hepático..... | 21 |
| Análisis estadístico | 22 |
| Recursos humanos, materiales y financieros | 23 |
| Recursos humanos | 23 |
| Materiales..... | 23 |
| Cronograma | 23 |
| Aspectos éticos | 24 |
| Participación informada y consentimiento informado | 24 |
| Confidencialidad | 24 |
| Resultados..... | 25 |
| Perfil metabólico | 25 |
| Pruebas de función hepática | 28 |
| Asociación entre perfil metabólico y pruebas de función hepática | 30 |
| Discusión | 34 |
| Conclusiones | 36 |
| Referencias bibliográficas | 37 |
| Anexos..... | 42 |
| | |
| Figura 1. Prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en América Latina..... | 8 |
| Figura 2. Prevalencia en América Latina de hígado graso no alcohólico en población de alto riesgo | 8 |
| Figura 3. Ultrasonograma hepático. | 11 |
| Figura 4. Ultrasonograma hepático. | 12 |
| Figura 5. Ultrasonido hepático de paciente con hígado graso | 13 |
| | |
| Cuadro 1. Causas de esteatosis hepática | 9 |
| Cuadro 2. Perfil metabólico de acuerdo a género | 26 |
| Cuadro 3. Diferencia en frecuencias de alteraciones metabólicas de acuerdo a género | 27 |
| Cuadro 4. Correlación entre perfil metabólico y aminotransferasas..... | 30 |

| | |
|---|----|
| Cuadro 5. Correlación entre el perfil metabólico y fosfatasa alcalina y gama-glutamil transpeptidasa | 31 |
| Cuadro 6. Alteraciones en el perfil metabólico y daño hepatocelular | 31 |
| Gráfico 1. Edad de acuerdo a género. | 25 |
| Gráfico 2. Frecuencia de alteraciones en el perfil metabólico..... | 27 |
| Gráfico 3, Diferencias entre los niveles de transaminasas hepáticas de acuerdo a género | 29 |
| Gráfico 4. Niveles de FA y GGT de acuerdo a género..... | 29 |
| Gráfico 5. Frecuencia de alteraciones en el perfil hepático de los pacientes del estudio | 30 |
| Gráfico 6. Asociación entre un riesgo aterogénico alto y alteraciones en transaminasas hepáticas..... | 33 |

Marco teórico

Introducción

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una condición clínica que hace referencia a la presencia de esteatosis hepática, sin otra causa identificable (ejemplo, alcoholismo). El NAFLD es una causa de cirrosis a largo plazo¹.

NAFLD se subdivide así misma en dos condiciones, hígado graso no alcohólico (NAFL) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Los pacientes con NAFL, presentan esteatosis hepática sin evidencia de inflamación, mientras que aquellos con NASH, la esteatosis hepática se asocia con inflamación².

NAFLD tiene una distribución mundial, siendo la causa más frecuente de enfermedad hepática en países occidentales industrializados, donde los principales factores de riesgo identificados son la obesidad, diabetes mellitus 2 (DM2), dislipidemia y síndrome metabólico.

La prevalencia va en incremento conforme se han vuelto más frecuentes los componentes del síndrome metabólico. Se estima una prevalencia mundial que va de 2-8 a 46%³. La mayoría de los estudios han reportado que NAFLD es más frecuente en hombres que en mujeres, con un pico en su prevalencia en mujeres de mayor edad, y se ha propuesto es el resultado de la disminución de la producción de estrógenos en mujeres en menopausia^{4,5}.

La mayoría de los pacientes que son diagnosticados con NAFLD se encuentran entre la cuarta y quinta década de la vida. Con predisposición en pacientes de origen hispánico (45%), comparado con caucásicos (33%) y afroamericanos (24%)⁶. Esta discrepancia étnica se conserva después de ajustar para los diferentes componentes del síndrome metabólico (ejemplo, peso, presencia de DM2). Otros estudios han además demostrado que no solo su prevalencia es mayor en hispanos, sino además, esta población tiende a desarrollar mayor grado de fibrosis hepática⁷.

En México, la prevalencia de NAFLD no es clara, pero se cree una de las más altas en Latinoamérica (**Figura 1 y 2**), debido al alto contenido en la dieta de grasas animales, consumo de bebidas azucaradas, una baja ingesta de ácidos grasos n-3 polinsaturados (PUFA) y antioxidantes; y la presencia de marcadores genéticos asociados con un mayor riesgo como el receptor CD36, y polimorfismos en el gen de la adiponectina⁸.

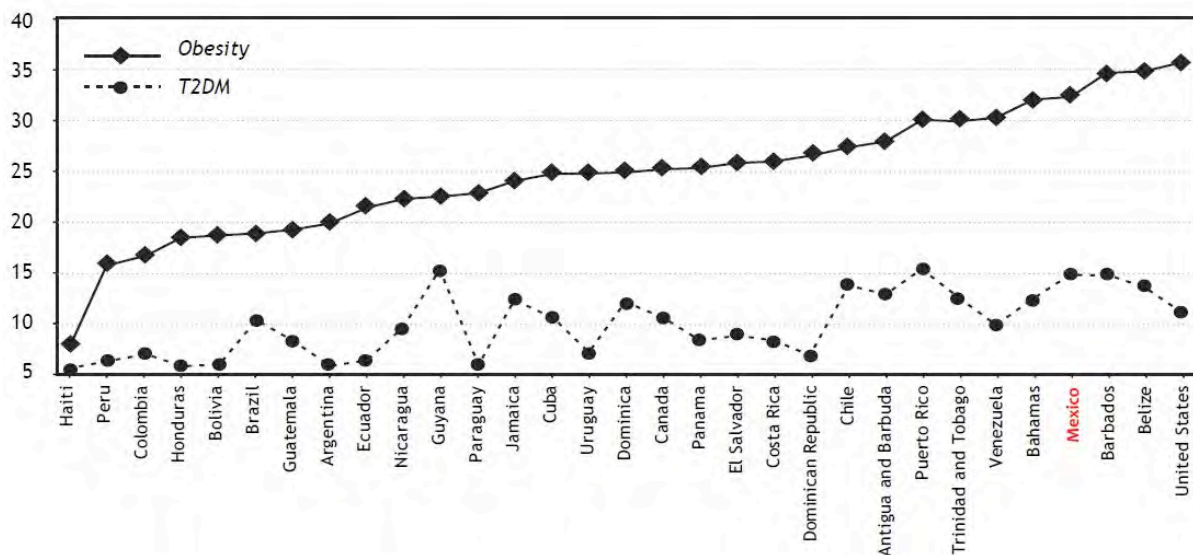


Figura 1. Prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en América Latina. Tomado y modificado de: Ann Hepatol. 2014 Mar-Apr;13(2):166-78⁹

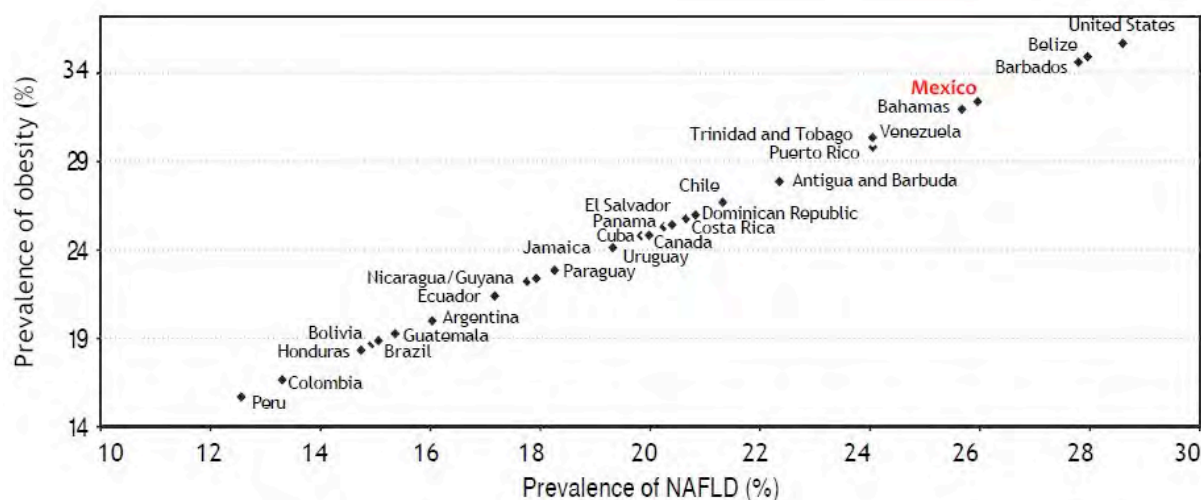


Figura 2. Prevalencia en América Latina de hígado graso no alcohólico en población de alto riesgo Tomado y modificado de: Ann Hepatol. 2014 Mar-Apr;13(2):166-78⁹

Definiciones y asociaciones

La acumulación de macrovesículas de grasa en más del 5% de los hepatocitos, es la característica definitoria de NAFLD. La mayoría de los pacientes con NAFLD tienen depósitos grasos aislados, sin presencia de necroinflamación o fibrosis.

La degeneración vesicular y la inflamación lobular, con presencia de infiltrados de células inflamatorias se requieren para el diagnóstico de NASH, el cual, requiere de confirmación histológica¹⁰. Si se cuenta con ella, se debe utilizar la clasificación del Comité de Patología de los Institutos Nacionales de Salud (NASH CRN)¹¹ que utiliza

el grado de esteatosis, la vacuolización y la presencia de inflamación lobular para puntuar. Siendo un puntaje de 0-2 poco probable NASH, y 5-8 altamente probable. Otras condiciones que pueden promover la esteatosis hepática incluyen la pérdida rápida de peso, síndromes de malabsorción, derivaciones biliopancreáticas, medicamentos como amiodarona y ácido valpróico, tamoxifeno, esteroides, entre otros **(Cuadro 1)**.

Cuadro 1. Causas de esteatosis hepática

| | |
|--|--|
| Desórdenes metabólicos adquiridos | Diabetes mellitus Dislipidemias Kwashiorkor y marasmo Obesidad Pérdida rápida de peso Malnutrición |
| Medicamentos citotóxicos | I-asparginasa Azacitidina Bleomicina Cisplatino 5-Fluororacilo Metrotexate Tetraciclinas |
| Otros medicamentos y toxinas | Amiodarona Cloroformo Cocaína Etanol Estrógenos Glucocorticoides Antirretrovirales (zidovudina y otros) Nifedipino Nitrofurantoina AINEs Ácido valpróico |
| Errores innatos del metabolismo | |
| Procedimientos quirúrgicos | Derivación biliopancreática Resección intestinas extensa Puente yeyuno-ileal |
| Otros | Sobrecrecimiento bacteriano Exposición industrial a petroquímicos |

Tomado y modificado de: ¹²

La asociación con el síndrome metabólico o alguno de sus componentes la que cuenta con la evidencia más constante¹³. En el trabajo de Marchesine y cols. En donde se estudiaron 304 pacientes sin diabetes, y se realizaron 163 biopsias, en el 74% hubo evidencia de NASH; en el análisis de sensibilidad controlado para edad, género, IMC, el síndrome metabólico confirió un riesgo para NASH y fibrosis hepática de 3.5.

La mayoría de los pacientes con NAFLD se encuentran asintomáticos. Aunque algunos de ellos pueden presentar hepatomegalia, fatiga, malestar general, y disconfort abdominal usualmente no específico¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de NAFLD requiere de evidencia imagenológica o histológica de esteatosis hepática, la exclusión de consumo significativo de alcohol, y otras causas. Es frecuente la presencia de un incremento moderado (1.5 a 4 veces) de enzimas AST y ALT, o ambas. Los niveles de ALT suelen ser mayores que los de AST, en contraste a lo visto clásicamente en hepatitis alcohólica. Un estudio retrospectivo en pacientes con NAFLD demostró que los niveles séricos de ALT se encontraban entre 83 U/mL y de AST 63 U/mL¹⁵. Usualmente, se acompaña además de elevación de bilirrubinas leve, con tiempos de coagulación y niveles de albúmina normales, excepto en pacientes con fibrosis importante o cirrosis presente.

En la exploración física, la presencia de obesidad con predominio visceral ofrecen pistas del diagnóstico, sin embargo en pacientes delgados no se puede excluir el diagnóstico¹⁶.

Estudios de imagen

Los diferentes métodos diagnósticos para la esteatosis hepática son la biopsia hepática, ultrasonido (USG) abdominal, tomografía computada y resonancia magnética (RM). Aunque la biopsia hepática es considerada como el estándar para el diagnóstico y determinar la severidad de la misma. El ultrasonido abdominal es el método más empleado ya que es seguro, económico y es replicable, sin embargo la RM tiene el mejor rendimiento diagnóstico¹⁷.

El diagnóstico de NAFLD por métodos de imagen es usualmente sencillo de realizar, pero el acúmulo de tejido graso puede distribuirse de forma inusual y reflejar procesos inflamatorios, neoplásicos o vasculares.

Ultrasonido

El USG es ampliamente accesible, no invasivo y ofrece varias ventajas sobre otros métodos diagnósticos. Es portable y no costoso en relación con otras estrategias diagnósticas. No expone a radiación y puede ser utilizado de forma repetida.

El paciente, de ser posible debe contar con 4 a 6 hrs de ayuno, esto permitirá la distensión de la vesícula biliar y disminuye los artefactos provenientes del gas intestinal. Se requiere de un transductor curvilíneo de 3 a 5 MHz, con el paciente en posición supina o supina lateral derecha. La mayor parte del parénquima se encuentra sobre el margen costal, una aproximación subcostal permite una adecuada ventana (**Figura 3 y 4**).

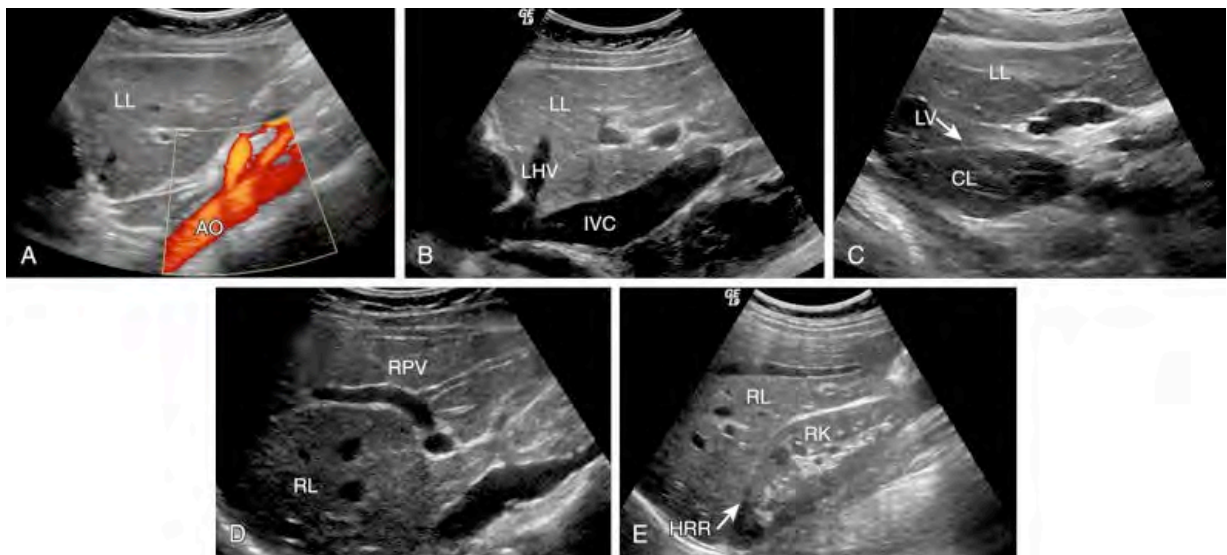


Figura 3. Ultrasonograma hepático.
A a E, Planos longitudinales y relaciones anatómicas del hígado.

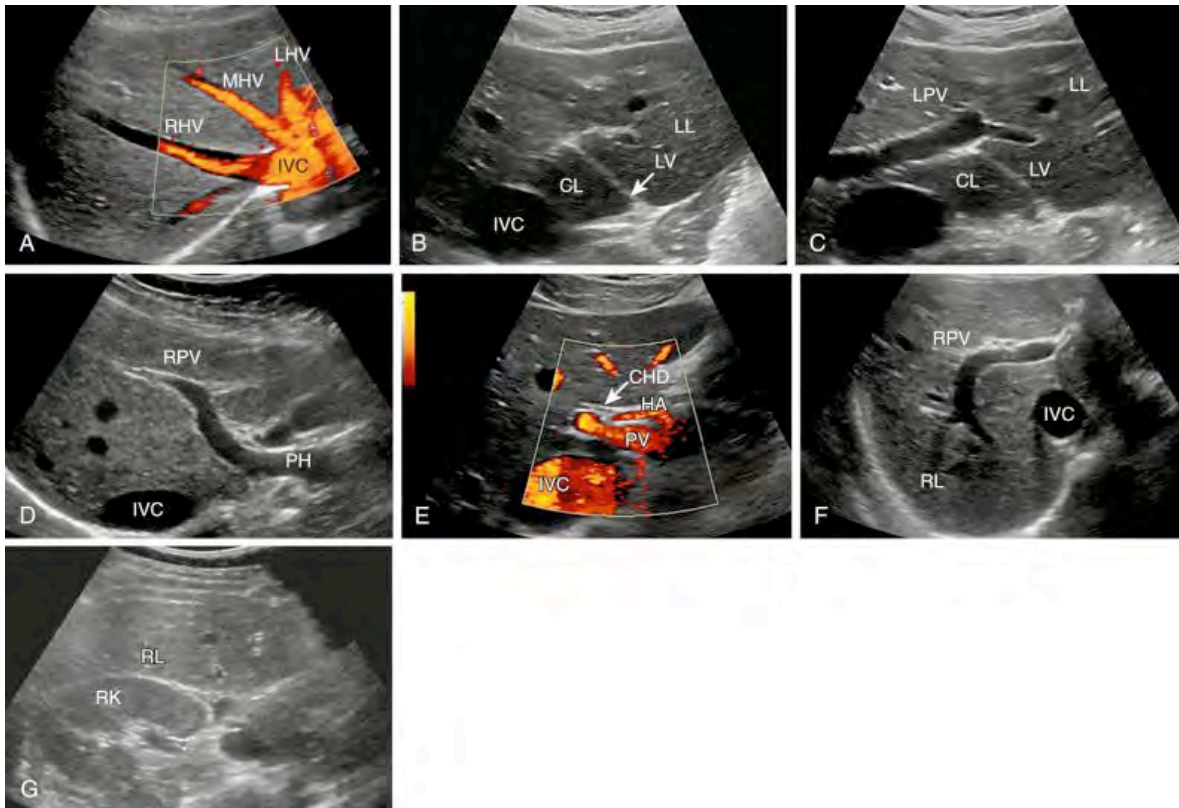


Figura 4. Ultrasonograma hepático. A a G, Plano transverso del hígado y relaciones anatómicas.

La ecogenicidad normal del hígado es igual o excede por poco a la corteza renal o del bazo. Los vasos intrahepáticos son claramente delineados, y los aspectos posteriores del hígado se describen de forma clara. La presencia de depósitos grasos en el hígado se puede diagnosticar si la ecogenicidad excede a la de la corteza renal y el bazo y si hay atenuación de la onda del ultrasonido, pérdida de la definición del diafragma, y pobre delimitación de la arquitectura intrahepática. Para evitar interpretaciones falsamente positivas, el hígado graso no debe ser considerado si solo se encuentra uno o dos de estos criterios¹⁸ (**Figura 4**).

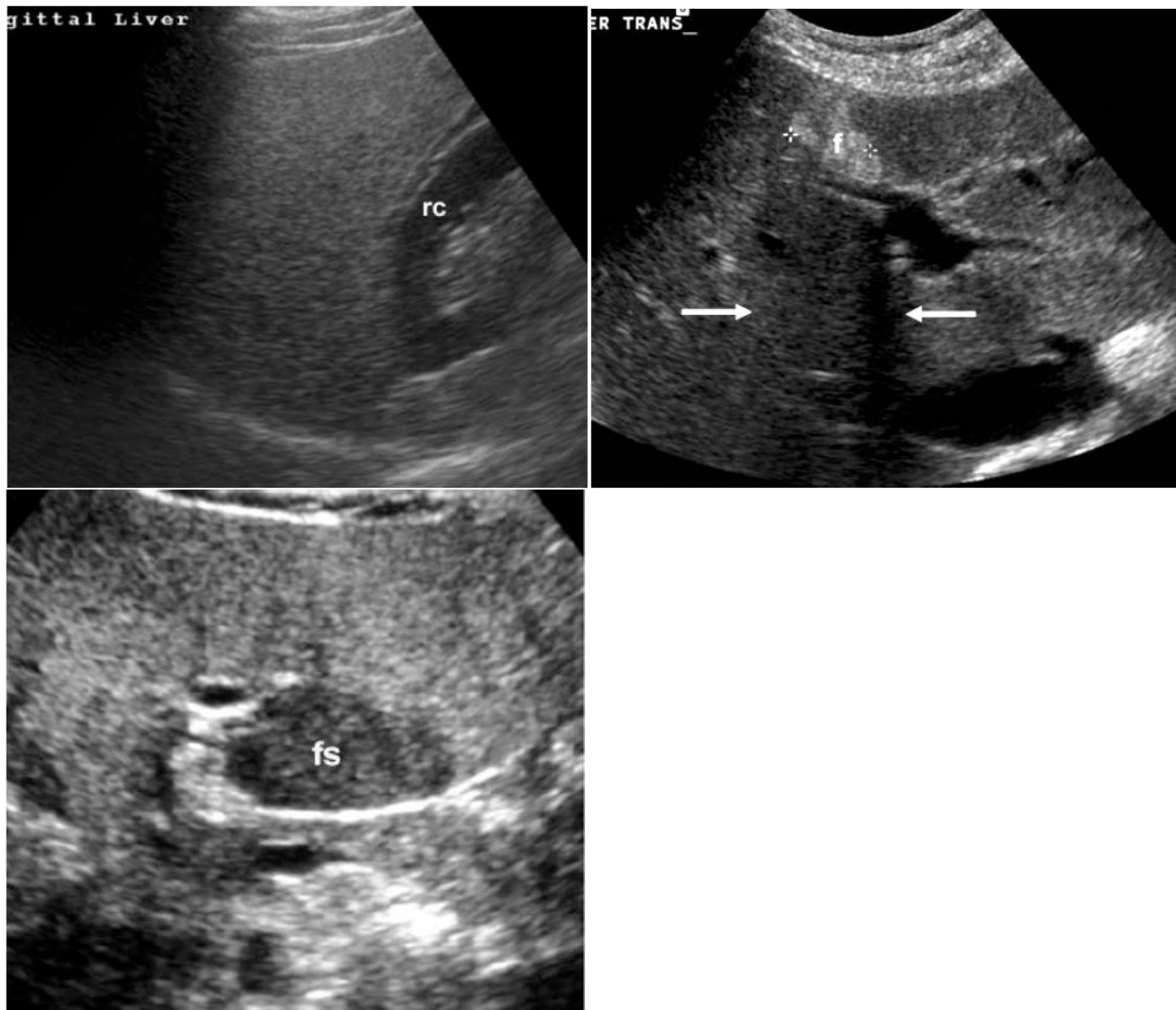


Figura 5. Ultrasonido hepático de paciente con hígado graso

Marcadores metabólicos de NAFLD

El hígado graso es la causa más frecuente a nivel mundial de enfermedad hepática crónica¹⁹. El incremento en la incidencia de NAFLD es paralela al incremento en la incidencia de obesidad y del síndrome metabólico.

La obesidad no solo se asocia con el depósito de lípidos en el tejido adiposo, sino también en otros órganos como el hígado. La fisiopatología es compleja, pero actualmente, NAFLD se considera como una extensión de este depósito y parte del espectro del síndrome metabólico. La dislipidemia aterogénica se caracteriza por la presencia de niveles séricos de elevados de triglicéridos²⁰, bajos de colesterol HDL, y acumulación de partículas pequeñas densas de LDL, pero no necesariamente niveles altos en plasma de LDL si no existen enfermedades del metabolismo de lipoproteínas²¹.

Los principales componentes de la dislipidemia aterogénica se encuentran metabólicamente ligados. Las alteraciones que llevan a la sobreproducción hepática y retraso en la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), como quilomicrones y VLDL derivados del hígado, están directamente ligados a la aterosclerosis²⁰.

El hígado secreta dos formas de VLDL: VLDL1 ricos en triglicéridos y VLDL2 pequeños. Y por su tamaño pueden pasar libremente al endotelio, estas partículas contienen más colesterol que las de LDL y alteraciones en estos niveles puede llevar a aterosclerosis acelerada²¹.

La secreción de VLDL se encuentra ligada con el contenido de grasa del hígado y el la masa grasa total. El incremento de triglicéridos en el plasma correlaciona con el incremento del catabolismo de HDL y bajas concentraciones séricas de esta lipoproteína. Alteraciones en el catabolismo de VLDL es determinante más importante en la concentración de triglicéridos en pacientes con obesidad abdominal y dislipidemia²⁰.

Los bajos niveles de HDL se asocian fuertemente con un aumento en el riesgo cardiovascular. Sin embargo esta asociación no representa causalidad. Una de las teorías más recientes explica que la hipertrigliciridemia aumenta la transferencia esterios de triglicéridos a HDL, llevando a un incremento en la concentración de HDL-triglicéridos, hidrólisis subsecuente por lipasas hepáticas, resultando en una rápida eliminación de estas partículas de HDL.

Perfil lipídico en hígado graso no alcohólico

En un estudio de casos y controles, los niveles en ayuno de insulina se encontraron progresivamente incrementados en pacientes obesos y pacientes con NAFLD²². Los pacientes con NAFLD tienen niveles mayores de ácidos grasos en el suero (reflejo de más tejido adiposo resistente a insulina), niveles elevados de LDL, LDL pequeño (sdLDL), y porcentaje de sdLDL que otros grupos. Además, cuentan niveles más altos de VLDL. Por último, parece que el grado de fibrosis del hígado correlaciona inversamente con los niveles de ALT, HDL, y la concentración de LDL.

Interesante en ese trabajo, los pacientes con cirrosis se compararon con aquellos sin ella. Los pacientes con cirrosis tuvieron niveles más bajos de LDL, sdLDL, y triglicéridos así como de VLDL. Concluyen que el incremento en la síntesis de lípidos conduce a dislipidemia en estados precirróticos en pacientes con NAFLD, y que la

disminución en la dislipidemia en pacientes con cirrosis era resultado de falla en la síntesis hepática, la cual ocurre a pesar de no mejoría en la resistencia a la insulina. Esto podría ser explicado además por la presencia del paso de sangre portal rica en insulina fuera de la circulación hepática por el incremento en la presión portal.

En otro trabajo, no hubo diferencia en los niveles séricos de colesterol o triglicéridos en pacientes con NAFLD o sin ella, sin embargo, los niveles séricos de apolipoproteínas se encontraban alterados de forma significativa en pacientes con obesidad y NAFLD, lo que podría reflejar porque el perfil metabólico clásico no correlaciona de forma directa con NAFLD²³.

Planteamiento del problema

El hígado graso no alcohólico es una condición clínica que hace referencia a la presencia de esteatosis hepática, y es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en el mundo actualmente.

La esteatosis hepática se asocia al síndrome metabólico, a alteraciones en el peso, sobre todo a la obesidad visceral, así como alteraciones como resistencia a la insulina, lo que explica su crecimiento paralelo en incidencia con el crecimiento de la incidencia de obesidad en países occidentales.

Los pacientes con NAFLD tienen un mayor riesgo cardiovascular que la población general, así como mayor riesgo de desarrollo de cirrosis.

El diagnóstico de hígado graso se realiza con frecuencia de forma incidental en pacientes a quienes se les practica un USG abdominal por otra causa. En USG las características de NAFLD es el aumento de ecogenicidad, la presencia de definición en los márgenes hepáticos así como de la vasculatura. Se puede clasificar en su severidad en base a la distribución y presencia de estas alteraciones.

No se conoce la prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico incidental de hígado graso.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico incidental de hígado graso por USG?

Objetivos

- Analizar la asociación entre alteraciones en perfil metabólico y función hepática en pacientes con hígado graso

Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de glucosa alterada en ayuno en pacientes con esteatosis hepática severa
- Describir la frecuencia de alteraciones en el perfil lipídico en pacientes con esteatosis hepática
- Describir la frecuencia de alteraciones en la función hepática en pacientes con esteatosis hepática

Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico incidental de hígado graso tienen una alta prevalencia de alteraciones metabólicas

Material y Métodos

Diseño del estudio

Transversal descriptivo

Población del estudio

La muestra de 172 pacientes se obtuvo a partir de la base de datos del servicio de medicina preventiva, en correlación con las descripciones e imágenes de ultrasonido realizados.

Se eligieron aquellos pacientes que presentaban hallazgos de esteatosis hepática grado III por ultrasonido, a los que se les realizó el ultrasonido abdominal por cualquier otra causa.

Criterios de inclusión

- Pacientes conocidos previamente sanos
- Ultrasonido hepático con evidencia de hígado graso grado III
- Contar con perfil metabólico completo

Criterios de no inclusión

- Pacientes con evidencia de enfermedad hepática crónica
- Pacientes con evidencia de neoplasia diseminada o no controlada
- Pacientes con hepatitis aguda
- Pacientes con historia de alcoholismo y riesgo de hígado graso secundario a alcoholismo

Criterios de eliminación

- Reporte ecosonográfico incompleto
- Sospecha de patología hepática distinta a NAFLD (enfermedad infiltrativa, de depósito, neoplásica, entre otros).

Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los pacientes que acudieron a realización de USG abdominal con evidencia de hígado graso grado III durante el periodo del estudio.

Operacionalización de variables

| Variable | Definición | Tipo de variable | Definición de dimensiones | Medidas de tendencia y dispersión | Prueba estadística |
|----------------------|--|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Edad | Tiempo de vida de un sujeto | Cuantitativa continua | Años | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Género | Característica sexual del sujeto | Cualitativa nominal | Hombre Mujer | Frecuencia y porcentaje | Prueba Ji ² |
| Triglicéridos | Glicerol que pertenece a la familia de los lípidos. Este glicérido se forma por la esterificación de los tres grupos OH de los gliceroles por diferentes o igual tipo de ácidos grasos | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Colesterol | Sumatoria total del | Cuantitativa | mg/dL | Media y | Prueba T |

| | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------|-------|-----------------------------|---------------------|
| total | contenido sérico de lipoproteínas de colesterol | continua | | desviación estándar | de Student |
| Colesterol HDL | Lipoproteína transportadora de colesterol de alta densidad. Formada por apolipoproteínas A-I, II, C-I, II, III, D y E | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Colesterol LDL | Lipoproteínas transportada de colesterol de baja densidad. Formada por apolipoproteínas B-100 y C-III | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Colesterol VLDL | Lipoproteínas transportadoras de colesterol de muy baja densidad. Formadas por apolipoproteínas B-100, C-I, II, III y E | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Ácido úrico | Producto final del metabolismo de las purinas presente en su forma soluble en plasma como urato. | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| Glucosa en ayuno | Contenido de glucosa en suero con al menos 4 hrs de ayuno, | Cuantitativa continua | mg/dL | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| TGO/AST | Aminotransaminasa de aspartato (previamente glutamato-oxaloacética-transaminasa) no específica de hígado. | Cuantitativa continua | U/L | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| TGP/ALT | Aminotransaminasa de alanina (previamente glutamato-piruvato | Cuantitativa continua | U/L | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |

| | | | | | |
|---------------------------|--|-----------------------|-----|-----------------------------|---------------------|
| | transaminase), específica de hígado | | | | |
| Fosfatasa alcalina | Isoenzima presente principalmente en hígado y hueso. | Cuantitativa continua | U/L | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |
| GGT | Gama-glutamil transpeptidasa encontrada en hepatocitos y células biliares epiteliales. | Cuantitativa continua | U/L | Media y desviación estándar | Prueba T de Student |

Procedimientos

Ultrasonido abdominal

El ultrasonido abdominal fue realizado por expertos y clasificado en grados (1-3) por 3 médicos radiólogos con más de 15 años de experiencia en promedio. Se obtuvieron imágenes ultrasonográficas representativas, las cuales incluyen una proyección sagital demostrando el parénquima hepático adyacente al riñón derecho, el cual fue seleccionado determinar la esteatosis hepática. En la forma leve (I) existe mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, con visualización normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos. El grado Moderado (II) consiste en aumento difuso de la ecogenicidad hepática, con ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma. La forma severa (III) presenta marcado aumento de la ecogenicidad, observando pobre penetración al segmento posterior del lóbulo hepático derecho y poca o nula visualización de los vasos hepáticos y el diafragma.

Muestras sanguíneas

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas con un ayuno mínimo de 8 horas. Los niveles de marcadores séricos estudiados fueron: Triglicéridos (Tg), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL), Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), alanina amino transferasa (TGP), aspartato amino transferasa y glucosa (GLU), ácido úrico, Bilirrubina total (BT), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), gama-glutamil transpeptidasa (GGTP), colesterol (COL).

Perfil metabólico

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo al grado de alteraciones metabólicas en cada uno de los marcadores medidos.

- Los niveles de triglicéridos fueron clasificados de acuerdo al Tercer Reporte del Programa de Educación en Colesterol (NCEP) en detección, evaluación y tratamiento de Hipertensión en adultos (ATP III)²⁴:
 - Normal – <150 mg/dL (1.7 mmol/L)
 - Límite normal alto – 150 a 199 mg/dL (1.7 to 2.2 mmol/L)
 - Alto – 200 a 499 mg/dL (2.3 to 5.6 mmol/L)
 - Muy alto – ≥500 mg/dL (≥5.6 mmol/L)
- Los niveles de colesterol (LDL, HDL, VLDL) fueron clasificados de acuerdo a la recomendación del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón 2013²⁵ y Tercer Reporte del Programa de Educación en Colesterol (NCEP) en detección, evaluación y tratamiento de Hipertensión en adultos (ATP III)²⁴.
 - Anormal: HDL <50 mg/dL en mujeres o <40 mg/dL en hombres
 - LDL: Pacientes con edad 40-70 años: >190 mg/dL²⁵, <100 mg/dL óptimo, 100-129 mg/dL cerca de óptimo, 130-159 mg/dL limite alto; 160-189 mg/dL alto; >190 muy alto²⁴.
 - VLDL: Rango de normalidad 2-30 mg/dL
 - Colesterol total: <200 mg/dL ideal; 200-239 mg/dL limite alto; >240 alto
 - Tasa Colesterol total/HDL: Elevado >4
- Los niveles de ácido úrico se consideraron en base al límite teórico de solubilidad y que se ha asociado con incremento en riesgo cardiovascular²⁶:
 - >6 mg/dL
- Niveles séricos de glucosa se clasificaron de acuerdo a la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes²⁷:
 - Glucosa alterada en ayuno: >126 mg/dL

Perfil hepático

- Pruebas de función hepática
 - ALT: Alanino-aminotransferasa (previamente TGP): Niveles normales 22-33 U/L²⁸

- AST: Aspartato-aminotransferasa (previamente TGO): Niveles normales 22-33 U/L²⁸
- GGT: Gama-glutamil transpeptidasa: Niveles normales 0-30 U/L
- FA: Fosfatasa alcalina: niveles normales: 44-147 U/L
- Perfiles de daño hepático
 - Patrón hepatocelular: Elevación de AST/ALT sin elevación de FA o GGT
 - Patrón colestásico: Elevación de FA y GGT con o sin elevación leve de ALT/AST
 - Patrón NAFLD: ALT mayor que AST, usualmente no mayor a 300 U/L

Análisis estadístico

Se determinará la distribución de la población a través de la prueba de Shapiro-Wilk. El análisis descriptivo de las variables será realizado por medidas de tendencia central y desviación estándar, de acuerdo a la normalidad de la población.

Se analizará la asociación de los diferentes componentes del perfil lipídico como niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL y índice colesterol total/HDL con otros componentes del síndrome metabólico como lo son: glucosa alterada en ayuno, hiperuricemia, a través de la prueba T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de la población en caso de grupos dicotómicos, sin fuesen más de dos grupos (ejem, categorías de HDL de acuerdo a ATP III) se utilizará la prueba de ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis de acuerdo a la distribución de la población.

Se buscará la asociación entre el grado de alteración del perfil lipídico con pruebas de función hepática como ALT, AST, bilirrubinas, y Fosfatasa alcalina a través del cociente de correlación (prueba R^2) de Spearman o Pearson de acuerdo a la distribución de la población. Además se analizará de acuerdo a la presencia de algún patrón de daño hepático y el perfil metabólico.

Todos los análisis se llevarán a cabo con el software estadístico SPSS Versión 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Las gráficas se realizaran utilizando el Software estadístico Graphpad Prism 6.0. Se considerará como significativo un nivel de $p < 0.05$.

Recursos humanos, materiales y financieros

Recursos humanos

Todos los materiales y recursos serán puestos por el investigador principal.

Por el tipo de estudio se requerirá exclusivamente de acceso a los archivos y expedientes de pacientes a quienes se les haya realizado USG abdominal.

El investigador principal será el encargado de la recolección, codificación, y llenado de la base de datos.

Materiales

Computadora con Sistema operativo Windows 10.

Software: Office Works 2013, SPSS v18, Graphpad Prism v6

Cronograma

| ACTIVIDADES APARTIR DE SU APROBACION POR EL COMITE | 1ER MES | 2DO MES | 3ER MES |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Trabajo de Campo (Recolección de información de expedientes y laboratorio clínico) | X | | |
| Codificación de la base de datos | X | X | |
| Análisis estadístico | | X | X |
| Redacción de resultados y conclusiones | | | X |
| Redacción del proyecto final | | | X |
| Entrega de la tesis | | | X |

Aspectos éticos

El protocolo de investigación se realiza de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1996 y la Guía Tripartita Armonizada de Buenas Prácticas Clínicas de 1996, (enmienda en la 59ª Asamblea General en Corea, 2008). El cumplimiento de estas normas asegura la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y su aprobación por escrito en el consentimiento bajo información (anexo 1, 2, 3 y 4) en los dos grupos; así como, la credibilidad de los datos obtenidos en el estudio clínico.

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos vigente, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos (Capítulo I, Artículo 17) corresponde a con riesgo menor que el mínimo.

Participación informada y consentimiento informado

Por el tipo de estudio no se requiere de consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el trabajo.

Confidencialidad

Los nombres de los participantes serán mantenidos en estricta confidencialidad. Los datos personales de los participantes serán almacenados de acuerdo la ley de protección de datos vigente.

Los participantes serán informados que los datos obtenidos durante el estudio serán conocidos por el Comité de Ética local, y el Comité Institucional Revisor, así como autoridades reguladoras, para verificar la veracidad de la información, todo será manejado con estricta confidencialidad y de acuerdo a la regulación vigente de protección de datos.

Resultados

Se incluyeron un total de 172 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo **de octubre de 2014 a febrero 2015**. De los cuales 158 (91.9%) fueron hombres, la mediana de edad fue 46 años (rango intercuartílico (QR) 41-53). Las mujeres tuvieron de forma significativa mayor edad (mujeres mediana de edad 55 años, QR 50-58 vs hombres 46 años QR 41-52, $p=0.004$).

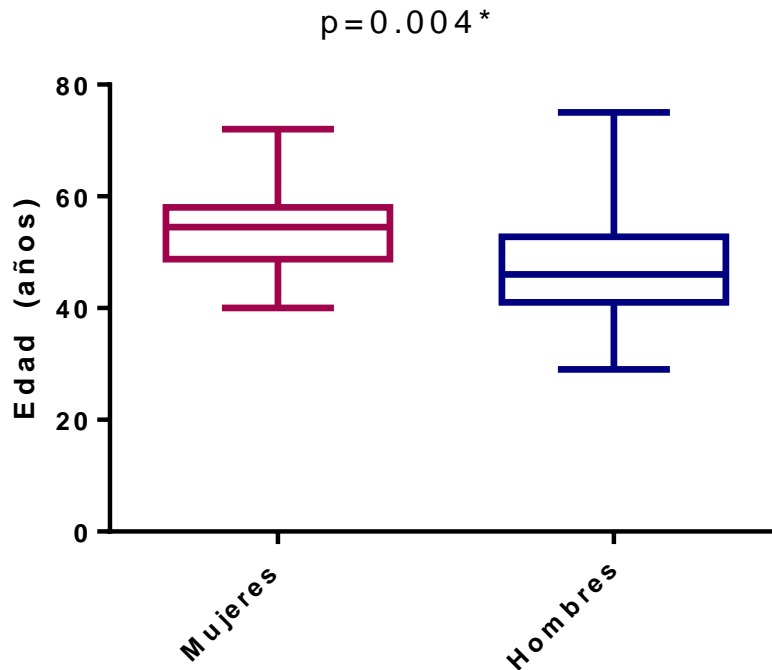


Gráfico 1. Edad de acuerdo a género.
*Prueba U de Mann-Whitney.

Perfil metabólico

Todos los pacientes se conocían previamente sanos y el USG hepático se realizó por una causa distinta a sospecha clínica de alteración en el hígado. El 100% de los pacientes contó con diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática severa. Se determinó el perfil metabólico, incluyendo triglicéridos, colesterol y sus derivados, glucosa, y ácido úrico.

Los niveles medianos de triglicéridos en nuestra población de estudio fueron de 167 mg/dL (QR 125-167), los niveles de colesterol total fueron 204.5 mg/dL (QR 181.5-232.7), y sus derivados: HDL 41.2 mg/dL (QR 35-108), LDL 126 mg/dL (QR 106-153), VLDL 33 mg/dL (QR 25.2-45.75); los niveles de ácido úrico 6.9 mg/dL (QR 6.1-7.6), y glucosa en ayuno de 93 mg/dL (QR 87-98). Se encontraron diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, VLDL, y el

género de los pacientes, lo cual se presenta en el siguiente cuadro. Se encontró además una correlación débil entre los niveles de HDL y glucosa con la edad (R^2 0.304 y 0.226, $p < 0.001$ y 0.007 respectivamente).

Cuadro 2. Perfil metabólico de acuerdo a género

| | Mujeres | Hombres | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Mediana (QR) | Mediana (QR) | p |
| Triglicéridos (mg/dL) | 143 (106-194) | 170 (125-228) | 0.030 |
| Colesterol total (mg/dL) | 209 (186-212) | 203.5 (181-233) | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | 53.1 (45.8-58.5) | 40.8 (34.7-45.4) | <0.001 |
| LDL (mg/dL) | 121 (104-146) | 129 (106-153) | 0.652 |
| VLDL (mg/dL) | 27.5 (20-33) | 34 (26-46) | 0.012 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 5.5 (4.9-6.1) | 7 (6.2-7.6) | <0.001 |
| Glucosa sérica (mg/dL) | 93 (87-96) | 92 (86-99) | 0.793 |

QR, rango intercuartílico. Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Del total de la población, se reportó una prevalencia de alteraciones en los triglicéridos en 58 (39.1%), siendo uno de ellos en la categoría de muy altos niveles. De acuerdo a los niveles de colesterol total, 32 (18.6%) de los pacientes tuvieron niveles altos, HDL 79 (45.9%) niveles por debajo a lo recomendado, LDL 34 (19.8%) niveles altos, de los cuales 10 (5.8%) niveles muy altos, VLDL se encontraron niveles altos en 105 (61%) pacientes. Los pacientes con riesgo aterogénico alto (Colesterol total/HDL >4) fueron un 77.9%

Los niveles de glucosa se categorizaron de acuerdo a las recomendaciones de la ADA en 3 grupos, siendo niveles mayores de 100 como alterados, y mayores de 126 diagnósticos de diabetes mellitus, en nuestra población de estudio, 32 (18.6%) de los pacientes tuvieron valores de la categoría de prediabetes, mientras 7 (4.1%) cumplieron con niveles considerados como diagnósticos de diabetes. Respecto al ácido úrico se encontró elevado en 134 (77.9%) de los pacientes (**Gráfico 2**). El género se asoció de forma significativa con algunos parámetros metabólicos, tal como se muestra en el cuadro 3.

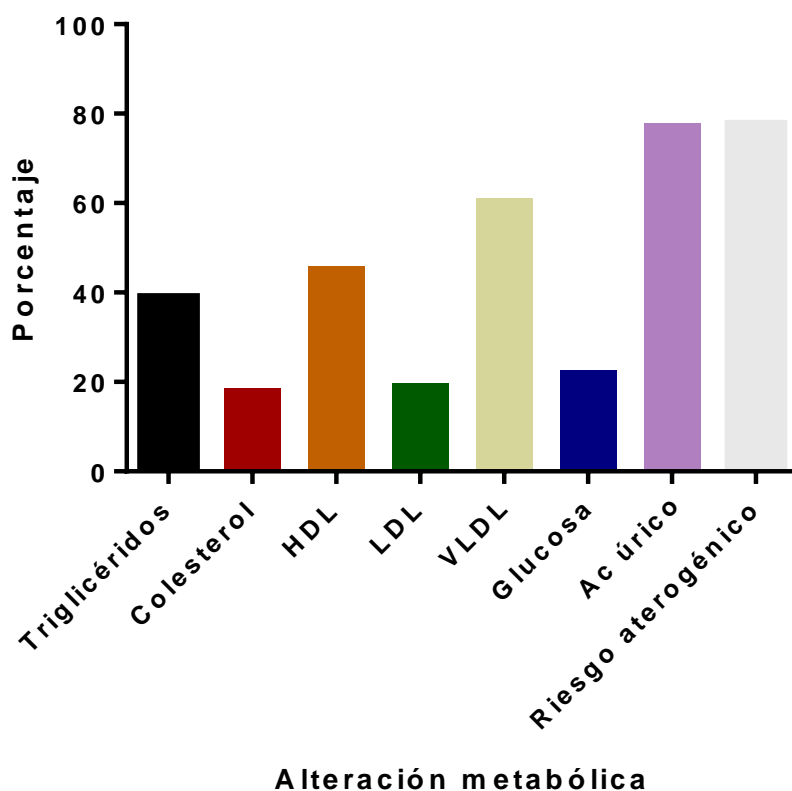


Gráfico 2. Frecuencia de alteraciones en el perfil metabólico.
Riesgo aterogénico definido como un índice colesterol total/HDL >4.

Cuadro 3. Diferencia en frecuencias de alteraciones metabólicas de acuerdo a género

| | Mujeres n (%) | Hombres n (%) | p |
|-------------------------|------------------|------------------|-------|
| Triglicéridos | | | |
| Normal | 8 (57.1) | 55 (34.8) | 0.032 |
| Normal alto | 5 (35.7) | 46 (29.1) | |
| Alto | 1 (7.1) | 56 (35.4) | |
| Muy alto | 0 (0) | 1 (0.6) | |
| Colesterol total | | | |
| Normal | 5 (37.5) | 72 (45.6) | 0.539 |
| Normal alto | 6 (42.9) | 57 (36.1) | |
| Alto | 3 (21.4) | 29 (18.4) | |
| HDL | | | |
| Normal | 8 (57.1) | 85 (53.8) | 0.810 |
| Bajo | 6 (42.9) | 73 (46.2) | |

| | | | |
|-------------------------|-----------|------------|--------|
| LDL | | | |
| Óptimo | 3 (21.4) | 31 (19.7) | |
| Cerca de óptimo | 6 (42.9) | 52 (33.1) | 0.629 |
| Normal alto | 2 (14.3) | 43 (27.4) | |
| Alto | 3 (21.4) | 21 (13.4) | |
| Muy alto | 0 (0) | 10 (6.4) | |
| VLDL | | | |
| Normal | 10 (71.4) | 57 (36.1) | 0.010 |
| Alto | 4 (28.6) | 101 (63.9) | |
| Ácido úrico | | | |
| Normal | 10 (71.4) | 28 (17.7) | <0.001 |
| Alto | 4 (28.6) | 130 (82.3) | |
| Glucosa | | | |
| Normal | 12 (85.7) | 121 (76.6) | |
| Prediabetes | 2 (14.3) | 30 (19) | 0.375 |
| Diabetes | 0 (0) | 7 (4.4) | |
| Riesgo aterogénico alto | 6 (42.9) | 128 (81) | 0.003 |

Prueba Ji².

Pruebas de función hepática

Se determinaron los niveles de transaminasas (ALT, AST), así como fosfatasa alcalina, GGT, y bilirrubinas en todos los pacientes. La mediana de ALT/TGP fue 36.5 U/L (QR 26.2-52.7), AST/TGO 25 U/L (QR 19.2-31.7), Bilirrubinas totales 0.84 mg/dL (QR 0.64-1.1 mg/dL), Fosfatasa alcalina 68 mg/dL (QR 57-86), GTP 39 U/L (QR 29-56).

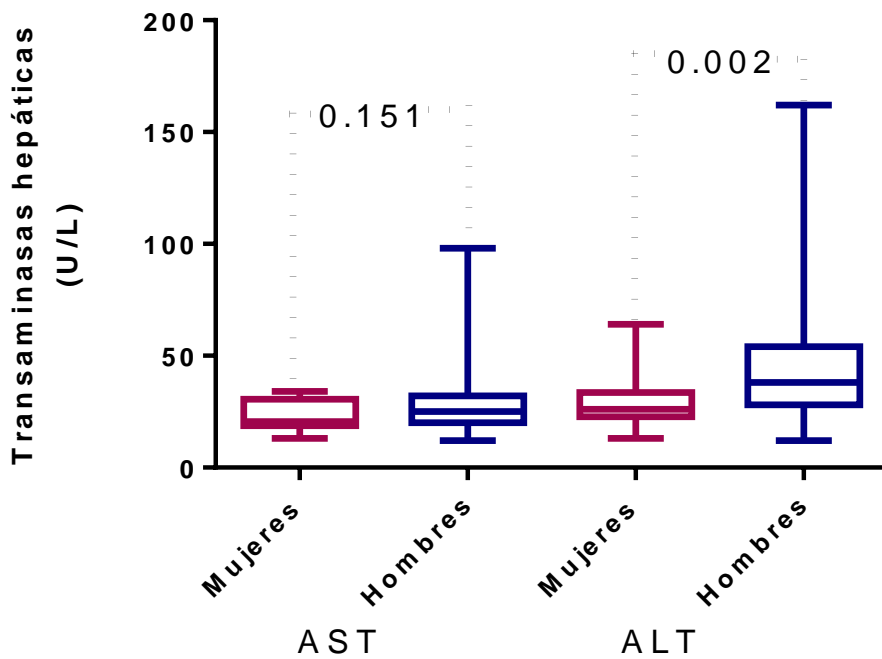


Gráfico 3, Diferencias entre los niveles de transaminasas hepáticas de acuerdo a género Prueba U de Mann-Whitney.

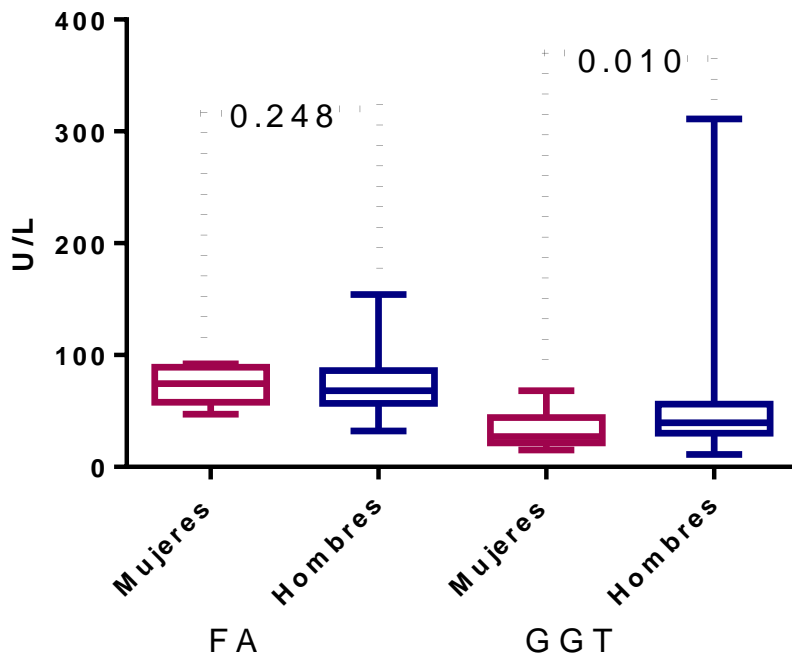


Gráfico 4. Niveles de FA y GGT de acuerdo a género Prueba U de Mann-Whitney.

Ninguno de los pacientes presentó elevación significativa de los niveles de transaminasas, FA, GGT o bilirrubinas totales. Sin embargo, elevaciones sutiles se encontraron presentes con las siguientes frecuencias: AST alto en 35 (20.3%), ALT 108 (62.8%), FA 1 (0.6%), GGT 121 (70.3%). **(Gráfico 5).** En 35 (20.3%) de los

pacientes se identificó elevación simultánea de ALT y AST conformando un patrón hepatocelular, y sólo en 1 (0.6%) paciente con elevación simultánea de FA y GGT con un patrón colestásico.

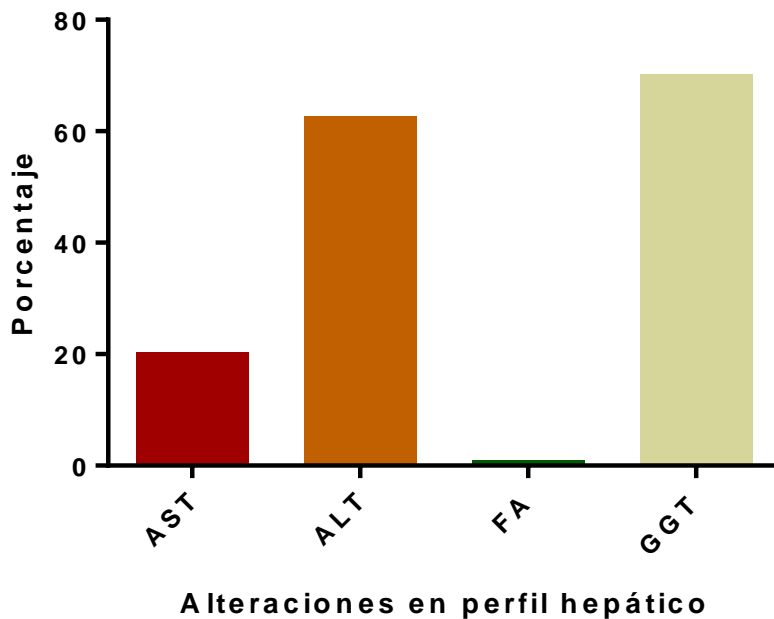


Gráfico 5. Frecuencia de alteraciones en el perfil hepático de los pacientes del estudio

Asociación entre perfil metabólico y pruebas de función hepática

Primero se buscó una correlación entre los niveles de los diferentes marcadores metabólicos y de función hepática. Los niveles de triglicéridos correlacionaron de forma fuerte con los niveles de VLDL (R^2 0.924, $p < 0.001$), y débil con LDL (R^2 0.211, $p = 0.006$), ácido úrico (R^2 0.230, $p = 0.002$), colesterol (R^2 0.310, $p < 0.001$), GGT (R^2 0.356, $p < 0.001$), FA (R^2 0.186, $p = 0.014$), ALT (R^2 0.216, $p = 0.004$).

El colesterol total se correlacionó de forma fuerte con los niveles de LDL (R^2 0.832, $p < 0.001$), sin embargo, solo una correlación débil con GGT (R^2 0.248, $p = 0.001$), y no otra aminotransferasa. Otros resultados relevantes se muestran en el cuadro 4 y 5.

Cuadro 4. Correlación entre perfil metabólico y aminotransferasas

| | AST | | ALT | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|
| | R2 | p | R2 | p |
| Triglicéridos | 0.137 | 0.074 | 0.216 | 0.004 |
| Colesterol total | 0.027 | 0.729 | 0.119 | 0.118 |

| | | | | |
|-------------|--------|-------|--------|--------|
| LDL | 0.023 | 0.766 | 0.124 | 0.105 |
| VLDL | 0.153 | 0.045 | 0.241 | 0.001 |
| HDL | -0.070 | 0.723 | -0.192 | 0.012 |
| Ácido úrico | 0.207 | 0.006 | 0.305 | <0.001 |
| Glucosa | 0.096 | 0.210 | 0.126 | 0.099 |

Prueba de correlación de Spearman.

Cuadro 5. Correlación entre el perfil metabólico y fosfatasa alcalina y gama-glutamil transpeptidasa

| | GGT | | FA | |
|------------------|------------|----------|-----------|----------|
| | R2 | p | R2 | p |
| Triglicéridos | 0.356 | <0.001 | 0.186 | 0.014 |
| Colesterol total | 0.248 | 0.001 | 0.072 | 0.348 |
| LDL | 0.202 | 0.008 | 0.092 | 0.232 |
| VLDL | 0.349 | <0.001 | 0.179 | 0.019 |
| HDL | -0.102 | 0.182 | -0.168 | 0.028 |
| Ácido úrico | 0.381 | <0.001 | 0.107 | 0.161 |
| Glucosa | 0.182 | 0.017 | 0.046 | 0.549 |

Prueba de correlación de Spearman.

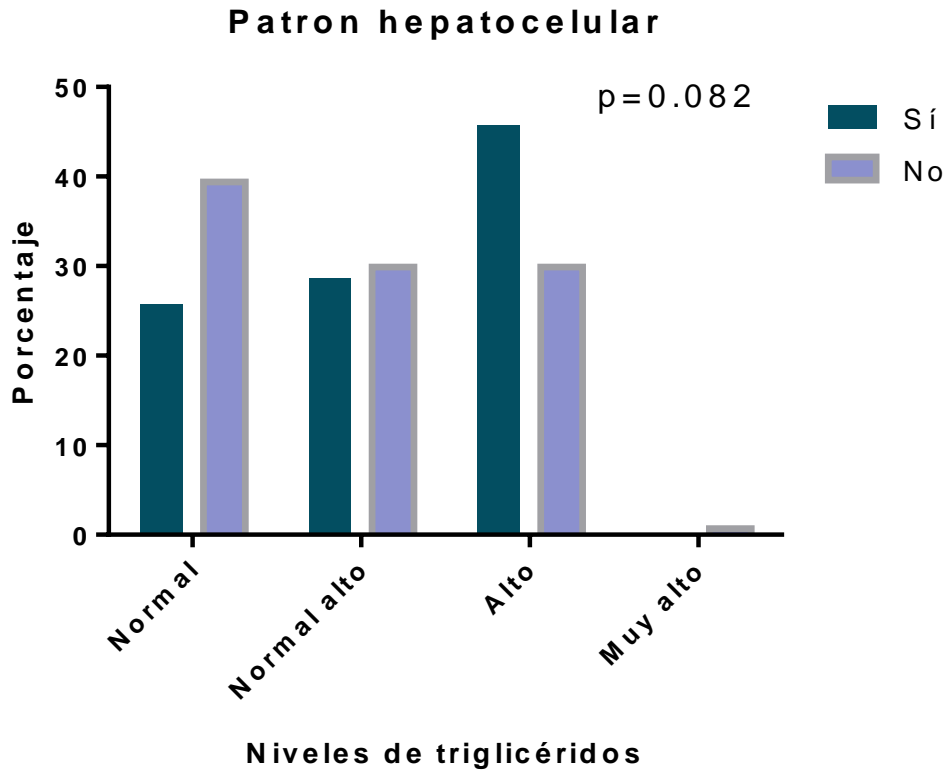
Se buscó asociación entre la presencia de alteraciones en el perfil metabólico con la presencia de algún patrón de daño hepático (hepatocelular o colestásico). Sin embargo ninguna de las variables metabólicas se asoció con estos patrones.

Cuadro 6. Alteraciones en el perfil metabólico y daño hepatocelular

| | Hepatocelular | | Normal | | p |
|------------------|----------------------|--|---------------|--|----------|
| | n (%) | | n (%) | | |
| Triglicéridos | | | | | |
| Normal | 9 (25.7) | | 54 (39.4) | | |
| Normal alto | 10 (28.6) | | 41 (29.9) | | 0.082 |
| Alto | 16 (45.7) | | 41 (29.9) | | |
| Muy alto | 0 (0) | | 1 (0.7) | | |
| Colesterol total | | | | | |
| Normal | 12 (34.3) | | 65 (47.4) | | 0.296 |
| Normal alto | 16 (45.7) | | 47 (34.3) | | |

| | | | |
|--------------------|-----------|------------|-------|
| Alto | 7 (20) | 25 (18.2) | |
| HDL | | | |
| Normal | 21 (60) | 72 (52.6) | 0.432 |
| Bajo | 14 (40) | 65 (47.4) | |
| LDL | | | |
| Óptimo | 8 (23.5) | 26 (19) | |
| Cerca de óptimo | 8 (23.5) | 50 (36.5) | 0.697 |
| Normal alto | 11 (32.4) | 34 (24.8) | |
| Alto | 4 (11.8) | 20 (14.6) | |
| Muy alto | 3 (8.8) | 7 (5.1) | |
| VLDL | | | |
| Normal | 9 (25.7) | 58 (42.3) | 0.073 |
| Alto | 26 (74.3) | 79 (57.7) | |
| Ácido úrico | | | |
| Normal | 8 (22.9) | 30 (21.9) | 0.903 |
| Alto | 27 (77.1) | 107 (78.1) | |
| Glucosa | | | |
| Normal | 26 (74.3) | 107 (78.1) | |
| Prediabetes | 7 (20) | 25 (18.2) | 0.833 |
| Diabetes | 2 (5.7) | 5 (3.6) | |
| Riesgo aterogénico | 29 (82.9) | 105 (76.6) | 0.501 |

Prueba Ji²



Prueba Ji²

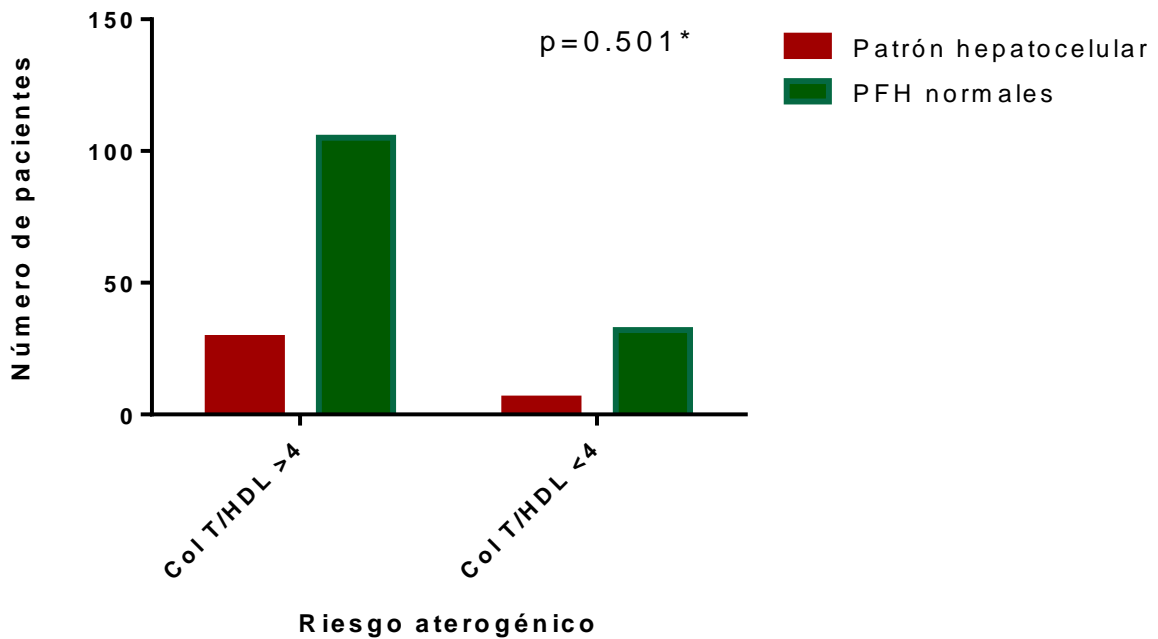


Gráfico 6. Asociación entre un riesgo aterogénico alto y alteraciones en transaminasas hepáticas
 Col T/DHL, índice aterogénico resultado de la división entre el colesterol total y los niveles séricos de HDL; PFH, pruebas de función hepática. *Prueba Ji²

Discusión

En el presente trabajo investigamos las alteraciones metabólicas y en función hepática de pacientes con diagnóstico incidental de hígado graso severo. Encontramos una mayor prevalencia de alteraciones ecosonográficas en hombres que en mujeres, en una razón de 11:1, esto contrasta con otros trabajos epidemiológicos; en un estudio retrospectivo de 400 pacientes, encontraron una prevalencia similar entre hombres y mujeres²⁹, otros trabajos han encontrado un aumento en la prevalencia en hombres, respecto a mujeres, siendo esto relacionado con la edad³⁰.

En nuestra población la edad media fue de 46 años, sin embargo en los hombres la edad al momento de inclusión del estudio fue menor que en las mujeres. En la revisión sistemática de Rinella y cols.³¹ que incluyó un total de 88 trabajos, incluidos 14 ensayos clínicos, encontró que la incidencia de NAFLD aumenta con la edad, siendo más de la mitad de los pacientes mayores de 55 años, con aumento en la prevalencia en las mujeres a mayor edad, esto posiblemente debido a la pérdida de estrógenos que ha sido reportado como un factor protector³².

La hipertrigliceridemia se ha asociado como un factor de riesgo cardiovascular³³, forma parte del síndrome metabólico¹⁶, y se encuentra en el centro del entendimiento fisiopatológico de NAFLD³⁴. La hipertrigliceridemia puede ser el resultado de enfermedades adquiridas como la obesidad, diabetes mellitus, síndrome nefrótico y otros, así como defectos hereditarios con alteraciones en las lipoproteínas que transportan a los triglicéridos (ejemplo, quilomicrones). La prevalencia de alteraciones en los niveles de triglicéridos en pacientes con hígado graso es variable, y sus niveles se asocian con mayor fibrosis en la biopsia³⁵, incluso en pacientes no obesos³⁶. En nuestra población la prevalencia de hipertrigliceridemia fue del 39%, siendo más frecuente en hombres, y con una correlación fuerte con los niveles de VLDL.

Otras alteraciones en el perfil lipídico incluyeron HDL bajo en el 45% de nuestros pacientes, LDL en niveles por arriba de lo recomendado en casi 20%, y al utilizar el índice de colesterol total/HDL como marcador de alto riesgo aterogénico, el 77.9% de nuestros pacientes con hígado graso lo tuvieron. Estos resultados resaltan la alta prevalencia de dislipidemia mixta con riesgo cardiovascular elevado en pacientes con esteatosis hepática, esta prevalencia es mucho mayor a la reportada en

población mexicana la cual es de 16.4%³⁷. La asociación entre dislipidemia y NAFLD ha sido ampliamente reportada. En un estudio reciente, que incluyó un total de 3033 pacientes, la presencia de dislipidemia, así como intolerancia a la glucosa se asoció con el grado de fibrosis determinada por elastografía en pacientes con NAFLD³⁸. El trabajo de Peng y cols.³⁹, que incluyó un total de 3187 pacientes, en donde como objetivo fue determinar la asociación entre los niveles de lípidos séricos con el hígado graso, encontró una prevalencia de NAFLD de 26%, así como una asociación lineal con los niveles de colesterol total (OR 1.8 a 2.8, $p < 0.001$), LDL (OR 2.1 a 2.4, $p < 0.001$), HDL (OR 2.4, $p < 0.001$), y triglicéridos (OR 3.8 a 7.9, $p < 0.001$) con el desarrollo de NAFLD, y su severidad.

En nuestro estudio encontramos una alta prevalencia de hiperuricemia, sobre todo en pacientes del género masculino. Esta asociación es menos frecuente, pero no del todo inesperada, ya que la elevación de ácido úrico usualmente se asocia con el alto consumo en la dieta de purinas o sus derivados. Dietas ricas en grasas animales, bebidas azucaradas como refrescos, consumo de alcohol, todas estas asociadas a aumento de obesidad. Además de que se ha considerado al ácido úrico como un marcador de daño endotelial, y aterosclerosis acelerada⁴⁰.

En la revisión sistemática y meta-análisis de Jaruvongvanich y cols.⁴¹ en donde buscó la asociación entre el hígado graso, su actividad y la asociación hiperuricemia, incluyendo un total de 777 pacientes (5 estudios observacionales), encontró que pacientes con hiperuricemia tuvieron un puntaje mayor de actividad de NAFLD (OR 2.17 IC95% 1.51-3.12 $p < 0.05$); por lo que es importante considerar a los pacientes con hiperuricemia en riesgo para NAFLD y su severidad.

La utilidad diagnóstica de las aminotransferasas hepáticas en pacientes con hígado graso se ha estudiado en múltiples ocasiones. Sin embargo, es frecuente observar pacientes con enfermedad avanzada y niveles normales de estas enzimas hepáticas.³¹ En nuestro estudio encontramos una prevalencia de alteración en los niveles de AST, ALT de 60%, siendo más frecuente la elevación de ALT. Sin embargo, los niveles medios en nuestros pacientes fueron menores a 1 vez mayores de los rangos de referencia (mediana AST 25, ALT 36.5). Otras pruebas de función hepática como FA, bilirrubinas totales no se encontraron alteradas, mientras que hubo una prevalencia de 70% en elevación leve de GGT en nuestros pacientes.

Se ha propuesto que la elevación de ALT puede correlacionar con la resistencia a la insulina y el riesgo de progresión⁴². Sin embargo nosotros no logramos encontrar

ninguna asociación entre el perfil metabólico y la elevación de AST ni ALT y aunque hubo significancia en la correlación entre VLDL y triglicéridos y estas aminotransferasas, el cociente de Spearman fue bajo. La utilidad de AST/ALT en el diagnóstico de hígado graso es controversial, y algunos recomiendan un punto de corte de 60 U/L⁴³, lo que ofrece poca sensibilidad diagnóstica, pero podría identificar a los pacientes con riesgo de progresión.

Conclusiones

Con los datos obtenidos se puede observar que las variables comúnmente elevadas por encima de los valores normales fueron VLDL, Tg y el colesterol, con perfil aterogénico, que confiere a los pacientes con hígado graso un mayor riesgo cardiovascular.

Con los datos proporcionados es probable que encontremos estudios donde ya se ha hecho esta correlación con este tipo de variables, sin embargo nuevamente se puede reportar como un acercamiento a realizar posteriormente un estudio comparativo para los fines preestablecidos en los objetivos. Hay que hacer énfasis en que esto no demuestra una asociación entre el grado de esteatosis por USG y dichas variables previamente mencionadas.

La mayor limitación de nuestro estudio es que se trata de un análisis descriptivo que no cuenta con grupo control o experiencia previa, por lo que no se pueden atribuir relaciones como causalidad directa.

El estudio para demostrar que el colesterol, triglicéridos y VLDL son factores asociados a hígado graso por hallazgos de imagen, se necesitaría un grupo control el cual en este momento no se tiene pero se puede proponer este estudio como un preámbulo para realizarlo después.

Referencias bibliográficas

1. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2017 Jul 16];40(4):578–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827804000716>
2. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 Jan 15 [cited 2017 Jul 16];126(2):137–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005748>
3. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2008 Nov 27 [cited 2017 Jul 16];28(4):339–50. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1091978>
4. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Jul 16];10(8):837–58. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512003205>
5. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Jul 16];8(3):501–19, vii. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326104000388>
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Jul 16];40(6):1387–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20466>
7. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Finch J, Webb A, Bril F, et al. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2017 Jul 16];54(3):837–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.24483>
8. Ramos-Lopez O, Martinez-Lopez E, Roman S, Fierro NA, Panduro A. Genetic, metabolic and environmental factors involved in the development of liver cirrhosis in Mexico. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Nov 7 [cited 2017 Jul 16];21(41):11552. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556986>
9. López-Velázquez JA, Silva-Vidal K V, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia

- NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* [Internet]. [cited 2017 Jul 16];13(2):166–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552858>
10. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Jul 16];94(9):2467–74. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>
 11. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2017 Jul 16];41(6):1313–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20701>
 12. Dawn, M. Torres. Stephen AH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Elsevier B.V.; 2016. p. 1428–1441.e5.
 13. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Jul 18];37(4):917–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2003.50161>
 14. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 Oct [cited 2017 Jul 18];107(4):1103–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523217>
 15. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* [Internet]. 2008 Oct 29 [cited 2017 Jul 18];57(10):1441–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.146019>
 16. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2017 Jul 18];9(16):715. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28652891>
 17. Qayyum A, Chen DM, Breiman RS, Westphalen AC, Yeh BM, Jones KD, et al. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best? *Clin Imaging* [Internet].

- 2009 Mar [cited 2017 Jul 18];33(2):110–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899707108002568>
18. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics* [Internet]. 2006 Nov [cited 2017 Jul 16];26(6):1637–53. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.266065004>
 19. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Jul 19];148(3):547–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508514014747>
 20. Björnson E, Adiels M, Taskinen M-R, Borén J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Jul 19];28(1):11–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041433-900000000-99525>
 21. Taskinen M-R, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Jul 19];239(2):483–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501500088X>
 22. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Jul 19];13(5):1000–8.e3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356514014670>
 23. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Jul 19];101(2):644–52. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-3111>
 24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 17 [cited 2017 Jul 19];106(25):3143–421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
25. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jul 19]; Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a>
 26. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Jul 19];26(2):186–91. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002281-201403000-00014>
 27. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2017 Jul 19];40(Suppl 1):S11–24. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-S005>
 28. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2017 Jul 20];112(1):18–35. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2016.517>
 29. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Jul 22];140(1):124–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858492>
 30. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2017 Jul 22];167(4):1109–17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527312011916>
 31. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA* [Internet]. 2015 Jun 9 [cited 2017 Jul 22];313(22):2263. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.5370>
 32. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender

- and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Jul 22];59(4):1406–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123276>
33. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001 May 15 [cited 2017 Jul 22];87(10):1174–80; A4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356393>
 34. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2017 Jul 22];48(4):434–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-013-0758-5>
 35. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Jul 22];35(2):238–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2011.04929.x>
 36. Zhang S, Du T, Li M, Jia J, Lu H, Lin X, et al. Triglyceride glucose-body mass index is effective in identifying nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Jul 22];96(22):e7041. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562560>
 37. Escobedo-De La Peña J, De Jesús-Pérez R, Schargrotsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. 2014 [cited 2017 Jul 22];150. Available from: http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n2/GMM_150_2014_2_128-136.pdf
 38. Lee HW, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and Predictors of Significant Fibrosis Among Subjects with Transient Elastography-Defined Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2017 Jul 22];62(8):2150–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523578>
 39. Peng K, Mo Z, Tian G. Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *Am J Med Sci* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Jul 19];353(3):236–41. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262209>
40. Paschos P, Athyros VG, Tsimperidis A, Katsoula A, Grammatikos N, Giouleme O. Can serum uric acid lowering therapy contribute to the prevention or treatment of nonalcoholic fatty liver disease? *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2017 Jul 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676018>
 41. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2017 Jul 22];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639970>
 42. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jan [cited 2017 Jul 22];61(1):153–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.27395>
 43. Wu W-C, Wu C-Y, Wang Y-J, Hung H-H, Yang H-I, Kao W-Y, et al. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Jul 22];36(6):560–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2012.05224.x>

Anexos