



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
LABORATORIO DE HEPATOLOGÍA Y GASTROENTEROLOGÍA. CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) COMPARADOS
CON CONTROLES SIN NAFLD POR MEDIO DE LAS HERRAMIENTAS
PRONÓSTICAS DE FRAMINGHAM, ASCVD Y GLOBORISK.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Alumno: Yazmín Karel Melchor Mendoza

Asesores de Tesis: Dr. Misael Uribe Esquivel, Segundo Morán Villota

Ciudad de México 2017



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.

Índice

1. Índice.....	2
2. Dedicatoria	3
3. Agradecimientos	4
4. Resumen	5
5. Antecedentes	6
6. Justificación	12
7. Pregunta de Investigación	12
8. Hipótesis	13
9. Objetivos	13
10. Material y Métodos	14
11. Tipo y Diseño De Estudio	14
12. Universo de estudio	14
13. Tamaño de muestra	15
14. Criterios de Inclusión	15
15. Criterios de Exclusión	15
16. Criterios de Eliminación	15
17. Definición Operacional de Las Variables	16
18. Descripción de procedimientos	17
19. Análisis Estadístico	19
20. Consideraciones Éticas	20
21. Resultados.....	21
22. Discusión	27
23. Conclusiones	30
24. Referencias Bibliográficas	31

DEDICATORIA

Para Mi hijo
Emilio Karim Melchor Mendoza,
El colibrí de mi jardín mi inspiración.

Para mi Abuela Mamá Conchita, fortaleza eterna.



Agradecimientos

Por su apoyo incondicional y amor sin límites. A mis padres, el tronco de la familia Elsie Inés y José Luis; a Mis hermanos Pepe y Lucero, Ruby y Jorge, Mariana y Cristian por abrazarme fuerte entre sus ramas y a mis sobrinos, los dulces tesoros José Luis, Arantza, Aylin y Kriss

Para mis asesores, maestros y amigos que me apoyaron, motivaron y guiaron en el transcurso de la especialidad de Medicina Interna y con el desarrollo de esta Investigación

Dr. en C. M. Misael Uribe Esquivel
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. en C. Segundo Moran Villota
Laboratorio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Karla Walkiria Zamudio Coronado
Endocrinóloga Especialista en Diabetes; Médica Sur

RESUMEN

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) COMPARADOS CON CONTROLES SIN NAFLD POR MEDIO DE LAS HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS DE FRAMINGHAM, ASCVD Y GLOBORISK.

Institución: Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México, México.

Antecedentes: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés de "Non Alcoholic Fatty Liver Disease") es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo. Aunque se ha establecido la asociación de NAFLD con aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares y como factor de riesgo riesgo cardiovascular (RCV) independiente sin embargo, esta asociación no ha sido consistente con mortalidad.

Objetivo. Evaluar el RCV de los pacientes con NAFLD comparado con controles sin NAFLD, en una población con alta prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) utilizando diferentes índices pronósticos

Materiales y Método: Se realizó un estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron personas mayores de 18 años que acudieron a chequeo médico al al Centro de Diagnóstico y Tratamiento (Cydit) de Médica Sur; se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular previa, con enfermedad hepática previa (hepatitis crónica por virus B y C, hepatitis autoinmune o consumo significativo de alcohol >20gr/día); NAFLD se diagnosticó por Ultrasonido. Se clasificaron a los pacientes con SM conforme a criterios de ATP III, a todos los patients incluidos se les realizó el cálculo del RCV con los modelos pronósticos Globorisk, ASCVD y Framinham a 10 años de seguimiento .

Resultados: Se incluyeron 944 pacientes, el 70% (664) hombres; con índice de masa corporal (IMC) (28.08 ± 4.33), 50.30 % (475) con NAFLD y 31% (295) con síndrome metabólico. Al comparar los grupos de pacientes con NAFLD versus pacientes sin NAFLD la prevalencia de SM fue 34% (162) vs 28% (133) ($p 0.068$); dislipidemia 50% (239) en pacientes con vs 52% (246). hipertensión arterial 23% (109) vs 10 % (49) ($p 0.0001$), Diabetes 8% (38) vs 0.85% (4) ($p 0.0001$), Pre diabetes 17% (81) vs 6.62% (4) ($p 0.0001$) y tratamiento hipolipemiente 13% (32) vs 7% (17) ($p 0.01$). El grupo con NAFLD muestran en todas las escalas pronósticas evaluadas mayor riesgo cardiovascular a 10 y 30 años de seguimiento. ASCVD (30 años) (46.12 ± 14.13 ; 95% IC 44.82 to 47.42 vs 42.40 ± 13.44 ; $p 0.001^*$) Framingham (Lípidos/10 años) (12.78 ± 11.71 95% IC 11.68 to 13.88 vs 9.22 ± 9.10 $p 0.0001^*$) Framingham (IMC/10 años) (12.93 ± 11.47 95% IC 11.93 a 13.93 vs 8.06 ± 7.64 $p 0.0001^*$) Globorisk (10 años) (4.57 ± 4.51 95% IC 4.16 a 4.98 vs 4.01 ± 3.48 $p 0.060^*$ y ASCVD (10 años) (7.182 ± 7.58 IC 95% 6.5 a 7.86 vs 6.26 ± 5.87 $p 0.071^*$ CI 95%)

Conclusiones: Los resultados del estudio confirman que los pacientes con NAFLD tienen mayor riesgo cardiovascular .

ANTECEDENTES.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica o enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés Non Alcoholic Fatty Liver Disease) se define como la acumulación de grasa hepática asociada a resistencia a la insulina hepática, muscular y en tejido adiposo. NAFLD Incluye dos condiciones distintas patológicamente con diferentes pronósticos: Hígado Graso no Alcohólico (NAFL, por sus siglas en inglés Non Alcoholic Fatty Liver) y Esteato hepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés Nonalcoholic Steato Hepatitis). ⁽¹⁾

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo con una prevalencia del 17 -46% en la población general; y se perfila por ser la primera causa de trasplante hepático en las próximas décadas.

En México la prevalencia estimada de diabetes es de 10% según la ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud) de medio camino 2016, con un pico de edad a los 60 años y de estos únicamente el 85% reciben tratamiento; el 28.4% de la población presenta hipercolesterolemia con pico de edad en la sexta década de la vida (50-59 años), la prevalencia de hipertensión arterial es de 25%, de los cuales únicamente el 70.5% se encuentran en tratamiento antihipertensivo, la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso a nivel nacional es de 33.2%, la prevalencia de obesidad es de 15.3% posicionando a México a nivel mundial como el primer lugar de en sobrepeso en adultos. La encuesta ENSANUT no toma en cuenta dentro de sus variables la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica. ¹⁷

El diagnóstico de NAFLD requiere la exclusión de consumo de alcohol mayor a 30 g/día en hombres y 20 gramos/día en mujeres. El estándar de oro diagnóstico es la biopsia hepática, donde se observa esteatosis en más del 5% de hepatocitos. Existen métodos diagnósticos no invasivos validados como el ultrasonido que muestra una sensibilidad de 60-94% y especificidad de 66-97%; sin embargo, no detecta esteatosis si se encuentra presente en menos del 20% y no puede distinguir entre esteatosis o esteatohepatitis, es operador dependiente; no obstante, se ha establecido como

recomendación en guías internacionales como primera línea de herramienta para el diagnóstico. ⁽¹⁾

En 2007 el grupo de trabajo de la Mayo Clinic propuso un sistema de puntuación simple para diagnóstico no invasivos de NALFD en etapas avanzadas (fibrosis); el “NALFD FIBROSIS SCORE “ fue validado al comparar los resultados del modelo de riesgo con el reporte histopatológico de 733 pacientes no tratados. Las variables que incluye el modelo son las siguientes: edad, glucosa sérica, índice de masa corporal (IMC), cuenta plaquetaria, albúmina y el índice aspartato amino transferasa (AST)/ alanino amino transferasa (ALT), en el modelo multivariado realizado en el estudio mostraron ser indicadores independientes de fibrosis avanzada. En la **Tabla 1** se observan la interpretación de los distintos puntos de corte. ⁽¹⁵⁾

NAFLD Score	SEVERIDAD DE FIBROSIS	Eficacia	Sensibilidad	Especificidad
< -1.455	F0-F2- Excluye Fibrosis avanzada	VPN 88%	77%	71%
-1.455 – 0.675	Puntuación Indeterminada			
> 0.675	F3-F4- Presencia de Fibrosis avanzada	VPP 82%	43%	96%

Tabla 1. Interpretación de puntos de corte del NALFD SCORE (VPN Valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo)

La incidencia y prevalencia de la esteatosis hepática ha aumentado debido a la pandemia mundial de la obesidad, los factores de riesgo para presentar NAFLD son edad mayor de 50 años, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico. ^(3,4,5,8)

NAFLD representa el componente hepático del síndrome metabólico probablemente con un papel precursor para el desarrollo de enfermedades como la diabetes, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y la resistencia a la insulina; que a su vez se han establecido como factores de riesgo primarios para el desarrollo de NAFLD y así mismo cada una confiere mayor riesgo cardiovascular ⁽²⁻⁶⁾

Los pacientes diabéticos o con resistencia a la insulina tienen una mayor prevalencia de NAFLD, con reportes de hasta 70% en pacientes diabéticos⁽⁸⁾ el tener diabetes, correlaciona con mayor gravedad y progresión a estadios avanzados de NAFLD; por

lo tanto existe una relación bidireccional entre síndrome metabólico resistencia a la insulina y NAFLD independientemente de alteración de enzimas hepáticas. ^(2,8)

Se ha establecido la asociación de enfermedad hepática no alcohólica con aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares y riesgo cardiovascular general como factor de riesgo independiente sin embargo esta asociación no ha sido consistente en relación a mortalidad. No obstante las guías de la asociación Europea para el estudio del hígado recomienda a los pacientes con NALFD estratificar riesgo cardiovascular y repetirla de forma semestral a anual ^(1,7,5)

La enfermedad cardiovascular representa la primer causa de muerte y discapacidad a nivel mundial, más del 75% de los eventos cardiovasculares ocurren en países en vías de desarrollo. Por lo que, con el objetivo de evaluar y estratificar a los pacientes se han establecido múltiples herramientas pronósticas para establecer el riesgo cardiovascular en población general sin embargo, no existe consenso para elegir el modelo pronóstico; dentro de los más reelevantes se encuentran el puntaje de Framingham , el modelo ASCVD, y Globorisk.

La herramienta de Framingham fue propuesta en 1991, con actualización en 2008; es el modelo de referencia a nivel mundial, predice riesgo a 10 y 30 años de eventos cardiovasculares definidos como infarto agudo al miocardio fatal y no fatal. Las variables que incluye el modelo se observan en la **Tabla 2.** ⁽¹³⁾

MODELO UTILIZANDO LIPIDOS	MODELO UTILIZANDO IMC
Género	Género
Edad	Edad
Tabaquismo	Tabaquismo
Cifra de Presión arterial sistólica	Cifra de Presión arterial sistólica
Presencia de Diabetes	Presencia de Diabetes
Si utilizan Tratamiento para Hipertensión arterial	Si utilizan Tratamiento para Hipertensión arterial
Colesterol HDL	Índice de masa corporal
Colesterol Total	

Tabla 2:. Variables que componen el Modelo de Framingham

Debido a que este estudio fue realizado en población caucásica el modelo de Framingham puede sub estimar el riesgo cardiovascular en poblaciones hispanoamericanas, otra desventaja del modelo es que la asignación de los puntos de corte para estratificar los riesgos cardiovasculares fue arbitraria, la interpretación del modelo de Framingham se muestra en la **Tabla 3**.

Clasificación	Riesgo estimado a 10 años	Intervención
Muy bajo riesgo	< 7%	Cambios en el estilo de vida
Bajo Riesgo	<10%	Cambios en el estilo de vida
Riesgo Intermedio	10-19,9%	Estatinas de moderada intensidad
Riesgo alto	20-29,9%	Estatinas de alta intensidad
Muy alto Riesgo	>30%	Estatinas de alta intensidad

Tabla 3. Interpretación de resultados del Modelo de Framingham para RCV

En 2013, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en inglés, American College of Cardiology / American Heart Association) introdujeron un modelo pronóstico para predecir riesgo cardiovascular a 10 años y a 30 años de seguimiento, el puntaje de riesgo para enfermedad aterosclerótica cardiovascular ASCVD (por sus siglas en inglés Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score) está formado por las siguientes variables que se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Variables que incluye del modelo ASCVD		
Genero	Colesterol HDL	Colesterol Total
Edad	Presión arterial sistólica	Tabaquismo
Raza	Presencia de Diabetes	Tratamiento para Hipertensión arterial

Este riesgo cardiovascular fue realizado y validado principalmente en población caucásica en los rangos de edad de (40- 79 años) por lo que probablemente no sea reproducible en población latinoamericana, en la cual tiende a subestimar el riesgo; en la **Tabla 5** se muestran la interpretación de resultados. ⁽¹⁶⁾

Clasificación	Riesgo estimado	Intervención
Bajo Riesgo	< 5% Bajo Riesgo	Cambios en el estilo de vida
Riesgo Intermedio	5-7.4 %	Estatinas de moderada intensidad
Riesgo alto	> o = 7.5 % Riesgo Moderado	Estatinas de alta intensidad

Tabla 5. Estratificación de Riesgo cardiovascular de ASCVD a 10 años

Recientemente un grupo multidisciplinario propuso en cohortes prospectivas el puntaje “Glorisk” el cual tiene dos modelos, uno que incluye estudios de laboratorio (Colesterol HDL y total) y otro que incluye IMC; este modelo predice el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años en adultos de 40- 74 años, buscando como desenlace principal la enfermedad cardiovascular por infarto agudo al miocardio fatal o no fatal o evento vascular cerebral. Este modelo tiene la ventaja de ser recalibrado y actualizado para su uso en diferentes poblaciones ya que este modelo fue validado en poblaciones de 11 países diferentes incluyendo población mexicana. Las variables que integran el modelo con estudios de laboratorio del Glorisk se muestran en la **Tabla 6.**^(18, 21)

Tabla 6. Variables del Modelo con Laboratorios Glorisk		
Género	Colesterol HDL	Colesterol Total en mMol/l
Edad	Presión arterial sistólica	Tabaquismo
Raza	Presencia de Diabetes	

Se determinó con las calibraciones especiales que en los países en vías de crecimiento como México el riesgo cardiovascular alto se ajustó a un punto de corte mayor o igual a 20%.^{(18), (21)}

Tabla 7. Interpretación de Resultados de Globorisk	
Clasificación	Riesgo estimado
Bajo Riesgo	<7%
Riesgo Intermedio	7-9%
Riesgo Moderado	Mayora 10%- 19%
Riesgo Alto	Mayor a 20%

Existen multiples reportes de la asociación del riesgo cardiovascular con NAFLD en la literatura mundial

Un estudio prospectivo de Hamaguchi et al realizado en Japón en pacientes que acudieron a un centro para evaluación general del estado de salud en sujetos aparentemente sanos, se incluyeron 3835 participantes y se observó NAFLD es un predictor independiente de factores de riesgo convencionales para eventos cardiovasculares (síndromes coronarios agudos, evento cerebrovascular embólico y hemorrágico) en personas aparentemente sanas (Odds Ratio 4.12, 95% CI, 1.58 to 10.75, P = 0.004), en el modelo de análisis multivariado se observó que NAFLD pero no síndrome metabólico permanece con correlación significativa con enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁾

En una cohorte italiana con seguimiento a 15 años se evaluó que la edad, el género, el colesterol de baja densidad (LDL) y el índice de hígado graso (FLI) muestran asociación independiente a todas las causas de mortalidad; la edad, presión sistólica, fibrinógeno y FLI se encuentran asociados de manera independiente a mortalidad por enfermedad cardiovascular, así mismo muestra correlación con HOMA IR (coeficiente spearman $p= 0.57$ $p>0.0001$) en pacientes con normogluceemia y con intolerancia a la glucosa y diabetes. ⁽⁷⁾

En el estudio de Jintao Et al, donde incluyeron participantes del estudio de Framingham (cohorte americana) a seis años de seguimiento, se estableció la relación bidireccional de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y riesgo cardiovascular y se observó que individuos con hipertensión basal presentan (OR 3.34; 95% CI 2.04-5.49); hipertrigliceridemia (OR 3.04; 95% CI:1.84-5.02), Glucosa alterada en ayuno (OR 2.92; 95% CI 1.76-4.82), Diabetes tipo 2 (OR 4.15; 95% CI 1.19-14.46) mayor riesgo de presentar enfermedad hepática grasa no alcohólica comparados con los que no tienen esa condición $p<0.03$ ⁽²⁾

En un metanálisis realizado en Brazil por Villela-Nogueira et al; se relacionó que la presencia de NAFLD aumenta el grosor de la íntima media carotídea del 51- 144% con mayor prevalencia de placas de ateroma carotídeo, disfunción endotelial, aterosclerosis y aumento de calcio coronario. ⁽¹²⁾

Se han propuesto marcadores pronósticos de riesgo cardiovascular en pacientes con NAFLD tales como Gamma glutamil transferasa y marcadores sustitutos de esteatosis como el Índice de Hígado (FLI) el cual se propuso para identificar pacientes con NAFLD de la población general; integra dentro de sus variables altura en metros, peso en kilogramos, circunferencia abdominal en centímetros niveles de Gamma Glutamyl transpeptidasa IU/L, triglicéridos séricos mg/dl; dicho puntaje logró estratificar riesgo de mortalidad cardiovascular, mortalidad general y aterosclerosis temprana en pacientes con NAFLD ^{(7) (14)}

JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo con una prevalencia del 17%-46% en la población general. ⁽¹⁾

Conforme a las estadísticas reportadas por el INEGI 2015, en México las enfermedades crónicas del hígado representan la quinta causa de mortalidad; se han realizado aproximaciones matemáticas para evaluar el comportamiento poblacional y se estima que la primer causa de enfermedad hepática en México será la enfermedad hepática grasa no alcohólica en los próximos 30 años. En una serie publicada en 2006 se reporta una prevalencia de 17.05% en población entre 15- 80 años.²⁴

La incidencia y prevalencia de la Esteatosis hepática ha aumentado debido a la pandemia mundial de la obesidad, NAFLD representa el componente hepático del síndrome metabólico probablemente con un papel precursor para el desarrollo de enfermedades como la diabetes, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y la resistencia a la insulina; que a su vez se han establecido como factores de riesgo primarios para el desarrollo de NAFLD y así mismo cada una confiere mayor riesgo cardiovascular ⁽²⁻⁶⁾

Se ha establecido la asociación de enfermedad hepática no alcohólica con aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares y riesgo cardiovascular general como factor de riesgo independiente sin embargo esta asociación no ha sido consistente en relación con mortalidad por esa causa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Existe asociación de enfermedad hepática grasa no alcohólica con aumento de riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares fatales y no fatales.

Se han establecido múltiples herramientas pronósticas para establecer el riesgo cardiovascular en población general de forma indirecta como la Herramienta de Framingham, el puntaje americano de cardiología y la asociación americana del corazón (ASCVD) no obstante estas escalas no fueron realizadas y validadas en población hispana.

Actualmente se cuenta con una herramienta pronóstica llamada Globorisk publicada en 2015, que estima riesgo de enfermedad cardiovascular fatal a 10 años con con la ventaja de ser recalibrado y actualizado para su uso en diferentes poblaciones incluyendo población mexicana

Cuando el puntaje de riesgo se recalibró y se aplicó a poblaciones específicas, se observó que los países de ingresos bajos y medianos como México habían aumentado la prevalencia de personas con alto riesgo cardiovascular a 10 años en comparación con los países de ingresos altos, por lo que es necesario comparar el comportamiento de las diferentes herramientas pronósticas en una población con alto riesgo cardiovascular.⁽¹⁸⁾

HIPÓTESIS.

Los pacientes con hígado grado no alcohólico tienen mayor riesgo cardiovascular que los pacientes sin NAFLD.

Las escalas pronósticas de riesgo cardiovascular como globorisk predice mayor prevalencia de eventos cardiovasculares comparados con AHA Score y framingham.

OBJETIVOS.

Principal:

Comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes con Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) con los pacientes sanos utilizando diferentes índices pronósticos (globorisk, AHA/ ACC y Framinham.)

Secundarios:

Prevalencia de NAFLD y obesidad en pacientes asintomáticos que acuden a evaluación médica

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO.

Estudio trasversal analítico.

Manipulación por el investigador

a) Observacional

Grupo de comparación

a) Comparativo

Seguimiento

a) Transversal

Asignación de la maniobra

a) No aleatorio

Conocimiento que tienen los investigadores de las variables del estudio

a) Abierto

Participación del investigador.

a) Observacional

Recolección de datos

a) Restrospectivo

Universo de estudio.

Pacientes hombres y mujeres adultos que acudieron a valoración general del estado de salud en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) de Médica Sur en el periodo comprendido entre el año 2000 a 2012

Tamaño de la muestra.

Tomando como referencia el trabajo de Hamaguchi et al ⁵ y Considerando que se requieren 10 casos por cada variable que se incluye en el modelo multivariado y una relación mínima de 1 caso por tres controles se necesitarán incluir mínimo de 100 casos con EHGNA y 300 personas sin EHGNA.(^{5,19})

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión.

Se incluyeron hombres y mujeres adultos, mayores de 18 años que contaban con evaluación en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) que acudieron para evaluación médica general del estado de salud entre los años 2000 a 2005

Criterios de exclusión.

Enfermedad hepática por etiología viral, autoinmune, colangitis biliar primaria, enfermedad hepática inducida por fármacos o hepatitis alcohólica, o quienes tengan consumo de alcohol > 14 bebidas/semana (14.0g/semana) en mujeres o 21 bebidas /semana en hombres (> 20g/semana), pacientes que hayan presentado algún evento cardiovascular previo a la evaluación

Criterios de eliminación.

Falta de datos suficientes para el análisis de resultados. Pacientes con prueba de esfuerzo positivo o con diagnóstico de infarto antiguo al momento de realizar la evaluación.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Independientes. Son causa de variación de los fenómenos en estudio (CAUSA)		Dependientes. Datos que son efecto de las variables independientes en estudio (EFEECTO)	
Variable	Escala	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Años ordinal	NALFD SCORE	Ordinal
Genero	Femenino/ masculino Nominal	Globorisk	Ordinal
Peso	Kilogramos /Ordinal	ASCVD	Ordinal
Talla	Metros /Ordinal	IMC	Continua
Cintura	Centímetros/ Ordinal	Framingham	Ordinal
Cadera	Centímetros/ Ordinal	Síndrome metabólico	Si/no Nominal
Diabetes	Si/no Nominal		
Hipertensión	Si/no Nominal		
Dislipidemia	Si/no Nominal		
Tabaquismo	Si/no Nominal		
Consumo OH >20g/semana	Si/no Nominal		
Calcio	g/dl continua		
PCR	g/dl continua		
Hemoglobina	g/dl continua		
Hematocrito	% continua		
Plaquetas	10 ³ /mL continua		
Glucosa	mg/dl Continua		
Nitrógeno Ureico	mg/dl continua		
Ácido Úrico	mg/dl continua		
Creatinina	mg/dl continua		
Colesterol	mg/dl continua		
Triglicéridos	mg/dl continua		
HDL	mg/dl continua		
LDL	mg/dl Ordinal		
Albúmina	g/dl Ordinal		
Bilirrubina Total	mg/dl Ordinal		
Bilirrubina Directa	mg/dl Ordinal		
Bilirrubina Indirecta	mg/dl Ordinal		
Aspartato Aminotransferasas (AST)	U/L Ordinal		
Alanino amino transferasa (ALT)	U/L Ordinal		
Fosfatasa alcalina	U/L Ordinal		
Gamaglutamil transpeptidasa	U/L Ordinal		
Deshidrogenasa láctica	U/L Ordinal		
Osteoporosis			

--	--	--	--

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

Se realizó recolección de datos de forma retrospectiva en los expedientes clínicos de personas que fueron evaluados en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento (Cydit) en Médica sur del 2000-2012.

A todos los pacientes que acuden a evaluación al Cydit como parte del protocolo de evaluación se les realiza una evaluación médica completa con historia clínica médica, que incluyen datos personales, antecedentes personales patológicos, consumo de alcohol, medicamentos de uso crónico, tabaquismo, exploración física completa con medición de parámetros antropométricos como peso, talla, medición de cintura, cadera; signos vitales, así como los siguientes estudios paraclínicos Biometría hemática, química sanguínea de 25 elementos, electrocardiograma, prueba de esfuerzo, densitometría ósea y ultrasonido abdominal.

Se tomaron en cuenta para el estudio las siguientes variables paraclínicas: proteína "C" reactiva ultrasensible, citología hemática, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol de alta y baja densidad, triglicéridos, bilirrubinas, calcio, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico-pirúvica y oxalacética, deshidrogenasa láctica, gamaglutamil transpeptidasa, electrocardiograma, densitometría ósea y resultados de ultrasonido hepático.

Se estratificaron a los pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, dislipidemia y NAFLD.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se utilizaron los criterios de ATP III con al menos tres criterios positivos de los siguientes: circunferencia abdominal en hombres > 102 cm, mujeres > 88 cm; TAG (triglicéridos) > 150mg/dl, Colesterol de alta densidad (HDL) <40 hombres < 50 mujeres; Presión arterial sistólica >130 mmHg y Diastólica >85, Glucosa en ayuno >110 mg/dl. ⁽¹⁰⁾

Se clasificó como normotensos a los adultos con TAS <140 mmHg y TAD <90 mmHg;

y como hipertensos a los adultos que reportaron haber recibido previamente de un médico el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), o presentaban cifras de TAS ≥ 140 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg. Se consideró que arterial controlada cuando la TAS fue < 140 mmHg y la TAD < 90 mmHg^{3 11)}

Se define como paciente diabético siguiendo los criterios estipulados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés American Diabetes Association) pacientes con Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, (La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua); Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$; o Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL. ⁽⁹⁾

Se definió como dislipidemia a cualquier alteración en el perfil de lípidos que se encuentre por arriba del límite superior de la normalidad siguiendo la clasificación establecida en las guías de la asociación americana de Endocrinólogos. (AACE por sus siglas en inglés American Association of clinical endocrinologists) ⁽²⁰⁾

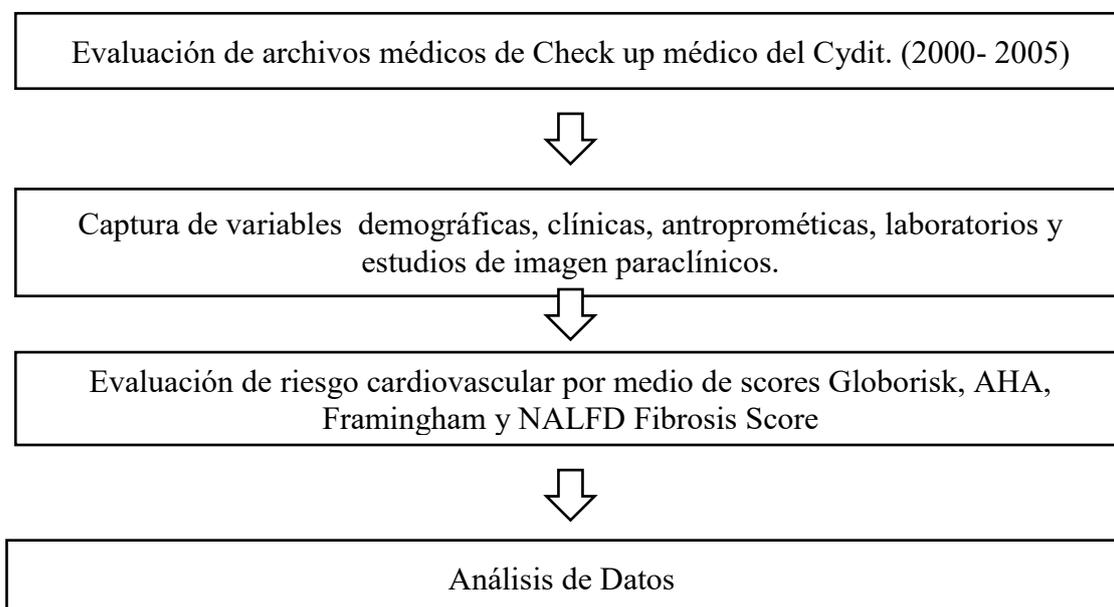
Las pruebas se realizaron en el laboratorio de médica sur el cual se encuentra certificado de acuerdo a los estándares de calidad del Colegio de Patólogos Americanos (ACP por sus siglas en inglés American College of pathologist)

El diagnóstico de NAFLD se estableció por ultrasonido hepático realizado por ultrasonografistas certificados e interpretado en la fundación clínica Médica Sur.

A un subgrupo de pacientes se les realizó fibroscan el cual es un método diagnóstico que mide la elasticidad del hígado y estratifica el grado de Fibrosis, los puntos de corte expresados en kilopascales para F0 menor a 5 kpa, F1 menor a 7 kpa, F2 menor a 9 kpa, F3 menor de 10kpa y F4 mayor de 10.²²

A todos los pacientes incluidos en el estudio se calcularon El NALFD Fibrosis score, así como el riesgo cardiovascular estimado por diferentes modelos incluyendo Globorisk, ASCVD y Framingham.

Diagrama de flujo



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, desviación estándar, proporciones y porcentajes

Para comparar dos o más muestras, se utilizó estadística inferencial, Prueba de Chi cuadrada y T de Student para muestras independientes asumiendo varianzas diferentes.

Para realizar las pruebas de correlación se utilizó la prueba Rho de spearman. La correlación es significativa en el nivel 0,01 a (2 colas).

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v 17 inc. Chicago, Illinois

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

“Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Este protocolo fue registrado y aprobado por el comité de Etica e investigación para estudios en humanos de la Fundación Clínica Médica Sur con fecha 2 de febrero 2017 con clave interna 2016-ext-202 Folio 02-2017-CEI-13.

RESULTADOS

Se realizó la inclusión de 983 pacientes que acudieron a una evaluación integral de su estado de salud; se excluyeron 21 pacientes del estudio por presentar previo a la evaluación un síndrome coronario agudo documentado en electrocardiograma como un infarto antiguo o con una prueba de esfuerzo positiva para isquemia; 18 pacientes fueron eliminados por presentar consumo de alcohol significativo mayor a 20 gramos/día; para el análisis final se incluyeron 944 pacientes, los cuales se estratificaron en dos grupos: pacientes con presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NALFD) y pacientes sin NALFD. Como se muestra en la **Figura 1**.

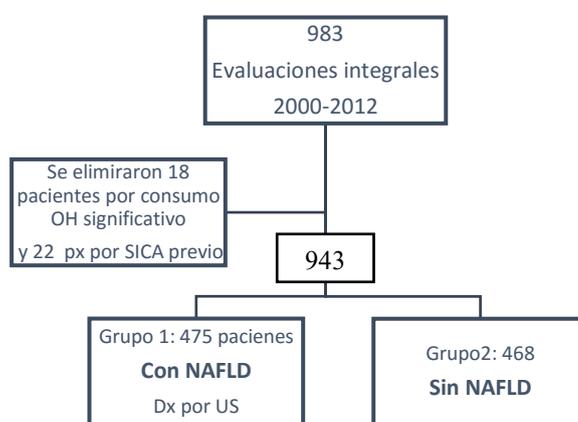


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

De los 944 pacientes incluidos en el estudio el 70% (664) son hombres y el 30% (289) mujeres, con IMC promedio de 28.08 ± 4.33 correspondiente a Sobrepeso, el 30% (288) reportó tabaquismo, al 12% (112) se diagnosticó con Pre diabetes y el 4% (42) con diagnóstico de diabetes previo; el 17% (158) con diagnóstico de hipertensión y de estos el 30% (47) no recibía tratamiento; el 51% (485) presentaron algún tipo de dislipidemia y únicamente el 10% (49) de estos paciente se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante. La prevalencia general de NALFD en la población aparentemente sana del estudio fue de 50.30% (475) y de síndrome metabólico 31% (295).

Se observaron diferencias significativas en las características basales entre el grupo de pacientes con NALFD comparado con el grupo sin NALFD en edad (NALFD 48.93 ± 8.76 vs 45.53 ± 11.76), género con predominio de hombres en ambos grupo (77%

(367) vs 61% (287); niveles significativamente mayores en medidas antropométricas Peso, talla, IMC (30.39 ± 3.91 vs 25.74 ± 3.36 $p= 0.0001$) Perímetro abdominal en cintura (103.38 ± 11.35 vs 95.36 ± 8.74 $p=0.0001$), se observó mayor prevalencia de pacientes con hipertensión arterial (23% (109) vs 10 % (49) $p 0.0001$), Diabetes, (8% (38) vs 0.85% (4); $p=0.0001$) Pre diabetes, (17% (81) vs 6.62%(31) $p=0.0001$) y tratamiento hipolipemiante (13% (32) vs 7% (17) $p 0.01$) como se caracterizan los pacientes con NAFLD.

En ambos grupos se observa una alta prevalencia de síndrome metabólico (NALFD 34% (162) vs 28% (133) $p 0.068$) y dislipidemia (NALFD 50% (239) vs 52% (246) $p 0.78$) sin alcanzar diferencias significativas entre ambos grupos

Tabla 8. Características Generales

Variable	Población General (n=943) (Media \pm DE)	Sin NAFLD (n= 468) (Media \pm DE))	Con NAFLD (n=475) (Media \pm DE)	P < 0.05
Edad en años	47.24 \pm 10.49	45.53 \pm 11.76	48.93 \pm 8.76	.0001*
Hombres % (n)	70% (654)	61% (287)	77 % (367)	.0001 +
Mujeres % (n)	30% (289)	39% (181)	22% (108)	0001 +
Peso en Kg	79.39 \pm 15.86	71.69 \pm 13.05	86.97 \pm 14.71	.0001*
Talla en Metros	1.67 \pm 0.09	1.66 \pm 0.096	1.68 \pm 0.09	.0001*
IMC m ² /Kg	28.08 \pm 4.33	25.74 \pm 3.36	30.39 \pm 3.91	.0001*
Cintura en cm	102-51 \pm 11.36	95.36 \pm 8.74	103.38 \pm 11.35	.0001*
Cadera en cm	106.92 \pm 9.01	103.87 \pm 7.20	107.29 \pm 9.15	0.007*
Tensión Arterial Sistólica mm de Hg	116.96 \pm 13.71	114.91 \pm 13.53	119 \pm 13.58	0.0001*
Tensión arterial Diastólica mm de Hg	76.82 \pm 8.54	75.32 \pm 8.25	78.32 \pm 8.57	0.0001*
Tabaquismo % (n)	30% (288)	30% (141)	30% (147)	0.78+
Hipertensión % (n)	17% (158)	10 % (49)	23% (109)	0.0001+
Tratamiento para HAS % (n) (n=158)	70% (111)	53%(26)	77% (85)	0.0001+
Pre diabetes % (n)	12% (112)	6.62%(31)	17% (81)	0.0001+
Diabetes % (n)	4 % (42)	0.85% (4)	8% (38)	0.0001+
Síndrome	31% (295)	28% (133)	34% (162)	0.068+

Metabólico % (n)				
Dislipidemias % (n)	51% (485)	52% (246)	50% (239)	0.78+
Tratamiento Hipolipemiente % (n) (n=485)	10 % (49)	7% (17)	13% (32)	0.01+
Anticonceptivos % (n)	2.4 % (23)	4.7% (22)	0.2% (1)	0.027+
Osteoporosis % (n=391)	1 % (11)	2.13% (10)	0.2% (1)	0.041 +
Osteopenia % (n) (n=391)	7 % (67)	10% (49)	4% (18)	0.34

(*)Los grupos se analizaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes asumiendo varianzas diferentes (*) se analizó por Chi cuadrada de Pearson; se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

Al comparar los estudios de laboratorio entre ambos grupos, se observó que el grupo de pacientes con NALFD presentan niveles menores de HDL (40.18 ± 9.71 vs 41.44 ± 10.89 95% IC 39.31 a 41.05 $p=0.034$), LDL (127.71 ± 34.44 vs 131.92 ± 32.82 ; (95% IC 124.61 a 130.81 $p=0.055$), Plaquetas, Bilirrubina indirecta; y niveles mayores de triglicéridos (216 ± 165.64 95% IC 201 a 231 vs 158.38 ± 99.47), Glucosa (106 ± 31.204 5% CI 103.2 a 108.8 vs 94.17 ± 14.29), proteína C reactiva ultrasensible (3.70 ± 4.46 95% IC 3.29 to 4.11 vs 2.80 ± 4.26), ácido urico (6.33 ± 1.40 95% CI 6.2 to 6.46 vs 5.65 ± 1.31), fosfatasa alcalina (71.97 ± 22.64 95% IC 69.97 to 73.9 vs 67.20 ± 25.01), alanino amino transferasa (ALT) (37.40 ± 22.42 95% IC 35.4 a 39.4 vs 26.49 ± 14.31), aspartato amino transferasa (AST) (35.56 ± 22.34 95% CI 33.56 to 37.56 vs 27.70 ± 15.27), hemoglobina y hematocrito con diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo control.

Tabla 9. Características generales de Paraclínicos estratificado por grupos

Variable	General (n= 944) (Media \pm DE)	SiN NAFLD (n= 468)	Con NAFLD (n= 475)	P < 0.05
Colesterol Total mg/dl	206.67 ± 41.204	204.44 ± 37.20	208.97 ± 44.70	0.091*
HDL Colesterol mg/dl	41 ± 11.98	41.44 ± 10.89	40.18 ± 9.71	0.034 *
LDL Colesterol mg/dl	129.76 ± 11.98	131.92 ± 32.82	127.71 ± 34.44	0.055*
Triglicéridos mg/dl	187.69 ± 139.81	158.38 ± 99.47	216 ± 165.64	0.0001*
Glucosa mg/dl	100.12 ± 25.01	94.17 ± 14.29	106 ± 31.204	0.0001*
Creatinina mg/dl	0.92 ± 0.25	0.91 ± 0.19	0.93 ± 0.31	0.26*
PCR mg/L	3.30 ± 4.39	2.80 ± 4.26	3.70 ± 4.46	0.001*
Ácido Úrico mg/dl	5.99 ± 1.40	5.65 ± 1.31	6.33 ± 1.40	0.0001*
Albúmina g/dl	4.08 ± 0.27	4.09 ± 0.30	4.08 ± 0.24	0.51*

Calcio mg/dl	9.63 ± 2.11	9.65 ± 2.40	9.54 ± 0.34	0.35*
Bilirrubina total mg/dl	0.90 ± 0.35	0.90 ± 0.34	0.90 ± 0.34	0.91*
Bilirrubina Directa mg/dl	0.146 ± 0.15	0.15 ± 0.21	0.13 ± 0.06	0.068*
Bilirrubina Indirecta mg/dl	0.72 ± 0.38	0.79 ± 0.35	0.67 ± 0.40	0.0001*
Fosfatasa alcalina IU/L	69.60 ± 23.94	67.20 ± 25.01	71.97 ± 22.64	0.002*
Ratio AST/ ALT	q.04 ± 0.39	1.05 ± 0.32	1.04 ± 0.45	0.69*
AST IU/L	31.64 ± 19.55	27.70 ± 15.27	35.56 ± 22.34	0.0001*
ALT IU/L	31.99 ± 19.60	26.49 ± 14.31	37.40 ± 22.42	0.0001*
Hemoglobina g/dl	15.50 ± 1.34	15.33 ± 1.38	15.68 ± 1.28	0.0001*
Hematocrito %	45.28 ± 4.01	44.94 ± 3.96	46.41 ± 3.97	0.0001*
Plaquetas 10 ³ /MI	233.45 ± 62.70	238.78 ± 57.028	228.97 ± 44.70	0.009*

(*) Los grupos se analizaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes asumiendo variancias diferentes; (*) se analizó por Chi cuadrada de Pearson; se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

A todos los pacientes incluidos se les calculó el NALFD fibrosis score; el puntaje general de la población fue de (-2.095 ± 8.060; IC 95% -2.51 to -1.49) se observó que para el punto de corte compatible con Fibrosis significativa (F4) el Grupo con NAFLD mostró mayor prevalencia (5% (822) vs 1%(5) p 0.001); para el punto de corte del NALFD Fibrosis Score que descarta Fibrosis significativa (F0-F2), en el grupo con NAFLD se observó menor prevalencia de F0-F2 (48.4% (230) vs 84% (364) CI 95% p 0.001).

A 144 pacientes con y sin NALFD se les realizó Fibroscan; se observaron niveles de kilopascals compatibles con F1 (5.40 ± 2.32 kpa)⁽²²⁾ en el grupo con NAFLD vs F0 (4.48 ± 0.87kpa) mostrando diferencias significativas entre los grupos .

Tabla 10. Evaluación de Riesgo Cardiovascular y Fibrosis estratificado por grupo

Variable	General (n= 944)	Sin NAFLD (n=468)	Con NAFLD (n= 475)	P < 0.05
FIBROSCAN Kpa (n 144)	5.30 ± 2.222	4.48 ± 0.87 (F0)	5.40 ±2.32 (F1)	0.003*
ASCVD A 10 AÑOS	6.7 ± 6.92	6.26 ± 5.87	7.182. ± 7.58	0.071*
ASCVD RIESGO DE VIDA (30 años)	44.54 ± 14.046	42.40 ± 13.44	46.12 ±14.13	0.001*
FRAMINGHAM RCV 10 LIPIDOS	11.071 ± 10.68	9.22 ± 9.10	12.78 ±11.71	0.0001*
FRAMINGHAM RCV 10 IMC	10.603 ± 10.12	8.06 ± 7.64	12.93 ± 11.47	0.0001*
GLOBORISK (10 años)	4.33 ±4.12	4.01 ± 3.48	4.57 ± 4.51	0.060*
NALFD SCORE SIGNIFICATIVO FIBROSIS (F4)	3% (27)	1 % (5)	5% (22)	0.001+
NALFD SCORE DESCARTA FIBROSIS (F0- F2) (n= 960)	63% (594)	84% (364)	48.4% (230)	0.001+
NALFD SCORE	-2.095 ± 8.060	-2.822 ± 1.34	-1.37± 1.23	0.007*

Los resultados se expresan en promedios±desviación estándar y porcentajes. *Los grupos se analizaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes asumiendo variancias diferentes (*) se analizó por Chi cuadrada de Pearson; se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

Se realizó el análisis del riesgo cardiovascular con los modelos de Framingham (10 años) ASCVD (10 y 30 años) y Globorisk(10 años), al estratificarla por grupos se observó que los pacientes con NALFD presentan mayor riesgo cardiovascular comparado con los pacientes sin NAFLD en todas las escalas de evaluación, con significancia estadística en el modelo de ASCVD, (30 años)(46.12 ±14.13 95% IC 44.82 a 47.42 vs 42.40 ± 13.44 ; p 0.001*) Framingham (a 10 años) tanto en el modelo que utiliza lípidos (12.78±11.71 95% IC 11.68 a 13.88 vs 9.22 ± 9.10; p 0.0001*) como el que utiliza IMC (12.93 ± 11.47 IC 11.93 a 13.93 vs 8.06 ± 7.64 95% p 0.0001*). Existe tendencia a la significancia estadística en las escalas de Globorisk (10 años) (4.57 ± 4.51 95% IC 4.16 a 4.98 vs 4.01 ± 3.48; p 0.060*) y ASCVD a 10 años (7.182. ± 7.58 IC 95% 6.5 a 7.86 vs 6.26± 5.87; p 0.071).

El modelo de Framingham (calculado con lipidos y con IMC) cataloga al grupo con NALFD como de Riesgo Intermedio; el modelo americano ASCVD lo cataloga como Riesgo Alto y el Modelo de Globorisk como bajo Riesgo.

Se observó correlación significativa entre el NAFLD Fibrosis Score con el modelo de riesgo cardiovascular de ASCVD A 10 años, ASCVD a 30 años, Framingham y Globorisk como se observan en la **Tabla 11 y 12**.

	Coefficiente de Correlación Nalfd Fibrosis score	P
ASCVD 10 AÑOS	0.441	0.001*
ASCVD Riesgo de vida (30 años)	0.20	0.001*
Framingham Lipidos 10 años	0.51	0.001*
Edad Cardiovascular Framingham (lipidos)	0.49	0.001*
Framingham RCV a 10 años (IMC)	0.56	0.001*
Edad Cardiovascular Framingham (IMC)	0.53	0.001*
Globorisk	0.43	0.001*

Tabla 11. Correlación de variables Independientes.

(*) Correlación Rho de spearman. La correlación es significativa en el nivel 0,01 a (2 colas).

	Coefficiente de Correlación Globorisk	P
NALFD FIBROSIS SCORE F4	0.194	0.001*
NALFD FIBROSIS SCORE F0-F1-F2	-0.386	0.001*
IMC	0.110	0.003+

Tabla 12. Correlación de variables Independientes.

(*) Correlación Rho de Spearman. La correlación es significativa en el nivel 0,01 a (2 colas).

DISCUSIÓN

La prevalencia de NAFLD de 50% encontrada en este estudio es similar a la informada en otros países como⁽¹⁾ y superior a la informada previamente en México 17.05% utilizando el mismo método diagnóstico⁽²⁴⁾ en pacientes mexicanos asintomáticos, y también es superior a la estimada del 26%⁽²³⁾ a partir de la prevalencia de la prevalencia de obesidad en México.

En ambos grupos con NAFLD y sin NAFLD se encontró una alta prevalencia de síndrome metabólico (34% vs 28; p 0.068) y dislipidemia (50% vs 52% ; p 0.78) sin alcanzar diferencias significativas entre ambos grupos; esto puede ser explicado por la alta prevalencia actual de sobrepeso y obesidad en la población mexicana.⁽²⁻⁶⁾. Teniendo en cuenta que la edad del grupo de pacientes con NAFLD fue significativamente mayor a la de sus controles sin NAFLD, se podría sugerir que el síndrome metabólico precede a NAFLD, y que las personas con SM tienen un riesgo de desarrollar NAFLD (HR = 1.70, 95%CI: 1.55-1.87)⁽²⁵⁾

En múltiples artículos se menciona que NAFLD representa la afección hepática de un estado pro inflamatorio presente en el síndrome metabólico y dislipidemia. En el grupo de pacientes con NAFLD se observaron concentraciones mayores de colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva ultrasensible, presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, edad y, por consecuencia mayor prevalencia de pacientes con diabetes, hipertensión, pre diabetes, tratamiento hipolipemiante, con niveles más bajos de HDL con significancia estadística comparados con población sin NAFLD, variables que en múltiples sistemas de puntuación se utilizan para estimar riesgo cardiovascular.^(13, 16, 18)

De acuerdo al NALFD FIBROSIS Score; el 5% (22) de los pacientes tuvieron un puntaje compatible con fibrosis avanzadas. En el subgrupo que se realizó fibroscan el promedio de los pacientes con NAFLD tuvo valores compatibles con F1 (5.40 ± 2.32 kpa)⁽²²⁾ en el grupo con NAFLD vs el grupo control con valores compatibles con F0 (4.48 ± 0.87 kpa) mostrando diferencias significativas entre los grupos; resultados que sugieren que la mayor parte de los pacientes en el grupo con NAFLD se encuentra en estadios tempranos de la enfermedad

Al realizar el estudio de correlaciones pudimos observar que el Nalfd Fibrosis score correlaciona de forma significativa con todos los modelos matemáticos de riesgos

cardiovasculares. Resultados que confirman que los pacientes con NAFLD tienen mayor riesgo cardiovascular

En el análisis de riesgo cardiovascular NAFLD con los modelos de Framingham (10 años) ASCVD (10 y 30 años) y Globorisk(10 años), el grupo con NAFLD tienen mayor riesgo en todas las escalas de evaluación, con una diferencia significativa en el modelo de ASCVD, (30 años) (46.12 ± 14.13 vs 42.40 ± 13.44 ; $p < 0.001^*$) Framingham (a 10 años) tanto en el modelo que utiliza lípidos (12.78 ± 11.71 vs 9.22 ± 9.10 $p < 0.0001^*$) como el que utiliza IMC (12.93 ± 11.47 vs 8.06 ± 7.64 ; $p < 0.0001^*$). Existe una tendencia en la significancia estadística en las escalas de Globorisk (10 años) (4.57 ± 4.51 vs 4.01 ± 3.48 ; $p < 0.060^*$) y ASCVD a 10 años (7.182 ± 7.58 vs 6.26 ± 5 ; $p < 0.071$)

Los modelos Framingham y ASCVD fueron desarrollados en países con población caucásica y con alto nivel de desarrollo, se conoce que existe una variación étnica importante en el comportamiento del riesgo cardiovascular, ambos modelos pronósticos tienden a subestimar el riesgo en población hispana con alto riesgo de enfermedad cardiovascular; no obstante en nuestro estudio se logró evidenciar diferencias en el comportamiento de riesgo en población con y sin NAFLD.

Existen otros riesgos cardiovasculares ajustados a regiones geográficas determinadas, como el propuesto por la organización mundial de la salud pero, no es específico para México. El único modelo hasta el momento adecuado para la población mexicana es el Globorisk; la estimación del riesgo cardiovascular con el modelo Globorisk demostró mayor prevalencia de pacientes catalogados como de alto riesgo a 10 años en México y en países en vías de desarrollo comparado con los países de ingresos altos ⁽²¹⁾ no obstante, en nuestro estudio, aunque se muestra mayor riesgo cardiovascular en pacientes con NAFLD no alcanza la significancia estadística; esto puede ser explicado por la alta prevalencia de síndrome metabólico en ambos grupos, probablemente sea necesario evaluar el riesgo cardiovascular con este modelo en un periodo más amplio para observar la significancia estadística, ya que se ha reportado que al evaluar el riesgo cardiovascular a 10 años puede infraestimar el riesgo de presentar un evento cardiovascular a lo largo de la vida particularmente en menores de 50 años debido al peso que confiere la edad en los modelos pronósticos, esto puede dirigir al médico a no dar tratamiento preventivo en pacientes jóvenes. ⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾

El estudio de Hamaguchi et al, con características similares a nuestro estudio realizado en Japón en pacientes que acudieron a un centro para evaluación general del estado de salud en sujetos aparentemente sanos, se incluyeron 3835 participantes y se observó NAFLD es un predictor independiente de factores de riesgo convencionales para eventos cardiovasculares (síndromes coronarios agudos, evento cerebrovascular embólico y hemorrágico) en personas aparentemente sanas (odds ratio 4.12, 95% CI, 1.58 to 10.75, $p = 0.004$), en el modelo de análisis multivariado se observó que NAFLD pero no síndrome metabólico permanece con correlación significativa con enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁾

Se han establecido en múltiples estudios la correlación de pacientes con NAFLD con aumento e aterosclerosis subclínica, disfunción endotelial, aumentando la capa íntima vascular y con el desarrollo de eventos cardiovasculares no fatales.

En el metanálisis realizado por Shunquan Wu et al se mostró que NAFLD está asociado a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria arterial, hipertensión, aterosclerosis; sin embargo no mostró diferencias en mortalidad cardiovascular en pacientes con NALFD y sin NAFLD (HR = 1.14, 95% CI: 0.99–1.32; $p = 0.008$), con una I² estadística de heterogeneidad entre estudios de 65.4%. ⁽³⁾

Dentro de las desventajas del estudio se encuentran su carácter retrospectivo; la población de estudio presentó predominio de hombres en relación 7:1 con respecto a las mujeres, pudiendo representar un sesgo de selección dado que se ha reportado que el riesgo cardiovascular difiere con respecto al género. El estudio no permitió la distinción de los distintos estadios de la enfermedad como lo son la esteatosis y la esteatohepatitis, aunque se pudo analizar mediante el NALFD fibrosis score la identificación de fibrosis avanzada. Son necesarios estudios de seguimiento para evaluar la relación de mortalidad en pacientes con NAFLD y el Riesgo cardiovascular.

El diagnóstico, tratamiento y prevención de NAFLD es una inminente necesidad poblacional en México, la importancia de la detección temprana de pacientes con NAFLD radica en la oportunidad de cambiar la historia natural de la enfermedad; el identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, así como el inicio del tratamiento temprano y los cambios en el estilo de vida incide de forma directa a disminuir la ocurrencia de infarto agudo al miocardio fatal y no fatal⁽²⁶⁾; probablemente sea necesario incluir NAFLD como un criterio para el diagnóstico de síndrome

metabólico, para sensibilizar a la población en general de la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que en este grupo de la población Mexicana con alta prevalencia de síndrome metabólico, la presencia de NAFLD confiere mayor riesgo cardiovascular

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. European Association for the Study of the Liver (EASL) Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016 Jun;64(6):1388-1402.
2. Ma J, Hwang SJJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of hepatology*. 2016 Oct
3. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016 Sep;6:33386
4. Feitosa MF, Reiner AP, Wojczynski MK, Graff M, North KE, Carr JJ, et al. Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):420-424
5. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World journal of gastroenterology*. 2007 Mar;13(10):1579-158
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2016 Sep;65(3):589-600.
7. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MPP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011 Jul;54(1):145-152.
8. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1212-1218.
9. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016, Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S13-S22. American Diabetes Association
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001 May;285(19):2486-2497.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
12. Chen Y, Xu M, Wang T, Sun J, Sun W, Xu B, et al. Advanced fibro-sis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;241:145-50.15.
13. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008 Feb;117(6):743-753.
14. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., & Tiribelli, C. (2006). The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*, 6 (1), 33+.
15. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O.,

- Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45 (4), 846-854.
16. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;63(25):2935-2959.
 17. De Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. Disponible desde: http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
 18. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2015 May;3(5):339-355.
 19. Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *American journal of epidemiology*. 2000 Mar;151(5):531-539.
 20. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., Guerin, C. K., Bell, D. S. H., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Wyne, K., Smith, D., Brinton, E. A., Fazio, S., Davidson, M., Zangeneh, F., & Bush, M. A. (2017). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease - executive summary. *Endocrine Practice*, 23 (4), 479-497.
 21. Ueda, P., Woodward, M., Lu, Y., Hajifathalian, K., Al-Wotayan, R., Aguilar-Salinas, C. A., Ahmadvand, A., Azizi, F., Bentham, J., Cifkova, R., Di Cesare, M., Eriksen, L., Farzadfar, F., Ferguson, T. S., Ikeda, N., Khalili, D., Khang, Y.-H., Lanska, V., León-Muñoz, L., Magliano, D. J., Margozzini, P., Msyamboza, K. P., Mutungi, G., Oh, K., Oum, S., Rodríguez-Artalejo, F., Rojas-Martinez, R., Valdivia, G., Wilks, R., Shaw, J. E., Stevens, G. A., Tolstrup, J. S., Zhou, B., Salomon, J. A., Ezzati, M., & Danaei, G. (2017). Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5 (3), 196-213.
 22. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan ®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7236+
 23. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of hepatology*. 2014;13(2):166-178.
 24. Lizardi-Cervera J, Laparra DIBI, Chávez-Tapia NC, Ostos MRE, Esquivel MUU. [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Revista de gastroenterología de México*. 2006;71(4):453-459.
 25. **Zhang T**, Zhang C, Zhang Y, Tang F, Li H, Zhang Q, Lin H, Wu S, Liu Y, Xue F. Metabolic syndrome and its components as predictors of nonalcoholic fatty liver disease in a northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2015; **240**: 144-148
 26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

