



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



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN
PACIENTES NO OBESOS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE
SRPI: 239.2020**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MASSIEL MADELIN ROSARIO MOREL

ASESOR DE TESIS:
DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO

CIUDAD DE MÉXICO, 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



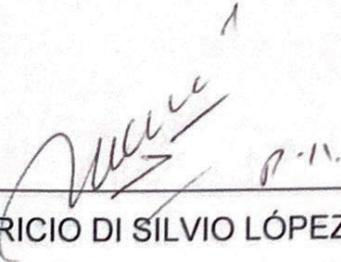
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

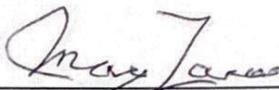
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES



DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ

Jefa de Servicio y profesor titular del curso de gastroenterología
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO

Profesora adjunta del curso de Gastroenterología y asesor de tesis
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DRA. MASSIEL MADELIN ROSARIO MOREL

Médico residente de gastroenterología
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

SRPI: 239.2020

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN----- | 4 |
| ABREVIATURAS----- | 5 |
| INTRUDUCCIÓN----- | 6 |
| ANTECEDENTES----- | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA----- | 16 |
| JUSTIFICACIÓN----- | 17 |
| HIPÓTESIS----- | 18 |
| OBJETIVOS----- | 18 |
| METODOLOGÍA----- | 19 |
| VARIABLES----- | 22 |
| RESULTADOS----- | 25 |
| DISCUSIÓN----- | 32 |
| CONCLUSIÓN----- | 35 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD----- | 35 |
| RECURSOS ----- | 36 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES----- | 36 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS----- | 37 |

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una causa importante de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, con una prevalencia estimada de 20-30%. La obesidad es el fenotipo clínico comúnmente asociado a la EHGNA, recientemente se ha descrito su presencia en individuos con un índice de masa corporal (IMC) relativamente normal, que se conoce como EHGNA magra o no obesa.

Objetivo: Determinar la frecuencia y factores de riesgo asociados a enfermedad por hígado graso no alcohólico en una población de pacientes mexicanos no obesos.

Material y método: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal en los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y no obesos con diagnóstico de EHGNA por ultrasonido en el período enero 2018- junio 2020. Se evaluaron variables demográficas, antropométricas, bioquímicas y comorbilidades, comparando entre aquellos con EHGNA magra (IMC <25 kg/m²) y con sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²).

Resultados: Se encontró que el 27.8% de todos los pacientes con hígado graso no alcohólico correspondía a pacientes no obesos. Se incluyeron 82 pacientes, de los cuales, el 28% tenían un IMC magro y 72% sobrepeso. La edad promedio fue de 56.68±12.30 (56-75 años) con predominio del género femenino (78%). Como factores de riesgo se analizaron: aumento de la circunferencia de la cintura (48.8%), aumento del índice cintura cadera (71.9%), dislipidemia (74%), hipertensión arterial (36.6%), diabetes mellitus (26%) y tabaquismo (15%). En cuanto a los parámetros bioquímicos: triglicéridos se encontraron elevados en el 52.4%, colesterol total en el 32.9% y lipoproteína de baja densidad en el 28%; la lipoproteína de alta densidad estuvo baja en el 30.5%. La alanina aminotransferasa elevada en el 62.2% y aspartato aminotransferasa en el 40.2%. La mayoría de los pacientes tenían glucosa en ayuno normal, hemoglobina glucosilada en rango de prediabetes (48.8%) e insulina por encima del límite superior de la normalidad (64.4%). La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encontró elevada en el 72% y proteína C reactiva en el 34.1%. La resistencia a la insulina calculada por HOMA-IR (Índice de resistencia a la insulina de evaluación del modelo de homeostasis) estuvo presente en 76.8% de los casos. Al comparar las variables entre pacientes magros y con sobrepeso, la circunferencia de a cintura, insulina, VSG y HOMA-IR fueron estadísticamente significativos (todos con $P < 0.05$).

Conclusiones: La resistencia a la insulina es un factor para la enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes magros y no obesos, independientemente de otros componentes del síndrome metabólico.

Palabras claves: hígado graso, enfermedad por hígado graso no alcohólico, no obeso, factores de riesgo, resistencia a insulina.

ABREVIATURAS

EHGNA: Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico
HGNA: Hígado Graso No Alcohólico
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica
CHC: Carcinoma hepatocelular
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
IMC: Índice de masa corporal
OMS: Organización Mundial de la Salud
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina de evaluación del modelo de homeostasis
VHC: Virus de hepatitis C
FIB-4: Puntaje de Fibrosis-4
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
GLP-1: Péptido similar al glucagón-1
RI: Resistencia a la insulina
AST: Aspartato aminotransferasa
ALT: Alanina aminotransferasa
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
USG: Ultrasonografía
OR: Odds ratio
IC: Intervalo de confianza
CC: Circunferencia de la cintura
HDL: Lipoproteína de alta densidad
NAS: Puntuación de actividad NAFLD
LDL: Lipoproteína de baja densidad
PAS: Presión arterial sistólica
PAD: Presión arterial diastólica
HR: Hazard ratio
TGL: Triglicéridos
PCR: Proteína C reactiva
VSG Velocidad de sedimentación globular

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una causa importante de enfermedad hepática crónica en todo el mundo ¹. Se define por la presencia de esteatosis hepática en ausencia de otra causa alternativa identificable. La EHGNA incluye un espectro de patologías que van desde esteatosis simple sin inflamación o fibrosis (hígado graso no alcohólico, HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)².

La patogénesis es multifactorial y aún no se conoce por completo. La mayoría de los mecanismos para su desarrollo están vinculados a cambios en la homeostasis de los lípidos y la glucosa. En particular, la resistencia a la insulina juega un papel crítico en el desarrollo de la EHGNA, al igual que los componentes del síndrome metabólico, entre ellos la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia³. El aumento global en la prevalencia de estos, ha conducido a una mayor incidencia de EHGNA, siendo reconocida como la enfermedad hepática más común en el mundo occidental, con una prevalencia global estimada de 20-30%. Constituye una preocupación para el sistema de salud pública por su asociación a una mayor morbimortalidad, tanto por causas hepáticas como no hepáticas ^{2,4}.

Aunque la obesidad es el fenotipo clínico comunmente asociado a la EHGNA, un paradigma relativamente novedoso es su presencia en individuos con un índice de masa corporal (IMC) relativamente normal, que se conoce como EHGNA magra o no obesa⁵, con una prevalencia que varía de un 5-26% ². La mayor prevalencia se ha descrito en Asia, 8-19%, lo cual ha contribuido al reconocimiento de esta entidad. En países occidentales como Estados Unidos, se demostró una prevalencia de aproximadamente 7%⁶. Si bien se ha asociado con algunas anomalías metabólicas, estos pacientes pueden diferir de aquellos con sobrepeso y obesidad en cuanto a la predisposición genética y gravedad de las características clínicas, bioquímicas e histológicas³. No está claro si tienen una fisiopatología, fenotipo y evolución diferente a largo plazo⁷.

La EHGNA en no obesos incluye dos grupos de pacientes. El primero abarca aquellos no obesos que pueden tener sobrepeso y/o han aumentado la circunferencia de la cintura y el tejido adiposo visceral en el contexto de un índice IMC normal. Este subconjunto corresponden a la llamada obesidad metabólica con peso normal. El segundo grupo, y menos prevalente, se refiere a pacientes verdaderamente delgados sin aumento del tejido adiposo (magros), que desarrollan esteatosis hepática secundaria a un trastorno metabólico o inflamatorio subyacente, o uso de medicamentos⁴.

Partiendo que el concepto magro o no obeso se define por el parámetro antropométrico IMC, es importante tomar en cuenta que los valores de corte del IMC varían según los estudios y no son uniformes en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda 25 y 30 kg/m² como umbrales para definir sujetos con sobrepeso y obesidad, respectivamente. La definición más comúnmente utilizada para EHGNA no obeso es IMC <30 kg/m² para estudios occidentales y <25 kg/m² para estudios orientales, mientras que la EHGNA magra se definió como IMC <25 kg/m² para los estudios occidentales y un IMC <23 kg/m² para estudios orientales⁸. Esta variabilidad hace que la prevalencia mundial reportada no sea uniforme. Varios estudios de cohorte han demostrado una asociación entre el aumento de peso dentro de un rango de IMC no obeso y la incidencia de EHGNA ^{1,2}.

Los pacientes delgados con EHGNA son generalmente asintomáticos, y su enfermedad hepática permanece sin diagnosticar o es detectada incidentalmente por imágenes¹. En comparación con los pacientes obesos, tienen un peso corporal y circunferencia de la cintura más bajos⁹. En general, se ha informado que los pacientes con EHGNA magra tienden a ser más jóvenes, hombres y con niveles más altos de hemoglobina, y niveles más bajos de presión arterial, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada (HbA1c). A diferencia de los controles sanos, los pacientes con EHGNA magra generalmente tienen un índice de resistencia a la insulina de evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR), presión arterial, IMC, glicemia sérica en ayunas y niveles de dislipidemia más altos⁴.

La EHGNA se diagnostica por la infiltración grasa del hígado de más de 5%, determinada por imágenes o histología después de la exclusión del consumo significativo de alcohol u otras causas secundarias conocidas². Estas son hipobetalipoproteinemia, enfermedad celíaca, fibrosis quística, lipodistrofia, infección por virus de hepatitis C (VHC), pérdida de peso severa postquirúrgica, enfermedad de Wilson, nutrición parental total y enfermedad inflamatoria intestinal. Varios medicamentos, como la amiodarona, tamoxifeno, metotrexato y corticosteroides, han sido implicados como causa de hígado graso. Al evaluar a un paciente delgado con EHGNA, estas causas deben tenerse en cuenta¹.

El ultrasonido es quizás la forma más práctica, debido a su costo relativamente bajo, precisión justa y naturaleza no invasiva. La mayoría de los estudios de población han utilizado la ecografía para el diagnóstico de hígado graso, sin embargo es dependiente del operador¹. Un metaanálisis de 46 estudios reveló que el ultrasonido tenía una sensibilidad del 73,3% y una especificidad del 69,6% para la evaluación de la esteatosis hepática, en comparación con la histopatología¹⁰.

La biopsia hepática es el estándar de oro actual para el diagnóstico, sin embargo es un procedimiento invasivo con complicaciones que incluyen dolor, hemorragia y riesgo de muerte en 0.01%, además de variabilidad en el muestreo e interpretación. Por lo tanto, las pruebas no invasivas juegan un papel esencial en la evaluación de la fibrosis y esteatosis hepática en pacientes con EHGNA¹¹.

Se han evaluado varios paneles séricos no invasivos para diagnosticar fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA, incluidos los puntajes de fibrosis Fibrosis-4 (FIB-4) y puntaje NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease). Para un diagnóstico más preciso de fibrosis la elastografía transitoria y elastografía de resonancia magnética puede ser útil. La elastografía transitoria puede ser particularmente útil en pacientes con EHGNA no obeso porque está sujeta a fallas técnicas en individuos obesos, con una tasa de falla de aproximadamente 20% cuando el IMC es mayor a 30 kg/m². Sin embargo, hasta la fecha se han realizado pocos estudios sobre el uso de la elastografía en el diagnóstico de EHGNA con fibrosis avanzada en la población no obesa².

Actualmente no existen pautas para el tratamiento de la EHGNA magra. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado recomienda la pérdida de peso con modificación del estilo de vida en el contexto de obesidad o sobrepeso¹². En pacientes delgados no hay datos que justifiquen la pérdida de peso, sin embargo intervenciones de actividad física y dietas con restricción de fructosa o colesterol destinadas a mejorar la resistencia a la insulina pueden ser apropiadas⁴.

Los datos disponibles sugieren que el ejercicio aeróbico puede mejorar el tejido adiposo hepático y visceral independientemente de la pérdida de peso⁴. Se ha demostrado que la liraglutida, un análogo del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), mejora la esteatohepatitis no alcohólica comprobada por biopsia en pacientes no obesos. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para recomendar un régimen específico o para apoyar una intervención sobre otra¹³.

Los información actual sobre la progresión de la enfermedad hepática y la morbimortalidad general relacionada con el hígado en pacientes no obesos son limitados y contradictorios. Se requieren estudios adicionales para evaluar el pronóstico y la historia natural⁴.

El presente estudio se diseñó para determinar para la prevalencia y factores de riesgo asociados a enfermedad por hígado graso no alcohólica en una población de pacientes mexicanos no obesos.

ANTECEDENTES

En los últimos años, diversos autores han indagado sobre los factores de riesgo asociados a la enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes no obesos, sin embargo, hasta el momento, no están definidos completamente. La obesidad visceral, la dieta y resistencia a la insulina se han descrito como los más prevalentes².

Petersen KF et al, en su estudio, revelaron que los indios asiáticos delgados, no alcohólicos, no diabéticos y no fumadores, en comparación con los caucásicos, hispanos, negros y asiáticos del este, tenían un aumento de 2 a 3 veces en la

resistencia a insulina (RI) y aumento de 2 veces en esteatosis hepática¹⁴. Se ha informado que, en comparación con los pacientes obesos con EHGNA, los pacientes delgados con EHGNA eran más jóvenes, en su mayoría hombres, y mostraban valores más bajos de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada y presión arterial⁴. Por otro lado, Younossi ZM et al, en pacientes de los Estados Unidos descubrieron que la EHGNA magra se asociaba con una edad más joven, sexo femenino y una menor probabilidad de tener RI e hipercolesterolemia¹⁵. Se ha encontrado una ligera preponderancia masculina en la mayoría de los estudios sobre EHGNA magra, con una edad que oscila entre 19 y 56 años¹.

Desde el 2002, Omagari et al¹⁶, determinaron la incidencia y los factores causales del hígado graso en adultos japoneses. Se registraron las características clínicas de 3432 adultos japoneses que visitaron el hospital entre enero y diciembre de 2000 para exámenes médicos exhaustivos, incluyendo sexo, edad, IMC, porcentaje de medición de grasa corporal utilizando un instrumento de bioimpedancia bípoda, antecedentes de consumo de alcohol, presión arterial, niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transferasa (GGT), colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, glucosa en sangre en ayunas y estado del hígado por ultrasonografía (USG). Del total de pacientes, 747 (21.8%) fueron diagnosticados con hígado graso por USG, 1873 (54.6%) eran bebedores diarios de alcohol y 698 (20.3%) tenían sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²). El hígado graso fue más frecuente en hombres y sujetos con sobrepeso (P<0.01), mientras que no hubo diferencias significativas en la proporción del bebedor de alcohol diario entre los participantes con hígado graso y sin hígado graso. El análisis de regresión logística mostró que el IMC, ALT y los triglicéridos fueron predictores independientes de hígado graso en ambos sexos, y glucosa en ayunas, ácido úrico, porcentaje de grasa corporal y colesterol total fueron predictores independientes de hígado graso sólo en hombres. Se observó que 319 (9.3%) personas eran no alcohólicas y tenían hígado graso, y 141 (4.1%) eran personas no alcohólicas y sin sobrepeso con hígado graso. El análisis de regresión logística mostró que el porcentaje de grasa corporal era un predictor independiente de hígado graso en participantes sin alcohol y sin sobrepeso en ambos sexos, aunque no significativo en mujeres.

En el 2006, Chien-Hua et al¹⁷, determinaron la prevalencia y factores de riesgo de EHGNA en una población adulta de Taiwán. Realizaron un estudio transversal que examinó a 3245 adultos en una aldea rural de Taiwán. Los criterios diagnósticos para EHGNA incluyeron no ingesta excesiva de alcohol, hepatitis viral crónica, etiologías no conocidas de enfermedad hepática y ecografía compatible con hígado graso. La prevalencia de EHGNA fue del 11,5% (372/3245). Los factores de riesgo en la población general fueron el sexo masculino [odds ratio (OR) 1,44; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1.09-1.90], ALT elevada (OR, 5.66; IC del 95%, 3.99-8.01), obesidad (OR, 7.21; IC del 95%, 5.29-9.84), glucosa sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL (OR, 2.08; IC 95%, 1.41-3.05), colesterol total ≥ 240 mg/dL (OR, 1.50; IC 95%, 1.06-2.13), triglicéridos ≥ 150 mg/dL (OR, 1.76; IC 95%, 1.32-2.35) e hiperuricemia (OR, 1.53; IC 95%, 1.16-2.01). La edad ≥ 65 años estuvo inversamente relacionada con EHGNA (OR, 0,53; IC del 95%, 0,36-0,77). Los únicos factores de riesgo de EHGNA entre los sujetos no obesos fueron la edad entre 40 y 64 años (OR, 2.35; IC del 95%, 1.34-4.11, P = 0.003), ALT elevada (OR, 15.45; IC del 95%, 8.21-29.09, P<0.001), y triglicéridos ≥ 150 mg / dL (OR, 2.48; IC 95%, 1.42-4.32, P = 0.001). En sujetos con EHGNA, la prevalencia de ALT elevada en presencia de factores de riesgo metabólicos, como obesidad, glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, colesterol total ≥ 240 mg / dL, triglicéridos ≥ 150 mg / dL e hiperuricemia, no difirió de la de los sujetos con niveles normales de ALT. Las conclusiones de este estudio fueron que la EHGNA está estrechamente asociada con ALT elevada, obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Entre los trastornos metabólicos, sólo la hipertrigliceridemia se relacionó con EHGNA en sujetos no obesos. El nivel de ALT en suero no fue un buen predictor de la importancia metabólica.

En el 2014, Alam et al¹⁸ evaluaron el perfil de pacientes no obesos comparándolos con pacientes obesos con EHGNA en Bangladesh. Se incluyeron 465 pacientes con EHGNA después de la exclusión de otras enfermedades, y se biopsiaron 220 con ALT elevada. Los pacientes fueron evaluados clínica y bioquímicamente: se registraron la presión arterial, IMC y circunferencia de la cintura (CC). Un IMC ≥ 25 kg/m² se definió como obeso, y

aquellos con un IMC <25 kg/m² fueron etiquetados como no obesos. De 465 casos, 119 (25,6%) no eran obesos. Se observó diabetes en 122 (26,2%) e hipertensión en 122 (26,2%). El síndrome metabólico estuvo presente en 253 (59.7%), lipoproteína de alta densidad (HDL) bajo en 228 (64.8%), hipertrigliceridemia en 297 (73.2%) y CC por encima de lo normal en 308 (70.2%). Los hombres predominaban en los no obesos en comparación con las mujeres en los obesos ($p = 0.001$). La hipertrigliceridemia y HDL baja fueron similares en obesos y no obesos (76.2% vs. 72.3%, $p = 0.5$ y 65.2% vs. 64.6%, $p = 1.0$, respectivamente). Los grados de esteatosis, inflamación lobular, globo, puntuación histológica de actividad NAFLD (NAS) y la etapa de fibrosis no diferían significativamente. Concluyeron que aunque no eran obesos según el grado de IMC, eran metabólicamente similares a los obesos.

En ese mismo año, Feng et al¹⁹, estudiaron la prevalencia y características bioquímicas, clínicas y metabólicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólica magra y su asociación con otras enfermedades en pacientes chinos. Encontraron que los pacientes con EHGNA eran mayores, tenían un IMC, CC, presión arterial, glucosa en sangre en ayunas, insulina, lípidos en sangre, enzimas hepáticas y ácido úrico más altos que los controles. Aunque los pacientes magros tenían un IMC y CC más bajos, tenían un índice de adiposidad visceral significativamente mayor que los controles con sobrepeso y obesidad. Los pacientes con EHGNA magros tenían triglicéridos, colesterol y lipoproteína de baja densidad (LDL) comparables a los pacientes con sobrepeso y obesidad. Tanto los delgados como obesos y con sobrepeso se acompañaban de un mayor recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y valor de hematocrito. Los pacientes con EHGNA delgados tenían más riesgo de hipertensión (OR = 1.72, IC 95%: 1.00-2.96), diabetes (OR = 2.47, IC 95%: 1.14-5.35), y síndrome metabólico (OR = 3.19, IC 95%: 1.17-4.05) en comparación con aquellos con sobrepeso y obesidad.

Biswas KP et al²⁰, 2015, en un estudio transversal, desde marzo del 2012 hasta junio del 2014, determinaron la incidencia y factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes no obesos que asisten al departamento de gastroenterología de un hospital universitario de Dacca,

Bangladesh. Incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años no obesos (IMC <25 kg/m²) y excluyeron pacientes obesos y que consumían cualquier cantidad de alcohol. Evaluaron las características demográficas (zona rural o urbana, edad, sexo, estilo de vida sedentario o activo), clínicas (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, cambio de peso), antropométricas (tensión arterial, circunferencia de la cintura y cadera, talla, peso) y laboratorios (hemoglobina glicosilada, reactantes de fase aguda, perfil de lípidos, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, virus de hepatitis B y C) en 190 pacientes con o sin hígado graso. Este estudio mostró que 38 pacientes (20%) personas tenían hígado graso por ultrasonido, 141 eran hombres y 49 mujeres, con una edad media de 49,24 + 9,05 años. Las personas sedentarias tuvieron un valor significativo (P <0.001) para EHGNA comparado con los activos, el antecedente de diabetes mellitus en hígado normal versus hígado graso fue de 20% vs 42.1% respectivamente (p <0.001), dislipidemia 10.5% vs 100% (p <0.001) e historia de cambio de peso 7.9% vs 42% (p <0.001).

Naderian et al²¹, 2017, estimaron la prevalencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la capital de Irán y los probables predictores. Fue un estudio de corte transversal de base poblacional sobre sujetos aparentemente sanos mayores de 18 años. Los participantes fueron entrevistados para obtener información demográfica y clínica de referencia. Posteriormente fueron remitidos para examen físico y muestreo de sangre. La EHGNA fue diagnosticada mediante ultrasonografía abdominal por un sólo radiólogo experto. De los 927 participantes elegibles que ingresaron al estudio, 314 eran delgados (IMC <25 kg/m²). La prevalencia de EHGNA fue del 17.52% (IC 95%: 13.48-22.18%). El IMC, PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron significativamente diferentes en pacientes con EHGNA. Los niveles más altos de triglicéridos, PAS e IMC, incluso en el rango de menos de 25 kg/m² fueron predictores independientes de EHGNA en participantes delgados. En los participantes delgados con más componentes del síndrome metabólico, la prevalencia de EHGNA aumentó significativamente (todos P<0.01). Los cortes de IMC en hombres y mujeres junto con el corte de circunferencia de cintura en hombres podrían predecir significativamente la presencia de EHGNA en pacientes delgados. Después de comparar estos

valores, la prueba de McNemar mostró que los límites de IMC son más sólidos que los límites de circunferencia de cintura para predecir la presencia de EHGNA en sujetos delgados ($P < 0.01$).

En el 2018, Alemania, Bernhardt et al²² compararon parámetros de laboratorio en pacientes con IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ e hígado graso (EHGNA magro) con sujetos obesos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) sin hígado graso. De los 80 sujetos participantes, 43.6% estaban en el grupo de EHGNA magro y 56.3% en el no EHGNA. Los criterios de exclusión fueron enfermedad hepática preexistente, serología de hepatitis positiva, consumo excesivo de alcohol ($> 20 \text{ g/día}$ en mujeres, $> 40 \text{ g/día}$ en hombres), saturación elevada de transferrina y disfunción tiroidea. Se recolectaron parámetros ultrasonográficos, antropométricos y de laboratorio, encontrando diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos con respecto a la ferritina sérica, hemoglobina, hematocrito y concentración de hemoglobina corpuscular media (HCM). En ambos grupos, el índice HOMA-IR (rango normal ≤ 1) fue anormal. El nivel de colesterol y lipoproteína de baja densidad estuvieron por encima del límite superior de lo normal en ambos grupos, al igual que el nivel de triglicéridos en el grupo no obeso.

Factores ambientales, como la dieta, juegan un papel importante en la patogénesis de EHGNA. El consumo de bebidas endulzadas con fructosa y refrescos se ha relacionado. En un estudio que comparó 31 pacientes delgados con EHGNA con 30 controles sanos, el consumo de refrescos fue la única variable independiente predictora, controlando la edad, el sexo, el IMC y la ingesta calórica total²³. La ingesta de colesterol también puede desempeñar un papel en la patogénesis, a través de un aumento de la lipogénesis de novo. Los estudios han encontrado un aumento en el colesterol dietético y una disminución en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en comparación con los obesos, sin embargo, estos resultados no se han comparado con los controles sanos con peso normal²⁴.

Li C et al²⁵, 2018, caracterizaron la dieta y el estilo de vida de pacientes con EHGNA magros y obesos en China, mediante un estudio de casos y controles que incluyó 351 adultos. Todos los pacientes con EHGNA tenían más ingesta de

calorías totales, nutrientes calorígenos (carbohidratos, grasas y proteínas), granos, papas, frutas y hierro con niveles más altos de circunferencia de la cintura y horas extras, de trabajo, pero menor duración del sueño que sus controles correspondientes. Los magros con EHGNA tenían calorías, nutrientes calorígenos totales, hierro, duración del sueño y horas extras de trabajo comparables con los casos obesos.

Los factores de riesgo metabólicos asociados con la resistencia a la insulina son relevantes para la población con EHGNA no obesa, independientemente de la presencia de otros componentes del síndrome metabólico². Sinn DH et al⁷, 2019, un estudio de cohorte de 51,463 adultos sin diabetes, antecedentes de enfermedad hepática o cáncer al inicio del estudio que participaron en un examen de detección de salud regular. El hígado graso fue diagnosticado por ultrasonografía. El resultado del estudio fue el desarrollo de diabetes en 5370 participantes durante el seguimiento (mediana de 4.0 años). El hazard ratio (HR) para la incidencia de diabetes que compara a participantes delgados con EHGNA, con sobrepeso/ obesidad sin EHGNA y sobrepeso/ obesidad con EHGNA con delgados sin EHGNA, fueron 1.18 (IC 95%: 1.03–1.35), 1.06 (0.98–1.14) y 1.45 (1.34–1.57), respectivamente. De hecho, la EHGNA magra aislada fue un factor de riesgo más fuerte para diabetes que la presencia de sobrepeso/ obesidad sin EHGNA. Los sujetos con EHGNA magra requieren un control cuidadoso para el desarrollo de anomalías metabólicas.

Niriella et al²⁶, 2019, a través de un estudio de casos y controles de seguimiento de 7 años (2007- 2014) en Sri Lanka, compararon las características clínicas, composición corporal y otros factores de riesgo entre personas EHGNA con IMC < 23 kg/m² (magra) y IMC ≥ 23 kg/m² (no magra) con aquellos sin EHGNA. De los 2985 participantes en 2007, 120 (4.0%) tenían EHGNA magra y 816 (27.3%) tenían EHGNA no magra. La EHGNA magra fue más común en hombres (p < 0.001) y tuvo una menor prevalencia de hipertensión (p < 0.001) y obesidad central (< 90 cm para los hombres, < 80 cm para las mujeres) (p < 0.001) sin diferencias notables en la prevalencia de otras comorbilidades metabólicas en la encuesta inicial. De 294 individuos magros que no tenían EHGNA en 2007, 84 (28.6%) habían desarrollado EHGNA, con una incidencia anual de 4.1%. La

regresión logística identificó la presencia de diabetes al inicio del estudio, aumento de peso desde el inicio hasta el seguimiento y un mayor nivel educativo como factores de riesgo independientes para el desarrollo de EHGNA magra incidental. El riesgo de desarrollar comorbilidades metabólicas fue similar que en pacientes no magros, por lo que, los pacientes magros deben ser sometidos a evaluación cuidadosa y seguimiento.

Eshraghian et al²⁷ (2019, Irán), investigaron la prevalencia y los factores de riesgo de EHGNA comprobada por biopsia en un grupo de individuos sanos no obesos y delgados. En total, 246 individuos eran delgados, 55 individuos (22.3%) tenían HGNA y 20 individuos (8.2%) tenían EHNA en sus biopsias hepáticas. En el análisis univariado, los triglicéridos, colesterol total, LDL, ALT, fosfatasa alcalina y ácido úrico se asociaron con HGNA ($P < 0.05$). En el análisis de regresión, el ácido úrico sérico se asoció con HGNA (OR: 1.70, IC 95%: 1.18–2.45; $P = 0.004$) y EHNA en individuos delgados (HR: 1.98, IC 95%: 1.27–3.10; $P = 0.003$). Concluyeron que la EHGNA y la EHNA son frecuentes incluso en población magra sana cuando se evalúa por biopsia hepática. Un IMC más alto y ácido úrico elevado en suero fueron los principales factores de riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad por hígado graso no alcohólico actualmente es la enfermedad hepática crónica más común y es una de las principales causas de enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular en todo el mundo²⁸. Además se está convirtiendo en la indicación más común de trasplante de hígado²⁹.

Se estima que la esteatohepatitis no alcohólica ocurre en el 20-25% de los pacientes con EHGNA. Debido a su naturaleza progresiva, aproximadamente del 30% al 40% de los pacientes con EHNA desarrollan fibrosis y cirrosis²⁹. Al igual que los obesos, estos pacientes delgados experimentan complicaciones, sin embargo, las consecuencias metabólicas no están bien caracterizadas y los factores de riesgo no están totalmente claros⁴.

Los pacientes delgados y obesos con EHGNA comparten un perfil metabólico y cardiovascular alterado. Si bien los factores de riesgo de EHGNA en pacientes

delgados se han aclarado parcialmente, el conocimiento de la historia natural no sólo es poco conocida, sino que también sigue siendo controvertido. No se ha establecido si la presencia de una o varias de las comorbilidades como el síndrome metabólico contribuye a la gravedad de la EHGNA, incluida la fibrosis⁶.

Debido al reconocimiento relativamente reciente de la EHGNA no obesa, los datos sobre la epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, cambios histológicos distintivos, historia natural y tratamiento de esta entidad aún son escasos^{1,2}. Un problema con los pacientes delgados con EHGNA es cómo tratarlos, dado el hecho de que estos pacientes ya tienen un peso normal. Por lo tanto, se necesitan trabajos adicionales para obtener una mejor comprensión del proceso de la enfermedad y las implicaciones de EHGNA en sujetos delgados¹.

Estos pacientes no son necesariamente magros sanos o libres de grasa, porque en relación con las personas delgadas sin EHGNA, muestran un exceso de tejido adiposo abdominal, probablemente como la principal causa de su EHGNA⁶.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico en personas delgadas no es infrecuente, sin embargo tiende a ser poco reconocida por la ausencia de factores de riesgo tradicionales⁴. Existen limitaciones en las estimaciones de la prevalencia precisa de EHGNA magra debido a la ausencia de manifestaciones clínicas y la poca precisión de la ecografía para la esteatosis leve. Los investigadores han utilizado diferentes puntos de corte de IMC para definir EHGNA magra, lo que introduce dificultades para interpretar los resultados de los estudios y para hacer comparaciones significativas entre los estudios¹.

El presente estudio pretende identificar y caracterizar a las personas no obesas con EHGNA, ya que carecen del fenotipo de obesidad fácilmente reconocible y su evolución a fibrosis puede compartir el mismo riesgo de progresión a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma². El diagnóstico temprano en estos pacientes permitirá la implementación de estrategias de prevención y tratamiento en este grupo de población que asiste al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Impactando de forma positiva en el pronóstico de este grupo de

población, para poder moderar el impacto que representa el Hígado Graso No Alcohólico como problema de salud pública en nuestro país. Así como generar una línea de investigación con miras en futuras intervenciones de medidas generales o terapéuticas conforme se avance en la generación de nuevo conocimiento.

HIPÓTESIS

H0: Los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico presentan factores de riesgo como comorbilidades y alteraciones bioquímicas y antropométricas.

H1: Los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico no presentan factores de riesgo como comorbilidades y alteraciones bioquímicas y antropométricas.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivos específicos

- Determinar los parámetros demográficos (edad y sexo) de los pacientes con Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos
- Identificar los parámetros antropométricos (circunferencia de la cintura, índice cintura cadera) de los pacientes Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos
- Identificar la relación entre comorbilidades (Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo) y Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos
- Identificar la relación entre parámetros de laboratorio (triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, hemoglobina glicosilada, glicemia en ayuno, proteína C reactiva, velocidad de

sedimentación globular) y la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos

- Determinar la presencia de resistencia a insulina en los paciente con Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en pacientes no obesos
- Identificar las diferencias demográficas, comorbilidades y laboratorios entre los pacientes magros y con sobrepeso

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Estudio observacional, retrospectivo, transversal.

Técnicas y procedimientos empleados: La información se recolectó a través del expediente electrónico, de pacientes con registro del diagnóstico por CIE-10 "k76 degeneración grasa del hígado, no clasificada en otras partes" en el período enero 2018 a julio 2020. El diagnóstico de EHGNA se determinó por ultrasonido realizado en el CMN 20 de noviembre, sin tomar en consideración el equipo u operador del equipo. Se incluyeron pacientes no obesos con IMC $<30\text{kg}/\text{m}^2$, calculado como el peso (kg) dividido por la altura (m) al cuadrado. De los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se tomaron datos demográficos, parámetros antropométricos y laboratorios del expendinte clínico.

Los datos demográficos abarcan edad y sexo, y los parámetros antropométricos incluyen peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera e índice cintura cadera. Se tomaron el peso y la altura medidos por la enfermera de la consulta de gastroenterología. El IMC calculado por el médico adscrito o residente presente y clasificado de acuerdo a la OMS para población occidente, considerando magro $<25\text{kg}/\text{m}^2$ y no obeso o sobrepeso 25-29.9 kg/m^2 . La circunferencia de la cintura medida por el médico residente o adscrito presente en la consulta con el paciente de pie tomado una cinta métrica flexible a nivel de la cicatriz umbilical o en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la espina ilíaca anterosuperior de cada lado. Se considera elevada ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres. Para la circunferencia de la cadera, con el paciente en posición de pie, se mide con la cinta métrica flexible rodeando la máxima protrusión de los glúteos a nivel del

trocánter mayor del fémur a cada lado. Niveles normales se considera menor de 0.84 en mujeres y 0.94 en hombres.

De las comorbilidades se incluyeron datos como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. La presión arterial medida por esfigmomanómetro de mercurio después de que el paciente hubiera estado sentado durante al menos 5 minutos. La hipertensión arterial se definió como una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o una presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg, o el uso actual de medicamentos antihipertensivos; la diabetes como la presencia de niveles de glucosa sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% o uso de medicamentos antidiabéticos, la dislipidemia como diagnóstico previo o uso de fármaco hipolipemiantes, y el tabaquismo como consumo de tabaco o adicción a la nicotina.

Entre los laboratorios para definir las variables objeto de estudio, se incluyeron aquellos realizados en la institución seis meses antes o después del ultrasonido, sin tomar en cuenta el equipo ni operador. Variables: triglicéridos (se considera alto ≥ 150 mg/dL), colesterol total (se considera alto ≥ 200 mg/dL), colesterol LDL (se considera alto ≥ 130 mg/dL) y HDL (se considera bajo ≤ 40 mg/dL en mujeres y ≤ 50 mg/dl en hombre), AST (elevado >34 U/L), ALT (elevado >33 U/L en hombres y >25 U/L en mujeres), PCR (elevada >3 mg/L), VSG (elevada >10 mm/h), HbA1c% (diabetes $\geq 6.5\%$, normal $\leq 5.6\%$ y prediabetes 5.7 a 6.4%), insulina basal en ayunas (normal ≤ 10 y elevada >10 UI/mL) y glucosa sérica en ayunas (normal <100 mg/dl, prediabetes entre 100 y 125 mg/dl, y diabetes ≥ 126 mg/dL).

La evaluación de la resistencia a la insulina se basó en el cálculo del modelo de evaluación homeostático (HOMA-IR) con la fórmula (Insulina en ayunas (mIU/mL) \times glucosa en ayuna (mg/dL) /405). Una puntuación de HOMA-IR ≥ 2.5 es indicativo de resistencia a insulina.

- HOMA-IR: calculadora digital disponible en: <https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>.

Procesamiento y análisis estadístico: Los datos obtenidos fueron procesados en un ordenador portátil mediante la elaboración de una base de datos creada en Microsoft Excel para Mac versión 16.38 y el sistema operativo “macOs Catalina versión 10.15.5”. A los pacientes de estudio, se les asignaron códigos individuales con el objetivo de proteger su identidad, así como también a cada variable.

La información derivada del procesamiento de datos fue analizada en el programa estadístico SPSS versión 25.0. Las variables cualitativas se expresaran en tablas de frecuencias y porcentajes. Las variables continuas y categóricas se expresarán en media y desviación estándar. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada para variables cualitativas. El análisis multivariante se realizará mediante regresión logística binaria. Se tomó como significativa una $p < 0.05$.

Población de estudio: Pacientes no obesos con diagnóstico de hígado graso no alcohólico que asistieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, en el periodo enero 2018 a junio 2020.

Universo de trabajo: Pacientes del servicio de gastroenterología del Centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE, en el periodo enero 2018 a junio 2020.

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos de ambos sexos con edad ≥ 18 años e índice de masa corporal menor a 30 kg/m².

Criterios de exclusión

- Consumo frecuente de alcohol o equivalente a > 20 g/día en mujeres y > 30 g/día en hombres.
- Presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) o anticuerpos frente el virus de la hepatitis C (anti-VHC).
- Ingesta continúa de medicamentos hepatotóxicos, como amiodarona, tamoxifeno, corticosteroides, metotrexate, tetraciclinas.

- Presencia de enfermedad hepática crónica.
- Antecedente de enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn
- Antecedente de obesidad o cirugía de pérdida de peso.

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que no se cuente con datos de las variables de análisis en el expediente.

VARIABLES

| Variable | Definición operacional | Dimensión o medida | Indicador o fuente | Tipo de variable |
|-------------------------------|--|---|---|---------------------------|
| Índice de masa corporal (IMC) | Promedio entre el peso y estatura para clasificar el estado ponderal | Magro: <25 kg/m ² Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² | Cálculo del peso (kg)/ talla (m) ² | Cuantitativa Intervalo |
| Edad | Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del individuo hasta el momento actual | 18-35 años 36-55 años 56-75 años >75 años | Edad que el paciente afirma tener o expediente médico. | Cuantitativa Intervalo |
| Sexo | Conjunto de características fenotípicas sexuales primarias y secundarias de una persona en el momento de su nacimiento | Masculino Femenino | Apariencia fenotípica del paciente al examen físico o datos del expediente médico | Cualitativa Nominal |
| Circunferencia abdominal (CC) | Medida de la circunferencia abdominal mediante cinta métrica a la altura del ombligo o en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la espina ilíaca anterosuperior de cada lado. | Mujer Normal < 88cm Aumentado ≥ 88 cm Hombre Normal <102cm Aumentado ≥102 cm | Medición con cinta métrica o datos del expediente médico | Cuantitativa Intervalo |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---------------------------|
| Circunferencia de la cadera | Medida de la protrusión máxima de los glúteos a nivel del trocánter mayor del fémur a cada lado. | Cm | Medición con cinta métrica o datos del expediente médico | Cuantitativa Continua |
| Índice cintura cadera (ICC) | Medida antropométrica para medir los niveles de grasa intraabdominal. Es una relación de dividir el perímetro de la cintura entre el de la cadera. | Mujer Normal ≤ 0.84 Aumentado > 0.84 Hombre Normal ≤ 0.94 Aumentado > 0.94 | Medición con cinta métrica o datos del expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Presión arterial sistólica (PAD) | Fuerza máxima que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. | Normal <120 mmhg Elevada 120-129 mmHg Hipertensión ≥ 130 mmHg | Medición con esfigmomanómetro de mercurio o datos de expediente | Cuantitativa Intervalo |
| Presión arterial diastólica (PAD) | Fuerza inferior que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. | Normal <80 mmHg Hipertensión ≥ 80 mmHg | Medición con esfigmomanómetro de mercurio o datos de expediente | Cuantitativa Intervalo |
| Hipertensión arterial (HTA) | Presión arterial sistólica ≥ 130 mmhg y/o presión arterial diastólica ≥ 80 mmhg o uso de fármacos antihipertensivos | Si No | Datos del expediente médico | Cualitativa Nominal |
| Diabetes mellitus (DM) | Glicemia en ayuno ≥ 126 mg/dL o uso de fármacos hipoglucemiantes | Si No | Laboratorios y/o datos del expediente médico | Cualitativa Nominal |
| Dislipidemia | Diagnóstico o uso de fármacos hipolipemiantes | Si No | Datos del expediente médico | Cualitativa Nominal |

| | | | | |
|---|---|---|--|---------------------------|
| Tabaquismo | Consumo de tabaco o adicción a la nicotina | Si No | Datos del expediente médico | Cualitativa Nominal |
| Triglicéridos (TGL) | Nivel sérico de TGL con ayuno de al menos 8 horas. | Normal <150 mg/dL Elevado \geq 150 mg/dL | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Colesterol total (CT) | Nivel sérico de CT con ayuno de al menos 8 horas. | Normal < 200 mg/dL Elevado \geq 200 mg/dL | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL) | Nivel sérico de LDL con ayuno de al menos 8 horas. | Normal <130 mg/dL Elevado \geq 130 mg/dL | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL) | Nivel de HDL sérico en ayunas de al menos 8 horas. | Mujer Bajo \leq 40 mg/dL Normal > 40 mg/dL Hombre Bajo \leq 50 mg/dL Normal > 50 mg/dL | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Alanina aminotransferasa (ALT) | Nivel sérico de ALT. Enzima que se encuentra principalmente en el hígado. | Mujer Normal \leq 25 UI/L Elevado >25 UI/L Hombre Normal \leq 33 UI/L Elevado >33 UI/L | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Aspartato aminotrasferasa (AST) | Nivel sérico de AST. Encima que se encuentra en el hígado. | Normal \leq 34 UI/L Elevado >34 UI/L | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Proteína C reactiva (PCR) | Nivel sérico de PCR. Reactante de fase aguda producido en el hígado. | Normal \leq 3 mg/L Elevada > 3 mg/L | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Velocidad de sedimentación globular (VSG) | Nivel sérico de VSG. Reactante | Normal \leq 10 mm/h | Resultado de laboratorio o | Cuantitativa Intervalo |

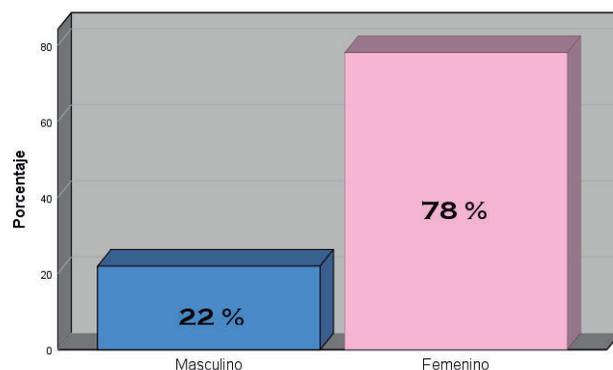
| | | | | |
|---|--|--|---|---------------------------|
| | de fase aguda producido. | Elevada >10 mm/h | expediente médico | |
| Glucosa en ayunas | Nivel sérico de glucosa en ayunas de al menos 8 horas | Normal <100 mg/dl Prediabetes entre 100-125 mg/dl Diabetes ≥ 126 mg/dL | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c) | Nivel promedio de glucosa sérica durante los últimos tres meses. | Normal ≤ 5.6% Prediabetes 5.7-6.4% Diabetes ≥ 6.5% | Resultado de laboratorio o expediente médico | Cuantitativa Intervalo |
| HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) | Marcador bioquímico de resistencia a la insulina. Una puntuación ≥2.5 es indicativo de resistencia a insulina. | Si No | HOMA-IR= (insulina sérica en ayuno) x glicemia sérica en ayuno/ 405 | Cuantitativa Nominal |

RESULTADOS

De los 338 pacientes registrados de consulta externa de gastroenterología desde enero 2018 hasta junio 2020, se encontró un total de 94/338 (27.8%) pacientes con hígado graso no alcohólico no obesos diagnosticado por ultrasonido, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, de estos, 12 pacientes fueron eliminados por no contar con los datos completos para el estudio, incluyéndose 82 pacientes.

En nuestra muestra el 78% (64) fue de los pacientes fue de género femenino y el 22% (18) del género masculino (gráfico 1). La edad promedio de nuestra población fue 56.68 ± 12.30 años.

Gráfico 1. Distribución por sexo.



| Tabla 1. Media y desviación estándar de los parámetros demográficos, antropométricos y bioquímicos. | | |
|--|--------------|-------------|
| Parámetro | Media | DE ± |
| Edad (años) | 56.68 | 12.30 |
| IMC (kg/m ²) | 26.34 | 2.25 |
| CC (cm) | 91.27 | 9.07 |
| C. Cadera (cm) | 101.09 | 7.52 |
| ICC | 0.9 | 0.60 |
| PAS (mmHg) | 115.24 | 9.87 |
| PAD (mmHg) | 74.09 | 6.44 |
| TGL (mg/dL) | 168.39 | 82.21 |
| CT (mg/dL) | 174.1 | 42.77 |
| LDL (mg/dL) | 109.97 | 38.33 |
| HDL (mg/dl) | 51.24 | 21.61 |
| ALT (U/L) | 46.32 | 39.37 |
| AST (U/L) | 37 | 21.18 |
| Glucosa en ayuno (mg/dL) | 98.39 | 17.17 |
| HbA1C (%) | 5.99 | 0.83 |
| Insulina (iUI/L) | 18.02 | 10.29 |
| HOMA-IR | 4.543 | 2.99 |
| VSG (mm/h) | 18.83 | 11.13 |
| PCR (mg/L) | 3.33 | 4.05 |

IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de la cintura, C. cadera: circunferencia de la cadera, ICC: índice cintura cadera, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, TGL: triglicéridos, CT: colesterol total, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, ALT: aspartato aminotransferasa, AST: Alanina aminotransferasa, HbA1C: hemoglobina glucosilada, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2. Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico de acuerdo al índice de masa corporal.

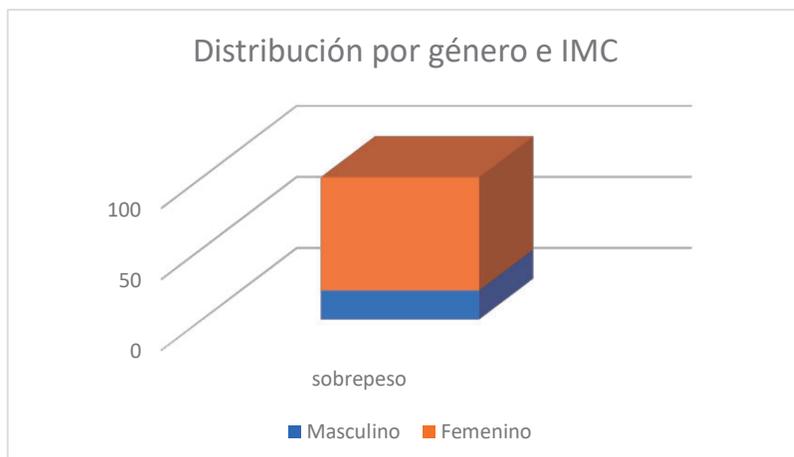
| Características | | Total | | Magro N=23 (28%) | | Sobrepeso N= 59 (72%) | | P |
|--------------------|-------------------|-------|------|---------------------|-------|--------------------------|------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Edad (años) | 18-35 | 5 | 6.1 | 2 | 8.7 | 3 | 5.1 | 0.817 |
| | 36-55 | 25 | 30.5 | 7 | 30.4 | 18 | 30.5 | |
| | 56-75 | 50 | 61 | 13 | 56.5 | 37 | 62.7 | |
| | >75 | 2 | 2.4 | 1 | 4.4 | 1 | 1.7 | |
| Sexo | Masculino | 18 | 22 | 6 | 26.1 | 12 | 20.3 | 0.572 |
| | Femenino | 64 | 78 | 17 | 74.9 | 47 | 79.7 | |
| CC (cm) | | | | | | | | 0.01 |
| Mujer | Normal (<88) | 27 | 32.9 | 14 | 60.9 | 13 | 22 | |
| | Aumentada (≥88) | 37 | 45.1 | 3 | 13.0 | 34 | 57.6 | |
| Hombre | Normal (<102) | 15 | 18.3 | 6 | 26.1 | 9 | 15.3 | |
| | Aumentada (≥102) | 3 | 3.7 | 0 | 0.0 | 3 | 5.1 | |
| ICC | | | | | | | | 0.785 |
| Mujer | Normal (≤0.84) | 16 | 19.5 | 5 | 21.7 | 11 | 18.6 | |
| | Aumentada (<0.84) | 48 | 58.5 | 12 | 52.2 | 36 | 61 | |
| Hombre | Normal (≤0.94) | 11 | 13.4 | 3 | 13.05 | 8 | 13.6 | |
| | Aumentado (>0.94) | 7 | 8.5 | 3 | 13.05 | 4 | 6.8 | |

IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de la cintura, ICC: índice cintura cadera

La tabla 2 muestra las características demográficas, antropométricas y comorbilidades de los pacientes con hígado graso no alcohólico, y de acuerdo al índice de masa corporal catalogado como magro o sobrepeso. Del total de pacientes estudiados, 23 (28%) tenían un IMC magro y 59 (72%) un IMC en sobrepeso. El 61% (50) de los paciente estaba en edad entre 56-75 años, 30.5% (25) entre 36-55 años, 6.1% (5) entre 18-35 años y 2.4% (2) mayores de 75 años.

De los pacientes con IMC magro, 17/23 (74.9%) eran de sexo femenino y 6/23 (26.1%) de sexo masculino. De aquellos con IMC en sobrepeso 47/59 (79.7%) eran de sexo femenino y 12/59 (20.3%) de sexo masculino (gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución por género e IMC



La circunferencia de la cintura se encontró aumentada en el 48.8% (40) de los pacientes, 37 (45.1%) eran mujeres, de las cuales 34 tenían un IMC mayor de 25 kg/m²; y en 3 (3.7%) hombres, todos con IMC mayor de 25 kg/m². El índice cintura cadera estuvo aumentado en el 71.9% (55) de los pacientes, 48 (58.5%) mujeres y en 7 (8.5%) hombres; 34 (61%) y 4 (6.5%) presentaban un IMC mayor de 25 kg/m² respectivamente. En el análisis bivariado se encontraron diferencias significativas en la circunferencia de cintura $p = 0.000$, insulina $p = 0.004$, HOMA-IR $p = 0.007$. En el análisis multivariado la circunferencia de cintura fue la única variable con una relación estadísticamente significativa ($p=0.01$), sin embargo, el sexo, la edad, e índice cintura cadera sin diferencias significativas ($p = > 0.05$) (tabla 2).

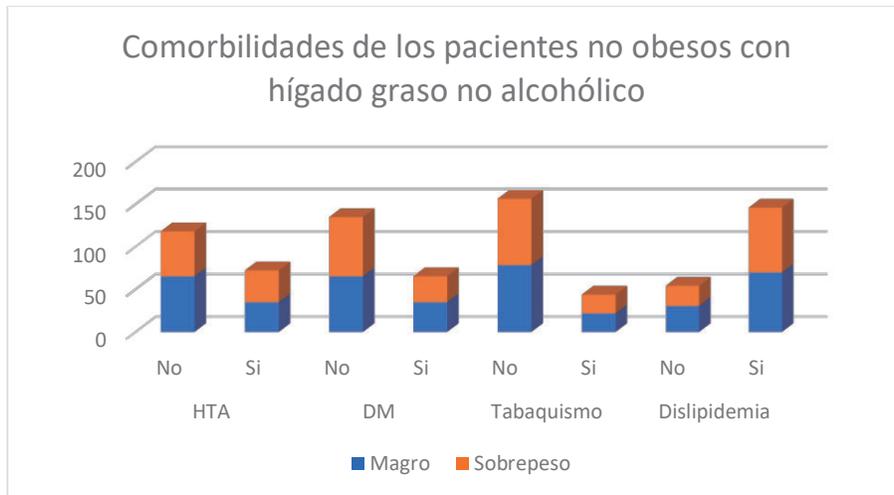
Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico de acuerdo al índice de masa corporal.

| Comorbilidades | | Total | | Magro N=23 (28%) | | Sobrepeso N= 59 (72%) | | P |
|---------------------|----|-------|------|---------------------|------|--------------------------|------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| HTA | No | 52 | 63.4 | 15 | 65.2 | 37 | 52.7 | 0.832 |
| | Si | 30 | 36.6 | 8 | 34.8 | 22 | 37.3 | |
| DM | No | 56 | 68.3 | 15 | 65.2 | 41 | 69.5 | 0.709 |
| | Si | 26 | 31.7 | 8 | 34.8 | 18 | 30.5 | |
| Tabaquismo | No | 64 | 78 | 18 | 78.3 | 46 | 78 | 0.977 |
| | Si | 18 | 22 | 5 | 21.7 | 13 | 22 | |
| Dislipidemia | No | 21 | 25.6 | 7 | 30.4 | 14 | 23.7 | 0.532 |
| | Si | 61 | 74.4 | 16 | 69.6 | 45 | 76.3 | |

HTA: hipertensión arterial sistémica, DM: diabetes mellitus

En la tabla y gráfico 3, se presentan las comorbilidades de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico. El 36.6% (30) tenía hipertensión arterial sistémica, 31.7% (26) diabetes mellitus, 22% (18) antecedente de tabaquismo y 74.4% (61) dislipidemia. De estos últimos, el 76.3% (45) tenía sobrepeso. No hubo relación estadísticamente significativa de las comorbilidades respecto a los paciente magros y con sobrepeso.

Gráfico 3: Comorbilidades de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico



| Tabla 4. Parámetros bioquímicos de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-------|------|---------------------|-------|--------------------------|------|-------|
| Bioquímicos | | Total | | Magro N=23 (28%) | | Sobrepeso N= 59 (72%) | | P |
| | | N | % | N | % | N | % | |
| TGL (mg/dL) | Normal (<150) | 39 | 47.6 | 13 | 56.5 | 26 | 44.1 | 0.310 |
| | Elevado (≥150) | 43 | 52.4 | 10 | 43.5 | 33 | 55.9 | |
| CT (mg/dL) | Normal (< 200) | 55 | 67.1 | 16 | 69.6 | 39 | 66.1 | 0.764 |
| | Elevado (≥200) | 27 | 32.9 | 7 | 30.4 | 20 | 33.9 | |
| LDL (mg/dL) | Normal (<130) | 59 | 72 | 18 | 78.3 | 41 | 69.5 | 0.427 |
| | Elevado (≥130) | 23 | 28 | 5 | 21.7 | 18 | 30.5 | |
| HDL (mg/dl) | | | | | | | | |
| Mujer | Bajo (≤ 40) | 12 | 14.6 | 3 | 13.0 | 9 | 15.3 | 0.921 |
| | Normal (>40) | 52 | 63.4 | 14 | 60.9 | 38 | 64.4 | |
| Hombre | Bajo (≤ 50) | 13 | 15.9 | 4 | 17.4 | 9 | 15.3 | |
| | Normal (>50) | 5 | 6.1 | 2 | 8.7 | 3 | 5.1 | |
| ALT (U/L) | | | | | | | | |
| Mujer | Normal (≤ 25) | 22 | 26.8 | 7 | 30.4 | 15 | 25.4 | 0.855 |
| | Elevado (>25) | 42 | 51.2 | 10 | 43.5 | 32 | 54.2 | |
| Hombre | Normal (≤ 33) | 9 | 11 | 3 | 13.05 | 6 | 10.2 | |
| | Elevado (>33) | 9 | 11 | 3 | 13.05 | 6 | 10.2 | |
| AST (U/L) | Normal (≤34) | 49 | 59.8 | 13 | 56.5 | 36 | 61 | 0.709 |
| | Elevado (>34) | 33 | 40.2 | 10 | 43.5 | 23 | 39 | |
| Glucosa(mg/dL) | Normal (<100) | 56 | 68.3 | 16 | 69.6 | 40 | 67.8 | 0.916 |
| | Prediabetes (100-125) | 17 | 20.7 | 5 | 21.7 | 12 | 20.3 | |
| | Diabetes (≥126) | 9 | 11 | 2 | 8.7 | 7 | 11.9 | |
| HbA1C (%) | Normal (≤5.6) | 26 | 31.7 | 8 | 34.8 | 18 | 30.5 | 0.916 |
| | Prediabetes (5.7-6.4) | 40 | 48.8 | 11 | 47.8 | 29 | 49.2 | |
| | Diabetes (≥ 6.5) | 16 | 19.5 | 4 | 17.4 | 12 | 20.3 | |
| Insulina (iUI/L) | Normal (≤10) | 21 | 25.6 | 11 | 47.8 | 10 | 16.9 | 0.004 |
| | Elevada (>10) | 61 | 64.4 | 12 | 52.2 | 49 | 83.1 | |
| VSG (mm/h) | Normal (≤10) | 23 | 28 | 11 | 47.8 | 12 | 20.3 | 0.013 |
| | Elevada (>10) | 59 | 72 | 12 | 52.2 | 47 | 79.7 | |
| PCR (mg/L) | Normal (≤3) | 54 | 65.9 | 18 | 78.3 | 36 | 61 | 0.139 |
| | Elevado (>3) | 28 | 34.1 | 5 | 21.7 | 23 | 39 | |

TGL: triglicéridos, CT: colesterol total, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, ALT: aspartato aminotransferasa, AST: Alanina aminotransferasa, HbA1C: hemoglobina glucosilada, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular.

En la tabla 4 se muestran los parámetros bioquímicos de los pacientes no obesos con hígado graso no alcohólico. Los triglicéridos se encontraron elevados en 43 (52.4%) pacientes, 33/59 de los pacientes en sobrepeso pertenecían a estos.

El colesterol total estuvo elevado en el 32.9% (27) de los pacientes y el LDL en 28% (23). El HDL se encontró bajo en 25 (30.5%) pacientes, de los cuales 12 (14.6%) eran mujeres y 13 (15.9%) hombres.

La ALT se presentó elevada en 51 pacientes, de los cuales 42 (51.2%) eran mujeres y 9 (11%) hombres. La AST estuvo elevada en 33 (40.2%) de los pacientes.

El 20.7% (17) de los pacientes presentaron glucosa sérica en ayuno alterada en rango de prediabetes y el 11% (9) en rango de diabetes. La mayoría de los pacientes 56 (68.3%) tenían glucosa en rango de la normalidad. La HbA1C se encontró entre 5.7-6.4 en 40 (48.8%) pacientes y mayor o igual a 6.5% en 16 (19.5%). La insulina sérica basal se encontró por encima del límite superior de la normalidad en 61 (64.4%) pacientes.

La VSG se encontró elevada en 59 pacientes (72%), de los cuales 47 estaban en sobrepeso. Al contrario la PCR estuvo elevada en una menor proporción de pacientes, 28 (34.1%).

De los parámetros de laboratorio analizados, la insulina y la VSG tuvieron una relación estadísticamente significativa ($p=0.004$ y 0.013 , respectivamente). El perfil de lípidos, transaminasas, glucosa en ayuno, HbA1C y PCR no presentaron relación estadísticamente significativa.

Gráfico 4. Resistencia a la insulina



HOMA- IR: Índice de resistencia a la insulina de evaluación del modelo de homeostasis RI: resistencia a la insulina

| Tabla 5. Resistencia a la insulina de acuerdo al índice de masa corporal | | | | | | |
|--|----|---------------------|------|--------------------------|------|-------|
| | | Magro N=23 (28%) | | Sobrepeso N= 59 (72%) | | P |
| | | N | % | N | % | |
| HOMA-IR | No | 10 | 43.5 | 9 | 15.3 | 0.007 |
| | Si | 13 | 56.5 | 50 | 84.7 | |

HOMA- IR: Índice de resistencia a la insulina de evaluación del modelo de homeostasis
RI: resistencia a la insulina

El 76.8% (63) de los pacientes tenía resistencia a la insulina calculada por HOMA-IR (gráfico 4), encontrándose el 84.7% (50) dentro del rango de sobrepeso (tabla 5). La relación fue estadísticamente significativa para la resistencia a la insulina ($p=0.007$).

DISCUSIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico se considera la enfermedad hepática más común en todo el mundo, recientemente se ha descrito en población no obesa. En el presente estudio se determinó la frecuencia y los factores de riesgo que se asocian a esta entidad en un hospital mexicano de tercer nivel de atención. Se encontraron 94 pacientes no obesos con diagnóstico de hígado graso no alcohólico por ultrasonido que constituye el 27.8% de todos los pacientes que acudieron con hígado graso no alcohólico en un período de 2.6 años. Se analizaron las características de 82 pacientes, de los cuales 23 (28%) presentaba EHGNA magro definido para esta población como $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y 59 (72%) pacientes eran no obesos o con sobrepeso ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$). La prevalencia de la EHGNA magra se ha descrito principalmente en Asia y varía del 15-21%²⁵. En los Estados Unidos, utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III (NHANES-III), la prevalencia de esteatosis hepática determinada por ultrasonido en sujetos sanos con un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ fue del 10%¹⁵. Por otro lado, el estudio multiétnico de aterosclerosis, pero evaluado por tomografía computarizada, informó que su prevalencia en pacientes no obesos, tomando como parámetro un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$, fue del 11%, incluyendo 9% caucásicos, 6% afroamericanos y 18% hispanoamericanos³⁰.

Estudios previos sobre la enfermedad de la EHGNA en pacientes no obesos han reportado hallazgos variados y a veces contradictorios²⁶. La edad y género han

sido víctima de esta variabilidad, sin embargo, la mayoría de los estudios han señalado que está asociado al género masculino⁴ y una edad joven, que oscila entre 19 y 56 años¹. Algunas investigaciones, como la de Younossi et al¹⁵, concluyeron que se asocia al sexo femenino. En este estudio, la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino (78%) y el 61% se encontraba en edad de 56-75 años, con una media de 56.68 +/- 12.30 años.

Si bien se ha asociado con algunas anormalidades metabólicas, los pacientes con un IMC normal, pueden diferir de aquellos con sobrepeso y obesidad en cuanto a la gravedad de las características clínicas y bioquímicas³. En comparación con los pacientes obesos, tienen un peso corporal y circunferencia de la cintura más bajos⁹. El 72% de los pacientes de este estudio estaban en un rango de IMC en sobrepeso y la circunferencia de la cintura aumentada en 48.8% pacientes. La relación entre la CC y el IMC fue estadísticamente significativa ($p=0.01$).

La obesidad visceral puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EHGNA magra. Parece ser metabólicamente peligrosa, ya que es la principal fuente de ácidos grasos y mediadores de esteatosis, inflamación y fibrosis. Una explicación de la existencia de esteatosis hepática en sujetos delgados podría ser el concepto de obesidad metabólica y peso normal. LA CC se usa comúnmente como marcador de la adiposidad visceral, pero cabe señalar que tiene una correlación pobre con la obesidad visceral, ya que también incluye la grasa subcutánea de la pared abdominal. Teniendo en cuenta que la estructura corporal y la deposición de grasa son diferentes entre hombres y mujeres, necesitamos tener datos antropométricos categorizados entre casos masculinos y femeninos con EHGNA magra. Se describe que la medición del diámetro abdominal sagital recientemente introducida, que se toma como el diámetro anteroposterior del abdomen, puede tener una correlación más fuerte con la adiposidad visceral, particularmente entre los sujetos no obesos ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$)^{1,2}.

El índice cintura cadera, es otra forma indirecta de la medida la grasa abdominal. En este estudio el ICC estuvo aumentado en 55/82 pacientes, sin embargo no

se obtuvo una relación estadísticamente significativa en cuanto a los pacientes magros y con sobrepeso.

En general, los pacientes no obesos con EHGNA, tienen mayor prevalencia de niveles altos de triglicéridos para ambos sexos, presión arterial alta, glucosa en ayunas alterada y colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo para mujeres². En comparación con los obesos tiene niveles más bajos de presión arterial, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada. No obstante, a diferencia de los controles sanos, tienen un HOMA-IR, presión arterial, IMC, glicemia sérica en ayunas y niveles de dislipidemia más altos⁴.

La mayoría de los pacientes de esta investigación no presentó hipertensión arterial, diabetes mellitus o tabaquismo como posible factor de riesgo. La dislipidemia si se presentó en el 74.4% de los pacientes, sin embargo no tuvo una relación estadísticamente significativa. Los triglicéridos se encontraron elevados en el 52.4% de los pacientes, siendo la dislipidemia más frecuente encontrada y la mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso. El mayor porcentaje de pacientes presentó colesterol total, LDL y HDL normal. La ALT se presentó elevada en 51 pacientes La AST estuvo elevada en el 62.2% de los paciente, predominando los pacientes en sobrepeso, lo cual es consecuencia de la misma.

Chien-Hua et al¹⁷ encontraron que los únicos factores de riesgo de EHGNA entre sujetos no obesos fueron la edad entre 40 y 64 años ($P = 0.003$), ALT elevada ($P < 0.001$) y triglicéridos ≥ 150 mg / dL ($P = 0.001$). Por su parte, Naderian et al²¹, plantean que los niveles más altos de triglicéridos, PAS e IMC, incluso en el rango de menos de 25 kg/m² fueron predictores independientes de EHGNA en participantes delgados. Se encontró relación significativa con la CC ($p=0.01$), niveles de insulina ($p=0.004$), VSG ($P=0.013$) y resistencia a la insulina ($p=0.007$). Se esperaba una mayor asociación con la PCR, ya que es producida por el hígado, además ha sido descrito como un mejor marcador de la reacción de fase aguda que la VSG. Cabe destacar que esta última, es más probable que sea falsamente positiva.

Los datos obtenidos en este estudio proporcionan información de las características de los pacientes que pueden ser utilizados para establecer algoritmos de escrutio y prevención, de manera que mejore la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, puede ser la base para protocolos de estudios a futuro. Los resultados de este estudio sólo tienen validez interna y por tratarse de un estudio retrospectivo, en el que se busca la causa a partir del evento, la asociación entre las variables podría no ser real. Se recomiendan otros estudios comparando con controles sanos.

CONCLUSIÓN

La resistencia a la insulina es un factor muy importante para la enfermedad por hígado graso no alcohólico, tanto en pacientes obesos como no obesos, independientemente de la presencia de otros componentes del síndrome metabólico. La circunferencia de la cintura puede utilizarse como predictor de riesgo. A pesar de que la EHGA en no obesos constituye una menor proporción, su impacto en la salud pública no es insignificante y justifican una evaluación y seguimiento cauteloso.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es ***retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.***

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la

Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

RECURSOS

Recursos humanos

- Médico residente de tercer año de gastroenterología del CMN 20 de noviembre
- Médico adscrito de gastroenterología del CMN 20 de noviembre e investigador clínico

Recursos materiales

- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos (SPSS 25)
- Impresora

Recursos financieros:

- No amerita recursos financieros.

CONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | Abril 2020 | Mayo 2020 | Junio 2020 | Julio 2020 | Agosto 2020 |
|--|------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Elaboración de proyecto. | x | x | | | |
| Aprobación de proyecto | | | x | | |
| Recolección de datos. | | | x | x | |
| Análisis de resultados | | | | x | |
| Conclusión y presentación de resultados | | | | x | |
| Ingresar a comité editorial de revista indexada para publicación | | | | | x |

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Characteristics and Implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;XX(XX):1-8. doi:10.14218/jcth.2016.00068
2. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):474-485. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.028
3. Denkmayr L, Feldman A, Stechemesser L, et al. Lean Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Have a Severe Histological Phenotype Similar to Obese Patients. *J Clin Med*. 2018;7(12):562. doi:10.3390/jcm7120562
4. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(3):975-981. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.008
5. Wang Q, You H, Ou X, et al. Non-obese histologically confirmed NASH patients with abnormal liver biochemistry have more advanced fibrosis. *Hepatol Int*. 2019;13(6):766-776. doi:10.1007/s12072-019-09982-z
6. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):16-25. doi:10.1111/apt.14401
7. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: A cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):185-192. doi:10.1530/EJE-19-0143
8. Shi Y, Wang Q, Sun Y, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):378-387. doi:10.1097/MCG.0000000000001270
9. Kumar R, Rastogi A, Sharma M, et al. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):665. doi:10.4103/2230-8210.113758
10. Bohte AE, Van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.

doi:10.1007/s00330-010-1905-5

11. Shalimar, Kumar R, Rout G, et al. Body mass index–based controlled attenuation parameter cut-offs for assessment of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(1):32-41. doi:10.1007/s12664-019-00991-2
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367
13. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
14. Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(48):18273-18277. doi:10.1073/pnas.0608537103
15. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Med (United States)*. 2012;91(6):319-327. doi:10.1097/MD.0b013e3182779d49
16. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER IN JAPAN Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults : *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(10):1-7.
17. Chen CH, Huang MH, Yang JC, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):745-752. doi:10.1097/00004836-200609000-00016
18. Alam S, Gupta U Das, Alam M, Kabir J, Chowdhury ZR, Alam AKMK. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(5):452-457. doi:10.1007/s12664-014-0488-5
19. Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese

- population. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17932-17940. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17932
20. Biswas PK, Kabir AH, Karim ME, et al. Incidence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among non-obese patients attending at department of gastroenterology, BSMMU. *J Med.* 2015;16(2):89-92. doi:10.3329/jom.v16i2.25433
 21. Naderian M, Kolahdoozan S, Sharifi AS, et al. Assessment of lean patients with non-alcoholic fatty liver disease in a middle income country; Prevalence and its association with metabolic disorders: A cross-sectional study. *Arch Iran Med.* 2017;20(4):211-217. doi:0172004/AIM.005
 22. Bernhardt P, Kratzer W, Schmidberger J, et al. Laboratory parameters in lean NAFLD: Comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):1-8. doi:10.1186/s13104-018-3212-1
 23. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(10):811-816. doi:10.1155/2008/810961
 24. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition.* 2007;23(1):46-52. doi:10.1016/j.nut.2006.09.004
 25. Li C, Guo P, Okekunle AP, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease patients had comparable total caloric, carbohydrate, protein, fat, iron, sleep duration and overtime work as obese non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):256-262. doi:10.1111/jgh.14360
 26. Niriella MA, Kasturiratne A, Pathmeswaran A, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (lean NAFLD): characteristics, metabolic outcomes and risk factors from a 7-year prospective, community cohort study from Sri Lanka. *Hepatol Int.* 2019;13(3):314-322. doi:10.1007/s12072-018-9916-4
 27. Eshraghian A, Nikeghbalian S, Geramizadeh B, Kazemi K, Shamsaeefar A, Malek-Hosseini SA. Characterization of biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease in healthy non-obese and lean population of living liver donors: The impact of uric acid. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019. doi:10.1016/j.clinre.2019.09.002

28. Wong VWS, Wong GLH, Chan RSM, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(6):1349-1356. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.011
29. Alam S, Jahid Hasan M, Khan MAS, Alam M, Hasan N. Effect of weight reduction on histological activity and fibrosis of lean nonalcoholic steatohepatitis patient. *J Transl Intern Med.* 2019;7(3):106-114. doi:10.2478/jtim-2019-0023
30. Foster T, Anania FA, Li D, Katz R, Budoff M. The prevalence and clinical correlates of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in African Americans: The multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2392-2398. doi:10.1007/s10620-013-2652-7