

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSGRADOS

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

“EFICACIA DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE ENERO DE 2021 – JUNIO DE 2022”.

TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

AUTOR:

NICKOL ALEXANDRA RAMIREZ AMADOR

TUTOR:

EMILIA VERA

INDICE DE CONTENIDO

PORTADA.....

DEDICATORIA.....

AGRADECIMIENTOS.....

RESUMEN.....

INTRODUCCIÓN.....

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....

JUSTIFICACIÓN.....

OBETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....

HIPÓTESIS.....

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO.....

2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO-GENERALIDADES .

EPIDEMIOLOGÍA DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

2.2 MARCADORES BIOQUÍMICOS

2.2.1 FUNCIONES Y METABOLISMO DE LOS

LÍPIDOS.....

2.3 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS

LÍPIDOS.....

**2.3.1 ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO.....**

FACTORES DE RIESGO.....

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....

.....

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO DEL ESTUDIO.....

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	
CAPÍTULO IV	
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	
ANEXOS.....	
BIBLIOGRAFÍA.....	

RESUMEN

El presente proyecto de investigación tiene como objetivo determinar la eficacia de los marcadores bioquímicos para la detección de enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes obesos atendidos en consulta externa en el servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo ya que es una patología muy frecuente, que afecta tanto a hombres como a mujeres y se manifiesta con alteraciones bioquímicas tempranas. Si no se trata a tiempo puede desencadenar complicaciones graves como carcinoma hepatocelular. Sin embargo llevar una dieta saludable, estilo de vida y los medicamentos puede ayudar a mejorar el estado de salud de los pacientes. El hígado graso no alcohólico (HGNA, Non alcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD]) consiste en el depósito excesivo de grasa en el hígado que puede acabar generando inflamación, fibrosis e incluso cirrosis y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular. El HGNA se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente del mundo. Su incidencia ha ido aumentando en paralelo con la epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, siendo además una de las principales causas de indicación de trasplante hepático. Su diagnóstico ha sido clásicamente histológico, pero el desarrollo de métodos no invasivos está ayudando a simplificar el manejo de estos pacientes en la práctica clínica. Las únicas estrategias terapéuticas disponibles son las enfocadas en la pérdida de peso (cambios de estilo de vida y/o cirugía bariátrica). Todavía no hay fármacos aprobados para el tratamiento

del HGNA, pero existen numerosas moléculas en fases avanzadas de desarrollo.

INTRODUCCIÓN

En el mundo la Falta de actividad física y una dieta mal administrada con muchas grasas saturadas, colesterol, y pocas frutas, verduras, alimentos con fibra, son los principales factores que pueden contribuir a la hiperlipidemia hipertensión, hiperglucemia, sobrepeso u obesidad así como de las principales enfermedades crónicas, como las cardiovasculares, el cáncer o la diabetes y de la esteatosis, por lo que se ha considerado de gran importancia realizar este tipo de investigación. Sin embargo la hiperlipidemia es una patología alarmante a nivel mundial y hoy en día asociada con el hígado graso con un 75% en los países de bajos recursos y con falta de conocimientos sobre esta patología. El término hígado graso no alcohólico (HGNA; en inglés, non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]) engloba un amplio espectro de lesiones asociadas con el depósito de grasa en el hígado de causa metabólica. La forma más benigna y prevalente de HGNA se denomina esteatosis simple, definida por la presencia de grasa en el hígado, sin fibrosis y con inflamación leve o inexistente . La definición histológica de esteatosis simple requiere que al menos un 5 % de hepatocitos por campo presente en depósitos citoplasmáticos de lípidos.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o también conocida como hígado graso es un trastorno metabólico hepático que desencadena un tórpido funcionamiento de la síntesis, secreción y absorción de triglicéridos. Entre los factores relacionados a la EHNA, están la obesidad, aumento de la circunferencia abdominal, dislipidemias, hiperglicemia en ayunas y diabetes mellitus.

Se estima que la EHNA es una enfermedad alarmante a nivel mundial asociada con los padecimientos anteriormente mencionados y con su prevalencia aumentada en un 30% en los países desarrollados (1) (2). La biopsia hepática es actualmente el estándar de oro para la estadificación de enfermedad hepática. Sin embargo, una biopsia implica por un lado, un método invasivo

que puede generar resistencia en algunos pacientes y por otro, tiene limitaciones en algunos tipos de pacientes en los cuales existe riesgo asociado al procedimiento además de presentar un error diagnóstico hasta del 33 %, variación en la toma e interpretación de la muestra hasta del 45 % y poca disponibilidad. Es por ello que está siendo reemplazada por métodos no invasivos como los marcadores bioquímicos y ahí radica su importancia de utilizarlos como métodos de detección temprano de aparición de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo demostrar la eficacia de los marcadores bioquímicos para la detección de enfermedad de hígado graso no alcohólico y la importancia de estos exámenes no invasivos asequibles para determinar el grado de inflamación hepática a corto plazo. Actualmente la biopsia es el estándar de oro para la estadificación de enfermedad hepática, pero es muy poca su disponibilidad y es por ello que está siendo reemplazada por métodos no invasivos como marcadores bioquímicos. Es ahí donde radica la importancia de utilizarlos como métodos alternativos, de bajo coste para la detección de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Objetivo general:

DETERMINAR LA EFICACIA DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE ENERO DE 2021 – JUNIO DE 2022”.

Objetivos específicos:

1. Recabar resultados de exámenes bioquímicos de laboratorio: Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, TGO y TGP y correlacionar los valores obtenidos.
2. Identificar los factores de riesgo de enfermedad de hígado no alcohólico.

3. Determinar si el antecedente familiar de enfermedad por hígado graso no alcohólico tiene relación directa con la aparición de la enfermedad.
4. Estudiar la frecuencia de hígado graso no alcohólico (HGNA), su relación con variables clínicas y bioquímicas.

HIPÓTESIS

El diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico es más probable en presencia de determinadas situaciones fisiopatológicas. Los parámetros bioquímicos como colesterol total, colesterol LDL, colesterol no HDL, triglicéridos, glicemia en ayunas entre otros, elevados se relacionan con la aparición de enfermedad de hígado graso no alcohólico. La presencia de obesidad, diabetes y demás comorbilidades que componen el síndrome metabólico aumentan de manera significativa el riesgo de padecer hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. (7,8,9)

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA DEL HÍGADO GRASO

Esta enfermedad ha alcanzado proporciones epidémicas importantes y se considera la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales. La prevalencia de esta dolencia en los países occidentales es muy elevada (20-30%) y probablemente es la causa más frecuente de elevación de las transaminasas. El diagnóstico se hace por el hallazgo de una hipertransaminasemia al practicar una analítica en un examen de salud o bien cuando se practica una ecografía abdominal por cualquier motivo. La importancia de detectar a los pacientes con HGNA desde las consultas de Atención Primaria radica en poder intervenir sobre los factores asociados y evitar la evolución a formas más graves de la enfermedad.

FUNCIONES DEL HÍGADO

El hígado es un órgano extraordinariamente complejo con un abanico muy amplio de tareas dentro de nuestro organismo: síntesis y destrucción de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, excreción de productos de desecho a través de la bilis, modulación de la respuesta inmunitaria... Las “pruebas de función hepática” consisten en la medición en sangre de la concentración de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado (denominadas GOT, GPT, FA y GGT). La elevación de sus valores normales nos indica que existe una lesión del hígado (aunque también pueden alterarse en procesos no hepáticos).

PATRÓN DE CIOLISIS

En este caso se produce un aumento en sangre de las transaminasas principalmente: AST y ALT. La aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) son enzimas cuya función es transferir moléculas llamadas “grupos amino”. La destrucción de las células que contienen transaminasas provoca la liberación a la sangre de estas enzimas, por lo que la elevación de su concentración en sangre traduce una lesión de aquellos tejidos en los que se encuentran: en ello reside su utilidad. Mientras que la AST se encuentra dentro de las células de diversos órganos y tejidos como el hígado, el riñón, el músculo-esquelético y cardiaco, el páncreas o el cerebro, la ALT se localiza predominantemente (aunque no únicamente) en el hígado. Así, y dado que la ALT se encuentra predominantemente en el hígado, un aumento importante (≥ 1.000 UI/L) de ALT (que normalmente se acompañará de un aumento también importante de AST, constituyendo un patrón de citolisis) procederá casi siempre del hígado, indicando destrucción de las células hepáticas; lo que es característico de procesos como la hepatitis vírica aguda, la hepatitis isquémica aguda o la hepatitis tóxica. Los aumentos moderados de transaminasas, en cambio, pueden obedecer tanto a enfermedades hepáticas (hepatitis alcohólica aguda, en la que característicamente la AST suele elevarse más que la ALT, hepatitis vírica crónica, esteatosis hepática, etc.) como extrahepáticas (hipertiroidismo, enfermedad celiaca, insuficiencia suprarrenal, etc.). Las transaminasas son enzimas cuya elevación en sangre indica destrucción de las células que las contienen. Un aumento marcado de estas enzimas suele indicar una importante destrucción de células hepáticas y esa la razón por la que las tomaremos en cuenta para este estudio.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El HGNA es la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo. La prevalencia global en sujetos adultos se estima entorno al 20-30 % ,pero existen variaciones significativas según la geografía, el segmento etario de población estudiado y los métodos de diagnóstico utilizados. En Estados Unidos, donde la prevalencia de los factores de riesgo para HGNA es mayor, estudios de cohortes de gran tamaño de muestra permiten estimar una

prevalencia global de HGNA del 30-46 % (con variaciones importantes dentro del propio territorio norteamericano). En Europa la prevalencia es algo menor que en Estados Unidos, y se sitúa entorno a 25-30 %. En España hay menos datos epidemiológicos al respecto. Un estudio publicado en 2011 en población de atención primaria del área de Barcelona y basado en la detección de HGNA por ecografía estimaba una prevalencia del 25 %. Estudios más recientes basados en técnicas más sensibles (como la elastografía hepática) sugieren que la prevalencia puede ser aún mayor. La prevalencia aumenta de manera significativa cuando se estudian poblaciones concretas con alta prevalencia de los tradicionales factores de riesgo de HGNA. Así, en población adulta con obesidad, la prevalencia se sitúa en el 50- 70 %. En población diabética , estudios de cohortes recientes han demostrado que la prevalencia de HGNA en diabetes tipo 2 es del 60- 80%. En pacientes que tienen más de un factor de riesgo (por ejemplo, obesidad y diabetes) la prevalencia es casi universal (80-100 %, según las series). Cifras similares se han obtenido en población candidata a cirugía bariátrica. Un aspecto epidemiológico especialmente preocupante es el aumento progresivo de los casos de HGNA en pacientes en edad pediátrica y adolescentes. Estudios recientes sugieren que en Estados Unidos la prevalencia de HGNA en estas edades se sitúa entorno al 10-15 % (3,4,5,6). Los casos de fibrosis avanzada e incluso cirrosis en estas edades están dejando de ser una rareza.

Los mecanismos exactos que condicionan el depósito de grasa en el hepatocito, y especialmente los que condicionan la aparición de inflamación y fibrosis y la progresión de la enfermedad, no se conocen aún con precisión.

Actualmente

Existe un cierto consenso en considerar la resistencia hepática y periférica a la insulina como un hecho determinante en el desarrollo de HGNA (7,9).

Dicha insulinoresistencia condicionaría un mayor flujo de lípidos a través del hepatocito, que no podría oxidar un exceso de ácidos grasos libres. El consiguiente estrés metabólico acabaría activando fenómenos de apoptosis y degeneración hepatocelular que pondrían en marcha mecanismos de reparación mediante inflamación y fibrogenesis en el hígado. Dichos fenómenos intrahepáticos parecen estar estrechamente regulados también desde otros órganos y tejidos. Cambios en el tejido adiposo condicionarían una alteración cuantitativa y cualitativa de la secreción de lípidos hacia el hepatocito así como señales endocrinas (adipocinas) que inducirían cambios metabólicos e inflamatorios en el hígado, lo que se conoce como «lipotoxicidad». Cada vez es más evidente el papel de la microbiota intestinal como moduladora de la aparición y progresión de EHNA. En la presentación y evolución de la enfermedad también influyen factores de susceptibilidad individual genéticos y epigenéticos (13).

Entre los factores de susceptibilidad genéticos cabría destacar los polimorfismos de los genes PNPLA3 y TM6SF2. La compleja fisiopatología del EHNA determina que la historia natural de la enfermedad sea muy variable, Tal y como muestran estudios recientes basados en el análisis de biopsias pareadas. La esteatosis es el paso inicial y necesario para el desarrollo de HGNA. La mayoría de pacientes con esteatosis en el momento del diagnóstico no desarrollarán inflamación o fibrosis. Se estima que un 20- 30 % de pacientes con HGNA progresarán a EHNA con diferentes grados de fibrosis, y

que un 10-20 % de estos acabarán desarrollando cirrosis. En general, se estima que el riesgo de progresión de un estadio de fibrosis al superior está entorno a 7 años. Sin embargo, los estudios de biopsias pareadas también muestran que hay un 10-20 % de pacientes que pueden experimentar una progresión de 2-3 grados de fibrosis en menos de 6 años. La identificación de factores de riesgo para detectar estos progresadores rápidos representa un reto importante que puede ayudar a dirigir los esfuerzos de cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HGNA. Finalmente, estos estudios de cohortes longitudinales ponen también de manifiesto que la fibrosis, más que los signos de actividad como la inflamación y la balonización, es el principal factor pronóstico de progresión a cirrosis y de mortalidad tanto hepática como de cualquier causa

FACTORES DE RIESGO

Determinados factores se asocian a un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de tener o desarrollar EHGNA y pueden ser fundamentales para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad:

- Obesidad (IMC > 30kg/m²), especialmente de distribución abdominal (perímetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).
- Diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas.
- Otros factores asociados al síndrome metabólico: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL.
- Sobrecarga férrica dismetabólica (ferritina 500-1500 mg/l, saturación de transferrina < 40-50%, hierro intrahepático > 150 mmol/g).
- Determinados polimorfismos genéticos (PNPLA3-I148 M, TM6SF2-E167K).
- Otros (menor nivel de asociación): síndrome de ovario poliquístico (hiperandrogenismo funcional ovárico), diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo primario, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo, resección pancreática-duodenal. (14)

METODOLOGÍA

Recolección de datos mediante historias clínicas en sistema AS400.

Tipo y diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo

Variables:

Género, edad, peso, IMC, PA, ejercicios, glicemia, triglicéridos, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, AST, ALT, antecedente familiar de hígado graso no alcohólico.

Variables:

Dependientes: IMC, presión arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,

Independientes: obesidad,

Intervinientes: Edad, género, antecedente familiar de hígado graso no alcohólico, comorbilidades

TABLA 1

variable	Dimensión	Indicador
Edad	Cuantitativa discreta	18-39 40-59 >60
Género	Cualitativa dicotómica	Femenino masculino
IMC	Cuantitativa discreta	30-34,9 35-39,9 >40

PAS	Cuantitativa continua	<130 130-139 140-159 >160
glicemia	Cuantitativa continua	<100 101-125 >126
Triglicéridos	Cuantitativa continua	<150 >150
Colesterol total	Cuantitativa continua	<200 >200
HDL	Cuantitativa continua	<50 >50
LDL	Cuantitativa continua	<100 >100
Ejercicios	Cualitativa dicotómica	Sí o no
TGO	Cuantitativa continua	<40 >40
TGP	Cuantitativa continua	<50 >50
Antecedente familiar de hígado graso no alcohólico	Cualitativa dicotómica	Sí o no

Población y muestra

Todos los pacientes con obesidad con hiperglicemia, elevación de transaminasas y dislipidemias que acudieron al servicio de Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante enero de 2021- junio de 2022.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial
 - Pacientes con índice de masa corporal mayor a 30
 - Pacientes con hiperglicemia, dislipidemias, elevación de transaminasas

Criterios de Exclusión

- Enfermedad hepática crónica diferente a EHGNA
 - Pacientes sin exámenes de laboratorio.
 - Pacientes con índice de masa corporal <30

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue realizado en humanos y los sujetos evaluados fueron pacientes obesos que presentaban la EHGNA, contó con aprobación de autoridades del departamento de docencia del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

ANEXOS: exámenes de perfil lipídico, glicemia y función hepática realizados a los pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de gastroenterología con índice de masa corporal normal.

Bibliografía

1. Burris T. New Compound that Reverses Fatty Liver Disease[Online]. 2012. [cited 2016 Abril 6. Available from: <https://www.scripps.edu/news/press/2012/20121219burris.html>.
2. Camacho N, Guillen M, Gil G, Paoli M, Molina Z, Cicchetti R, et al. Esteatosis Hepatica En Ninos y Adolescentes. Rev Venez Endocrinol Metab[Online]. 2010.[cited 2016 Abril 6. Available from:<http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/31049/1/trabajos.pdf>.
3. European Association for the Study of the Liver(EASL), 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. JHepatol.2016;64:1388–402
4. Rinella ME. Non alcoholic fatty liver disease: A systematic review. JAMA.2015;313:2263–73.
5. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. ClinLiverDis.2016;20:205–14.
6. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2013;10:686–90
7. Kleiner D E, Brunt E M. Non alcoholic fatty liver disease: Pathologic pattern sand biopsy evaluation in clinical research. SeminLiverDis.2012;32:3–13
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, Diehl A M, Brunt E M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142:1592–609.

9. Bril F, Cusi K. Management of non alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care*.2017;40:419–30.
10. Angulo P, Kleiner D E, Dam-Larsen S, Adams L A, Bjornsson E S, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long- term outcomes of patients with non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*.2015;149:389–97
11. Tilg H, Moschen A R , Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2017;14:32–42
12. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*.2017;15:45.
13. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in non alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*.2017;23:1–12.

14 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>

ANEXOS:

High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal α -Plasma Aminotransferase Levels <https://scihub.se/https://doi.org/10.1210/jc.2014-2739>

