



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**



**RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS Y
ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN
DIABÉTICOS TIPO 2. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA".
JUNIO 2022- JUNIO 2023.**

**Trabajo especial de grado que se presenta como requisito para optar al
título de Especialista en Medicina Interna**

Autor: Stocco Carvajal, Ricardo Andrés.

Valencia, junio 2023.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**



**RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS Y
ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN
DIABÉTICOS TIPO 2. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA".
JUNIO 2022- JUNIO 2023.**

Autor: Stocco Carvajal, Ricardo Andrés.

Tutor: Dra. López, Derika.

Valencia, junio 2023.



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

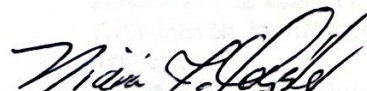
RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS Y ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS TIPO 2. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". JUNIO 2022 - MAYO 2023

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Interna** por el (la) aspirante:

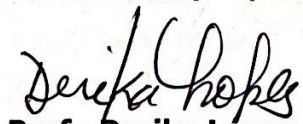
STOCCO C., RICARDO A.
C.I. V – 24647056


Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Drika López C.I. 11813922, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

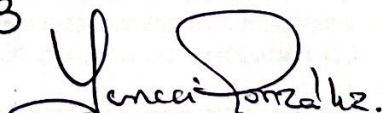
Acta que se expide en valencia, en fecha: **12/12/2023**


Prof. Nidia González
C.I. 5950875
Fecha 12-12-2023

TG:104-23


Prof. Drika López
(Pdte)
C.I. 11813922
Fecha 12/12/2023




Prof. Yuneci González
C.I. 11104634
Fecha 13-12-2023

INDICE

INDICE DE TABLAS.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	20
RECOMENDACIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

ANEXOS

TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: Distribución de la muestra según sexo, edad, año de diagnóstico de diabetes, requerimiento de reajuste de tratamiento y clasificación de IMC, en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Tabla II: Incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes en la muestra de los pacientes atendidos en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023

Tabla III: Descripción del grado de esteatosis hepática y el riesgo de desarrollo de fibrosis hepática según FIB-4 y NAFLD en la muestra estudiada en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Tabla IV: Correlación entre los pacientes entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) con la incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes encontradas en la muestra en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

RESUMEN

RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS Y ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS TIPO 2. CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”. JUNIO 2022- JUNIO 2023.

Autor: Stocco Carvajal, Ricardo Andrés.

Año: 2023.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como un desorden caracterizado por la acumulación grasa en el hígado en hombres con ingesta de alcohol <3 UBE y mujeres <2 UBE. En pacientes con síndrome metabólico o diabetes, el empeoramiento del grado de esteatosis conlleva al desarrollo de fibrosis hepática y en su estadio final, la cirrosis. A su vez, el deterioro de la función hepática propicia el aumento del estado hiperglucémico, lo que supone una mayor incidencia de complicaciones crónicas de diabetes. **Objetivo general:** relacionar el grado de esteatosis hepática con la presencia de complicaciones crónicas en pacientes diabéticos tipo 2 de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023. **Materiales y Métodos:** Se realizó una investigación descriptiva, correlacional, de campo de corte transversal, cuya muestra de estudio fueron 31 pacientes hospitalizados en el servicio de Emergencia de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria ‘Dr. Enrique Tejera’ (CHET). **Resultados:** hubo correlación estadísticamente significativa entre el grado de esteatosis hepática y la presencia de complicaciones crónica de la diabetes. Predominaron los masculinos, edad promedio de 66 años, y el sobrepeso. Entre las complicaciones más frecuentes fue la polineuropatía simétrica distal, seguida de la EHGNA, de la cual se pudo hacer diagnóstico de esta y se compaginó con los hallazgos ecográficos. **Conclusiones:** Se encontró una asociación positiva entre la EHGNA y el grado de fibrosis con la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes.

Palabras Clave: diabetes, complicaciones, ecografía, FIB-4, EHGNA.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN MICROANGIOPATIC COMPLICATIONS AND STAGE OF NON-ALCOHOLIC FAT LIVER DISEASE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS. CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”. JUNE 2022- JUNE 2023.

Author: Stocco Carvajal, Ricardo Andrés.

Year: 2023.

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as a disorder characterized by fat accumulation in the liver in men with alcohol intake <3 SDUs and women <2 SDUs. In patients with metabolic syndrome or diabetes, the worsening of the degree of steatosis leads to the development of liver fibrosis and, in its final stage, cirrhosis. The deterioration of liver function leads to an increase in the hyperglycemic state, which implies a higher incidence of chronic complications of diabetes. **General objective:** relate the degree of hepatic steatosis with the presence of chronic complications in the type 2 diabetic patient of the Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" in the period 2022-2023. **Materials and Methods:** A descriptive, correlational, field, cross-sectional investigation was carried out, whose study sample consisted of 31 patients hospitalized in the Internal Medicine Emergency service of the Ciudad Hospitalaria 'Dr. Enrique Tejera' (CHET). **Results:** there was a statistically significant correlation between the degree of hepatic steatosis and the presence of chronic complications of diabetes. Males predominated, average age of 66 years, and overweight. Distal symmetric polyneuropathy was among the most frequent complications, followed by NAFLD, of which a diagnosis could be made and it was combined with the ultrasound findings. **Conclusions:** Conclusions: A positive association was found between NASH and the degree of fibrosis with the presence of chronic complications of diabetes.

Keywords: diabetes, complications, NAFLD, ultrasound, FIB-4.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como un desorden caracterizado por la acumulación grasa en el hígado en personas que no ingieren alcohol¹. Esta generalmente está asociada a enfermedades metabólicas, donde la diabetes juega un papel fundamental.

Es así como definimos la diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), como una enfermedad multisistémica caracterizada por un estado hiperglucémico crónico², que genera daño crónico en el sistema renal, cardiovascular y nervioso. Sin embargo, otros órganos no están exentos a lesión, de hecho, Los diabéticos tienen 2.6 veces mayor riesgo a desarrollar EHGNA que un no diabético, y esto se diagnostica entre un 50 a 75% de los casos, de los cuales un 13% progresan a la cirrosis hepática en 4 años³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2014 publica que la prevalencia mundial de diabetes tipo 2 ascendió a 422 millones de personas y estimaron que para el año 2019 sería causa directa de muerte de 1.9 millones de habitantes, por ende, se requieren evaluaciones periódicas y planes de trabajo que aseguren un adecuado control metabólico del paciente diabético⁴.

Así mismo, la Asociación Panamericana de la Salud (OPS) estima que en las Américas para el año 2040 existirán 109 millones de personas portadoras de diabetes y al menos un tercio de la población presentará complicaciones crónicas. De la misma forma es alarmante el aumento de índices de obesidad y la disminución en la actividad física, que hasta un 60% de la población americana no alcanza el mínimo estipulado según las recomendaciones de la OPS.

En Venezuela, la Federación Internacional de Diabetes, reporta que en 2021 existe una población diabética de 2 millones 280 mil diabéticos, donde 1 millón 810 mil pacientes son adultos con edades comprendidas entre los 20 y 79 años. Además, dicho reporte asocia 30.280 muertes a dicha patología. Al mismo tiempo, la asociación catalana de pacientes con hepatitis (ACPH) reportan epidemiológicamente un 49% de prevalencia diabética en la población mundial, y en las Américas alcanza un 20%, y de este grupo el 60% tienen fibrosis hepática debido a la EHGNA comprobada por biopsia^{6,7}.

Partiendo de esto, la EHGNA de origen metabólico puede asegurarse en todo paciente con lesión hepática, consumo de alcohol de ≤ 3 unidades de bebida estándar (UBE)/día en hombres y ≤ 2 UBE/día en mujeres, sin otra causa de enfermedad hepática⁸. Sin embargo, anteriormente objetivizar la lesión hepática era altamente costoso, en vista a que se realizaba por medios invasivos, pero en la actualidad se han desarrollado herramientas diagnósticas capaces de predecir el riesgo de desarrollo de esteatosis hepática, su progresión a fibrosis hepática y el ulterior desarrollo de complicaciones. Entre ellas destacan escalas que reúnen criterios médicos y paraclínicos como el Índice de Hígado Graso (FLI, en inglés), Fibrosis 4 (FIB-4, en inglés) y Fibrosis en la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica (NFLD, en inglés)⁹. Además, se cuenta con el ultrasonido abdominal y el FibroScan® (elastosonografía hepática), donde se evidencia la infiltración grasa hepática focal o difusa⁹.

En este orden de ideas, el origen de la infiltración grasa inicia cuando al generarse resistencia a insulina de la diabetes, se activan rutas metabólicas lipogénicas que condicionan el depósito de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma del hepatocito en grandes vacuolas¹⁰. Pero a su vez, la EHGNA también puede ser diabetogénica al fomentar disfunciones hepato-

metabólicas por la inclusión de ácidos grasos al hepatocito que aumenta la resistencia a la insulina intrahepática, y es este círculo vicioso quien termina generando o empeorando dicha enfermedad. Es por esto que estudios proponen que la EHGNA sirva como marcador pronóstico en la evolución del desarrollo de complicaciones diabéticas micro y macroangiopáticas, como la retinopatía, la neuropatía y nefropatía diabética y demás conocidas^{11, 12}.

En vista a lo anteriormente mencionado, se formula la siguiente interrogante: A qué nivel se relaciona el grado de esteatosis hepática no alcohólica con la progresión de complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2 en los pacientes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” entre junio 2022 a mayo 2023.

En Estados Unidos, en 2019¹³, se desarrolló una revisión bibliográfica en los factores de riesgo de la EHGNA, donde evalúan si existe mayor incidencia de EHGNA en Latinoamérica y los factores de riesgos de la región. Concluyen que, en vista del origen genético heterogéneo, el sedentarismo, la dieta rica en carbohidratos y tradiciones culturales, es una enfermedad emergente en la región¹³.

Por otro lado, para el 2018, en México¹⁴, realizaron un estudio con la finalidad de reconocer las complicaciones extrahepáticas asociadas a la EHGNA. Ellos concluyen que las complicaciones relacionadas son enfermedades cardiovasculares tipo ateromatosis arterial, la enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, osteoporosis, psoriasis, sobrecarga de hierro y endocrinopatías como la diabetes y el hipotiroidismo¹⁴.

Esto se correlaciona con la guía clínica publicada en Argentina, en el año 2019¹⁵, sobre el diagnóstico y tratamiento de EHGNA por parte de la Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades del Hígado. Aceptan la EHGNA como una variante de esteatosis con mayor riesgo de desarrollar fibrosis avanzada con complicaciones hepáticas y extra hepáticas. Asimismo, recomiendan tipo A el tamizaje de EHGNA en pacientes con síndrome

metabólico, obesidad y diabetes tipo 2, con la combinación de pruebas Fib-4 y NAFLD con el método elastosonográfico, ya que puede tener precisión diagnóstica de fibrosis hepática de forma no invasiva¹⁵.

En el año 2018, en España⁹, se llevó a cabo una investigación observacional de cohorte prospectiva de 245 pacientes con diagnóstico de EHGNA por biopsia hepática donde se le realizaron análisis no invasivos de FLI, el Hepatitis Fibrosis Score (HFS), NAFLD y FIB-4. Estos demostraron un 95% de especificidad para el NAFLD, 81.2% para el HFS y 82.1% para el FIB-4. La NAFLD fue la más sensible y al usarse en conjunto con FIB-4 logró una sensibilidad de 86.7%. Sin embargo, para diabéticos, hipertensos y con síndrome metabólico el conjunto de FIB-4 y NAFLD alcanzó un 100%⁹.

Este estudio se correlaciona con uno realizado en el año 2020 en Perú¹⁶, donde tomaron la base de datos del Programa del Hígado Graso No Alcohólico del Servicio de Gastroenterología de un Hospital General y realizaron química básica y el FibroScan® para estimar el riesgo según escalas no invasivas como NAFLD, FIB-4 y HFS. Concluyeron que el riesgo de padecer de fibrosis según FIB-4 fue de 6.6%, para NAFLD fue de 8.5% y para el HFS fue de 10.4%. el FibroScan® determinó un riesgo de 13.2%, donde 9 de 14 pacientes con obesidad mórbida grado III tuvieron fibrosis avanzada. Las variables paraclínicas se vieron alteradas conforme avanzaba la etapa de fibrosis hepática con aumento de transaminasas, hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas, mientras que el conteo global de plaquetas descendió¹⁶.

Así mismo, En España, para el 2019¹⁷, se realizó un estudio de cohorte, donde le realizaron elastosonografía a 104 pacientes diabéticos tipo 2 con mínimo de 3 meses de diagnóstico para determinar el grado de esteatosis y fibrosis, los separaron en cortes de monoterapia o terapia combinada de tratamiento antidiabético. Obtuvieron como resultados que la mediana de

hemoglobina glicosilada fue de 7,3%, un 17,5% tenía complicaciones microvasculares, 49% se encontraban con antidiabéticos orales, 50% en esquemas de insulinas con antidiabéticos orales y el 1% solo con esquema de insulina. Asimismo, los resultados del FibroScan realizado en todos los pacientes fue de un estadio F0-F1 en el 64,65%, F2 en el 15,15%, F3 para el 11,11% y F4 el 9,09%. Dentro de los factores predictivos de mayor grado de esteatosis se encontró un IMC elevado $P=0,003$, colesterol elevado con $p=0.036$ y menor nivel de bilirrubina $p=0.045$ ¹⁷.

Una publicación de la revista de la sociedad americana de enfermedades hepáticas, en enero del 2021¹¹, compara los algoritmos diagnósticos de enfermedades hepática, entre sociedades médicas americanas, europeas y asiáticas. Concluyen que para los Estados Unidos y Europa la biopsia hepática persiste como el Gold Standard para el diagnóstico y estadificación de fibrosis hepática pero solo en individuos que cumplan criterios de síndrome metabólico y diabetes con evidencia clínica de afección hepática. Sin embargo, las sociedades asiáticas difieren, considerando la biopsia solo en presencia de otra causa de daño hepático o si las pruebas no invasivas no son concluyentes.

En el año 2020, en Japón¹⁸, se realizó un metaanálisis con la finalidad de comparar las técnicas diagnósticas y pronósticas para EHGNA y lograr diseñar un algoritmo diagnóstico terapéutico. Correlacionaron el nivel de FIB-4 con la incidencia de enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades malignas y la enfermedad hepática. Por último, lo utilizaron como marcador de eficiencia de tratamiento, sin embargo, concluyen que se necesitan estudios prospectivos para determinar su eficiencia¹⁸.

Esto se correlaciona con el consenso publicado en España, en el 2018¹⁹, que compara los métodos diagnósticos no invasivos para el diagnóstico en los

pacientes de EHGNA y logran diseñar algoritmos para el tratamiento en el ámbito de atención primaria (APS) y hospitalizados. Proponen que toda unidad multidisciplinaria debe realizar el tamizaje de EHGNA desde la APS, según el riesgo de desarrollo de esta por IMC, hábitos y comorbilidades de base, así como ofrecer tratamiento no farmacológico, diagnosticar otros factores de riesgo y finalmente brindar un tratamiento intensivo y optimizado¹⁹.

Finalmente proponen que pacientes con NFS o FIB-4 positivo, de riesgo bajo (menores de 65 años, con NFS menor a 1,4 y/o Fib-4 <1,3 o mayores de 65 años, NFS < 0,12 y/o Fib-4 <2) reciban cambio de estilos de vida, control de enfermedades asociadas y seguimiento de 2-3 años. Pero, que todo paciente con riesgo medio o alto (menores de 65 años, con NFS > 1,4 y/o Fib-4 >1,3 o mayores de 65 años, NFS > 0,12 y/o Fib-4 >2), se deriven a elastosonografía directamente y se brinde tratamiento intensivo con consulta con hepatología¹⁹.

En Estados Unidos en el año 2021²⁰, actualizan las definiciones en la clasificación de complicaciones crónicas de diabetes. Esta es compuesta clásicamente en complicaciones micro y macroangiopáticas. Sin embargo, exponen que existen otras comorbilidades asociadas que no pueden clasificarse como estas. En primer lugar, las enfermedades oncológicas en vista que la diabetes la consideran como factor de riesgo y el segundo lugar enfermedades de objetivos no clásicos, el cual incluyen la enfermedad pulmonar microvascular, arterioesclerosis y EHGNA²⁰.

En otro orden de ideas, en la mayoría de los países de América Latina, el IMC de más del 40 % de los adultos es superior a 25 kg/m². Al aumentar el número de personas con sobrepeso, aumenta la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles y los factores de riesgo cardiovascular²¹. Considerando el sobrepeso como la génesis del síndrome metabólico, siendo

esta un constructo clínico que ayuda a detectar riesgo para el desarrollo de diabetes sintomática a medio plazo y diagnosticada por la concurrencia de 3 o más de condiciones como obesidad abdominal, colesterol de alta densidad (HDL) bajo, triglicéridos altos, presión arterial o valores anormales de glucosa en sangre²².

Bioquímicamente, Los ácidos grasos libres (AGL) se liberan abundantemente de la masa total de tejido adiposo. De dicho exceso no escapa el hígado, donde la presencia de estos ácidos aumenta la producción de glucosa y se inhibe la producción de glucógeno, Aumenta la producción de triglicéridos, la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que disminuye la producción de HDL²².

Por otro lado, la disminución de la degradación de la glucosa para la síntesis de glucógeno y el aumento de la acumulación de triglicéridos conlleva a un aumento de la glucosa circulante y de AGL, y esto, a su vez, provoca un estado de hipersecreción de insulina por parte del páncreas (hiperinsulinemia) que causa una mayor reabsorción de sodio y un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), resultando en el desarrollo de hipertensión arterial y mayores niveles de AGL²².

A su vez, la sobreexpresión de AGL, contribuye a un estado proinflamatorio y a la resistencia a la insulina. Esto aumenta la producción de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inducida por adipocitos y macrófagos que finaliza incrementando la resistencia a la insulina y favoreciendo el depósito de triglicéridos. Estas interleuquinas favorecen la producción de glucosa y lipoproteínas que empeoran la resistencia a la insulina muscular²².

Considerando que la diabetes incrementa la resistencia a la insulina intrahepática y sistémica, se puede decir entonces que exacerba la inclusión intrahepática de lípidos y la liberación sistémica de sustancias

proinflamatorias, procoagulantes y prooxidantes, como son la IL-6, el TNF- α , el Factor VII y VIII, a la vez que disminuye el antifactor III. Es así como queda demostrado la creación de un ciclo vicioso de empeoramiento clínico. Este ciclo, a su vez, propicia a que el hepatocito libere proteínas diabetogénicas como la fetoina-A, factor de crecimiento de fibroblastos, factor 21 y retinol 4, que colaboran al deterioro de las funciones del hígado²³.

A su vez, las formas graves de resistencia a la insulina son características de la diabetes tipo 2. Clínicamente se manifiestan como acantosis nigricans y signos de hiperandrogenismo como el hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres. Se identifican dos tipos de resistencia grave a la insulina, el tipo A que afecta a mujeres en el 2do al 4to decenio de la vida observándose en ellas intensa hiperinsulinemia, obesidad y signos de hiperandrogenismo; y el B que afecta a mujeres de mediana edad hiperinsulinemia intensa, hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. El tipo A tiene un defecto idiopático en la señalización para la acción de la insulina, mientras que los B poseen autoanticuerpo contra el receptor de insulina²³.

Es entonces como la diabetes puede iniciar desde los primeros años de vida, mediante el desarrollo de condiciones de riesgo que inician un ciclo para la presentación de esta y sus comorbilidades. Con su punto de partida siendo el aumento de la masa de adipocitaria, condiciona a que aumenten los AGL circundantes, dando inicio al círculo vicioso anteriormente expuesto²³.

La esteatosis hepática no relacionada con el consumo de alcohol, afecta la estructura y la función hepática, entonces se puede decir que coexiste con la diabetes, condiciona su desarrollo o la empeora. A su vez se relacionan estas dos evidenciándose que los pacientes con mayor contenido intrahepático de ácidos grasos presentan mayor disfunción ventricular, mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria y mayor nivel de resistencia a la insulina. Dada a esta íntima relación, últimos estudios proponen que el

despistaje por ultrasonido de EHGNA sirva como marcador pronóstico y terapéutico para evaluar el grado de desarrollo de complicaciones micro y macroangiopáticas¹¹.

Objetivamente, los métodos de imagen no invasivos como el ultrasonido abdominal sirven por su simplicidad y bajo costo para el tamizaje inicial de enfermedad de hígado graso. Esta la podremos definir ecográficamente como la infiltración de grasa en los hepatocitos de manera focal o difusa. Las locales corresponderán como una región hiperecogénica dentro del parénquima hepático normal. Mientras que la infiltración difusa dependerá del grado de infiltración grasa. En primer lugar, se define como grado I o leve cuando se observa un aumento hiperecogénico difuso con preservación de la visualización diafragmática y bordes de los vasos intrahepáticos. En el segundo grado o moderado habrá mayor aumento de la hiperecogenicidad con ligera pérdida de vasos intrahepático y diafragma. Y, por último, el grado III o severo será cuando el aumento de la hiperecogenicidad es severo, existirá mala penetración del segmento posterior del lóbulo derecho y muy mala o nula visualización de estructuras anteriormente mencionadas²⁴.

Una vez realizada esta definición y entendiéndose esta como una complicación crónica de la diabetes, existe la necesidad de definir dichas complicaciones, que de acuerdo al tipo de vasculatura habían sido clasificados. La afección de grandes vasos se cataloga como macroangiopáticas, mientras que en los vasos de menor calibre se llaman microangiopáticas. Dentro de las microvasculares destacan la retinopatía, la neuropatía periférica y la nefropatía diabética. Por otro lado, en las macrovasculares se encuentra la enfermedad arterial coronaria, arteriopatía periférica y la enfermedad cerebrovascular. Es en base a esto que se evidencia la falta de criterios para catalogar a la EHGNA como una complicación común que deba ser estudiada²⁵.

Sin embargo, es necesario definir cada una de estas en vista de los objetivos de la investigación. La retinopatía del diabético consta de un complejo vascular y uno neuronal del parénquima retiniano, los cuales están íntimamente relacionados en sus niveles metabólicos y estructurales. Debido a esto, pueden considerarse como la unidad neurovascular retiniana, término acuñado por la ADA en el 2023. Se presenta como una disfunción neurosensorial de la retina con pérdida de la actividad simpática y dendrítica, apoptosis neural, pérdida de celular ganglionares y adelgazamiento de la retina con activación de la microglía reactiva. A medida que progresa la neurodegeneración se evidencia disminución de la actividad electrofisiológica, adaptación a la oscuridad y visión de color²⁶.

Es por esto que se le clasifica en dos fases, la primera llamada no proliferativa donde ocurre dentro de los primeros 10 años de enfermedad o en el inicio del 2do decenio. Se caracteriza por la producción progresiva de cambios en el calibre venosa, aparición de microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados algodonosos. La segunda fase se denomina proliferativa, esta se desarrolla alrededor de 5 años de persistir el mal control metabólico en donde, en respuesta a la hipoxia retiniana producida en la fase anterior, ocurrirá neovascularización de la retina a nivel del nervio óptico, la macula o ambos. Estos son altamente frágiles que pueden desarrollar hemorragias vítreas, fibrosis y la fase final de la enfermedad, el desprendimiento de retina²⁶.

La nefropatía diabética se desarrolla a partir de una alteración en la microcirculación glomerular que conlleva un daño estructural y funcional de este. Adicionalmente, los fibroblastos actúan sobre las células que interconectan los vasos con las células epiteliales tubulares. Estos favorecen la degeneración y acumulación de miofibroblastos, que conducen a una glomerulosclerosis nodular o difusa, atrofia tubular, que termina como una enfermedad tubulointersticial y hialinosis arteriolar renal. Por otro lado, y al

mismo tiempo, a pesar de los cambios tubulares que pueden ser evidentes en etapas avanzadas de la diabetes, se ha evidenciado un daño tubular subclínico en etapas iniciales, donde se observa alteración en la reabsorción y excreción de proteínas, lo cual puede explicar la disociación entre la microalbuminuria y el daño glomerular estructural del inicio de la enfermedad, objetivable con la determinación de la tasa de filtración glomerular y albuminuria²⁶.

Anteriormente se considera que la neuropatía diabética era un fenómeno justificado en una isquemia nerviosa motora, sensitiva y autonómica. Sin embargo, existen otras condiciones subyacentes que se relacionan con el desarrollo de la neuropatía, el cual resulta de una combinación entre la disfunción microvascular y déficit neuronales. El daño a la Vasa Nervorum se desarrolla a partir de la vasoconstricción, engrosamiento de la membrana basal capilar y la hiperplasia endotelial que conlleva a la hipoxemia endoneuronal y a la hipoperfusión nerviosa. Adicionalmente el daño a las fibras nerviosas también es consecuente al resultado de lesión metabólica secundaria al estado de hiperglicemia y dislipidemia sostenida en el tiempo. Estas dos lesiones juntas contribuyen a la hipoperfusión y la pérdida de la actividad neurotrópica y finaliza con la disfunción nerviosa por apoptosis de células de Schwann y las células gliales de los nervios periféricos²⁰.

La EHGNA es una enfermedad silente que afecta hasta un 20% de la población diabética, por ende, resulta necesario poder definirla, clasificarla, identificarla, reducir el riesgo a su desarrollo y controlar sus complicaciones a tiempo. Se realza su importancia para establecer el adecuado control metabólico del paciente diabético, su pronóstico y ajuste de tratamientos de requerirlo. Asimismo, las herramientas anteriormente mencionadas deben ser estudiadas para establecer su eficiencia en el diagnóstico de EHGNA. Por último, el diagnóstico precoz de EHGNA, nos ayuda a realizar los ajustes terapéuticos para evitar el desarrollo de esteatosis o fibrosis hepática.

A tal motivo se plantea como objetivo general de la investigación Relacionar el grado de esteatosis hepática con la presencia de complicaciones crónicas del paciente diabético tipo 2 de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023. Como objetivos específicos se plantea categorizar a los pacientes de acuerdo a las variables demográficas y el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2, detectar la presencia de arteriopatía, retinopatía, polineuropatía simétrica distal y nefropatía diabética, determinar el grado de esteatosis hepática y el riesgo de desarrollar cirrosis hepática no alcohólica según FIB-4 y NAFLD en pacientes diabéticos tipo 2, y correlacionar el grado de esteatosis hepática con la prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación enmarcada en el paradigma positivista con enfoque cuantitativo, cuyo nivel de investigación es descriptivo, correlacional, no experimental de campo de corte transversal para determinar la correlación entre el estadio de la EHGNA con las complicaciones crónicas de la diabetes.

En esta investigación, su universo de estudio fueron todos los pacientes hospitalizados en la Emergencia de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria 'Dr. Enrique Tejera' (CHET) del estado Carabobo, Venezuela, durante el periodo junio del año 2022 a mayo 2023. Su población fue finita y de estos se tomó una muestra de 31 pacientes, no probabilística, intencional, que cumplió criterios de inclusión dado por padecimiento de síndrome metabólico o diagnóstico previo de diabetes, y que desearon pertenecer al estudio previa firma del consentimiento informado (Anexo A). Se excluyeron a todos los pacientes con patologías crónicas de base ya diagnosticada que causen lesión directa hepática, como hepatitis autoinmunes, cirrosis cardiacas, esteatosis hepática alcohólica ($UBE \geq 3$ en hombres y $UBE \geq 2$ en mujeres), intoxicaciones medicamentosas y fitogenas.

Se siguieron las normas de investigación en seres humanos publicadas por el FONACIT. La información se obtuvo a través del interrogatorio mediante entrevista estructurada y sus datos recolectados en una ficha diseñada por el investigador, la cual posee 6 secciones, las cuales son una ficha patronímica, índices antropométricos, evaluación de complicaciones crónicas, ultrasonido abdominal, evaluación paraclínica y el cálculo de índices de fibrosis (anexo B).

En primer lugar, se registró los años referidos como diabético, su tratamiento actual de existir este y si requirió reajuste en los últimos 2 años. También se registraron el consumo de otras sustancias hepato nocivas y otras comorbilidades. Se pesaron los pacientes (en kilogramos) tomándose con el individuo sin zapatos, con bata clínica, en el centro de una balanza mecánica de adulto, marca DETECTO, modelo 2391, con un nivel de precisión de 0,1 kg; y se tallaron mediante la técnica de la plomada, en centímetros (cm), con una cinta métrica no extensible adosada a la pared y el individuo con la cabeza en plano de Frankfort, en posición anatómica para que sobresaliera el vertex; se calculó el índice de masa corporal (peso en kg/talla en m²) que clasificó en bajo peso, normo peso, sobrepeso, obesidad grado I, II y III (puntos de corte de la OMS). Se midió la circunferencia abdominal mediante la utilización de una cinta métrica en centímetros (cm) siguiendo el protocolo biológico internacional según el manual de la Universidad Simón Bolívar. Se determinó si existía síndrome metabólico, según parámetros diagnósticos de la OMS.

En segundo lugar, se calculó el índice de YAO mediante la ecuación de YAO: presión arterial sistólica tibial posterior entre la sistólica braquial. se realizó fondo de ojo previa dilatación de pupilas con tropicamida al 1%, con oftalmoscopio marca Welch-Allyn. Se objetivizó la presencia de alteraciones retinianas según clasificación clínica internacional de la retina diabética. Asimismo, se realizó prueba del monofilamento para determinar la presencia o ausencia de alteraciones sensitivas superficiales.

En tercer lugar, se realizó un ultrasonido abdominal con equipo Mindray® modelo SonoScape S12 con transductor tipo Convex, se tomaron como parámetros para el diagnóstico de esteatosis hepática y diferenciarla por grados de D. F. Chang, y realizadas por el mismo explorador ecográfico.

En cuarto lugar, previa toma de muestra, se procesaron laboratorios en la emergencia del Instituto de Emergencias Quirúrgicas (financiado por el autor), donde se realizó hematología completa por principio de Coulter, con valores de referencia hemoglobina 13 a 15 gramos por decilitro (g/dL), leucocitos entre 5mil a 10mil por mm³, plaquetas entre 150mil a 400mil por mm³. A través del método enzimático cinético se determinó valores de la oxalacetica transaminasa, con valor de referencia 5 a 40 unidades por decilitro (U/dl), aspartato transaminasa, valor de referencia 4 a 36 U/dl y las proteínas totales con valor de referencia 6 a 8 g/dL con albumina, siendo su valor referencial de 3.4 a 5.4 g/dL. Por otro lado, con el método enzimático de oxidación se determinaron valores de glicemia, referencia 70 a 125 en miligramos por decilitro (mg/dl) y urea con referencia a 12 hasta 54 mg/dl mientras que la creatinina se determinó por método de Yafe, con referencia en 0.7 hasta 1.3 mg/dl. La relación albumina/creatinina se realizó por cálculo matemático.

Por último, se calcularon los índices Fibrosis 4 (FIB-4) teniendo puntaje < 1,45: cirrosis menos probable; entre el puntaje $\geq 1,45$ pero $\leq 3,25$, Indeterminado, y puntaje > 3,25 cirrosis más probable; y puntaje de fibrosis para enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), una puntuación <0.675 estadió en F0-F2, puntuación entre 1.455 y 0.675 será indeterminada y en >1.455 estadió en F3-F4, siendo F0 sin fibrosis, F1 fibrosis portal sin septos, F2 fibrosis portal con septos, F3 numerosos septos sin cirrosis y F4 cirrosis.

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel 2019 y se analizó, a través del programa SPSS versión libre 29.0. Se elaboraron tablas descriptivas de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentuales, donde en base a la frecuencia absoluta de las complicaciones evaluadas, se aplicó la correlación de Spearman, donde se comprobó la correlación entre el grado de esteatosis hepática con la presencia de

complicaciones crónicas de la diabetes. Por el número de filas y columnas diseñadas en las tablas de contingencia, se tomó como valor de teórico una $P < 0,05$ = estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 31 pacientes con los criterios de inclusión ya antes mencionados y que aceptaran formar parte de la muestra de investigación de manera voluntaria, donde hubo un predominio masculino con el 61,3% de la muestra sobre el 38,7% de las féminas. La edad promedio de la muestra fue de 66,68 años, el más joven de 42 años y el más adulto de 94 años, con la mayor frecuencia entre los 60 a 69 años en un 38,7%, seguido de los 70 a 79 años en un 25,8%. Asimismo, lo más frecuente en un 38,7% de los casos tenían entre 4 a 13 años con el diagnóstico de diabetes, seguido con el 35,5% entre los 14 a 23 años. Se hizo diagnóstico de diabetes en 1 caso. 64,5% de los casos estudiados han requerido reajuste de tratamiento en los últimos 2 años. La muestra estudiada estuvo predominantemente en sobrepeso con un 41,9% de los casos, seguido de la obesidad grado I con un 25,8% de los casos. No se obtuvo muestra con obesos grado III según la OMS (tabla 1).

Se lograron identificar 5 tipos de complicaciones crónicas de la diabetes con componentes micro y macroangiopáticos. Se diagnosticó en un 48,4% de los casos enfermedad leve – moderada de arterioesclerosis, donde los valores de la ecuación se encontraban menor a 0,9, pero también un 41,9% tenían enfermedad mínima, siendo sus valores de la ecuación entre 0,9 y 0,99. El 93,5% dio positivo para la prueba de monofilamento. En el fondo de ojo realizados por el autor, se encontró que un 58,1% de los pacientes tenían cambios neoproliferativos seguido del 22,6% que presentaba cambios no proliferativos. La EHGNA fue diagnosticada en el 87,1% de los casos usando las escalas de FIB-4 y NAFLD. Por último, un 80,6% de los pacientes presentó enfermedad renal crónica en grado variable, determinado por ecuación de estimación de filtrado glomerular (CKD-Epi, en inglés) (Tabla 2).

En la muestra estudiada, se identificó que el 87,1% de los pacientes tenían alteraciones en el parénquima hepático con un patrón heterogéneo, siendo el más frecuente compatible ecográficamente para esteatosis hepática grado II en el 54.8% de los casos, seguido del grado III en un 22,6% de los casos. Sin embargo, a pesar de estos cambios, no se había desarrollado la alteración crónica en el sistema portal, evidenciándose en un 90,3% de los pacientes un calibre de vena porta normal. Por otro lado, pero al mismo tiempo, si hubo mayor porcentaje en las alteraciones esplénicas, donde un 19,4% tenía hipertensión venosa. El 80,6% de los pacientes dieron positivos en la escala FIB-4 para fibrosis hepática con alto riesgo de cirrosis. Al mismo tiempo, 93,6% de los pacientes dieron positivos para alto riesgo de fibrosis según NAFLD. (Tabla 3).

Se realizó correlación mediante el método de Spearman entre el grado de esteatosis hepática (GEH) y la incidencia obtenida de arterioesclerosis, obteniendo $P=0.0125$, siendo una correlación positiva. Asimismo, GEH con polineuropatía simétrica distal, siendo positiva con $P=0.049$. Seguido de la correlación con la EHGNA, se obtuvo correlación positiva con $P<0.01$. La Retinopatía diabética correlacionada con el GEH fue positiva con $P=0.014$. Por último, la correlación que se obtuvo con la enfermedad renal crónica fue negativa con $P=0.095$ (tabla 4).

Aunque no formo parte de los objetivos, se hizo una correlación entre el año de diagnóstico de diabetes con el grado de esteatosis hepática, obteniendo una $P=0.015$, siendo estadísticamente positiva y se correlacionó la edad con el diagnóstico de diabetes y se obtuvo una correlación positiva $P=0.041$ por método Pearson, estableciéndose que a medida que aumenta la edad, aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó que la diabetes estuvo mayor predominancia en el sexo masculino, que se compagina con el estudio realizado por Román Millán y cols, donde de su población estudiada, un 12,4% eran diabéticos con predominio masculino. Asimismo, en el estudio de Román Millán se demostró que el riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 progresaba conforme aumentaba la edad, la cual se reafirma en el presente estudio. Con respecto al IMC, se demostró con este estudio el predominio del grupo con sobrepeso, con respecto al resultado que obtuvo Román Millán²⁷.

Continuando con la referencia a Román, se encontró una diferencia en el grupo etario predominante, el de ellos fue las edades comprendidas entre los 20 a 29 años, que se explica en vista que ellos buscaban realizar diagnóstico de diabetes, mas no un seguimiento en diabéticos tipo 2 ya diagnosticados²⁷. Sin embargo, Villacorta y cols, en su estudio determinan que en sus pacientes diabéticos tipo 2, el grupo etario predominante fue mayores de 60 años en un 71,6%, con una edad promedio de 67,3 años, lo cual es similar a los resultados de esta investigación. De la misma manera, su tiempo promedio de evolución de diabetes tipo 2 fue de 8 años, que se encuentra en el grupo etario predominante que se determinó en el estudio²⁸.

Por otro lado, Villacorta y cols, determinó que la nefropatía diabética era la predominante, seguido de la neuropatía diabética, retinopatía y la enfermedad arterial periférica en orden de frecuencias. A diferencia de sus resultados, en nuestro trabajo se evidenció una mayor incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes en vista que nuestra muestra al tener mayor incidencia, se debe suponer un peor control metabólico. Sin embargo, la determinación de hemoglobina glicosilada fracción A1C (HBA1C) estaba fuera de nuestros objetivos, mientras que Villacorta si determinó HBA1C en

un 7.3% con desviación estándar de 2.1, es decir, un mejor control metabólico²⁸.

Seguidamente, en comparación con el estudio realizado por Buchaca E. y cols, diferimos en la incidencia de cambios ecográficos y valores de NAFLD. Citamos nuevamente el caso anterior, Buchaca reporta una media de HBA1C de 5,9%, pero a su vez, a pesar de esto, encontraron que casi un tercio de su muestra presentaba estadio de fibrosis F0-F1 y una décima parte, estadio F3-F4, lo cual implicaría que a pesar de un control glucémico óptimo, existen factores adicionales que condicionarían al desarrollo de la fibrosis hepática no alcohólica y se compagina en que su muestra más de la mitad tenía sobrepeso y una cuarta parte se encontraba en algún estadio de obesidad. A su vez, la ecogenicidad hepática se encontró aumentada y el patrón de esteatosis grado II en 44,6% de los casos, relacionándose con los resultados obtenidos²⁹.

Asimismo, en la evaluación de la eficiencia de las escalas utilizadas para el diagnóstico inicial de EHGNA, citamos a la ADA 2023, quienes incluyeron el NAFLD como herramienta inicial en la monitorización del EHGNA, donde refieren que existe en los pacientes diabéticos una prevalencia de más del 70%, de los cuales el 12% llega a estadios avanzados de fibrosis >F2 y aseguran que el fenómeno se extiende mundialmente. Ahora, con el resultado del estudio, casi la totalidad de la muestra tienen alto riesgo de desarrollo de fibrosis, acentuado por el mal control metabólico.

Al mismo tiempo, el ADA habla que el consenso fue que el FIB-4 es la herramienta de monitoreo inicial con mejor relación costo-beneficio para diabéticos y prediabéticos, con buenos resultados predictores en pacientes mayores de 65 años, lo cual nos ayuda con la muestra que se estudió para determinar su riesgo de desarrollo de cirrosis hepática³⁰.

La correlación entre el grado de hígado graso con la incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes viene siendo estudiada en los últimos años, Perdomo C, estudio el triunvirato entre la EHGNA, ERC del diabético y riesgo cardiovascular y encontró una correlación directa entre EHGNA y ERC con un aumento del 22,14% de riesgo de desarrollar algún grado de enfermedad renal y de albuminuria, cuando nuestro trabajo reflejó que más de tres cuartas partes tenían enfermedad renal comprobada, con una correlación estadísticamente significativa en ambos casos con $P < 0.05$ y para el trabajo de Perdomo utilizo casos de no diabéticos y demostró un Odds Ratio de 1.5, lo cual se traduce en que la EHGNA aumento 1.5 veces el riesgo de enfermedades cardiovasculares³¹.

Al mismo tiempo, Zhang G. y cols, realizó un metaanálisis de 18 estudios donde pudo correlacionar la retinopatía diabética con EHGNA y encontró correlación positiva con Odds ratio de 1.69, marcando la EHGNA como factor precipitante de esta complicación, lo cual se correlaciona con nuestra muestra estudiada. Por último, Greco C y cols, logro determinar mediante otro metaanálisis de 13 estudios, que la EHGNA aumenta 2.69 veces el riesgo a desarrollar polineuropatía simétrica distal del diabético tipo 2, evidenciándose la alta incidencia en la muestra que fue estudiada en la presente investigación^{32, 33}.

Considerando la compaginación entre los estudios citados y los resultados obtenidos, queda demostrado fisiopatológicamente, clínicamente y estadísticamente la correlación directa entre la presencia de EHGNA y las complicaciones crónicas de diabetes.

CONCLUSIONES

La EHGNA es una entidad que ha sido desplazada su importancia médica. De acuerdo a esta investigación se demostró que, en los pacientes diabéticos de la investigación, la incidencia de la EHGNA está presente en al menos 8 de cada 10 pacientes, de los cuales 4 de esos 8 estarán en sobrepeso y 2 en algún grado de obesidad mórbida según la OMS, pero más importante es que se demuestra que a medida que empeora el grado de fibrosis hepática, hay mayor incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes, demostrado estadísticamente donde P fue menor que 0.05.

Dentro de los caracteres demográficos predominaron los masculinos, con una edad promedio de 66 años, con un promedio de tiempo siendo diabético de 8 años, la mayoría requirió reajuste de tratamiento en la última década por abandono de tratamiento o por persistir hiperglucémicos. Asimismo, se observó que esta muestra diabética tenía sobrepeso predominantemente y con tendencia a la obesidad, con un IMC promedio de 28,62 kg/m².

Se determinó que la complicación crónica de la diabetes más frecuente fue la polineuropatía simétrica distal, seguida de la EHGNA, lo cual puede explicarse en vista que fisiopatológicamente el depósito de grasas es el principal sustrato de la resistencia periférica, donde el hígado no es la excepción, partiendo desde aquí como el inicio del desarrollo de la EHGNA.

Entre los cambios demostrables ecográficamente, se evidenció que la mayoría de los pacientes tenían alteraciones estructurales con esteatosis hepática grado II. Asimismo, la mayoría de los pacientes dieron positivos para las escalas FIB-4 y NAFLD, correlacionando el daño ecográfico con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

RECOMENDACIONES

En primer lugar, se debe reforzar el tamizaje inicial de la EHGNA como el origen de la diabetes tipo 2 y al mismo tiempo como complicación de esta, lo que conlleva al agravamiento de la enfermedad y las repercusiones agudas y crónicas de esta.

En segundo lugar, hay que reconocer los nuevos métodos no invasivos como herramientas fundamentales en la consulta del médico internista, para realizar diagnóstico precoz del riesgo inherente a cada paciente a desarrollar dicha complicación, citando al FIB-4 y NAFLD como escalas de alta sensibilidad y especificidad, de bajo costo, libre acceso y que se ha demostrado científicamente su eficiencia para el diagnóstico precoz de EHGNA.

En tercer lugar, una vez establecida el riesgo o afección inicial de la EHGNA, se debe iniciar el tratamiento no farmacológico mediante los cambios del estilo de vida, fomentando una optimización nutricional con reducción de hidratos de carbono con alto índice glicémico, grasas saturadas y demás alimentos hiperglucemiantes; a su vez fomentar el ejercicio de al menos 30 minutos diarios según recomendaciones de la OMS, reducir la ingesta de tabaco, bebidas enólicas y brebajes e infusiones de hiervas aromáticas.

Finalmente, actualmente no hay una terapia farmacológica aprobada por la agencia de comida y drogas (FDA, en inglés) para la EHGNA, sino que el tratamiento va dirigido al control de la hiperglicemia y de la obesidad, especialmente en estadios F1-F2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boletín de la UNAM. [Internet] abril 2017. [Citado 2 febrero 2022] Volumen 60, número 2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un172h.pdf>
2. Diabetes mellitus tipo 2 | Ada [Internet]. Ada; 2022 [citado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://ada.com/es/conditions/diabetes-mellitus-type-2/>
3. Sanjinez M., Nishi C., Bilbao I. Prevalencia de esteatosis hepatica no alcoholica en pacientes diabeticos tipo 2, con o sin sindrome metabolico [Internet] 2017. [Citado 2 febrero 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100003
4. World. Diabetes [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2021 [citado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Paho.org. 2018 [citado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
6. Atlas de Diabetes de la FID, 10ma edición, Federación internacional de Diabetes 2021 [citado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
7. Hígado graso no alcohólico: su prevalencia aumenta en el mundo | ASSCAT [Internet]. Asscat-hepatitis.org. 2020 [citado 2 febrero]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/higado-graso-no-alcoholico-su-prevalencia-aumenta-en-el-mundo/>
8. Llorenç C, Rovira. Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico. Diabetes Práctica [Internet]. 2015 [citado 21 septiembre 2021];06(02):49–96. Disponible en: http://www.diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/143619194803_Articulo_revision_6-2.pdf

9. Graffigna M, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. 2017 Jan [citado 21 septiembre 2021];54(1):37–46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-diagnostico-esteatosis-hepatica-por-metodos-S0326461016300651>
10. García Campean D. Cirrosis y diabetes. En: García Campean D y Maldonado H. *Gastroenterología y hepatología 2da edición*, Méjico. Manual Moderno [Internet], 2017 [citado 21 septiembre 2021], 543-554. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308419331_Diabetes_y_Cirrosis
11. Ando Y, Jou JH. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y guías con actualizaciones recientes. [Internet] 2017. [citado 21 septiembre 2021] (1):23–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33552482/>
12. Eckel R. El Síndrome metabólico. En: Jamenson, Kasper, Fauci, Hauser, Longo y Loscalzo. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 20^{da} Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Páginas: 2903-2909.
13. Pinto C, Helma Pinchemel Cotrim, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. 2019 Mayo 1 [citado 2023 Aug 6];13(S1): S5–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333821/>
14. J.A. Velarde-Ruiz Velasco, E.S. García-Jiménez, Karla Rocío García-Zermeño, Morel-Cerda EC, J.M. Aldana-Ledesma, Castro-Narro G, et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. 2019 Oct 1 [citado 2023 Aug 6];84(4):472–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488310/>
15. Fassio. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Argentine Association for the Study of Liver Diseases, year 2019]. *Medicina* [Internet]. 2019 [citado 2023 Aug 7];80(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841140/>
16. Nilda, Malca Hernández, Joselito. Frecuencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica utilizando métodos no invasivos en un hospital general del tercer nivel en Lima - Perú. *Upchedupe* [Internet]. 2020 [citado 21 septiembre 2022]; disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7846>
17. 1Nutrición Hospitalaria - Arán Ediciones, S.L. [Internet]. *Nutricionhospitalaria.org*. 2022 [citado 2023 Aug 7]. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03969/show#!>
18. Seko Y, Yano K, et al. FIB-4 Index and Diabetes Mellitus Are Associated with Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019

- Dec 25 [citado 21 septiembre 2021];21(1):171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881781/>
19. Llorenç Caballería, Augustin S, Broquetas T, Rosa María Morillas, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. 2019 Aug 1 [citado 2023 Aug 7];153(4):169–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178295/>
 20. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. Trends in Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2020 Apr [citado 21 septiembre 2021];31(4):287–95. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(20\)30007-2](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(20)30007-2)
 21. Galeas M., Barahona A., Lugo R. Índice de masa corporal y porcentaje de grasa en adultos ecuatorianos [Internet] 2017 [citado 21 septiembre 2021], Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222017000100006.
 22. Eckel R. El Síndrome metabólico. En: Jamenson, Kasper, Fauci, Hauser, Longo y Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna, 20^{da} Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Páginas: 2903-2909.
 23. Powers A. Niswender K. Rickles M. Diabetes Mellitus: control y tratamiento. En: Jamenson, Kasper, Fauci, Hauser, Longo y Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna, 20^{da} Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Páginas: 2859-2875.
 24. Withers C. Wilson S. Hígado En: Rummack, Wilson, Charboneau: diagnóstico por ecografía, 2da edición, editorial Marban, 2015. Páginas 110-112.
 25. Powers A. Stafford J. Rickles M. Diabetes Mellitus: complicaciones. En: Jamenson, Kasper, Fauci, Hauser, Longo y Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna, 20^{da} Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Páginas: 2875-2877.
 26. Powers A. Stafford J. Rickles M. Diabetes Mellitus: complicaciones. En: Jamenson, Kasper, Fauci, Hauser, Longo y Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna, 20^{da} Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2019. Página: 2875-2283.
 27. Román Millán, Ochoa S, Rojas Z, Morillo J, Añez R, Rojas J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en individuos adultos del municipio San Cristóbal del estado Táchira, Venezuela. Diabetes Internacional y Endocrinología [Internet]. 2015 [citado 2023 Jun 25];7(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_di/article/view/12078
 28. Jorge Villacorta Santamato, Huapaya H, Jorge Inolopú Cucche, Leonel Barreto Gutierrez, René Beauroyre Hajar, García L, et al. Factores asociados a complicaciones crónicas de diabetes mellitus tipo 2 en

- pacientes de un hospital general del Seguro Social de Salud del Perú. 2020 Nov 23 [citado 2023 Jun 25];81(3). Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832020000300308
29. Emilio, Leonardo, Miguel, Jorge, Amador R, Herrera R, et al. Esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y su relación con el control glucémico. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2019 [citado 2023 Jun 25];58(3): -. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232019000300001
 30. Standards of Care in Diabetes-2023 [Internet]. Disponible en:
https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023_ada_diabete_standards_of_care_in_diabetes_diab_care.pdf
 31. Perdomo CM, Nuria Garcia-Fernandez, Escalada J. Diabetic Kidney Disease, Cardiovascular Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: ¿A New Triumvirate? 2021 May 10 [citado 2023 Jun 25];10(9):2040–0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126096/>
 32. Zhang G, Yuan T, Yue ZS, Wang L, Dou GR. The presence of diabetic retinopathy closely associated with the progression of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of observational studies. 2022 Nov 15 [citado 2023 Jun 25];9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9706004/>
 33. Greco C, Fabio Nascimbeni, Carubbi F, Andreone P, Simoni M, Santi D. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Peripheral Diabetic Polyneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 Sep. 28 [citado 2023 Jun 25];10(19):4466–6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509344/>



ANEXO A. CONSENTIMIENTO INFORMADO



Yo, _____ titular de la cedula de identidad N°: _____, mayor de edad, acepto participar libre y voluntariamente como sujeto de muestra en la investigación titulada: **“RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS Y ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN DIABETICOS TIPO 2. CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”. JUNIO 2022- JUNIO 2023”**. Llevada a cabo por el investigador Ricardo Andrés Stocco Carvajal, C.I. V-24.647.056. Dejo claro que estoy consciente que seré sometido al interrogatorio médico, se me realizara el examen físico, se tomarán muestras de laboratorios y se me realizara un estudio ecográfico, los cuales serán completamente gratuitos y tendré derecho a conocer mis resultados. Además, los datos obtenidos en este estudio serán anónimos y utilizados con fines médicos y científicos.

Firmo conforme: _____

Residente Ricardo Stocco: _____

Valencia a los _____ días del mes de _____ 2023.



ANEXO B. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



1. Ficha Patronímica					
Nro. Paciente:	Edad: _____ Años	Sexo: _____	Año de diagnóstico diabetes: _____		
Tratamiento actual:					
Requerimiento de cambio de tratamiento: SI: _____ No: _____ Razón:					
Consumo de OH:				U.B.E.: _____	
Otros hábitos psicobiológicos:					
2. Índices antropométricos					
Peso: _____ Kg	Talla: _____ m	IMC: _____ kg/m ²	Clasificación O.M.S.: _____		
Índice de Yao:		Circunferencia abdominal:			
3. Evaluación de complicaciones crónicas					
Prueba de monofilamento:					
Fonde de ojo:					
E.N.H.A:			Enfermedad Renal:		
4. Ultrasonido Abdominal					
Ecopatrón hepático:			Ecopatrón Renal:		
Grado de esteatosis:		Vena porta:		Vena Esplénica:	
5. Evaluación paraclínica					
Hb:	Plaquetas:	Glicemia:	TGO:	TGP:	Urea:
Creatinina:	Relación creatinina/albumina:			Proteínas:	Albumina:
6. Cálculo de índices de fibrosis hepática					
FIB-4:			NAFLD:		

TABLA 1

Distribución de la muestra según sexo, edad, año de diagnóstico de diabetes, requerimiento de reajuste de tratamiento y clasificación de IMC, en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Sexo	N	%
Masculino	19	61.3
Femenino	12	38.7
Edad (años)	N	%
40 - 49	2	6.5
50 - 59	5	16.1
60 - 69	12	38.7
70 - 79	8	25.8
80 - 89	3	9.7
90 - 99	1	3.2
Años de diabetes	N	%
>30 - 24	6	19.4
23 - 14	11	35.5
13 - 04	12	38.7
<4	2	6.5
Reajuste tratamiento	N	%
Si	20	64.5
No	11	35.5
Clasificación de IMC	N	%
Normopeso	6	19.4
Sobrepeso	13	41.9
Obesidad grado I	8	25.8
Obesidad grado II	4	12.9
Total	31	100

Fuente: Datos de la investigación, Stocco (2023).

TABLA 2

Incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes en la muestra de los pacientes atendidos en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Arterioesclerosis	N	%
Normal	3	9.7
Enfermedad mínima	13	41.9
Leve - moderada	15	48.4
Polineuropatía	N	%
Positiva	29	93.5
Negativa	2	6.5
Retinopatía	N	%
Ausente	6	19.4
No proliferativa	7	22.6
Proliferativa	18	58.1
EHGNA	N	%
Presente	27	87.1
Ausente	4	12.9
ERC	N	%
Presente	25	80.6
Ausente	6	19.4
Total	31	100

Fuente: Datos de la investigación, Stocco (2023).

TABLA 3

Descripción del grado de esteatosis hepática y el riesgo de desarrollo de fibrosis hepática según FIB-4 y NAFLD en la muestra estudiada en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Ecopatrón hepático	N	%
Heterogéneo	27	87.1
Homogéneo	4	12.9
Grado de esteatosis	N	%
Normal	2	6.5
Grado I	5	16.1
Grado II	17	54.8
Grado III	7	22.6
Vena Porta	N	%
Normal	28	90.3
Hipertensión portal	3	9.7
Vena Esplénica	N	%
Normal	25	80.6
Hipertensión esplénica	6	19.4
Fib-4	N	%
1.46 - 3.25	6	19.4
>3.25	25	80.6
NAFLD	N	%
<0.675	1	3.2
0.676 – 1.455	1	3.2
>1.455	29	93.6
Total	31	100

Fuente: Datos de la investigación, Stocco (2023).

Tabla 4

Correlación entre los pacientes entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) con la incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes encontradas en la muestra en el área de emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo 2022-2023.

Frecuencia de complicaciones			Correlación con EHGNA	
Arterioesclerosis	N	%	R _s	P
Normal	3	9.7		
Presente	28	90.3	0.98	0.0125
Polineuropatía	N	%	R _s	P
Positiva	29	93.5	0.951	0.049
Negativa	2	6.5		
Retinopatía	N	%	R _s	P
Presente	25	80.6	0.999	<0.01
Ausente	6	19.4		
ERC	N	%	R _s	P
Presente	25	80.6	0.915	0.095
Ausente	6	19.4		
Total	31	100		

Fuente: datos de la investigación, Stocco (2023). Valor estadísticamente significativo si P<0.05.