



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

**ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DIABÉTICOS.
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"
SEPTIEMBRE 2014 - MAYO 2015**

Autor: Ella Cecilia Agresott Mancera

Valencia, Julio 2015



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

**ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DIABÉTICOS.
CIUDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA"
SEPTIEMBRE 2014 - MAYO 2015**

Autor: Ella Cecilia Agresott Mancera

Tutor: Francisco Santander

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Valencia, Julio 2015

Universidad de Carabobo



Valencia – Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles
Sede Carabobo

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:

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DIABÉTICOS. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". SEPTIEMBRE 2014 - MAYO 2015.

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

AGRESOTT M., ELLA C.
C.I. E – 84596909

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los diecisiete días del mes de octubre del año dos mil quince.

Prof. Raúl La Salle T.
C.I. N. 136.5364
Fecha 17.10.15

TG: 32-15



Prof. Ana M. Chacín (Pdte)
C.I. 9031255
Fecha 17/10/2015

Prof. Douglas Arias
C.I. 2844540
Fecha 17/10/2015

Se agradece esta investigación a Dios Todopoderoso, Rey de reyes y Señor de señores, ser quien me dio la vida, amor, salud y sabiduría necesaria para culminar con éxito mis estudios de especialización. Igualmente a mis padres, Cenia Mancera Quiroz y Absalón Agresott Padilla quienes con su gran amor y apoyo, sin esperar nada a cambio, me han dado todo para seguir adelante y cumplir cada una de mis metas propuestas. A mis hermanos Arleth, Harlan, Cristian y Carlos Arturo los que con su amor y sus oraciones me dan las fuerzas infinitas para dar cada paso. A mis tutores Dra. Giuseppina Bracchita, Dra. Ana Chacin y Dr. Francisco Santander, por la colaboración brindada, por sus correcciones y sus orientaciones para el logro de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	PP
Índice de Tablas	viii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	1
Metodología	11
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones y Recomendaciones	16
Referencias Bibliográficas	17
Anexos	19

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	pp
Distribución según características basales.....	19
Tabla 2:	
Distribución según el grado de EHNA.....	20
Tabla 3:	
Distribución según las transaminasas y EHNA.....	21 ..
Tabla 4:	
Distribución según los años de evolución de la DM Y EHNA.....	22 .
Tabla 5:	
Distribución según los años DM y el grado de EHNA.....	23 .
Tabla 6:	
Distribución según el IMC y el grado de EHNA	24

**ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DIABÉTICOS.
CUIDAD HOSPITALARIA “DR ENRIQUE TEJERA”
SEPTIEMBRE 2014 – MAYO 2015**

Autor: Ella Cecilia Agresott Mancera
Año: 2015

RESUMEN

La Esteatosis Hepática No Alcohólica (EHNA) abarca un espectro de enfermedades que van desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis inflamatoria con crecientes niveles de fibrosis y finalmente la cirrosis. Está estrechamente relacionado con la obesidad y es reconocido actualmente como el representante de las manifestaciones hepáticas de la Diabetes Mellitus. **Objetivo:** Determinar la presencia de EHNA en pacientes diabéticos que ingresan a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre septiembre del 2014 a mayo del 2015. **Metodología:** De una población de 373 pacientes diabéticos ingresados, se realizó un estudio observacional y descriptivo, con un diseño no experimental de tipo probabilístico intencional conformado por 62 pacientes con criterios de inclusión diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, no consumo de más de 40gr de alcohol a la semana y sin antecedentes de virus hepatotóxicos positivos. Se utilizó una técnica ecosonográfica con criterios estandarizados para el diagnóstico de la EHNA. **Resultados:** La edad promedio fue de $66,2 \pm 9,4$ años. La presencia de EHNA se evidenció en el 80,6% (n 50), siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (62% vs 38%), Los niveles de transaminasas aumentaron según el grado de EHNA, niveles más elevados en el Grado III: $97 \pm 87,68$ de TGO y $77 \pm 70,71$ de TGP, estadísticamente significativo ($P < 0,0001$). Se obtuvo un IMC en aquellos con diagnóstico de EHNA de $31,32 \pm 5,6$ y en los que no hubo el diagnóstico $27,2 \pm 4,92$ estadísticamente significativa ($p 0,0230$). **Conclusión:** Se concluye en este trabajo que la EHNA se presentó con una frecuencia elevada en pacientes Diabéticos tipo 2 de la población estudiada, y se relacionó fuertemente con la obesidad y con el sexo femenino.

Palabras Claves: Esteatosis Hepática No Alcohólica, Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad.

**NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS IN DIABETIC PATIENTS. HOSPITAL
CITY "DR ENRIQUE TEJERA"
SEPTEMBER 2014 - MAY 2015**

Author: Ella Cecilia Agresott Mancera
Year: 2015

ABSTRACT

The Nonalcoholic hepatic steatosis (NASH) encompasses a spectrum of diseases ranging from simple steatosis to steatohepatitis inflammatory with increasing levels of fibrosis and eventually cirrhosis. This is closely related to obesity and is now recognized as the representative of the hepatic manifestations of Diabetes Mellitus. **Objective:** To determine the presence of NASH in diabetic patients admitted to City Hospital "Dr. Enrique Tejera "in the period between September 2014 and May 2015. **Methodology:** From a population of 373 diabetic inpatients, an observational and descriptive study, with a non-experimental design of intentional probabilistic composed of 62 patients with diagnostic criteria including type 2 Diabetes Mellitus, not consuming more than 40 grams of alcohol week and no history of positive hepatotoxic virus. One ecosonografica technique with standardized criteria for the diagnosis of NASH was used. **Results:** Mean age was 66.2 ± 9.4 years. The presence of NASH was evident in 80.6% (n 50), being more common in females than males (62% vs 38%), increased transaminase levels according to the degree of NASH, higher levels in Grade III: 87.68 ± 97 and 77 ± 70.71 TGO TGP statistically significant (P <0.0001). BMI was obtained in those diagnosed with NASH 31.32 ± 5.6 and in which there was a statistically significant 27.2 ± 4.92 diagnosis (p 0.0230). **Conclusion:** It is concluded in this paper that NASH is presented with a high frequency in type 2 diabetic patients in the study population, and is strongly associated with obesity and females

Keywords: Non-alcoholic hepatic steatosis, Diabetes Mellitus type 2, Presence, Obesity.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico abarca un espectro de enfermedades que van desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis inflamatoria con crecientes niveles de fibrosis y finalmente la cirrosis. El hígado graso no alcohólico está estrechamente relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina, reconocido actualmente como representante de las manifestaciones hepáticas de la diabetes. Desde que el término de hígado graso no alcohólico se descubre por Ludwig et al, en 1980, la prevalencia del hígado graso no alcohólico ha aumentado rápida y paralelamente con el dramático incremento de la diabetes en la población mundial, constituyéndose ahora el hígado graso no alcohólico como la causa más común de enfermedad hepática en el mundo occidental. ^{1,2.}

La Esteatosis Hepática no Alcohólica (EHNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica. Se caracteriza por una acumulación de grasa en el parénquima hepático, en ausencia de una excesiva ingesta de alcohol o de otras enfermedades crónicas del hígado. Es muy común en personas con hiperlipidemia o con evidencia de resistencia a la insulina, como por ejemplo, en las personas obesas o en las diabéticas tipo 2. ³

En pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus se ha encontrado una prevalencia de Esteatosis Hepática hasta del 50%. La Resistencia a la Insulina, característica común en los pacientes que presentan Síndrome Metabólico, es uno de los factores de riesgo fuertemente asociados para padecer EHNA. ⁴

La EHNA, fue considerada durante muchos años una enfermedad poco común y de buen pronóstico. Sin embargo, el conocimiento de que entre el 15 y 50 % de los pacientes presentan fibrosis y hasta cirrosis posterior al diagnóstico de EHNA, hizo que cambiara esa percepción, y en estos

momentos es una de las entidades a las que más atención se le está prestando dentro del campo de la Hepatología a pesar de que la fisiopatogenia de esta entidad es compleja y no bien elucidada aún.^{5,6}

Hace aproximadamente unos 30 años se describió una enfermedad hepática semejante a la hepatitis alcohólica en sus manifestaciones histopatológicas, pero sin el antecedente de consumo importante de alcohol, denominada EHNA, desde entonces se aumentaron los conocimientos sobre ella.⁷

Por la pandemia mundial de obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2 se ha despertado el interés en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones relacionadas con la obesidad y la DM, pero solo recientemente se ha prestado atención a la EHNA.⁷

Epidemiológicamente se establece que la EHNA afecta del 30 al 40% de la población adulta, con mayor prevalencia en pacientes con Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus y se cree que el 40% de los pacientes con EHNA progresan a esteatohepatitis, la cual conlleva a la cirrosis y del 10 al 15% de los casos al carcinoma hepatocelular. En Estados Unidos, es la causa más común de referencia de pacientes al especialista por la elevación crónica de las enzimas hepáticas.⁸

Su diagnóstico es difícil ya que se piensa que esta patología es de exclusividad de los hepatólogos y la dificultad diagnóstica también responde a la inespecificidad de los síntomas, la escasez de los datos de laboratorio y la necesidad de una biopsia hepática confirmatoria. No obstante, es posible que este concepto cambie a partir de la utilización de métodos no invasivos como la amplia disponibilidad de métodos imagenológicos conocidos como ecografía abdominal, tomografía computarizada y resonancia magnética, debido a que son muy útiles en el diagnóstico de la enfermedad y nos brindan un porcentaje grande para cuantificación de la grasa hepática.⁹

En un estudio realizado en el año 2005 al sur de México DF, en la Clínica de Gastroenterología y Unidad de Hígado, en donde se estudio la

Prevalencia de EHNA y síndrome metabólico, se estudiaron 2.503 expedientes a los cuales se les detectó EHNA por ultrasonido, dando como resultados: un total de 427 pacientes (17.05%) con la patología, el sobrepeso se encontró presente en el 46.79% de la población, la obesidad en el 36.49% de la población y se encontró Diabetes Mellitus en el 3.6% de la población estudiada. Se observó que en 123 pacientes (34.26%) presentaron hipertransaminasemia a expensas de AST (definida como $AST \geq 34$ UI/mL) y 135 pacientes (37.6%) hipertransaminasemia a expensas de ALT (definida como $ALT \geq 44$ UI/mL), lo cual sugiere la asociación con esteatohepatitis.¹²

A su vez un estudio realizado en el Hospital Militar Dr. Luis Díaz Soto de Ecuador en donde se evaluó el comportamiento clínico, bioquímico y ecográfico en 20 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA entre 2005 y 2007, mostro que las condiciones clínicas predominantes eran el sobrepeso 10 pacientes (50%) y la Hipertensión Arterial 8 pacientes (40%). En más de $\frac{3}{4}$ de los pacientes existió relación entre el diagnóstico ecográfico y las alteraciones bioquímico-clínicas respecto a la histología. La dosificación de triglicéridos, ALAT Y ASAT resultaron los marcadores bioquímicos de mayor utilidad en el diagnóstico de estos pacientes. 12 casos (60%) mostraron un resultado ultrasonográfico con un moderado aumento de la ecogenicidad, seguido de 5 casos con leve aumento (25%), 3 casos (15 %), presentaron ultrasonido negativo.¹³

Entre el 15 de julio del 2005 y el 30 de noviembre del 2012 en el Hospital "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo (Granma Cuba), se realizó un estudio en el que se estudiaron 62 pacientes que se les realizó biopsia hepática para determinar diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con EHNA, el cual tenia como objetivo identificar factores clínicos y bioquímicos en estos pacientes. Los resultado fueron 21 pacientes con fibrosis hepática, con edad promedio de 56 años, 18 pacientes con diagnostico de Diabetes Mellitus un 85.7%, 16 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial

(72.2%) y como factor bioquímico se obtuvo que todos los pacientes estudiados presentaron valores elevados de transaminasas. ¹⁴

En la Unidad de Radiología de la Universidad de Chile en el año 2007 se realizó una investigación el cual tuvo como objetivo general estudiar el grado de correlación entre el diagnóstico por ultrasonido y biopsia hepática con relación a la presencia y grado de severidad de esteatosis hepática, en el se estudiaron 36 pacientes a los cuales se le realizó biopsia hepática y 7 días anteriores del procedimiento quirúrgico se les realizó ultrasonografía abdominal para evaluar mediante este estudio la severidad de la esteatosis hepática, mostrando como resultado que la ecografía abdominal es una técnica moderadamente efectiva para el diagnóstico de esteatosis hepática y para la clasificación de la severidad de la enfermedad, así mismo se estudio la relación entre los grados de esteatosis y el IMC lo cual mostro que El IMC promedio fue $31,2 \pm 7,2$ kg/m² y encontraron una correlación significativa entre el IMC y los grados moderados y severos de esteatosis. ¹⁵

Por otro lado un estudio realizado en Pachuca (Hidalgo México) en el año 2008 en donde se determinó la prevalencia de la EHNA, su objetivo general fue conocer la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica. En este se reporto que de 97 voluntarios 70 eran diabéticos y 27 no diabeticos, la prevalencia en diabéticos fue de 18.5 % y en no diabéticos de 7.1%. Aunque encontraros diferencias en género, edad y diabetes entre los pacientes con EHNA en ningún caso se obtuvo significancia estadística, sin embargo, el sexo femenino y la diabetes se identificaron como factores de riesgo para la enfermedad. ¹¹

En un estudio realizado en Costa Rica en el año 2014 donde se determinó la prevalencia de Esteatosis Hepática No Alcohólica en personas diabéticas tipo 2 dio como resultado que la prevalencia de la enfermedad fue del 72,3% y dicha prevalencia aumentó significativamente con el grado de obesidad ¹⁰

La Esteatosis Hepática se conoce de diferentes formas:

1. Hígado graso: Término general. Cuando no es a causa del consumo de alcohol, se conoce como hígado graso no alcohólico.
2. Esteatosis hepática: Acumulación de grasa en el hígado, sinónimo de hígado graso.
3. Esteatohepatitis no alcohólica: Cuando la acumulación de grasa en el hígado va acompañada además de un fenómeno inflamatorio y no relacionado con el alcohol.
4. Esteatohepatitis metabólica: Recientemente se ha propuesto llamar a esta enfermedad esteatohepatitis metabólica.

El término Esteatosis Hepática se refiere a una amplia gama de alteraciones del hígado, donde la alteración fundamental es la acumulación excesiva de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede llevar a inflamación hepática, con la posibilidad de desarrollar fibrosis y finalmente terminar en un daño hepático crónico como la cirrosis hepática.^{4, 15}

Lo más frecuente es que se deba al consumo de alcohol y es un factor que siempre debe considerarse ante un paciente con hígado graso, sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que una gran parte de los pacientes con hígado graso no consumen alcohol. Por lo tanto, se añadió entonces el término Esteatosis Hepática no Alcohólica.

El término "no alcohólica" se utiliza porque determinan alteraciones del hígado en muchos aspectos similares a las que se pueden ver en personas que consumen alcohol de forma excesiva, aunque ocurren en los individuos que no consumen alcohol o lo hacen en cantidades mínimas.

Como hallazgo fundamental se explica que en la primera fase de la enfermedad ocurre la acumulación de grasa sin producir inflamación en el tejido hepático, a ello se le llama hígado graso simple o esteatosis hepática. La presencia de grasa cambia en forma muy importante el aspecto y la función del hígado, pudiendo ocasionar inflamación hepática, cuando esta ocurre se da lugar a la llamada esteatohepatitis no alcohólica. La

trascendencia de la esteatohepatitis no alcohólica radica en su potencial progresión hacia la cirrosis hepática, considerada una etapa avanzada de la enfermedad.

La etapa siguiente en grado de severidad en el espectro del hígado graso no alcohólico es la esteatohepatitis no alcohólica, que afortunadamente, solamente una fracción pequeña de los pacientes con hígado graso simple desarrollará esteatohepatitis no alcohólica. Según lo mencionado, la esteatohepatitis no alcohólica implica la acumulación de grasa en los hepatocitos así como la presencia de inflamación hepática. Las células inflamatorias pueden destruir las células del hígado ocasionando así necrosis hepatocelular.

Las evidencias sugieren que la esteatohepatitis no alcohólica, en contraste con el hígado graso simple, no es una condición inofensiva, sino que puede conducir en última instancia a que ocurran cicatrices en el hígado que progresan entonces a una fase avanzada e irreversible en la que el hígado tiene extensas cicatrices, pierden su funcionalidad, cambia su morfología y esto corresponde a la cirrosis.

La cirrosis causada por la esteatohepatitis no alcohólica es la última y más severa etapa del hígado graso. La cirrosis puede dar origen a complicaciones graves que incluyen el carcinoma hepatocelular y pueden determinar la necesidad de un trasplante hepático.¹⁵

A pesar de los recientes avances en el estudio de las complejas vías metabólicas e inflamatorias involucradas en el hígado graso no alcohólico, la patogénesis de la esteatosis y su progresión a la esteatohepatitis y la fibrosis/cirrosis no está totalmente dilucidada. Mientras la esteatosis parece estar relacionada con un buen pronóstico, existen factores que incluyen citocinas/adipoquinas inflamatorias, trastorno mitocondriales y del stress oxidativo, que al parecer están involucrados en la progresión clínica hacia la esteatohepatitis, cirrosis hepática y el carcinoma.

La causa del hígado graso no alcohólico no se conoce con certeza, pero hay algunos mecanismos que se han demostrado muy importantes en el desarrollo de la enfermedad:

1. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico: Parece ser la causa fundamental, teniendo en cuenta que la insulina, inhibe el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumenta la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos e inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos. Los estados de hiperinsulinismo como la DM y la obesidad disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, esta resistencia a la acción de la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo de EHNA.
2. Estrés oxidativo.
3. Liberación de citokinas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el hígado graso no alcohólico frecuentemente es asintomático y se diagnostica generalmente por accidente, cuando el paciente se realiza exámenes por otra causa. Infrecuentemente los pacientes pueden referir fatiga, malestar o incluso sensación de pesadez en el cuadrante superior derecho del abdomen. Raramente puede evidenciarse ictericia leve. Por definición, un consumo alcohólico superior a 20g/día o 40g/ semana excluye esta condición.

Las alteraciones más frecuentes son elevaciones leves de transaminasas ALT y AST, usualmente se encuentra mayor elevación en la ALT que de la AST, GGT e incluso bilirrubina. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentan síntomas de insuficiencia hepática. Es importante la determinación de la VSG, glicemia, albúmina y tiempos de coagulación.

El diagnóstico se basa en la realización de la biopsia hepática ya que es el único examen que permite asegurar el diagnóstico, no todas las personas en que se sospecha el diagnóstico de hígado graso son sometidas a este procedimiento. Esta muestra acumulación de grasa en los hepatocitos y

puede haber además grados variables de inflamación y fibrosis. Es habitual hacer el diagnóstico presuntivo de hígado graso con imágenes sugerentes como la ecografía abdominal, tomografía computada o resonancia magnética. La ecografía es una técnica moderadamente efectiva para el diagnóstico de esteatosis hepática y para la clasificación de la severidad de la enfermedad, Por lo tanto si se realiza la ultrasonografía abdominal con los cortes estandarizados y se analiza el grado de infiltración grasa se logra una correlación moderada con el compromiso histológico. Desafortunadamente, la ecografía no puede diferenciar esteatohepatitis de fibrosis y su sensibilidad cae cuando el grado de esteatosis disminuye por debajo de un 30%.

Clasificación ecográfica de la infiltración grasa hepática:

- 1- Leve aquella en la que se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia
- 2- Moderada aquella en la que se agrega atenuación del sonido
- 3- Severa aquella en la cual no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma¹⁶

Tanto la tomografía computada como la imagen por resonancia magnética, especialmente su nueva técnica de espectroscopia, son modalidades sensitivas para la cuantificación de la esteatosis, sin embargo, ninguna de ellas tiene suficiente sensibilidad y especificidad para distinguir entre la simple esteatosis y la esteatohepatitis con o sin fibrosis.¹⁶

La biopsia hepática es, sin embargo, el único examen que permite diferenciar entre esteatosis simple, esteatohepatitis y fibrosis y es muy importante descartar otras causas de inflamación hepática, como por ejemplo infección por virus de hepatitis A, B y C, Virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, herpesvirus, rubeola, hemocromatosis o hepatitis autoinmune. Además, el hipotiroidismo es más prevalente en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y puede ser evidenciada con la determinación de TSH.

El tratamiento del hígado graso consiste fundamentalmente en bajar de peso y aumentar la actividad física. La obesidad y el sobrepeso, los principales factores de riesgo, son modificables mediante cambios en el estilo de vida. Otras recomendaciones incluyen evitar el consumo de alcohol y el consumo de medicamentos innecesarios.¹⁶

Por otra parte la diabetes es una afección crónica que se desencadena cuando el organismo pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia

Debido a que la EHNA tiene mayor prevalencia en los pacientes con Síndrome Metabólico y DM, se plantea la siguiente interrogante: ¿Tendrán EHNA los pacientes diabéticos que ingresan a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”?

En este contexto se plantea como objetivo general: Determinar la presencia de Esteatosis Hepática no Alcohólica en pacientes diabéticos que ingresan a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre septiembre del 2014 a mayo del 2015. Y como objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de Esteatosis Hepática no Alcohólica a través de ecografía abdominal en pacientes diabéticos que ingresan a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”
2. Establecer el grado de Esteatosis Hepática mediante la ecografía abdominal en pacientes diabéticos tipo 2
3. Determinar los niveles de transaminasas en pacientes diabéticos que presentan Esteatosis Hepática no Alcohólica.
4. Relacionar los valores de Transaminasas con el grado de Esteatosis Hepática no Alcohólica
5. Relacionar el grado de Esteatosis Hepática No Alcohólica con el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.
6. Relacionar el grado de Esteatosis Hepática No Alcohólica con el IMC.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional y descriptivo con un diseño no experimental y transversal, de tipo probabilístico intencional conformado por 62 pacientes con diagnóstico conocido de Diabetes Mellitus tipo 2 que ingresaron a los servicios de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", durante el periodo comprendido entre Septiembre de 2014 a Mayo de 2015. Muestra tomada por aquellos voluntarios con previo consentimiento informado con criterios de inclusión: Diagnóstico de DM tipo 2, no consumo de más de 40gr de alcohol por semana y sin antecedentes de virus hepatotóxicos

La recolección de la información fue a través de ecografía abdominal con un solo radiólogo la Dra. Lezama, mediante ultrasonido tipo POCKET-QMW-3100. Los criterios del grado de EHNA fueron: grado I: mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, visualización normal del diafragma; grado II: moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con ligera disminución de los vasos intrahepáticos; grado III: marcado aumento de la ecogenicidad, mala o nula visualización diafragma¹⁶. Se plasmaron los datos en una ficha diseñada que incluye edad, sexo, estrato socioeconómico, consumo de alcohol, hallazgos paraclínicos e IMC. Se utilizó un método colorimétrico con una técnica cinética marca Biosystems con la utilización de equipo Mindray 380 para la realización de las transaminasas.

Para procesar y representar los resultados se sistematizó la base de datos en el software Excel para Windows XP, y se analizaron para obtener la frecuencia absoluta y relativa de las variables representadas en los cuadros y gráficos.

RESULTADOS

De 373 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que ingresaron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, se tomó una muestra de 62 pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna. En la Tabla n° 1 se puede apreciar las características basales de la población en estudio, siendo las características más resaltantes el predominio del sexo femenino el 56,5% (n 35), la procedencia del estado Carabobo 96,8% (n 60), el 61,3% (n 38) eran clasificables como Graffar IV y el restante 38,7% (n 24) como Graffar III, comorbilidades como HAS estuvieron presente en el 69,4% (n 43) y el habito enolico con el criterio de inclusión de menos de 40 gramos de alcohol a la semana estuvo presente solo en el 1,6% (n 1) con consumo mensual, hay que destacar que en esta población la ingesta alcohólica era prácticamente nula.

La edad promedio fue de $66,2 \pm 9,4$ años, con una edad mínima de 42 años y una máxima de 92 años. Las mujeres registraron una edad promedio $68,06 \text{ años} \pm 9,25$, mientras que los hombres registraron una edad promedio $63,81 \text{ años} \pm 11,09$, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos promedios ($p 0,0790$). En los pacientes con EHNA la edad promedio fue $66,28 \pm 8,3$ años y en los que no presentaron EHNA fue $65,92 \pm 13,7$ años, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. ($p 0,1130$).

La presencia de EHNA se evidencio en el 80,6% (n 50), siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (62% vs 38%). Sin embargo no se evidencio diferencia estadísticamente significativa al evaluar las características antes mencionadas de acuerdo a la presencia o ausencia de EHNA. Según el grado o severidad de EHNA se evidencio el grado II como el más frecuente con el 40,3% (n 25) seguido de Grado I con 37,1% (n

23) y el último lugar Grado III con 3,2% (n 2), siendo el restante 19,4% (n 12) libres ecográficamente del diagnóstico. (Tabla 2).

Los niveles de transaminasas (TGO y TGP) aumentaron según el grado de EHNA, reportándose niveles más elevados en el Grado III: $97 \pm 87,68$ UI y $77 \pm 70,71$ UI para TGO y TGP respectivamente, en el grado I se encontraron los niveles más bajos $22,35 \pm 18,13$ y $18,22 \pm 14,84$ para TGO y TGP respectivamente. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa para ambos valores ($P < 0,0001$). (Tabla 3).

El promedio de años de evolución de la DM para el grupo en general fue $22,76 \pm 10,41$ años, y para aquellos con diagnóstico ecográfico de EHNA $23,76 \pm 9,86$ años y en los que estuvo ausente el diagnóstico $18,58 \pm 12,04$ años, (Tabla 4).

Al aplicar pruebas no paramétricas como Chi Cuadrado y Coeficiente Phi no se obtuvo diferencia estadística entre ambos grupos ($p 0,1230$). Siendo el grupo más frecuente aquellos que tenían entre 11 – 20 años (32,3%) seguido de 21 – 30 años con 30,6%, en los pacientes con EHNA se obtuvo un comportamiento discretamente diferente siendo el grupo de 21 – 30 años el más frecuente con 36% seguido de 11- 20 años con 30%, sin embargo se obtuvo una $p (0,1780)$. Al realizar el análisis por subgrupos se observó que el Grado II de EHNA tuvo la mayor cantidad de años de evolución de DM ($24,84 \pm 10,38$ años) sin resultar ser estadísticamente significativo. ($p 0,4110$). (Tabla 5)

Se obtuvo un IMC promedio en los pacientes de la muestra de $30,53 \pm 5,68$, siendo en aquellos con diagnóstico ecográfico de EHNA de $31,32 \pm 5,6$ y en los que estuvo ausente el diagnóstico fue $27,2 \pm 4,92$ siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p 0,0230$). Obteniéndose un valor creciente de IMC con respecto al grado de EHNA: Grado I $30,17 \pm 6,2$, Grado II $32,28 \pm 4,75$ y Grado III $32,55 \pm 9,68$, sin embargo al realizar el análisis paramétrico (ANOVA) de estos subgrupos no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p 0,0740$). (Tabla 6).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, realizado en una población de 62 personas con Diabetes Mellitus Tipo 2 la prevalencia de Esteatosis Hepática No Alcohólica fue de un 80,6% (50 casos) proyectándose así que de cada 100 personas diabéticas de nuestra población, 80 presentan la enfermedad, estos resultados concuerdan con un estudio publicado en Costa Rica en el 2014 que tuvo como finalidad determinar la prevalencia de EHNA en pacientes diabéticos tipo 2, demostrando que el 72,3% de los diabéticos estudiados presentaron hígado graso no alcohólico mediante ecografía abdominal.¹⁰

Según el grado de severidad de EHNA se evidencio el grado II como el más frecuente con el 40,3% (n 25) seguido del Grado I con 37,1% (n 23), y el Grado III con 3,2% (n 2), estos resultados difieren de los obtenidos por Lacle-Murray quien encontró que el grado más frecuente de severidad de la EHNA fue el grado I con 32,7%, seguido del grado II con 31,0% y por último el grado III con un 7,6%. Considerando de esta manera que los grado I y II de EHNA son los más prevalentes.¹⁰

En cuanto al sexo, el femenino representó un 62% (31 casos) y el masculino con una proporción de 38% (19 casos), coincidiendo estos resultados con una investigación que se realizo en Pachuca Hidalgo México en el año 2008 en donde se determinó la Prevalencia de la EHNA, y también existió predominio del sexo femenino con dicha patología, este al igual que la diabetes se identificaron como factores de riesgo para la enfermedad.¹¹

En la presente investigación se observó que los niveles de transaminasas aumentaron según el grado de EHNA, reportándose niveles más elevados en el Grado III: $97 \pm 87,68$ UI y $77 \pm 70,71$ UI para TGO y TGP respectivamente, además se evidenció diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), lo

que quiere decir que a mayor grado de Esteatosis mayor el promedio de transaminasas, resultado parecido a un estudio publicado en la Revista de Investigación Clínica de México en el año 2005 el cual evaluó la relación entre el diagnóstico de Esteatosis Hepática No Alcohólica y las pruebas de función hepática y se observó que la población estudiada con Esteatosis Hepática presentó hipertransaminasemia lo cual sugiere la asociación con Esteatohepatitis No Alcohólica.¹².

El IMC promedio en los pacientes de la muestra fue de $30,53 \pm 5,68$, siendo en aquellos con diagnóstico ecográfico de EHNA de $31,32 \pm 5,66$ y en los que estuvo ausente el diagnóstico de EHNA de $27,2 \pm 4,92$ resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p 0,0230$). Se observa un valor creciente de IMC con respecto al grado de EHNA ya que los resultados demuestran que el Grado I $30,17 \pm 6,2$, el Grado II $32,28 \pm 4,75$ y el Grado III $32,55 \pm 9,68$, a pesar que no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al realizar el análisis paramétrico (ANOVA) ($p 0,0740$), se demostró que entre mayor grado de esteatosis mayor es el grado de IMC, estos resultados concuerdan con un estudio publicado en la Revista Médica de Santiago de Chile que muestra que el IMC promedio fue $31,2 \pm 7,4$.¹⁵.

Cuando se asoció el grado de esteatosis con el IMC se encontró que a mayor IMC mayor es el grado de esteatosis hepática lo cual concuerda con el estudio de Csendes G Paula ¹⁵.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.

De acuerdo al análisis realizado y la argumentación de diversas investigaciones en base a los objetivos y resultados obtenidos en el presente estudio se concluye que existe una alta prevalencia de Esteatosis Hepática No Alcohólica como comorbilidad en pacientes Diabéticos tipo 2 de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” y también una gran relación con la obesidad y sobre todo con la alteración de enzimas hepáticas, ya que el aumento del grado de inflamación puede ser sólo reflejo del tiempo para producir más daño hepático.

Además, en el estudio también se observa la relación de la EHNA con los grados de obesidad patología que también es altamente prevalente y teniendo en cuenta que no existe una terapia médica eficaz para el tratamiento de la EHNA, más que la reducción de peso, sería oportuno iniciar de inmediato la prevención de la obesidad como eje primordial alrededor de la DM tipo 2, así como también se sugiere que en el protocolo de trabajo de DM se incluya la realización de ecografía abdominal y la realización de transaminasas anualmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera GA, Nassif HA, Arus SE, Cand HC, León N. Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2007 [citado 25 Jun 2011]; 46(1):3-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-8.
3. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Ann Hepatol* 2009; Suppl 1S 4-8.
4. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S *et al*. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol & Metab* 2005;90:1578-82
5. McCullough A.J., Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis *J Clin Gastroenterol* 2006; 40, Suppl 1:S17-29.
6. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY *et al*. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
7. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115:
8. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, *et al*. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37:909-16
9. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
10. Laclé-Murray Adriana, Esquivel-Chaverri Marco, Madrigal-López Mauricio, Alpízar-Chacón Carlos Autores: Bernal Reyes, Raúl; Sáenz Labra, Alberto; Bernardo Escudero, Roberto, Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta méd. costarric [revista en la Internet]*. 2014 Mar [citado 2014 Mayo 15]; 56(1): 17-22. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000100004&lng=es.

11. Javier Lizardi-Cervera, Ivonne Becerra Laparra, Norberto C. Chávez-Tapia, Martha E. Ramos Ostos, Misael Uribe Esquivel. Rev Gastroenterol Mex. 2013; 78(Supl.1):96-7. - Vol. 78 Núm.Supl.. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/esteatosis-esteatohepatitis-no-alcoholica/articulo/90226418/>
12. Chavarría-Arciniega Sonia, López-Alvarenga Juan Carlos, Uribe-Uribe Norma Ofelia, Herrera-Hernández Miguel, González-Barranco Jorge. Relación entre el diagnóstico morfológico de EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) y pruebas de función hepática en un grupo de pacientes con obesidad extrema. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2005 Ago [citado 2015 Jul 08] ; 57(4): 505-512. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034
13. Cabrera Lavernia Jorge Omar, Ricardo Serrano Yoel Mario, Noguera Berchí Cristina Beatriz. Predictores de fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. CCM [revista en la Internet]. 2014 Mar [citado 2014 Mayo 15] ; 18(1): 33-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000100006&lng=es
14. Trimiño Galindo Leydiana, Galeano Santamaría Caridad, Padrón Ramos Mario Jorge, Guardarramas Linares Layanis, Zangroniz Chiong Danae, Carreras Echeverría Daylín. Esteatosis hepática no alcohólica. Relación bioquímico-eco-histopatológica. Rev. Med. Electrón. [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2014 Mayo 15] ; 33(6): 682-693. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242011000600001&lng=es
15. Csendes G Paula, Paolinelli G Paola, Busel M David, Venturelli A Verónica, Rodríguez Jorge. Hígado graso: ultrasonido y correlacion anatomopatologica. Rev. chil. radiol. [revista en la Internet]. 2004 [citado 2014 Mayo 15] ; 10(2): 50-52. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082004000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082004000200003>
16. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:745-750.
17. Standards of Medical Care in Diabetes. 2014. (consultado 12 febrero 2014) Diabetes Care Vol. 37, Supplement 1, Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CHEQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.diabeteseducator.org%2Fexport%2Fsites%2Faade%2F_resources%2Fpdf%2Fresearch%2FADAStandardsOfCare2014.pdf&ei=ZiF1UGYJJWssQS51IHwCA&usq=AFQjCNGIZtEzreMN1hPtoA3LOZDZ3MEnKA

ANEXO A
CONSENTIMIENTO INFORMADO

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Yo; _____ portador(a) de la Cédula de Identidad _____, por medio de la presente hago saber que una vez conocidos los fines de la Investigación denominada: ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DIABÉTICOS QUE INGRESAN A LA CUIDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA". SEPTIEMBRE 2014 - MAYO 2015.

Realizada por la **Dra. Ella Agresott Mancera con C.E.: 30.088.612**, para optar al título de Especialista en Medicina Interna, acepto a formar parte de dicha investigación, como parte de la muestra en estudio, siempre y cuando se guarde la debida discreción en cuanto a los datos recopilados.

Nombre y apellido

**Dra. Ella Agresott
Mancera.**

C.I.

C.E. 30088612

Paciente

Investigador

ANEXO B**FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____

SEXO: FEMENINO___ MASCULINO___

TELÉFONO _____

DIRECCIÓN _____

GRAFFAR: I___ II___ III___ IV___ V___

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE DIABETES _____ AÑOS ___ MESES ___ DÍAS

TRATAMIENTO: _____ USO DE ESTATINAS: SI___ NO___

HIPERTENSIÓN: SI___ NO___

ANTECEDENTES DE CONSUMO DE ALCOHOL: SI___ NO___

FRECUENCIA: DIARIO___ SEMANAL___ QUINCENAL___ MENSUAL___ ANUAL___

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS: VHA___ VHB___ VHC___

HALLAZGOS PARACLINICOS:

LABORATORIOS: TGO_____ TGP_____

ECOGRAFÍA ABDOMINAL: ESTEATOSIS LEVE I ___ ESTEATOSIS MODERADA II ___
ESTEATOSIS SEVERA III _____

PESO___ TALLA___ IMC___

TABLA 1

Características básicas de los pacientes diabéticos que ingresaron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre septiembre del 2014 a mayo del 2015.

	Esteatosis Hepática		Total	P	
	Ausente	Presente			
Sexo	Femenino	4 33,3%	31 62%	35 56,5%	0,0760
	Masculino	8 66,7%	19 38%	27 43,5%	
Edad	65,92 ± 13,7 años		66,28 ± 8,3 años	66,2 ± 9,4 años	0,9060
Procedencia	Carabobo	12 100%	48 96%	60 96,8%	0,4810
	Cojedes	0 0%	2 4%	2 3,2%	
Graffar	III	2 16,7%	22 44%	24 38,7%	0,0810
	IV	10 83,3%	28 56%	38 61,3%	
HAS	7 58,3%	36 72%	43 69,4%	0,356	
Habito Enolico	0 0%	1 2%	1 1,6%	0,621	
Total	12 19,4%	50 80,6%	62 100%		

Fuente: Agresott

TABLA 2

**Distribución de los pacientes diabéticos según el grado de EHNA.
Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014 - Mayo 2015.**

		Frecuencia	Porcentaje
EHNA	Ausente	12	19,4%
	Grado I	23	37,1%
	Grado II	25	40,3%
	Grado III	2	3,2%
Total		62	100%

Fuente: Agresott

TABLA 3

Distribución de los pacientes diabéticos según el promedio de Transaminasas y el grado de EHNA. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Septiembre 2014 - Mayo 2015

Esteatosis Hepática	Transaminasas	
	TGO (UI)	TGP (UI)
Ausente	14,17 ± 5,99	14,33 ± 7,82
Grado I	22,35 ± 18,13	18,22 ± 14,84
Grado II	23,92 ± 13,26	20,4 ± 9,44
Grado III	97 ± 87,68	77 ± 70,71
Todos	23,8 ± 22,69	20,24 ± 17,93
P	<0,0001	<0,0001

Fuente: Agresott

TABLA 4

Distribución de los pacientes diabéticos según el tiempo de evolución de la DM y la presencia de EHNA. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Septiembre 2014 – Mayo 2015

		N	Años de DM2	P
Grado de Esteatosis Hepática	Ausente	12	18,58 ± 12,04	0,1230
	Presente:	50	23,76 ± 9,86	
	Grado I	23	22,7 ± 9,54	0,4110
Grado II	25	24,84 ± 10,38		
Grado III	2	22,5 ± 10,6		
Total		62	22,76 ± 10,41	

Fuente: Agresott

TABLA 5

**Distribución de los pacientes diabéticos según el tiempo de evolución de la DM y el grado de EHNA. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”.
Septiembre 2014 – Mayo 2015**

	Grado EH				Total	
	ausente	Grado I	Grado II	Grado III		
Tiempo de evolución de DM	0 - 10 años	4 33,3%	3 13,0%	4 16,0%	0 0%	11 17,7%
	11 - 20 años	5 41,7%	9 39,1%	5 20,0%	1 50,0%	20 32,3%
	21 - 30 años	1 8,3%	8 34,8%	9 36,0%	1 50,0%	19 30,6%
	31 - 40 años	2 16,7%	3 13,0%	7 28,0%	0 0%	12 19,4%
Total	12 100,0%	23 100,0%	25 100,0%	2 100,0%	62 100,0%	

Fuente: Agresott

TABLA 6

Distribución de los pacientes diabéticos según el IMC y el grado de EHNA. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014 – Mayo 2015

Grado EH	N	IMC	
Ausente	12	27,2 ± 4,92	
Presente	50	31,32 ± 5,6	0,0230
Grado I	23	30,17 ± 6,20	0,0740
Grado II	25	32,28 ± 4,75	
Grado III	2	32,55 ± 9,68	
Total	62	30,53 ± 5,68	

Fuente: Agresott

