

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



FACTORES ASOCIADOS A HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL VITARTE
ENERO 2015- DICIEMBRE 2016.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO
RAQUEL JOHANA CUEVA LÓPEZ

Dr. Jorge Gálvez Gutiérrez

Asesor de tesis:

Dr. Jhony Alberto De La Cruz Vargas

Director de tesis:

LIMA – PERÚ

2017

AGRADECIMIENTO

A Dios, fuente inagotable del todo.

A mis maestros, por aconsejarme e instruirme durante mi carrera universitaria, dentro y fuera de las aulas, por permitirme aprender de sus enseñanzas, experiencia y pensamiento crítico.

A todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron a la realización de ésta tesis.

“La enseñanza no es la mera impartición de conocimiento, sino el cultivo de una mente examinadora.”
Krishnamurti

DEDICATORIA

A mi familia, por su amor, valores y apoyo, que forjaron ser quien soy hoy y por creer en mi siempre.

**Factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte.
Enero 2015 – Diciembre 2016**

CUEVA LÓPEZ, Raquel Johana

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos en el Hospital Vitarte durante enero 2015 a diciembre 2016.

Metodología: Estudio con enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo-explicativo, retrospectivo. Se desarrolló bajo los lineamientos del diseño no experimental de 97 casos y 97 controles, de corte transversal. Como instrumento de recolección se empleó un documento de registro estructurado para consignar datos de los factores sociodemográficos, antecedentes patológicos y datos bioquímicos.

Resultados: Existe relación significativa entre la presencia del hígado graso no alcohólico y pacientes con edades de 55 a 69 años de edad ($X^2=58.101$; $gl=2$; $p=0.000$), asimismo, el riesgo para hígado graso no alcohólico es 2.128 veces más en pacientes mujeres, 3.035 veces más si tienen antecedentes de Hipertensión arterial, 4.151 veces más si tiene antecedentes de diabetes mellitus, 5.060 veces más si tiene C-LDL elevado, 7.272 veces más si tienen triglicéridos elevados, 4.138 veces más si tienen GGT elevada. No existe riesgo significativo para Hígado graso no alcohólico cuando los indicadores de FA, AST, ALT, están elevadas.

Conclusiones: La presencia de hígado graso no alcohólico, está asociado a pacientes mujeres, a los que tienen edades comprendidas desde 55 a 69 años de edad, los que tiene antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, así como los que tienen datos bioquímicos elevados como C-LDL, Triglicéridos, y Gamma-glutamil transpeptidasa.

Palabras claves: hígado graso no alcohólico, Factores sociodemográficos, antecedentes personales patológicos y Datos bioquímicos.

**Factors associated with non-alcoholic fatty liver in adult patients of the gastroenterology department of Vitarte Hospital.
January 2015 - December 2016**

CUEVA LÓPEZ, Raquel Johana

ABSTRACT

Objective: To identify the factors associated with nonalcoholic fatty liver in adult patients at Vitarte Hospital during January 2015 to December 2016.

Methodology: A quantitative, descriptive-explanatory, retrospective study. It was developed under the guidelines of the non-experimental design of 97 cases and 97 controls, cross-sectional. As a collection instrument, a structured registration document was used to record data on sociodemographic factors, pathological antecedents and biochemical data.

Results: There is a significant relationship between the presence of nonalcoholic fatty liver and patients aged 55 to 69 years ($X^2 = 58.101$; $gl = 2$; $p = 0.000$); likewise, the risk for nonalcoholic fatty liver is 2.128 times more in women, 3,035 times more if they have a history of hypertension, 4,151 times more if they have a history of diabetes mellitus, 5,060 times more if they have elevated LDL-C, 7,272 times more if they have elevated triglycerides, 4,138 times more if they have elevated GGT . There is no significant risk for nonalcoholic fatty liver when the indicators of AF, AST, ALT, are elevated.

Conclusions: The presence of non-alcoholic fatty liver is associated with female patients, those aged 55-69 years, those with a history of hypertension and diabetes mellitus, as well as those with high biochemical data C-LDL, Triglycerides, and Gamma-glutamyl transpeptidase.

Keywords: Key words: non-alcoholic fatty liver, sociodemographic factors, pathological personal history and biochemical data.

PRESENTACIÓN

Señores miembros del jurado:

En cumplimiento de las disposiciones vigentes emanadas por el reglamento de grados y títulos de la Universidad Ricardo Palma, presento ante ustedes la tesis titulada: “FACTORES ASOCIADOS A HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL VITARTE ENERO 2015- DICIEMBRE 2016”.

La misma que someto a vuestra consideración y espero que cumpla con los requisitos de aprobación para obtener el título profesional de Médico Cirujano.

El presente estudio tuvo como objetivo: Determinar los factores asociados a Hígado graso no alcohólico en pacientes adultos atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital Vitarte durante enero del año 2015 a diciembre del año 2016.

Con la convicción que se le otorgará el valor justo y mostrando apertura a sus observaciones, les agradezco por anticipado las sugerencias y apreciaciones que se brinden a la investigación.

Raquel Johana Cueva Lopez.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
DATOS GENERALES	i
AGRADECIMIENTO	ii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
PRESENTACIÓN	vii
ÍNDICE.....	1
LISTA DE TABLAS.....	2
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Formulación del problema	4
1.3. Justificación de la investigación.....	5
1.4. Delimitación del problema	5
1.5. Objetivos de la investigación.....	6
1.5.1. Objetivo General.....	6
1.5.2. Objetivos específicos	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes de investigación	7
2.2. Bases teóricas.....	13
2.3. Definición de conceptos operacionales	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1. Hipótesis	23
3.2. Variables:	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1. Tipo y diseño de investigación.....	25
4.2. Método de investigación	25
4.3. Universo, población, muestra y unidad de análisis	25
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	28
4.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos	28
4.6 Procedimientos para garantizar aspectos éticos	30
CAPÍTULO V: RESULTADO Y DISCUSIÓN	31
5.1. Resultados.....	31
5.2. Discusión de resultados.....	37
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
6.1. Conclusiones.....	41
6.2. Recomendaciones	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS	47
Anexo 01. Operacionalización de variables.....	48
Anexo 02. Instrumento.....	53
Anexo 05. Matriz de consistencia.....	55

LISTA DE TABLAS

N°	Título de tabla	Pág.
1	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de hipertensión arterial</i>	31
2	<i>Relación entre la presencia de hígado graso no alcohólico y la edad del paciente</i>	32
3	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de hipertensión arterial</i>	33
4	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de Diabetes mellitus</i>	33
5	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según C-LDL elevado</i>	34
6	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según Triglicéridos elevados</i>	34
7	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según GGT elevada</i>	35
8	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según FA elevada</i>	35
9	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según AST elevada</i>	36
10	<i>Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según ALT elevada</i>	36

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Los cambios en el estilo de vida, junto con la variación en la dieta han resultado en un aumento dramático en la prevalencia de obesidad y factores del síndrome metabólico en los países occidentales, e inclusive en muchos países asiáticos. ⁽¹⁾

El hígado graso no alcohólico es la primera causa de hepatopatía en el mundo occidental, con una prevalencia del 20-30%, según criterios utilizados en diferentes estudios. ⁽²⁾

A pesar de que la etiología y la progresión del hígado graso no alcohólico es compleja y no está completamente clara en la actualidad, es evidentemente multifactorial. Dentro de los aspectos relacionados con esto se encuentran: Diabetes Mellitus Tipo II, Resistencia a la Insulina, Obesidad central, dislipidemia, entre otros, los cuales son elementos del Síndrome Metabólico, como parte de los factores etiológicos primarios. ^{(2) (3)}

Es más, se dice que el hígado graso no alcohólico sería la expresión hepática del Síndrome Metabólico. ^{(3) (4)}

Todo esto ha resultado en un aumento significativo de la incidencia del Hígado Graso no Alcohólico. ⁽¹⁾

En Estado Unidos el Hígado graso no alcohólico se ha incrementado en un 75% en el periodo comprendido entre 2005-2008 y la prevalencia es de hasta 34%, cabe resaltar que el grupo étnico más afectado por dicha patología es el Hispano. No se cuenta con grandes estudios de prevalencia de hígado graso en la población general a nivel Nacional, pero diversos estudios han mostrado una prevalencia del síndrome metabólico de 17-25,8%. ⁽⁵⁾

Si bien no todos los pacientes diagnosticados con hígado graso no alcohólico terminan en una degeneración maligna del Hígado, hay un grupo importante que va a esteatohepatitis no alcohólica, luego a fibrosis, cirrosis e incluso llegan a Carcinoma Hepatocelular. ^{(1) (4)}

En la presente investigación se busca la relación entre los factores de riesgo planteados y la presencia de Hígado Graso no alcohólico. Se busca también llamar la atención del personal de salud acerca de la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno de ésta enfermedad, teniendo en cuenta que de esa población entre un 10-20% tiene riesgo de desarrollar los diferentes estadios de la enfermedad e incluso llegar a carcinoma hepatocelular, además que también se presentan casos en donde no cumplen todos los estadios de la enfermedad y de un estado de esteatosis simple pueden llegar a Carcinoma hepatocelular.

Además, el Hígado graso no alcohólico se considera una patología subestimada, dado que no sólo tiene una larga evolución natural, sino que su mortalidad no está solo relacionada a enfermedades hepáticas sino a daño cardiovascular.

En Perú se realizó una evaluación que medía el conocimiento de Hígado graso no alcohólico en médicos generales y se evidenció que menos del 50% tenía un conocimiento adecuado de ésta patología ⁽⁶⁾

Cabe recordar que, en nuestro País, muchos de los pacientes acuden a un establecimiento de salud sólo cuando presentan una sintomatología importante, que interfiera con su vida cotidiana y dado que el Hígado graso no alcohólico, no da una sintomatología importante, es más la gran mayoría de pacientes permanece asintomático; muchas veces es frecuente que se encuentre como una patología subdiagnosticada.

Por todo esto muchos pacientes con los factores asociados planteados, podrían tener ésta condición de Hígado graso no Alcohólico, e incluso sus complicaciones, como los diferentes estadios, incluyendo la fibrosis o hasta cirrosis; y no saberlo.

1.2. Formulación del problema

General

¿Cuáles son los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte durante enero 2015 a diciembre 2016?

Específicos

- 1) ¿Cuáles son los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Sociodemográficos como: Sexo y Edad?
- 2) ¿Cuáles son los predictores de riesgo hígado graso no alcohólico procedentes del factor Antecedentes personales patológicos como: hipertensión arterial y diabetes mellitus?
- 3) ¿Cuáles son los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Datos bioquímicos elevados como: C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa?

1.3. Justificación de la investigación

La presente investigación pretende que la identificación de los factores de riesgo asociados a Hígado Graso No Alcohólico, estimule al personal de Salud a tomar medidas para una detección y tratamiento temprano de ésta enfermedad con el fin de disminuir las complicaciones causadas por la evolución de la misma.

La importancia social radica en la necesidad de prevenir las complicaciones de la enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico, como la Esteatohepatitis, la Fibrosis hepática, Cirrosis y el Carcinoma Hepatocelular.

Desde el punto de vista económico, se puede decir que es mejor, más accesible y menos costoso el manejo del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico que tratar sus complicaciones.

1.4. Delimitación del problema

- **Delimitación espacial:** El estudio se desarrolló en el Hospital “Vitarte”, ubicado en la Av. Nicolas Ayllon 5880 – Ate – Lima.
- **Delimitación temporal:** Se desarrolló, durante los meses de Enero 2015 a Diciembre 2016.

1.5. Objetivos de la investigación

1.5.1. Objetivo General

Determinar los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte, enero 2015 – diciembre 2016.

1.5.2. Objetivos específicos

- 1) Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Sociodemográficos como: Sexo y Edad.
- 2) Identificar los predictores de riesgo hígado graso no alcohólico procedentes del factor Antecedentes personales patológicos como: hipertensión arterial y diabetes mellitus.
- 3) Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Datos bioquímicos elevados como: C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de investigación

Se hizo una revisión de la literatura publicada y tanto de ámbito internacional, como nacional. A continuación, citaremos algunos trabajos de importancia:

Internacionales

Inayat, F., y cols (2016)⁽⁷⁾ en Estados Unidos publicaron un estudio con el fin de estudiar al Hígado graso no alcohólico como un factor de riesgo para desarrollar Carcinoma hepatocelular en pacientes con y sin cirrosis hepática. Presentan a una paciente de 31 años con antecedentes de dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus con dolor abdominal que persiste por aproximadamente 6 meses, con un examen físico no contributorio. En los estudios de imagen se evidencia una lesión en el lóbulo derecho hepático, en la biopsia se evidencia carcinoma hepatocelular, por ello se somete a una resección hepática (segmento VI). En ella el hígado graso no alcohólico se había presentado como una etiología diferente al carcinoma hepatocelular, puesto que no presentaba cirrosis, así, se pone en evidencia que el HGNA puede complicarse y llevar a HCC, lo cual amplía mucho a la población en riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.

Zhen-Ya, L., y colaboradores (2016) ⁽⁸⁾ en China publicaron un estudio con la finalidad de investigar la prevalencia y los factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en una población china. Se estudió un total de 1948 adultos de China, fueron seguidos durante 8 años. Se realizó un estudio transversal para investigar la prevalencia de NAFLD en la línea de base y luego se siguió a los participantes durante 8 años para investigar los factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD. Del total de 1948, 691 fueron diagnosticados con NAFLD, siendo mayor la prevalencia en varones que en mujeres (46.61% vs 13.98%, P <0.001). Respecto a la edad, alcanzó un pico en el grupo de 50-60 años (51,74%). Durante el seguimiento, 337 participantes libres de NAFLD desarrollaron NAFLD, los cuales tuvieron un mayor aumento del índice de masa corporal (IMC), glucosa

en ayunas, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad. En ese estudio se concluye que el NAFLD es prevalente en la población china con una tendencia rápidamente creciente y que puede revertirse cuando los pacientes pierden su peso, controlan su hiperlipidemia e hiperglucemia, y reducen los niveles de las enzimas hepáticas.

Xi-Dong, U. (2016) ⁽⁹⁾ en China estudiaron la relación entre el Hígado graso no alcohólico y la hipertensión arterial. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre NAFLD y la hipertensión en una población china de mediana edad. El grupo de estudio fue de 1006 adultos chinos de 45-60 años de edad en la provincia de Shandong que participaron en la Encuesta de Nutrición y Salud de Weifang (2014-2015). Se utilizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar la asociación entre el NAFLD y la hipertensión con el ajuste de variables de confusión potenciales. Se encontró que la prevalencia de hipertensión y NAFLD fueron significativamente mayores en los hombres que en las mujeres ($p < 0,05$). Después de ajustar los potenciales factores de confusión, el NAFLD se asoció con un mayor riesgo de hipertensión tanto en hombres como en mujeres, con odds ratios (OR) (IC del 95%) de 2.152 (1.324-3.498) y 2.133 (1.409-3.229), respectivamente. Se concluye que la hipertensión está más asociada a Hígado graso no alcohólico en varones que en mujeres.

Almobarak, A., cols (2014) ⁽¹⁰⁾ en Sudan publicaron una investigación con el objeto de determinar la prevalencia de NAFLD y factores de riesgo entre pacientes asintomáticos que acompañan a pacientes ingresados en salas de gastroenterología en el Centro Nacional de Enfermedades GI y Hepáticas del Hospital Ibn Sina. Se registraron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la historia y la duración de la diabetes y la hipertensión. Se realizó un ultrasonido seguido de un examen clínico y se tomó una muestra de sangre para la evaluación de la función hepática de cada sujeto (el número total de participantes fue de 100). El NAFLD fue diagnosticado en 20 pacientes, con una prevalencia del 20%. No hubo significación estadística entre los dos sexos. La edad media de los sujetos con NAFLD fue de 53 años y sin NAFLD fue de 40 años ($p < 0,05$). Es importante destacar que la prevalencia de NAFLD aumentó con la edad y el IMC. Debido al pequeño número de individuos diabéticos ya la hipertensión, estas dos condiciones

no fueron estadísticamente significativas cuando se relacionaron con la NAFLD. En su estudio concluyen que los varones y las mujeres fueron casi igualmente afectados y la prevalencia de NAFLD aumentó con la edad y el IMC, por lo que la obesidad un factor de riesgo principal.

López, J. y Cols.⁽¹¹⁾ (2014), en México, publicaron un estudio con el propósito de conocer la prevalencia de Hígado graso no alcohólico en las Américas, dado que no se cuenta con muchos estudios epidemiológicos en dichos países. Se realizó una búsqueda a través de las principales bases de datos en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y setiembre del año 2013 y se identificaron y revisaron 356 reportes, se enfocaron en la epidemiología, la prevalencia y los factores de riesgo de hígado graso no alcohólico, incluyendo obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico. Los datos reportan un estudio en Lima-Perú (n=1645) donde la prevalencia fue del 18%. Se encontró que la prevalencia de Hígado graso no alcohólico y obesidad fue más alta en Estados Unidos, Barbados y México.

Lazo, M., y colaboradores (2013) ⁽¹²⁾ en Estados Unidos, realizaron un estudio de la prevalencia de hígado graso no alcohólico. En ese país, las tasas de prevalencia correspondieron a 19.0% correspondientes a las estimaciones de 32.5 (intervalo de confianza del 95%: 29.9, 35.0) millones de adultos con Hígado graso no alcohólico en todo el país. Después de realizar los ajustes por sexo, edad, nivel educativo, nivel de ingresos, IMC y presencia de diabetes, se encontró que fue mayor en Mexicano-americanos (24.1%) en comparación con la población no hispanica blanca (17.8%) y población no hispanica de raza negra (13.5%), (P = 0,001) y en los hombres (20,2%) en comparación con las mujeres (15,8%) (P <0,001). La esteatosis hepática y el hígado graso no alcohólico también se asociaron independientemente con diabetes y resistencia a la insulina entre las personas sin diabetes, dislipidemia y obesidad. Concluyendo que las estimaciones nacionales van en aumento, así mismo, que la población más afectada son los Mexicano-americanos, varones, con diabetes y obesidad.

Xu, C., y colaboradores (2013) ⁽¹³⁾ en China estudiaron la prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en adultos no obesos. El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de NAFLD y los factores de riesgo para su desarrollo en una población china no obesa,

a través de un estudio transversal y luego se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD mediante un posterior seguimiento prospectivo de 5 años de la misma población. Un total de 6.905 sujetos no obesos se inscribieron en el estudio transversal. La evaluación basal reveló que la prevalencia de NAFLD fue del 7,27%. Un total de 5,562 sujetos que estaban libres de NAFLD en la línea de base completó el estudio de seguimiento, y 494 (8,88%) habían desarrollado NAFLD durante los 5 años de seguimiento. Además, otros análisis revelaron que la edad, el sexo, el IMC, los triglicéridos, el colesterol, entre otros, se asociaron independientemente con la presencia y desarrollo de NAFLD.

Min, H., y cols (2012) ⁽¹⁴⁾ en Estados Unidos, estudiaron la desregulación del metabolismo del colesterol y su asociación con la severidad del Hígado graso no alcohólico. El objetivo de este estudio fue evaluar la expresión de los genes metabólicos del colesterol en el Hígado graso no alcohólico y relacionarlo con el fenotipo de la enfermedad. Se estudiaron en total de 20 sujetos con Hígado graso no alcohólico y 20 con Esteatohepatitis y cada grupo se comparó con 20 controles obesos y 6 controles normales. Los sujetos normales con masa magra tenían concentraciones de insulina más bajas, LDL-C y aspartato y alanina aminotransferasas en comparación con los sujetos con Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis. Los sujetos de control normales mostraron menor C-LDL en comparación a aquellos con Hígado graso no alcohólico ($p < 0,0001$). La presencia de Hígado graso no alcohólico se asoció con el aumento de la maduración SREBP-2, HMG CoA reductasa (HMGCR) expresión y fosforilación de HMGCR, demostrando así que el metabolismo desordenado del colesterol en la enfermedad de Hígado graso no alcohólico puede contribuir a la gravedad de la enfermedad y los riesgos cardiovasculares.

Williams, C., y cols. (2011) ⁽¹⁵⁾ en Estados Unidos, realizaron un trabajo con el propósito de definir prospectivamente la prevalencia tanto de NAFLD como de esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Se reclutaron 400 pacientes ambulatorios de 18 a 70 años del Centro Médico del Ejército de Brooke. Todos los pacientes completaron un cuestionario de línea base y ecografía. Si se identificó el hígado graso, se obtuvieron datos de laboratorio y una biopsia hepática. Trescientos veintiocho pacientes completaron el cuestionario y el ultrasonido. La edad media

(rango, 28-70 años) fue de 54,6 años (7,35); 62.5% caucásicos, 22% hispanos y 11.3% afroamericanos; 50,9% de mujeres; y la prevalencia de diabetes e hipertensión 16,5% y 49,7%, respectivamente. La prevalencia de NAFLD fue del 46%. NASH se confirmó en 40 pacientes (12,2% de la cohorte total, 29,9% de los pacientes con ecografía positiva). Los hispanos tuvieron la mayor prevalencia de NAFLD (58,3%), los pacientes con NAFLD tenían más probabilidades de ser varones (58,9%), mayores ($P = 0,004$), hipertensos ($P < 0,00005$) y diabéticos ($P < 0,00005$). Entre los 54 pacientes diabéticos, NAFLD se encontró en el 74% y NASH en el 22,2%. Los autores concluyen que la prevalencia de HGNA y de NASH va en aumento y que la población en más riesgo de ser afectados son los hispanos y diabéticos.

Simonen, P., y cols. (2011) ⁽¹⁶⁾ en Finlandia investigaron como la grasa hepática influía en el metabolismo del colesterol en 242 sujetos no diabéticos. Se encontró que un total de 114 sujetos tuvieron Hígado graso no alcohólico y 128 tuvieron un contenido de grasa hepática dentro de los valores normales. El contenido hepático graso fue asociado positivamente con marcadores de síntesis de colesterol ($r =$ de 0.262 hasta 0.344, $p < 0.001$ para todos) e inversamente asociados con los marcadores de absorción de colesterol ($r =$ de 0.299 hasta 0.336, $p < 0.001$ para todos). El colesterol LDL fue similar en ambos grupos. En el estudio se concluye que aunque la concentración del colesterol LDL no cambia significativamente, el metabolismo del colesterol en el Hígado graso no alcohólico se caracteriza por un aumento de la síntesis y una disminución de la absorción de colesterol. Dichos cambios están asociados al contenido graso hepático independientemente del índice de masa corporal.

Kotronen, A., y cols ⁽¹⁷⁾ (2007) en Finlandia realizaron un estudio acerca del contenido de la grasa hepática y su relación con las diferentes variables del síndrome metabólico, las cuales se midieron por espectroscopía de resonancia magnética en 271 pacientes (162 mujeres, 109 hombres). Además, otras variables como resistencia a la insulina (insulina sérica, péptido C), intraabdominal y subcutánea por resonancia magnética y enzimas hepáticas (suero Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa sérica). Se encontró un aumento de hasta cuatro veces la cantidad de grasa hepática en los sujetos estudiados. Las

cifras de grasa hepática siguieron siendo significativas después de ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal. Se concluye en éste estudio que el contenido de grasa hepática está aumentado significativamente en los sujetos con síndrome metabólico que en lo sujetos que no lo tienen, independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal, además el péptido C es el que se correlaciona más fuerte con el contenido de grasa hepática.

Nacionales

Alegría, P. y Cols.⁽¹⁸⁾ (2015) en Perú publicaron un estudio con el fin de describir las características clínica y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo entre 2010-2012. Se evaluaron las biopsias hepáticas durante dicho periodo y se seleccionaron las compatibles con esteatohepatitis, revisándose posteriormente sus historias clínicas. De los 32 pacientes que cumplieron los criterios requeridos, 28 fueron mujeres y 4 hombres, la edad promedio fue de 49 +- 12 años, el 94% presentaba esteatohepatitis no alcohólica y la característica clínica más frecuente fue obesidad, la cual estuvo presente en el 37% de los pacientes.

Tagle, M. y Cols.⁽¹⁹⁾. (2008) en Perú, condujeron un estudio prospectivo descriptivo en la Clínica Anglo Americana, con la finalidad de determinar la frecuencia de hallazgos histológicos en biopsias hepáticas obtenidas por laparoscopia o punción percutánea en pacientes con sobrepeso, y evaluar la correlación con variables antropométricas como (IMC), perímetro de cintura, historia de diabetes o dislipidemia y variables bioquímicas como glicemia, perfil lipídico, aminotransferasas y relación AST/ALT. Entre los años 2001 y 2006 se biopsiaron 50 pacientes. Dieciocho tuvieron esteatosis simple y 22 tuvieron Esteatohepatitis No alcohólica (NASH) (44%), de modo que 40 pacientes (80%) en total tuvieron alguna forma de hígado graso. Asimismo, se evidenció que la edad promedio de los sujetos estudiados fue de 50.14 años, predomina el sexo femenino sobre el masculino en una relación 3/2, la prevalencia de hiperlipidemia fue de 28% y la de Diabetes Mellitus fue de 14%. Resaltan que aún en una muestra relativamente

pequeña de pacientes como la que obtuvieron, se encuentran todas las formas del espectro de hígado graso no alcohólico.

Medina, J. y Cols⁽²⁰⁾. (2007) en Perú, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia del síndrome metabólico (STM) en las poblaciones andinas. Se evaluaron 1878 sujetos en el estudio PREVENCIÓN en Perú. En las mujeres, el componente más común fue colesterol HDL bajo (60,9%) seguido de obesidad abdominal (36,9%). En los hombres, el componente más común fue triglicéridos elevados (52,0%) seguido de colesterol HDL bajo (32,5%), mientras que la prevalencia de obesidad abdominal fue del 14%. La glucemia en ayunas anormal fue el componente menos común en hombres (5,4%) y mujeres (5,0%). La prevalencia de SMT fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (23,2% frente a 14,3%) y aumentó abruptamente con la edad, particularmente en mujeres ($p < 0,0001$). Concluyen los autores que el SMT es muy prevalente entre los andinos peruanos, particularmente en mujeres mayores. El patrón de los componentes SMT en esta población se caracteriza por una alta prevalencia de dislipidemia.

2.2. Bases teóricas

En el mundo actual, el Hígado graso no alcohólico (HGNA) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia y en diferentes publicaciones aparece como una expresión del síndrome metabólico. Tanto en los países occidentales, como en los asiáticos ha aumentado el cambio de estilo de vida y de la dieta, lo cual resulta en un aumento de la incidencia de Hígado graso no alcohólico. Es más, el hígado graso no alcohólico se ha convertido en la causa más común de enfermedad hepática crónica en diversos países.⁽¹⁾

El espectro de Hígado graso no alcohólico incluye a la esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. De los pacientes diagnosticados con Hígado Graso no alcohólico, se dice que entre un 10-20% desarrolla esteatohepatitis. ⁽²¹⁾

La esteatohepatitis se encuentra definida como esteatosis más inflamación hepática y degeneración balonante de los hepatocitos. El diagnóstico de Esteatohepatitis es histopatológico. La esteatohepatitis no alcohólica afecta a un 2.8-24% de la población mundial, incluyendo a niños y adolescentes con sobrepeso. La edad más frecuente es de 40-60 años. ⁽²¹⁾

Acerca de la relación entre la presencia de Hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico, cabe recordar que éste último es más común en las personas obesas que en las no obesas, sin embargo, éste síndrome se presenta también en individuos no obesos. ⁽²²⁾

El diagnóstico de Hígado graso está basado en los siguientes criterios: detección de esteatosis por imágenes o histología, ausencia de ingesta significativa de alcohol y la exclusión de otras causas de enfermedades hepáticas. Ingesta tóxica de alcohol está definida cuando la ingesta diaria de alcohol sobrepasa los 20 gramos en mujeres y 30 gramos en varones. ⁽¹⁾

La prevalencia mundial de Hígado graso no alcohólico se estima en un 20% en la población general. ⁽²³⁾

La prevalencia ha reportado un predominio del sexo masculino con un 31% versus 16% que se reportó en mujeres. ⁽²⁴⁾

En cuanto a la raza, en el Dallas Heart Study se mostró una prevalencia más alta en la raza Hispánica con un 45%, versus un 33% de la raza blanca y un 24% de la raza negra respecto a Hígado Graso no alcohólico ⁽²⁵⁾, esto se debería a una alteración en el gen PNPLA3, según un estudio realizado por Dallas Heart study.

Hay estudios retrospectivos donde se señala que entre un 50-80% de los pacientes con Hígado Graso no alcohólico tienen algún componente del Síndrome metabólico ⁽²⁴⁾

Pajuelo y otros mencionan que la prevalencia de síndrome metabólico en el Perú fue de 16.8% en el año 2007. ⁽²⁶⁾

En el tercer estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey- CDC) se mostró que la prevalencia de Hígado graso no alcohólico aumenta

linealmente de individuos menores de 30 años comparados con los que tienen 50-60 años de edad y fue mayor en los hombres que en mujeres⁽²²⁾

Si bien en nuestro país no se han desarrollado muchos estudios acerca de Hígado Graso no Alcohólico, resalta entre ellos el del Dr. Tagle, quien realizó un estudio de tipo prospectivo, teniendo a 50 pacientes diagnosticados con sobrepeso u obesidad y encontró que de ellos un 80% tenía alguna forma de Hígado Graso. 10% tuvo Cirrosis, la cual fue confirmada por biopsia, en todos ellos el hallazgo fue incidental. ⁽²⁷⁾

Se ha estudiado diversas causas de Hígado graso, las cuales van desde causas adquiridas hasta factores genéticos. En la población obesa hay un aumento en la prevalencia de hígado graso no alcohólico, aunque se ha encontrado el mismo en individuos no obesos. ⁽²²⁾

Se hace evidente la relación entre obesidad e hígado graso no alcohólico al ver que la pérdida de peso de forma rápida de peso revierte tanto al Hígado graso no alcohólico y a la resistencia a la insulina hepática. ⁽²⁸⁾

En pacientes obesos con Hígado graso no alcohólico, se observa cambios importantes, entre éstos destacan: el tejido adiposo sufre varios cambios que van desde hipoxia hasta aumento de infiltrado de macrófagos alrededor de adipocitos, junto con un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias y deficiencia de adiponectina, Esto resulta en un tejido adiposo inflamado, el cual se vuelve resistente a la insulina llevando a un aumento del flujo de ácidos grasos no esterificados al hígado. Se cree también que los cambios en la microbiota intestinal, por la flora bacteriana alteraría la permeabilidad de la mucosa intestinal induciendo a inflamación y de esta manera contribuiría a la patogénesis del Hígado graso no alcohólico. ⁽²²⁾

Se ha asociado la grasa abdominal al Hígado graso no alcohólico, aunque también se ha sugerido una llamada “teoría portal”, que propone que la grasa visceral puede ser dañina, dado que el omento y los adipocitos mesentéricos tienen una tasa más alta de lipólisis que los depósitos subcutáneos, llevando a una mayor lipólisis en los depósitos viscerales podría liberar mayor cantidad de

ácidos grasos en la vena porta y volver al hígado graso, además de liberar mayor cantidad de citoquinas que la grasa abdominal subcutánea.⁽²⁹⁾

Ésta teoría tiene sus cuestionamientos dado que, al estudiarse un grupo de pacientes con similar cantidad de grasa hepática, pero diferente cantidad de grasa abdominal y de grasa visceral, no se encontró mucha diferencia entre ambos grupos respecto a valores de supresión de la lipólisis por la insulina.⁽²²⁾

A nivel mundial hay un aumento del consumo de productos con alto contenido de azúcares simples añadidos (galletas, postres, bebidas “light”) y se han realizado estudios epidemiológicos prospectivos acerca del impacto del consumo de bebidas endulzadas con azúcares que muestran puede predecir obesidad, enfermedad cardiovascular, DM tipo 2 y Esteatohepatitis ⁽³⁰⁾

Se han analizado también cuestionarios acerca de consumos de comidas en 427 adultos, los cuales contaban con Esteatohepatitis probada por biopsia y se notó una asociación significativa entre el consumo de fructosa y la presencia de fibrosis. (Manal F. Abdelmalek-2010)⁽³¹⁾

Hay que recordar que la lipogénesis de novo convierte los azúcares simples en grasa. Así, tenemos que, en un individuo sano, dicha ruta representa aproximadamente el 5% de la grasa sintetizada en el hígado, en cambio, ésta ruta se incrementa el triple en pacientes con Hígado graso no alcohólico ⁽³²⁾

Estudios han propuesto que el entrenamiento no sólo es beneficioso porque mejoraría la sensibilidad muscular a la insulina, sino que también podría llevar a una disminución de la grasa hepática hasta en un 10%, aún en ausencia de un cambio significativo en el peso corporal, otro estudio mostró hasta una disminución de 30% de la grasa hepática con una dieta baja en carbohidratos dentro de las 48 horas. Se ha encontrado una variante genética en el alelo del gen *PNPLA3*, el cual juega un papel mayor en el contenido hepático graso y susceptibilidad a Esteatohepatitis. En pacientes con Hígado Graso no alcohólico se produce una alteración de la capacidad de la insulina para suprimir normalmente la producción de glucosa y VLDL. ⁽²²⁾

En un individuo sano, la insulina normalmente disminuye la producción de VLDL a través de la inhibición de la lipólisis y suprimiendo directamente la producción hepática de VLDL, pero cuando el organismo se encuentra en ayunas, el hígado de los pacientes con Hígado graso no alcohólico realiza una sobreproducción de triglicéridos ricos en VLDL, ellos la insulina falla en realizar los mecanismos arriba mencionados, llevando a un estado potencialmente aterogénico, dado que hay un aumento del LDL, que resulta del aumento de VLDL y disminución de HDL. ⁽²²⁾

Se ha relacionado al Hígado graso no alcohólico con la presencia de Diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia entre otros.

Según la literatura en la población de Estados Unidos es afectada hasta en un 8% de DM tipo 2, se dice que de ellos hasta el 50% tiene Esteatosis Hepática. La presencia de DM como comorbilidad aumenta no sólo el riesgo, sino la severidad del Hígado Graso no Alcohólico. Según Thaler, encontró hasta 48% de pacientes con Esteatohepatitis tenían DM tipo 2. En nuestro estudio se encontró que de los pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica la DM tipo 2 representa un 10%. Según otra literatura los pacientes con Hígado Graso no alcohólico presentan HTA hasta en un 30%, en nuestro estudio se encontró un 23%. ⁽²¹⁾

Se ha observado que en pacientes con Hígado graso no alcohólico está presente un aumento en la prevalencia de HTA, esto figura en estudios cross-sectional y estudios prospectivos. Respecto a la relación entre Dislipidemia e Hígado Graso no alcohólico, entre un 20-80% la presentan, siendo más prevalente la Hipertrigliceridemia. ⁽²²⁾

También se ha encontrado niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de HDL en aquellos pacientes con Hígado graso no alcohólico. ⁽²⁴⁾

Si bien es cierto que el Hígado graso no alcohólico generalmente es asintomático y cursa con un nivel de transaminasas normal, es a la vez el trastorno más común causante de descubrimiento incidental de aumento de transaminasas. ⁽²²⁾

Según diversos estudios, el Hígado Graso no alcohólico representa una elevación de las transaminasas no explicadas por otra causa. Marcadores bioquímicos tales como: FA, GGT, BT, TP no han sido tan extensamente estudiados en la enfermedad de Hígado graso no alcohólico. ⁽²¹⁾

En aquellos pacientes con diagnóstico de Hígado graso no alcohólico que hacen Esteatohepatitis, sus transaminasas caen gradualmente a la par que la enfermedad avanza hacia un estadio final de Cirrosis. Como la mayoría de pacientes con Hígado graso no alcohólico permanecen asintomáticos hasta que desarrollen etapas más avanzadas de la enfermedad, su diagnóstico en la actualidad suele ser resultado de un hallazgo durante un chequeo médico por imágenes de ultrasonido. ⁽¹⁾

Se ha estimado una alta prevalencia de Hígado graso no alcohólico en pacientes con Diabetes. Además la prevalencia aumenta hasta del 90% en pacientes con Obesidad severa y de éstos hasta un 5% puede tener cirrosis. ⁽²⁴⁾

Se ha estudiado que la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Además, la esteatosis hepática, según algunos estudios es tal vez la causa más común de Cirrosis criptogénica y también es la tercera más importante indicación para trasplante hepático en los Estados Unidos, cuya incidencia sigue en aumento. Diversos estudios muestran que el hígado graso no alcohólico es la causa más común de carcinoma hepatocelular, más aún el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular se ve incrementado dos veces más si la persona tiene además DM tipo 2 y obesidad. En pacientes que sin portadores de una variante genética del gen *PNPLA3*, el riesgo se incrementa mucho más. ⁽²²⁾

En estudios cross-sectional se han estudiado los componentes del síndrome metabólico y se han relacionado como factores de riesgo para fibrosis hepática y esteatohepatitis. En el año 2006 Argo y colaboradores realizaron un estudio donde registraron que la DM tipo 2 ni la HTA eran predictores de Esteatohepatitis, sin embargo, años más tarde otros estudios registran que DM tipo 2 e HTA pueden predecir esteatohepatitis. El hígado graso no alcohólico puede predecir enfermedad cardiovascular y está asociado con complicaciones tromboembólicas, esto se puede deber a que cuando el hígado es graso, ocurre

una sobreproducción de varios factores de la coagulación tales como: FVII-IX, FXI-FXII y del fibrinógeno. ⁽²²⁾

Los pacientes que son diagnosticados con Hígado graso no alcohólico presentan un aumento en la mortalidad comparado con los que no lo tienen, los pacientes que tiene Esteatohepatitis tiene una tasa de mortalidad más alta relacionada con causas hepáticas y la causa más común de muerte en los pacientes con Hígado graso no alcohólico y Esteatohepatitis es la enfermedad cardiovascular. En el caso de Cirrosis criptogénica, en éstos pacientes se presenta una alta prevalencia de factores relacionados con el síndrome metabólico, lo cual se encuentra también en pacientes con Hígado graso no alcohólico. Asimismo, en aquellos pacientes con Hígado raso no alcohólico que desarrollar fibrosis y cirrosis, tienen un riesgo mayor de padecer de Carcinoma hepatocelular. ⁽²⁴⁾

Hay diversos estudios que reportan que aquellos pacientes con diagnóstico de Hígado graso no alcohólico muestran una expectativa menor de vida ya que en ellos está incrementado el riesgo de enfermedad cardiovascular y de muerte por causas relacionadas al hígado. La causa más común de muerte en los pacientes con Hígado graso no alcohólico son las causas cardiovasculares, seguido de causas relacionadas al hígado. Se ha reportado riesgo de desarrollar Cirrosis en pacientes con Hígado graso no alcohólico en pacientes de edad avanzada, con obesidad mórbida y diabetes tipo 2. En cuanto al desarrollo de Carcinoma hepatocelular en pacientes con Hígado graso no alcohólico, se ha relacionado la edad avanzada, fibrosis avanzada, cambios histológicos de baja inflamación y niveles bajos de aspartato aminotransferasa para su desarrollo. ⁽¹⁾

La pérdida de peso a través de una dieta hipocalórica o en sinergia con el incremento de actividad física reduce la esteatosis hepática (Grado de recomendación 1-Nivel de evidencia A). ⁽²⁴⁾

La pérdida de peso y el incremento de la actividad física es útil en el tratamiento de pacientes con Hígado graso no alcohólico, tenga el paciente o no una alteración del gen *PNPLA3*. ⁽²²⁾

En el documento realizado por la AGA (American College of Gastroenterology) se recomienda que cuando estemos frente a pacientes con esteatosis detectada por imágenes y que tengan signos atribuibles de enfermedad hepática o anomalías bioquímicas, éstos pacientes deberían ser evaluados como si tuvieran hígado graso no alcohólico y ser tratados por ello (grado de recomendación 1-nivel de evidencia A). ⁽²⁴⁾

2.3. Definición de conceptos operacionales

- **Variable Dependiente**

- **Presencia de hígado graso no alcohólico:** La presencia de acumulación de grasa hepática en más del 5% demostrado por imágenes o por histología, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática concomitante y en ausencia de ingesta significativa de alcohol (ingesta diaria no debe exceder de 30 grs. en hombres y 20 grs. en mujeres).

- **Variables Independientes**

- **Factor: Indicadores Sociodemográficos**

- **Sexo:** Información obtenida de las Historias clínicas, que permite diferenciar a los pacientes según género. Para términos de categorización, se asigna valores: 0=Mujeres / 1=Varones.
- **Edad:** Información obtenida de las Historias clínicas, que permite agrupar al paciente según edad cronológica.

- **Factor: Antecedentes personales patológicos**

- **Antecedente de Hipertensión arterial:** Presión arterial mayor a 140/90mmHG, realizada en dos tomas diferentes.
- **Antecedente de Diabetes mellitus:** Glucosa mayor de 126 grs/dL en ayunas, o mayor a 200 grs/dL al azar, tomada en dos ocasiones.

○ **Factor: Datos bioquímicos**

- **C-LDL elevado:** Condición patológica de alteración en la concentración plasmática de los lípidos de baja densidad, se considera como un valor alto: 160 a 189 mg/dL.
- **Triglicéridos elevados:** Cifra de triglicéridos superior a 200 mg/dL en sangre
- **GGT elevada:** Gamma glutamil transferasa: el rango normal de la enzima en la sangre va de 6 a 28U/L. Valores séricos elevados de la GGT pueden ser encontrados en enfermedades hepáticas, del páncreas y de la vía biliar.
- **Fosfatasa alcalina elevada:** Fosfatasa alcalina, cuyo valor normal se considera 30-120 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
- **Aspartato aminotransferasa elevada:** Aspartato aminotransferasa o TGO (transaminasa glutámico-oxalacetic), se considera un valor normal de 0-35 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
- **Fosfatasa alcalina elevada:** Fosfatasa alcalina, cuyo valor normal se considera 30-120 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
- **Aspartato aminotransferasa elevada:** Aspartato aminotransferasa o TGO (transaminasa glutámico – oxalacética), se considera un valor normal de 0-35 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
- **Alanina aminotransferasa elevada:** Alanina aminotransferasa o TGP (transaminasa glutámico-piruvica), se

considera un valor normal de 0-45 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Hipótesis

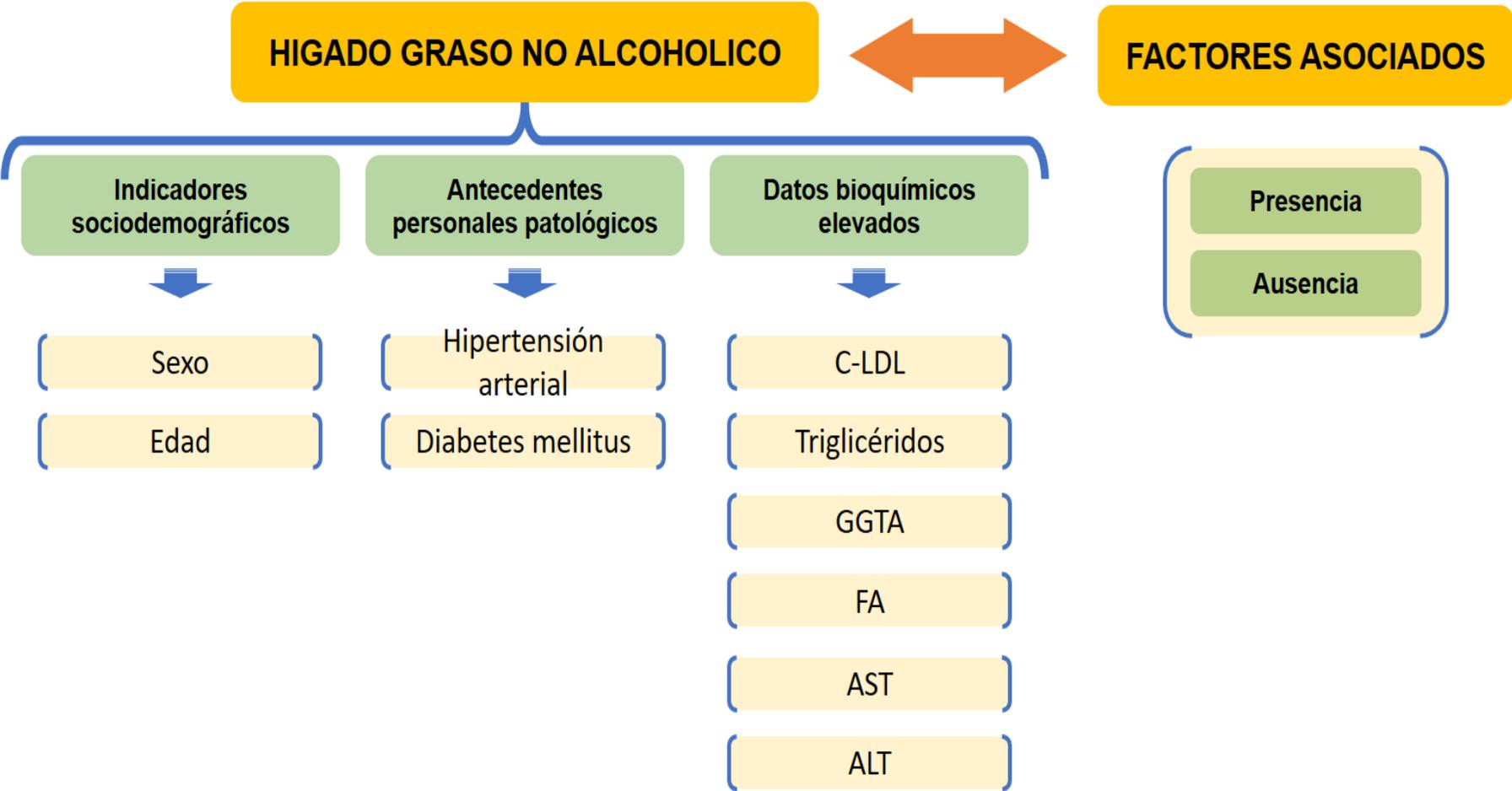
General

Existen factores significativamente asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte, enero 2015 – diciembre 2016.

Específicos

- 1) Las mujeres y los que tienen de 55 a 69 años de edad, tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.
- 2) Los pacientes que tienen antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial elevada y diabetes mellitus, tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.
- 3) Los pacientes que tienen indicadores bioquímicos llevados como C-LDL, Triglicéridos y gamma-glutamil transpeptidasa tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.

3.2. Variables:



CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de investigación

Es de enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo-explicativo, retrospectivo.

4.2. Método de investigación

Se desarrolló bajo los lineamientos del diseño no experimental de casos y controles, de corte transversal.

4.3. Universo, población, muestra y unidad de análisis

Universo: Pacientes adultos atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Vitarte durante el período comprendido entre Enero 2015- Diciembre 2016.

Población: Todos los pacientes adultos con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Vitarte durante el período comprendido entre Enero 2015- Diciembre 2016.

Unidad de Análisis: Paciente con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Vitarte durante el período comprendido entre Enero 2015- Diciembre 2016.

Muestra: El número necesario de las personas que participaron en el estudio, será determinado mediante un planteamiento unilateral para casos y controles, dicho cálculo se hará mediante la fórmula:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde $p = [(P_1 + P_2)/2]$ y los valores $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ y $Z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad elegido, para el estudio.

Se cree que alrededor de un 40 % de los controles cumplen con todos los reactivos de riesgo a analizar; y que alrededor del 60% de los casos, cumplen con todos los reactivos de riesgo a analizar.

Frecuencia de exposición entre los casos	0.60
Frecuencia de exposición entre los controles	0.40
Odds ratio a detectar	4.00
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	1

p1	0.60
p2	0.40
OR	4.00

TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO

Casos	97
Controles	97

Finalmente se obtiene una muestra de 97 casos y 97 controles. Así, a fin de incrementar la eficiencia estadística, y evitar la presencia de sesgo asociado a factores de confusión conocidos, la selección de los casos y controles, será bajo la modalidad de pareamiento, según edad de 40 a 80 años.

Criterios de Inclusión:

- Grupo de Casos:
 - Pacientes adultos.
 - Pacientes con Diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.
 - Pacientes con Diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico que presentaron factores asociados.
 - Pacientes con los datos correctamente llenados en las Historias Clínicas.

- Grupo de Controles
 - Pacientes adultos
 - Pacientes con Diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.
 - Pacientes con Diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico que no presentaron factores asociados.
 - Pacientes con los datos correctamente llenados en las Historias Clínicas.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sin diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.
- Pacientes con Diagnóstico positivo de VHB y/o VHC.
- Pacientes con seropositividad para VIH.
- Pacientes con ingesta diaria tóxica de alcohol por historia clínica inicial.
- Pacientes con historias clínicas con datos faltantes o mal llenados.

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica utilizada para la recolección de los datos será mediante la aplicación de un documento de registro cuya información, se consignó de las historias clínicas.

Validez: fue determinada a través de la validez de contenido, bajo el juicio de 10 expertos en el tema, cuyas observaciones fueron sometidas a la V de Eiken, obteniendo resultados favorables a la validez del documento de registro.

Confiabilidad: se contó con la participación de dos profesionales del área de gastroenterología, quienes detectaban la información siendo verificada por el investigador antes de ser consignada en la hoja de registro.

4.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Se comparará variables categóricas entre casos y controles usando Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se estimará los Odds ratios (OR) a un intervalo de confianza al 95%, para el análisis bivariado.

Entre los estadísticos empleados tenemos:

A).- Estadística descriptiva: Fundamentalmente se utilizó las medidas de tendencia central, dispersión, tablas y gráficos. Esto permitió conocer y entender la forma cómo se vienen comportando los datos en cada variable.

B).- Estadístico de Chi Cuadrado y Tablas de contingencia.

Prueba no paramétrica: Chi Cuadrado (X^2). Es una prueba estadística para evaluar hipótesis acerca de la relación entre dos variables categóricas, no consideradas relaciones causales. La prueba Chi cuadrado se calcula por medio de una Tabla de contingencias o tabulación cruzada, que es una Tabla de dos dimensiones y cada dimensión contiene una variable. A su vez cada variable se subdivide en dos o más categorías.

Puesto que en la distribución de los datos, algunos no se ajustarán a la normalidad, fue necesario aplicar esta prueba para conocer la independencia o no, entre las variables y conocer, si hubiera dependencia, las categorías identificadas.

$X^2 = \sum \frac{(o - e)^2}{e}$	
	g.l. = (Tf - 1) (Tc - 1)
Ho = Independencia	Coeficientes Asociación
H1 = Dependencia	Phi, V Cramer (Variables Nominales)
Si $p \leq 0.05$ Rechazo Ho	d de Somers (Variable Ordinal)

Odds ratio

Tabla de 2 x 2 en los estudios de casos y controles

	Hígado graso no alcohólico		Total
	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a + b
No Expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Odds Ratio = $a \times d / b \times c$

$$IC95\% = OR * e^{\left(\pm 1.96 * \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}\right)}$$

Valor 1 = Ausencia de asociación

Valores <1 indica asociación negativa, posible factor protector

Valores >1 indica asociación positiva, posible factor de riesgo

4.6 Procedimientos para garantizar aspectos éticos

La recolección de datos se realizará con una previa autorización del Director del Hospital Vitarte para luego coordinar con el departamento de Docencia e Investigación del mismo hospital para la aplicación de la ficha de recolección de datos previa coordinación con el servicio de Estadística del Hospital.

Para la presente investigación se utilizará una ficha de recolección de datos, la cual ha sido diseñada para este fin. En ella no se consideró los nombres de los pacientes para salvaguardar la confidencialidad de los datos en las historias clínicas.

Luego de la recolección de datos se procederá a realizar el tamizaje mediante los criterios de inclusión y exclusión para ser interpretada ésta información.

CAPÍTULO V: RESULTADO Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados

Luego de recoger la información a través del documento de registro, los datos fueron procesados con el apoyo de un software estadístico, con el fin de emplear los estadísticos necesarios para dar respuesta al problema de investigación formulado al inicio del estudio.

Con el fin de determinar si existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y las variables, tanto sociodemográficas, como antecedentes personales patológicos e indicadores bioquímicos; se empleó el estadístico chi cuadrado; asimismo, con la finalidad de determinar si existe riesgo, y de haberlo, cuantificar dicho riesgo para la presencia de la enfermedad estudiada, se recurrió a una extensión de la prueba Chi cuadrado denominada Odd Ratio.

5.1. Relación entre la presencia del hígado graso no alcohólico y variables sociodemográficas

Tabla 1.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de hipertensión arterial

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
Sexo	Mujer	61	43	104
	Varón	36	54	90
Total		97	97	194

$$X^2=6.715; gl=1; p=0.010 // OR=2.128; IC [1.198 - 3.780]$$

Existe relación significativa entre la presencia del hígado graso no alcohólico y el sexo del paciente ($p=0.010$). Las mujeres tienen 2.128 veces más de riesgo para que desarrollen hígado graso no alcohólico.

Tabla 2.

Relación entre la presencia de hígado graso no alcohólico y la edad del paciente

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total	
		Casos	Controles		
Edad	40-55	f	18	55	73
		% Fila	24,7%	75,3%	100,0%
		% Columna	18,6%	56,7%	37,6%
		Rest. Tip.	-3,1	3,1	
	55-69	f	73	20	93
		% Fila	78,5%	21,5%	100,0%
		% Columna	75,3%	20,6%	47,9%
		Rest. Tip.	3,9	-3,9	
	70-80	f	6	22	28
		% Fila	21,4%	78,6%	100,0%
		% Columna	6,2%	22,7%	14,4%
		Rest. Tip.	-2,1	2,1	
Total	f	97	97	194	
	% Fila	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Columna	100,0%	100,0%	100,0%	

$$X^2=58.101; \text{gl}=2; p=0.000$$

Existe relación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico ($p=0.000$). Los residuos tipificados señalan que los pacientes que tienen de 4 a 45 años y los que tienen de 70 a 80 años, tienden a asociarse con la ausencia de la enfermedad evaluada; mientras que los pacientes que tiene de 55 a 69 años de edad, tienden a asociarse con el desencadenamiento del hígado graso no alcohólico.

5.2. Relación entre la presencia del hígado graso no alcohólico y antecedentes personales patológicos

Tabla 3.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de hipertensión arterial

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
Hipertensión Arterial	Sí	31	13	44
	No	66	84	150
Total		97	97	194

$\chi^2=9.524$; $gl=1$; $p=0.002$ // $OR=3.035$; $IC [1.472 - 6.257]$

Existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y antecedentes de hipertensión arterial (HTA) ($p=0.002$), de tal manera que los pacientes que han tenido antecedentes de HTA tienen 3.035 veces más riesgo de padecer hígado graso no alcohólico.

Tabla 4.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según antecedentes de Diabetes mellitus

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
Diabetes mellitus	Sí	56	24	80
	No	41	73	114
Total		97	97	194

$\chi^2=21.782$; $gl=1$; $p=0.000$ // $OR=4.154$; $IC [2.252 - 7.664]$

Existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y antecedentes de Diabetes mellitus ($p=0.000$). Así, los pacientes que han padecido Diabetes mellitus tienen 4.151 veces más de riesgo para desarrollar la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

5.3. Relación entre la presencia del hígado graso no alcohólico y datos bioquímicos

Tabla 5.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según C-LDL elevado

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
C-LDL elevado	Sí	71	34	105
	No	26	63	89
Total		97	97	194

$X^2=28.420$; $gl=1$; $p=0.000$ // $OR=5.060$; $IC [2.741 - 9.341]$

Existe relación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y el C-LDL elevado ($p=0.000$) de tal manera que estos pacientes tienen 5.060 veces más de riesgo para desencadenar hígado graso no alcohólico.

Tabla 6.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según Triglicéridos elevados

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
Triglicéridos elevados	Sí	78	35	113
	No	19	62	81
Total		97	97	194

$X^2=39.190$; $gl=1$; $p=0.000$ // $OR=7.272$; $IC [3.795 - 13.937]$

Existe relación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y triglicéridos elevados ($p=0.000$), así, los pacientes que lo padecen tienen 7.272 veces más de riesgo para que desarrollen hígado graso no alcohólico.

Tabla 7.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según GGT elevada

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
GGT elevada	Sí	63	30	93
	No	34	67	101
Total		97	97	194

$X^2=22.492$; $gl=1$; $p=0.000$ // $OR=4.138$; $IC [2.272 - 7.536]$

Existe relación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y GGT elevada ($p=0.000$), de tal manera que los pacientes que lo padecen tiene 4.138 veces más de riesgo para que desarrollen hígado graso.

Tabla 8.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según FA elevada

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
FA elevada	Sí	46	49	95
	No	51	48	99
Total		97	97	194

$X^2=0.186$; $gl=1$; $p=0.667$ // $OR=0.884$; $IC [0.503 - 1.552]$

No existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y FA elevada ($p=0.667$). Así, puesto que el intervalo de confianza inferior, es menor que 1 y el superior es mayor que 1, por lo tanto, no existe riesgo significativo para Hígado graso no alcohólico.

Tabla 9.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según AST elevada

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
AST elevada	Sí	57	48	105
	No	40	49	89
Total		97	97	194

$\chi^2=1.682$; $gl=1$; $p=0.195$ // $OR=1.455$; $IC [0.825 - 2.565]$

No existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y AST elevada ($p=0.195$). Así, puesto que el intervalo de confianza inferior, es menor que 1 y el superior es mayor que 1, por lo tanto, no existe riesgo significativo para Hígado graso no alcohólico.

Tabla 10.

Análisis de riesgo para la presencia de hígado graso no alcohólico según ALT elevada

Fuente: INICIB-FAMURP/Hospital Vitarte

		Hígado graso no alcohólico		Total
		Casos	Controles	
ALT elevada	Sí	26	32	58
	No	71	65	136
Total		97	97	194

$\chi^2=0.885$; $gl=1$; $p=0.347$ // $OR=0.744$; $IC [0.401 - 1.379]$

No existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y ALT elevada ($p=0.347$). Así, puesto que el intervalo de confianza inferior, es menor que 1 y el superior es mayor que 1, por lo tanto, no existe riesgo significativo para Hígado graso no alcohólico.

5.2. Discusión de resultados

El estudio se desarrolló en torno a la determinación de los factores de riesgo para Hígado Graso no Alcohólico (HGNA) en pacientes adultos que se atienden del servicio de gastroenterología del hospital Vitarte. Se contempló tres factores con sustento teórico que están relacionados a: aspectos sociodemográficos (como la edad y el sexo), antecedentes patológicos (hipertensión arterial y Diabetes mellitus), y datos bioquímicos (C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa).

Para dar respuesta al problema de investigación, los datos fueron sometidos a la prueba Chi cuadrado con la finalidad de determinar si existe relación significativa entre la presencia de HGNA y los predictores estudiados procedentes de los factores sociodemográficos, antecedentes personales patológicos y, los datos bioquímicos; asimismo, a fin de determinar y cuantificar el riesgo para HGNA, se recurrió a la Razón de momios (Odds Ratio).

Como objetivo general, se planteó: Determinar los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos.

Los resultados obtenidos indican que la presencia de hígado graso no alcohólico se asocia de manera significativa con los predictores del factor sociodemográficos: pacientes mujeres ($X^2=6.715$; $gl=1$; $p=0.010$), los que tienen de 55 a 69 años de edad ($X^2=58.101$; $gl=2$; $p=0.000$). Por otro lado, existe asociación significativa entre la presencia de hígado graso no alcohólico y los predictores del factor Antecedentes personales patológicos: HTA ($X^2=9.524$; $gl=1$; $p=0.002$) y Diabetes mellitus ($X^2=21.782$; $gl=1$; $p=0.000$). Finalmente, existe asociación significativa entre la presencia de Hígado graso no alcohólico y los predictores del factor Datos bioquímicos: C-LDL elevado ($X^2=28.420$; $gl=1$; $p=0.000$), Triglicéridos elevados ($X^2=39.190$; $gl=1$; $p=0.000$) y, GGT elevada ($X^2=22.492$; $gl=1$; $p=0.000$).

Estos resultados son reforzados por los hallazgos de Zhen-Ya Lu y Cols(33), en China quien señala que respecto a la edad, alcanzó un pico en el grupo de 50-60 años (51,74%); del mismo modo Xi-Dong, L.(9) en China, encontró que la prevalencia de hipertensión e Hígado graso no alcohólico fueron significativamente

mayores en los hombres que en las mujeres ($p < 0,05$), con odds ratios (OR) (IC del 95%) de 2.152 (1.324-3.498) y 2.133 (1.409-3.229), respectivamente.

No se ha explicado el por qué en la literatura internacional el sexo más prevalente de Hígado graso no alcohólico es el masculino, sin embargo vemos que esto difiere de lo encontrado en el presente estudio así como los realizados por Pajuelo, J. y Sánchez, J.⁽³⁴⁾, así como Tagle, M. y Cols.⁽¹⁹⁾

Como objetivo específico 1 se planteó: Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Indicadores Sociodemográficos como: Sexo y Edad.

Los hallazgos de la presente investigación, indican que el riesgo para padecer hígado graso no alcohólico es 2.128 veces más en pacientes mujeres comparadas con pacientes varones. Por otro lado, dado que la variable "edad" tiene 3 categorías no se recurre a la razón de momios, se da respuesta con los resultados que atienden al Objetivo general, donde se pone en evidencia que los pacientes que tienen hasta 55 años y el grupo que tiene de 70 a más años, tienden a asociarse con la ausencia de la enfermedad comparados con los pacientes que tienen de 55 a 69 años de edad.

Estos resultados son reforzados por los hallazgos de Tagle, M. y Cols.⁽¹⁹⁾, en Perú, quien señala que predomina el sexo femenino sobre el masculino en una relación 3:2; del mismo modo Pajuelo, J. y Sánchez, J.⁽³⁴⁾, en Perú, encontró que el género femenino (26,4%) superó ampliamente al masculino (7,2%). No obstante, los hallazgos de Lazo, M. y Cols.⁽³⁵⁾ en Estados Unidos, fueron contradictorios a los resultados de la presente investigación, puesto que señalan que el Hígado graso no alcohólico se presenta en mayor porcentaje en varones (20,2%) en comparación con las mujeres (15,8%) ($P < 0,001$).

Por lo tanto, aceptamos la hipótesis específica 1.

Como objetivo específico 2 se planteó: Identificar los predictores de riesgo hígado graso no alcohólico procedentes del factor Antecedentes personales patológicos como: hipertensión arterial y diabetes mellitus

Se encontró que el riesgo para desarrollar hígado graso no alcohólico, es 3.035 veces más en pacientes que han tenido antecedentes de hipertensión arterial; y 4.154 veces más en pacientes que han tenido antecedentes de diabetes mellitus.

Estos resultados son reforzados por los hallazgos de Lazo, M. y Cols.⁽³⁵⁾ en Estados Unidos, quien señala que el hígado graso no alcohólico se asocia independientemente con diabetes; del mismo modo Williams, C. y Cols.⁽³⁶⁾ en Estados Unidos, encontró que la prevalencia de diabetes fue de 16,5%, con una asociación significativa ($P < 0,00005$).

Algunas de las características asociadas al Hígado graso no alcohólico que se han propuesto son la obesidad y la resistencia a la insulina, es sabido que la pérdida de la habilidad de la insulina para controlar la lipólisis del tejido adiposo, sumado a el aumento de la lipogénesis de novo hepática resultan en un estímulo de la síntesis de triglicéridos a nivel hepático, lo cual conduce a la Esteatosis hepática.

Respecto a la asociación entre Hígado graso no alcohólico e Hipertensión arterial, los resultados obtenidos en este estudio son similares a los de Williams, C. y Cols.⁽³⁶⁾ en Estados Unidos que encontró asociación significativa ($P < 0,00005$) y la prevalencia de hipertensión fue de 49,7% hipertensos.

Por lo tanto, aceptamos la hipótesis específica 2.

Como objetivo específico 3 se planteó: Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Datos bioquímicos elevados como: C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.

Los resultados obtenidos señalan que el riesgo para que una persona sea diagnosticada con hígado graso no alcohólico, es 5.060 veces más cuando tiene C-LDL elevado, 7.272 veces más cuando tiene triglicéridos elevados, 4.138 veces más cuando tiene GGT elevada. No se encontró riesgo significativo para hígado graso no alcohólico cuando los indicadores de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa están elevados.

Estos resultados son reforzados por los hallazgos de Hae-Ki, M. y Cols.⁽³⁷⁾, quien señala que los sujetos de control normales mostraron menor C-LDL en

comparación a aquellos con Hígado graso no alcohólico ($p < 0,0001$); del mismo modo Zhen-Ya, L. y Cols⁽³³⁾, en China, encontró que durante el seguimiento de 337 participantes libres de HGNA, que posteriormente desarrollaron HGNA, tuvieron un mayor aumento de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; también Xu, C. y Cols⁽³⁸⁾, en China que encontró asociación entre los valores de LDL y la presencia de Hígado graso no alcohólico [LDL ($p < 0.001$) y OR de 1.553]

En un individuo sano, la insulina normalmente disminuye la producción de VLDL a través de la inhibición de la lipólisis y suprimiendo directamente la producción hepática de VLDL, pero cuando el organismo se encuentra en ayunas, el hígado de los pacientes con Hígado graso no alcohólico realiza una sobreproducción de triglicéridos ricos en VLDL, ellos la insulina falla en realizar los mecanismos arriba mencionados, llevando a un estado potencialmente aterogénico, dado que hay un aumento del LDL, que resulta del aumento de VLDL y disminución de HDL.

Los datos obtenidos en esta investigación difieren de los de Simonen, P. y Cols⁽³⁹⁾ en Finlandia, quien en su estudio El colesterol LDL fue similar en ambos grupos. En el estudio se concluye que aunque la concentración del colesterol LDL no cambia significativamente, el metabolismo del colesterol en el Hígado graso no alcohólico se caracteriza por un aumento de la síntesis y una disminución de la absorción de colesterol

Asimismo, los hallazgos de Hae-Ki, M. y Cols.⁽³⁷⁾ en Estados Unidos, fueron contradictorios a los resultados de la presente investigación, puesto que señalan que los sujetos normales con masa magra tenían concentraciones más bajas de alanina y aspartato aminotransferasas en comparación con los sujetos con Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis.

Marcadores bioquímicos tales como: FA, GGT, BT, TP no han sido tan extensamente estudiados en la enfermedad de Hígado graso no alcohólico⁽¹⁸⁾, sin embargo en diferentes estudios se ha evidenciado que las aminotransferasas pueden encontrarse en rangos normales en pacientes con Hígado Graso no alcohólico

Por lo tanto, aceptamos la hipótesis específica 3.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- 1) La presencia de hígado graso no alcohólico, está asociado a pacientes mujeres, a los que tienen edades comprendidas desde 55 a 69 años de edad, los que tiene antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, así como los que tienen datos bioquímicos elevados como C-LDL, Triglicéridos, y Gamma-glutamyl transpeptidasa.
- 2) El riesgo para ser diagnosticado con hígado graso no alcohólico es 2.128 veces más en pacientes mujeres comparadas con los varones; del mismo modo, los pacientes que tienen edades desde 55 a 69 años de edad están más propensos a dicho diagnóstico.
- 3) El riesgo para desarrollar hígado graso no alcohólico, es 3.035 veces más en pacientes que tienen antecedentes de hipertensión arterial; y 4.154 veces más si los pacientes tienen antecedentes de diabetes mellitus.
- 4) El riesgo para que una persona sea diagnosticada con hígado graso no alcohólico, es 5.060 veces más cuando tiene C-LDL elevado, 7.272 veces más cuando tiene triglicéridos elevados, 4.138 veces más cuando tiene GGT elevada.

6.2. Recomendaciones

- 1) Realizar trabajos de investigación sobre el estado actual de la prevalencia del hígado graso no alcohólico con datos procedentes de otros contextos sociales y demográficos de nuestro territorio peruano.
- 2) Realizar estudios de réplica, sobre factores asociados al hígado graso no alcohólico bajo la metodología de casos y controles a fin de comparar los hallazgos de este estudio, con datos procedentes de otros contextos sociales y demográficos de nuestro territorio peruano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(1):64–70.
2. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Ramón P, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;1(1).
3. Jia X, Naito H, Kitamori K, Yetti H, Nakajima T. *The Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Lifestyle Intervention in Older Adults*. Elsevier Inc All rights reserved.
4. Castro L, Silva G. Hígado graso no alcohólico. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(5):600–12.
5. Montes P. Enfermedad por hígado graso no alcohólico: una epidemia en ascenso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(3):195–6.
6. Correa K, Manayalle C, León F, Díaz C, Cubas F. Conocimiento sobre hígado graso no alcohólico en médicos generales de dos distritos de Chiclayo, Perú, durante el 2012. *Rev Gastroenterol Peru*. 2014;31(1):29–32.
7. Inayat F, Hurairah A, Ur Rahman Z. Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Inayat et al Cureus*. 2016;8(8).
8. Zhen-Ya L, Zhou S, Ya-Li L, Wulasihan M, Xin-Hua C. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: An 8-year follow-up study. *World Journal Gastroenterology*. 2016;22(13).
9. Xi-Dong L, Bing-Hua Q, Fang-Cheng S, Shao-Xia S. Gender impacts on the correlations between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension in a Chinese population aged 45–60. *Clinical and experimental hypertension*. 2016;38(7):639–643.

10. Almobarak A, Barakat S, Khalifa M, Elhoweris M. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Sudanese population: What is the prevalence and risk factors? *Arab Journal of Gastroenterology*. 2004;15:12–15.
11. López J, Silva K, Ponciano G, Chavez N, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of Hepatology*. 2014;13(2):166–78.
12. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt M, Bonekamp S, Kamel I. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38–45.
13. Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M, Li Y. Prevalence and Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Chinese Population: the Zhejiang Zhenhai Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;
14. Min H-K, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased Hepatic Synthesis and Dysregulation of Cholesterol Metabolism Is Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*. 15:665–674.
15. WILLIAMS C, STENGEL J, ASIKE M, TORRES D, SHAW J. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *GASTROENTEROLOGY*. 2011;140:124–131.
16. Simonen P, Kotronen A, Hallikainen M, Sevastianova K, Makkonen J, Hakkarainen A. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity. *Journal of Hepatology*. 2011;54:53–159.
17. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen K, Yki-Jarvinen H. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3490–3497.

18. Alegría P, Tafur K, Lozano A, Loza C, Lozano Z. Características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en el 2010-2012. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(3):236–42.
19. Tagle M, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinagac M, Luna E, et al. Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos: Primer Estudio Prospectivo Nacional. *Rev Gastroenterol Perú*. 2008;28(4):323–31.
20. Medina J, Zea H, Morey O, Bolaños J, Muñoz E, Postigo M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: The PREVENCIÓN study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;1(78):270–281.
21. Alegría P, Tafur K, Lozano A, Loza C, Lozano Z. Características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en el 2010-2012. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(3):236–42.
22. Yki H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;
23. Vernon G, Baranova A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–85.
24. Chalasani N, Younossi Z, Mae A, Brunt E, Cusi K, Charlton M, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2012;811–26.
25. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722–8.

26. Prashant M, Ganesh H, Vima M, John M, Bandgar T, Joshi S, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Assoc Physicians India*. 2009;54:205–10.
27. Tagle M, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinagac M, Luna E, et al. Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos: Primer Estudio Prospectivo Nacional. *Rev Gastroenterol Perú*. 2008;28(4):323–31.
28. Centis E, Marzocchi R, Di S, Francesca M, Marchesini G. The Effect of Lifestyle Changes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Downloaded by: UCONN Storrs. 2010;28:267–273.
29. Tchernof A, Pierre J. Pathophysiology of human visceralobesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.
30. Mozaffarian D, Hao T, Rimm E, Willett W. Changes in Diet and Lifestyle and Long Term Weight Gain in Women and Men. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:2392–404.
31. Abdelmalek M, Suzuki A, Guy C, Unalp A, Colvin R, Johnson R, et al. Increased Fructose Consumption Is Associated with Fibrosis Severity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY*. 2010;51(6):1961–71.
32. Lambert J, Ramos M, Browning J, Parks E. Increased De Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;1(1):1–10.
33. Zhen-Ya L, Zhou S, Ya-Li L, Wulasihan M, Xin-Hua C. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: An 8-year follow-up study. *World Journal Gastroenterology*. 2016;22(13).
34. Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *An Fac Med Lima*. 2007;68(1):38–46.
35. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt M, Bonekamp S, Kamel I. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National

- Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38–45.
36. WILLIAMS C, STENGEL J, ASIKE M, TORRES D, SHAW J. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *GASTROENTEROLOGY*. 2011;140:124–131.
 37. Hae-Ki M, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased Hepatic Synthesis and Dysregulation of Cholesterol Metabolism Is Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*. 2012;15:665–674.
 38. Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M, Li Y. Prevalence and Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Chinese Population: the Zhejiang Zhenhai Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;
 39. Simonen P, Kotronen A, Hallikainen M, Sevastianova K, Makkonen J, Hakkarainen A. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity. *Journal of Hepatology*. 2011;54:53–159.

ANEXOS

Anexo 01. Operacionalización de variables

- **Variable Dependiente**

• Denominación	Presencia de hígado graso no alcohólico
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal – dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	La presencia de acumulación de grasa hepática en más del 5% demostrado por imágenes o por histología, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática concomitante y en ausencia de ingesta significativa de alcohol (ingesta diaria no debe exceder de 30 grs. en hombres y 20 grs. en mujeres).
• Definición conceptual	Acumulación de grasa en el hígado que NO es causada por tener hábitos de beber alcohol. Las personas que la presentan no tienen antecedentes de consumo excesivo de alcohol.

- **Variables Independientes**

- **Factor: Indicadores Sociodemográficos**

• Denominación	Sexo
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal – dicotómica
• Categorización	0=Mujer / 1=Varón
• Definición operacional	Información obtenida de las Historias clínicas, que permite diferenciar a los pacientes según género. Para términos de categorización, se asigna valores: 0=Mujeres / 1=Varones.
• Definición conceptual	Condición orgánica que distingue a los pacientes según género masculino o femenino.

• Denominación	Edad
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Ordinal
• Categorización	1 = 40 – 55 años 2 = 55 – 69 años 3 = 70 – 80 años
• Definición operacional	Información obtenida de las Historias clínicas, que permite agrupar al paciente según edad cronológica.
• Definición conceptual	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha en que fue su última atención en el servicio de gastroenterología en la cual se registró su edad expresado en años.

○ **Factor: Antecedentes personales patológicos**

• Denominación	Antecedente de Hipertensión arterial
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Presión arterial mayor a 140/90mmHG, realizada en dos tomas diferentes
• Definición conceptual	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.

• Denominación	Antecedente de Diabetes mellitus
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Glucosa mayor de 126 grs/dL en ayunas, o mayor a 200 grs/dL al azar, tomada en dos ocasiones.
• Definición conceptual	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de

	glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas.
--	--

○ **Factor: Datos bioquímicos**

• Denominación	C-LDL elevado
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Condición patológica de alteración en la concentración plasmática de los lípidos de baja densidad, se considera como un valor alto: 160 a 189 mg/dL.
• Definición conceptual	Lipoproteína que transporta el colesterol por el cuerpo, para que sea utilizado por distintas células.

• Denominación	Triglicéridos elevados
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Cifra de triglicéridos superior a 200 mg/dL en sangre.
• Definición conceptual	Tipo de lípidos o grasas formadas por glicerol y ácidos grasos, constituyen la principal forma de almacenamiento de energía del organismo.

• Denominación	GGT elevada
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica

• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Gamma glutamil transferasa: el rango normal de la enzima en la sangre va de 6 a 28U/L. Valores séricos elevados de la GGT pueden ser encontrados en enfermedades hepáticas, del páncreas y de la vía biliar.
• Definición conceptual	Es una enzima hepática. Su nivel en sangre puede ser medido, y a pesar de existir en una gran cantidad de tejidos, su presencia predomina a nivel de los hepatocitos, siendo un marcador de laboratorio de enfermedad hepática.

• Denominación	Fosfatasa alcalina elevada
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Fosfatasa alcalina, cuyo valor normal se considera 30-120 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
• Definición conceptual	Enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo, pero sobre todo se presenta en el hígado, las vías biliares y los huesos.

• Denominación	Aspartato aminotransferasa elevada
• Naturaleza	Cualitativa
• Medición	Nominal-dicotómica
• Categorización	0=Sí / 1=No
• Definición operacional	Aspartato aminotransferasa o TGO (transaminasa glutámico-oxalacética), se considera un valor normal de 0-35 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.

<ul style="list-style-type: none"> Definición conceptual 	<p>Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.</p>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> Denominación 	Alanina aminotransferasa elevada
<ul style="list-style-type: none"> Naturaleza 	Cualitativa
<ul style="list-style-type: none"> Medición 	Nominal-dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> Categorización 	0=Sí / 1=No
<ul style="list-style-type: none"> Definición operacional 	Alanina aminotransferasa o TGP (transaminasa glutamico-piruvica), se considera un valor normal de 0-45 UI/L, se considera elevada en cifras por encima del doble.
<ul style="list-style-type: none"> Definición conceptual 	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.

Anexo 02. Instrumento

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de ficha: _____

N° de H.C.: _____

INDICADORES SOCIODEMOGRÁFICOS:

Sexo : Varón
 Mujer

Edad : años

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

	SI	NO
• Hipertensión arterial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

DATOS BIOQUÍMICOS

	SI	NO
• C-LDL elevado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Triglicéridos elevados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• GGT elevada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• FA elevada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• AST elevada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• ALT elevada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 03. Validez de instrumentos – consulta de expertos

		JUECES										Acuerdos	V Aiken	P	
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10				
Sexo	Relevancia	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	8	0.80	0.049	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	0.80	0.049	Válido
Edad	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
Hipertensión arterial	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
Diabetes mellitus	Relevancia	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9	0.90	0.001	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
C-LDL elevado	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
Triglicéridos elevados	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
GGT elevada	Relevancia	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	8	0.80	0.049	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
FA elevada	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido
AST elevada	Relevancia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	0.80	0.049	Válido
ALT elevada	Relevancia	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9	0.90	0.001	Válido
	Coherencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1.00	0.001	Válido

Anexo 05. Matriz de consistencia

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Metodología
General	General	General	V. dependiente	Tipo
¿Cuáles son los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte, enero 2015 – diciembre 2016?	Determinar los factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte, enero 2015 – diciembre 2016.	Existen factores significativamente asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte, enero 2015 – diciembre 2016.	Presencia de hígado graso no alcohólico	Es de enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo, explicativo
Específicos	Específicos	Específicos	V. Independientes	Diseño
1) ¿Cuáles son los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Sociodemográficos como: Sexo y Edad?	1) Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Sociodemográficos como: Sexo y Edad.	1) Las mujeres y los que tienen de 55 a 69 años de edad, tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.	Factor: Sociodemográficos - Sexo - Edad	No experimental de casos y controles, de corte transversal
2) ¿Cuáles son los predictores de riesgo hígado graso no alcohólico procedentes del factor Antecedentes personales patológicos como: hipertensión arterial y diabetes mellitus?	2) Identificar los predictores de riesgo hígado graso no alcohólico procedentes del factor Antecedentes personales patológicos como: hipertensión arterial y diabetes mellitus.	2) Los pacientes que tienen antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial elevada y diabetes mellitus, tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.	- HTA - Diabetes mellitus Factor: Datos bioquímicos	Instrumento ● Documento de registro Validez V de Alken (Juicio de expertos) Fiabilidad Detección de dato por dos profesionales y el investigador.
3) ¿Cuáles son los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Datos bioquímicos elevados como: C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa?	3) Identificar los predictores de riesgo para hígado graso no alcohólico procedentes del factor Datos bioquímicos elevados como: C-LDL, Triglicéridos, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.	3) Los pacientes que tienen indicadores bioquímicos llevados como C-LDL, Triglicéridos y gamma-glutamil transpeptidasa tienden a asociarse más con la presencia de hígado graso no alcohólico.	- C-LDL elevado - Triglicéridos elevados - GGT elevada - FA elevada - AST elevada - ALT elevada	Población - muestra Población pacientes adultos con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico atendidos en el Servicio de Gastroenterología Muestra 97 controles 97 casos