

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR ASOCIADO A ESTEATOSIS  
HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
HIPOLITO UNANUE, PERIODO JULIO 2017 – JULIO 2018**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER EN MEDICINA HUMANA  
AYALA ROMERO, CAROL LILIANA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

Dr. Pedro Mariano Arango Ochante

**Asesor**

LIMA – PERÚ

2020

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por la vida y fortaleza que me da día a día.

A Wilbert Ayala y Marilú Romero, mis padres, por el amor incondicional, el apoyo en todo momento y por haber inculcado en mis hermanas y en mí los valores que tenemos. Sin ustedes, nada.

A Rigoberta, mi nona, por creer en mí desde el primer día y apoyarme siempre en todo lo que puede.

A Sandrita y Sarita, mis hermanas adoradas, juntas siempre. Las amo.

Al Dr. Pedro Arango, mi asesor, gracias por su apoyo fundamental para realizar el trabajo.

## DEDICATORIA

*A mi mamá Marilú. Por cada desvelo durante estos largos años, y por sacar siempre la fuerza necesaria por vernos felices. Te amo para siempre.*

## RESUMEN

**Introducción:** La esteatosis hepática no alcohólica ha incrementado de manera notoria en los últimos años. En Latinoamérica, la prevalencia de esta enfermedad varía entre 17 y 33,5%.

**Objetivo:** Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante el periodo Julio 2017–Julio 2018.

**Material y Métodos:** Es un estudio observacional, analítico de tipo casos-controles, retrospectivo con 104 casos y 104 controles. Se usó una ficha de recolección para consignar datos de factores divididos en sociodemográficos, antecedentes personales y perfil lipídico.

**Resultados:** No se encontró asociación con la edad ( $p=0,282$ ;  $OR=0,721$ ) ni con el sexo del paciente ( $p=0,746$ ;  $OR=1,111$ ). Se encontró asociación significativa entre esteatosis hepática no alcohólica y antecedentes personales como diabetes mellitus ( $P=0,011$ ;  $OR=2,070$ ), obesidad ( $p=0,011$ ;  $OR=2,169$ ) y con la dislipidemia ( $p=0,004$ ;  $OR=2,379$ ) en todos los casos aproximadamente con doble riesgo de hacer la enfermedad. En el perfil lipídico se ha encontrado asociación con el LDL colesterol ( $p=0,032$ ;  $OR=1,945$ ) colesterol total ( $p=0,011$ ;  $OR=2,083$ ) y triglicéridos ( $p=0,002$ ;  $OR=2,415$ ) pero no se halló asociación con el HDL colesterol ( $p=0,331$ ).

**Conclusiones:** Hay asociación con los antecedentes personales patológicos, tanto para diabetes mellitus tipo 2, obesidad y dislipidemia; del mismo modo, hay asociación con LDL-colesterol elevado, colesterol total elevado y triglicéridos; pero no hay asociación con el HDL-colesterol disminuido y los factores sociodemográficos como edad y sexo.

**Palabras claves:** Esteatosis hepática no alcohólica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia, edad, sexo. (Fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-alcoholic liver steatosis has increased markedly in recent years. In Latin America, the prevalence of this disease varies between 17 and 33.5%.

**Objective:** To determine if diabetes mellitus type 2 is a factor associated with non-alcoholic liver steatosis in patients of the National Hospital Hipólito Unánue during the period July 2017 - July 2018.

**Material and Methods:** It's an observational, analytical study of cases-controls, retrospective with 104 cases and 104 controls. A collection sheet was used to record data on factors divided into sociodemographic, personal history and lipid profile.

**Results:** No association was found with age ( $p = 0.282$ ; OR = 0.721) with patient's sex ( $p = 0.746$ ; OR = 1,111). A significant association was found between non-alcoholic liver steatosis and pathological personal history such as diabetes mellitus ( $P = 0.011$ ; OR=2,070), obesity ( $p = 0.011$ ; OR=2,169), and with dyslipidemia ( $p = 0.004$ ; OR=2,379) in all cases approximately with double risk of doing the disease. In the lipid profile, an association was found with LDL cholesterol ( $p = 0.032$ ; OR = 1,945) total cholesterol ( $p = 0.011$ ; OR = 2,083) and triglycerides ( $p = 0.002$ ; OR = 2,415) but no association was found with the HDL cholesterol ( $p = 0.331$ ).

**Conclusions:** There is an association with pathological personal history, both for diabetes mellitus type 2, obesity and dyslipidemia; similarly, there is an association with high LDL-cholesterol, high total cholesterol and triglycerides, but there isn't association with decreased HDL-cholesterol and sociodemographic factors such as age and sex.

**Keywords:** Non-alcoholic liver steatosis, diabetes mellitus type 2, obesity, dyslipidemia, age, sex. (Source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica o llamado también hígado graso no alcohólico ha incrementado de manera notoria en los últimos años, presentando mayor prevalencia en los países desarrollados, como EEUU, donde aproximadamente la tercera parte de su población presenta hígado graso, considerándose también la causa más frecuente de elevación de las enzimas del hígado.

En una realidad más cerca a la nuestra, en Latinoamérica, la prevalencia de esta enfermedad varía entre un 17 y un 33,5 % <sup>28</sup>. En el Perú, Tagle M <sup>6</sup> en su estudio prospectivo que incluye a pacientes con IMC mayor o igual a 25 se les realiza biopsia hepática y se encuentra una prevalencia del 44 % de esteatohepatitis no alcohólica. Si bien es cierto, en Perú hay varios estudios realizados sobre el tema, son muy pocos los estudios prospectivos o que incluyan mucha más población, o estudios que abarquen no solo una realidad de un centro de salud, sino de la población en general, ya que la enfermedad se ha duplicado durante estos 20 últimos años en comparación con las otras enfermedades hepáticas crónicas que se han mantenido estable e inclusive disminuido su frecuencia. <sup>3</sup> La quinta parte de los pacientes afectados tienen el riesgo de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis. Sin embargo por su alta prevalencia, ya es la tercera causa de trasplante de hígado en los Estados Unidos, y se prevé que alcanzará el primer lugar en pocos años. <sup>4</sup>

A nivel mundial se ha cuadruplicado el número de casos de diabetes mellitus en el mundo a comparación de los casos reportados en 1990, según el informe mundial sobre la diabetes 2016, lo que significa que 1 de cada 11 persona tienen diabetes y no necesariamente saben que tienen la enfermedad. <sup>9</sup> La Federación Internacional de Diabetes refiere que un 80% de las personas con diabetes vive en países de medios y bajos ingresos, siendo estos últimos los más vulnerables a la enfermedad.

Hoy en día, no se realiza screening para esteatosis hepática en toda la población, pero sí debería ser una indicación que se realice screening mediante ecografía

o pruebas laboratoriales en pacientes con diabetes, obesidad, síndrome metabólico o que tengan antecedentes familiares, para tratar de enfocarse desde un principio en un mejor manejo y de esta manera evitar problemas futuros como esteatohepatitis, fibrosis, o un posible cáncer hepático.

Por otro lado, debido al aumento de la prevalencia de esteatosis hepática y las consecuencias que genera en la salud pública, debería ser un motivo importante para más estudios, mayor difusión del tema, tanto en el personal médico como en el ciudadano de a pie, para motivar la mejora de estilos de vida saludables y producción científica. Por todos estos motivos, al ser la diabetes mellitus un factor probablemente asociado al desarrollo de hígado graso nos hemos introducido en el tema y hemos buscado en diferentes variables que incluyen factores sociodemográficos, antecedentes personales y perfil lipídico la relación que pueda tener o no con la esteatosis hepática no alcohólica.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
DEDICATORIA.....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	11
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación.....	12
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	14
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	14
2.2. BASES TEÓRICAS.....	20
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	26
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	28
3.1. HIPOTESIS:.....	28
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACION .....	28
CAPITULO IV: METODOLOGÍA .....	30
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	30
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	30
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	32
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	33
4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	33

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
5.1. RESULTADOS .....	34
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES .....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	47
ANEXOS .....	53

# CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La esteatosis hepática o enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los países industrializados, su prevalencia en todo el mundo sigue en aumento con la creciente epidemia global de la obesidad. <sup>1</sup> Las estadísticas refieren que es un tanto similar en los países desarrollados como en los que estamos en vías de desarrollo, con el 45% de casos aproximadamente en la totalidad a nivel mundial. <sup>2</sup>

En la actualidad no se ha descrito claramente su etiología y progresión por lo que se le atribuye a múltiples factores como: Diabetes Mellitus Tipo 2, Resistencia a la Insulina, Obesidad, dislipidemia, entre otros, los cuales son elementos del Síndrome Metabólico, como parte de los factores etiológicos primarios. <sup>1</sup>

La prevalencia de EHGNA se ha duplicado en los últimos 20 años, en comparación con las otras enfermedades hepáticas crónicas que se han mantenido estable e inclusive disminuido su frecuencia. <sup>3</sup> La quinta parte de los pacientes afectados tienen el riesgo de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis. Sin embargo por su alta prevalencia, ya es la tercera causa de trasplante de hígado en los Estados Unidos, y se prevé que alcanzará el primer lugar en pocos años. <sup>4</sup>

En el Perú, según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES, 2015) el 35,5% de personas mayor o igual a quince años sufren de sobrepeso y el 17,8% de obesidad, siendo más frecuente en las mujeres y en zonas urbanas, <sup>5</sup> datos muy preocupantes ya que Tagle et al, en un estudio prospectivo en pacientes con sobrepeso-obesidad a los cuales se les realizó biopsia hepática encontró una prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica del 44%. <sup>6</sup> Hasta la actualidad no se dispone de estudios grandes de prevalencia de EHGNA en la población general, pero diversos estudios han mostrado una prevalencia del

síndrome metabólico de 17-25,8%.<sup>7,8</sup> Constituyendo un importante problema de salud en nuestro país.

Según la OMS en su informe mundial sobre la diabetes 2016, menciona que 422 millones de adultos tenían diabetes en el 2014, comparándose con 108 millones alrededor del año 1980.<sup>9</sup> La Federación Internacional de Diabetes refiere que un 80% de las personas con diabetes vive en países de medios y bajos ingresos, siendo estos últimos los más vulnerables a la enfermedad.<sup>10</sup>

Miranda G, en su estudio revela que el hígado graso es más frecuente en sujetos obesos que en los que tienen peso adecuado (75% y 16% respectivamente), así como entre sujetos con DM2 (34-74%), el pobre control de la DM2 promueve o empeora la EHGNA, generando así un círculo vicioso. Las personas con diabetes y EHGNA tienen un riesgo dos veces mayor que los no diabéticos sin esteatosis hepática no alcohólica y una mayor tasa de mortalidad de hasta 33%.

11

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante el periodo Julio 2017 – Julio 2018?

## **1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

En la actualidad la enfermedad por hígado graso no alcohólico se está convirtiendo en un problema de salud pública. Existe un aumento en el número de casos de manera global, como en Estados Unidos, donde la tercera parte de su población presenta EHGNA.<sup>2,12</sup>

Se busca difundir más el conocimiento sobre esta patología ya que la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) se está convirtiendo en la principal causa del incremento en la incidencia y mortalidad por hepatocarcinoma celular, muchas veces sin la progresión a cirrosis.<sup>13</sup> Por consiguiente, al adquirir mayor conocimiento de esta enfermedad, tanto nuestra población en general

como los profesionales de salud, podremos implementar mejores medidas preventivas y hacerlas formar parte de nuestra vida cotidiana para poder reducir la incidencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólica, puesto hay evidencia que la prevención o tratamiento de los factores de riesgo con un control glucémico, reducción de peso y disminución de lípidos séricos, reducen el riesgo de desarrollar EHGNA o demora la progresión de ésta. <sup>14</sup> Asimismo, lograr que su diagnóstico sea precoz para poder llegar a un tratamiento oportuno evitando la mortalidad por fases más avanzadas de esta patología.

#### **1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación**

El estudio se limitó al Hospital Nacional Hipólito Unánue (HNHU) ubicado en el Distrito del Agustino, Av. César Vallejo 1390. Se realizó durante el año 2018, en pacientes mayores de 18 años que acudieron a consultorio del servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unánue, entre Julio del 2017 y Julio del 2018.

Esta tesis está de acuerdo a las líneas de investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, así como dentro de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud 2015 – 2021 (Prioridad N° 10: Diabetes Mellitus y Prioridad N° 11: Hipertensión Arterial, Dislipidemias, Enfermedades Cardiovasculares) según el Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud del Perú.

#### **1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el periodo Julio 2017 – Julio 2018.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1)** Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.
- 2)** Determinar si la obesidad está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.
- 3)** Determinar si la dislipidemia está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.
- 4)** Determinar si los factores sociodemográficos están asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### Antecedentes internacionales

Babalola I. y col. (Nigeria, 2018) pretendían determinar la asociación entre el control glucémico y la EHGNA diagnosticado por ultrasonido en pacientes con DM2. Se usaron datos demográficos y exámenes de laboratorio como: HbA1C, glucemia en ayunas y lípidos séricos de 80 pacientes con DM2 entre 40 - 80 años y mediante el ultrasonido modo B se evaluaron sus hígados. Teniendo como resultados que 55 pacientes (68.8%) fueron diagnosticados con EHGNA, donde la mayor prevalencia lo obtuvieron 26 pacientes (32.5%) con grado 2 por ultrasonido a diferencia de los grados 1 y 3. Además, no se encontró asociación del factor edad ( $p=0.239$ ), ni el sexo ( $p=0,852$ ) pero sí hubo asociación del IMC ( $p=0,001$ ) donde el 88.2% de las personas con obesidad tienen enfermedad de hígado graso no alcohólica. La prevalencia de EHGNA en DM2 varió significativamente con el IMC y el control glucémico, mientras que los grados por US de EHGNA variaron significativamente con la edad y el IMC. <sup>14</sup>

Osawaye T. y col. (Nigeria, 2016) realizaron un estudio que tenía por objeto determinar la prevalencia y los factores de riesgo de EHGNA en una población africana con Diabetes Mellitus Tipo 2. Mediante un estudio de casos y controles evaluaron factores de riesgos antropométricos y bioquímicos para EHGNA en un total de 168 pacientes con DM2. Los parámetros evaluados fueron IMC, medición de la circunferencia de la cintura, colesterol sérico (HDL-C, LDL-C), triglicéridos y las transaminasas séricas (ALT y AST). También se buscó asociación entre la edad, sexo, y se midieron anticuerpos virales contra la hepatitis B y C. El diagnóstico de EHGNA fue por ecografía abdominal, excluyendo el consumo significativo de alcohol. Encontrando asociación del IMC con EHGNA ( $p=0,04$ ; OR=4;

IC 95% [1.1-15.3]) y no asociación del factor sexo con la enfermedad ( $P=0,4$ ) ni los lípidos séricos como: colesterol total ( $p=0,16$ ) HDL colesterol ( $p=0,76$ ) LDL colesterol ( $p=0,22$ ) pero sí de triglicéridos ( $p=0,006$ ).<sup>15</sup>

Belay Zawdie y col. (Etiopía, 2017) llevaron a cabo un estudio donde evaluaron factores antropométricos, hígado graso (mediante ultrasonido), enzimas hepáticas y perfiles lipídicos en pacientes con DM2, obteniendo como resultados que de un total de 96 pacientes diabéticos tipo 2, el 73% tuvo enfermedad de hígado graso no alcohólico, de estos el 35,4%, 31,3% y 6,3% tuvieron EHGNA de grados leves, moderadas y severas, respectivamente. También se obtuvo que hay asociación de la alanina aminotransferasa ( $p \leq 0.001$ ), triglicéridos ( $p \leq 0.001$ ), bilirrubina total ( $p \leq 0.05$ ), bilirrubina directa ( $p \leq 0.05$ ) y duración de la diabetes ( $p \leq 0.01$ ) con la enfermedad del hígado graso no alcohólico entre los pacientes diabéticos tipo 2. Sugiriendo que al tener una prevalencia alta en estos pacientes se requiere una acción urgente por parte de los sistemas de salud.<sup>16</sup>

Erika Z. y col. (México, 2013) desarrollaron una investigación donde seleccionaron un total de 71 pacientes divididos en grupo 1 (55 con síndrome metabólico) y grupo 2 (16 sin síndrome metabólico), en quienes se realizaron pruebas de laboratorio, US de abdomen superior, y a quienes se les diagnosticó esteatosis hepática se les pidió FibroMax. Obteniendo que 42 pacientes del grupo 1 y 9 pacientes del grupo 2 tenían esteatosis hepática; en ellos se encontró asociación entre el síndrome metabólico con obesidad y esteatosis hepática no alcohólica ( $x^2=10,23$ ;  $p=0,004$ ). Así también, se encontró esteatohepatitis no alcohólica en 18 pacientes del primer grupo y en 2 del segundo grupo. Concluyendo que la cuarta parte de su población (25.3%) tenían esteatohepatitis no alcohólica.<sup>17</sup>

María S. y col. (España, 2016) en su investigación descriptivo transversal quiso encontrar la prevalencia de EHNA en pacientes que tenían hipertransaminasemia mantenida, y hallar el grado de adecuación del diagnóstico de la enfermedad registrado en Atención Primaria (AP).

Hallaron que de un total de 290 pacientes con hipertransaminasemia mantenida (ALT > 32 durante  $\geq$  6 meses) 76 fueron diagnosticados con EHGNA (26,1%). A su vez, encontró asociación entre EHNA y ser del sexo masculino (OR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,9), diabetes mellitus (OR: 2,42; IC 95%: 1,2-4,9) e HTA (OR: 3,07; IC 95%: 1,6-5,6). Se halló que de 209 pacientes con registro diagnóstico de EHNA, solo el 24,4% cumplían con criterios para EHNA. <sup>18</sup>

Fukuda T. y col. (Japón, 2016) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con un total de 4629 participantes previamente inscritos en un programa de control de salud. Tras más de 12 años de seguimiento y utilizando un cuestionario y ecografía abdominal para el diagnóstico de EHGNA encontraron que 351 participantes (7.6%) tenían DM tipo 2. La incidencia de DM2 en personas sin sobrepeso y sin EHGNA fue de 3.2%, en personas sin sobrepeso con EHGNA 14.4%, en personas con sobrepeso sin EHGNA 8.0% y en personas con sobrepeso y EHGNA 26.4%. Concluyendo que las personas sin sobrepeso con EHGNA tenían mayor riesgo de hacer DM tipo 2 incidental y por tanto el diagnóstico de EHGNA es importante en personas sin sobrepeso tan igual como en sobrepeso. <sup>19</sup>

Chan W. y col (Malasia, 2013) en su investigación en un hospital clínico multirracial hallaron que en los pacientes que acudían a la clínica de diabéticos en el centro médico de la universidad de Malaya el 50% de pacientes tenían EHGNA de un total de 399. Del mismo modo, se asoció de forma independiente con: edad <65 años, obesidad central, raza, HbA1C  $\geq$  7.0% y niveles elevados de ALT y GGT sérica. Respecto a la prevalencia de EHGNA, fue más alta en los malayos (60,7%), seguida de los indios (51,5%) y la por último en los chinos (42,0%). <sup>20</sup>

Alicia S. y col realizaron un estudio descriptivo transversal con un total de 100 pacientes que presentan 2 o más factores de riesgo cardiovascular quienes presentaron nula o bajo consumo de alcohol. Se le solicitó los análisis de laboratorio completos y ecografía abdominal completa, se evaluó la presencia de esteatosis hepática y se estratificó en 3 grados. Se

tomaron las variables cualitativas (antecedentes personales y familiares de DM2, HTA, dislipidemia y sexo), y cuantitativas (edad, IMC, tratamiento farmacológico que recibe, cifras de distintos parámetros analíticos, cifras de tensión arterial y perímetro abdominal). De los cuales, la obesidad (medida por IMC) estuvo relacionada con la EHNA ( $p = 0,02$ ), los triglicéridos elevados ( $p = 0,02$ ), ser diabético ( $p = 0,02$ ), los pacientes que fueron tratados con metformina presentaron también relación con EHNA ( $p = 0,01$ ) y los que recibieron fibratos como tratamiento demostraron relación con la enfermedad ( $p=0,045$ ).<sup>36</sup>

Sahuquillo Martínez A. en su tesis doctoral “Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico” (España, 2017) en un total de 100 pacientes con 2 o más factores de riesgo cardiovascular se utilizaron los datos antropométricos y clínico, arrojando como resultados que, 56% son mujeres y 44% del sexo masculino, el rango de edad más común entre los que presentaron esteatosis hepática fue de 50-70 años predominando entre estos el grado leve y moderado de esteatosis hepática por ultrasonido. Se encontró que la obesidad es un factor de riesgo en el 78% del total, y de ellos en el 82% se halló hígado graso, siendo estadísticamente significativo. Respecto al perímetro abdominal, mayor a 100 cm es significativo respecto a los pacientes que tienen < 100 cm como perímetro abdominal, de estos el 65% de los pacientes con perímetro abdominal > 100 cm presentan esteatosis hepática en sus diferentes grados por ultrasonido.<sup>21</sup>

Alves M. y col (Brasil, 2012) en su investigación “factores de riesgo asociados con esteatosis hepática, un estudio en pacientes del noreste de Brasil” de tipo serie de casos con grupo control, la muestra fue de 219 pacientes con enfermedad hepática y 82 sin la enfermedad, donde: hubo asociación entre esteatosis hepática y sobrepeso (PR = 1,59; IC 95%:1,38-1,83), circunferencia abdominal resultó ser de alto riesgo (PR = 2,28; IC 95%: 1,68-3,09), hipertensión (PR = 1,30; IC 95%: 1,15-1,48) y diabetes mellitus 2 (PR = 1,23; IC 95%: 1,07-1,64), HDL colesterol bajo (PR = 1,96; IC 95%: 1,55-2,48), hipertrigliceridemia (PR = 2,10; IC 95%:

1,64-2,68). En el modelo de regresión 3 variables continuaron asociadas de forma independiente a esteatosis hepática: circunferencia abdominal con rango de riesgo muy alto (PR ajustado = 1,74), HDL colesterol bajo (PRajustado = 1,39) y sobrepeso (PRajustado = 1.28).<sup>37</sup>

### **Antecedentes nacionales**

Aparicio G. (Trujillo, 2014) determina en su investigación de un total de 80 pacientes con DM2 divididos en dos grupos con y sin esteatosis, se encontró que el mal control metabólico fue de 78% en pacientes con esteatosis hepática y 53% en pacientes sin esteatosis hepática. Odds ratio de 3.1 respecto al mal control metabólico en relación a esteatosis hepática ( $p < 0.05$ ). El promedio de HbA1c en los pacientes con esteatosis hepática fue de 8,8 y sin esteatosis hepática 7,6 ( $p < 0.01$ ). Concluyendo que el pobre control metabólico sí es un factor de riesgo que se encuentra asociado al desarrollo de DM2.<sup>22</sup>

Miranda G. (Lima, 2016) en su estudio retrospectivo de tipo caso control, pretendía determinar la diferencia significativa entre parámetros metabólicos de EHNA en pacientes con DM2 recientemente diagnosticados controlados y no controlados. Donde de un total de 231 pacientes, 147 con diabetes mellitus tipo 2 con mal control glicémico y EHGNA y otros 84 pacientes con adecuado control glicémico y EHGNA; se encontró que los parámetros metabólicos significativos fueron: triglicéridos, HbA1C, dosis de metformina y el género. Concluyendo que es primordial el diagnóstico oportuno de EHGNA en los pacientes diabéticos para lograr un mejor control.<sup>11</sup>

Cueva López R. (Lima, 2017) desarrolló una investigación donde encontró que hay una asociación significativa entre EHGNA y edades entre 55-69 años ( $p = 0.000$ ); así también encontró asociación con el sexo femenino ( $p = 0.010$ ) con un OR=2.128; IC95%:1,198 - 3,780; con el antecedente de HTA ( $p = 0.002$ ) OR=3.035; IC95%:1,472 - 6,257; con DM tipo 2 ( $p = 0.000$ ) OR=4.154; IC95%: 2,252 - 7,664; se encuentra asociación entre el

aumento de LDL colesterol ( $p=0.000$ )  $OR=5.060$ ;  $IC95\%$ : 2,741 - 9,341; con los triglicéridos elevados ( $p=0.000$ )  $OR=7,272$ ;  $IC95\%$ : 3,795 – 13,937; así mismo con GGT elevada. Descartando riesgo significativo con la elevación del resto del perfil hepático: FA, AST, ALT. <sup>23</sup>

Balbín Tovar D y Condor Villegas J (Lima, 2015) en su estudio buscaron la relación existente entre la obesidad R (con un  $IMC > 25$ ) y esteatosis Hepática, encontrando que la obesidad en los pacientes con EHNA es de 87,5% y en los que no presentan EHNA es del 12,5%; encontrando asociación significativa con un  $p = 0,000$ . Otros hallazgos fueron que 43.3% presentan hipertriglidemia e hipercolesterolemia, 26.92% tiene Diabetes Mellitus tipo 2 y el mismo porcentaje presenta solo hipertrigliceridemia, por último un 3.84% tiene colesterol elevado en sangre. Concluyendo que hay una relación bastante significativa entre Obesidad R y esteatosis hepática no alcohólica. <sup>24</sup>

Montalvo Jara V. (Trujillo, 2012) en su estudio tipo caso-control, encontró que de un total de 200 pacientes (100 con esteatosis hepática no alcohólica y 100 sin ella) encontró que 106 (53%) fueron mujeres y 94 (47%) varones. Siendo, en las mujeres, más común la presencia de esteatosis hepática no alcohólica comparándolos con los controles (77% versus 29% respectivamente) con un  $OR = 8,196$  ( $I.C.95\%$ : 4,343 – 15,470). La edad promedio entre casos y controles fue de 55 y 59 años ( $p = 0.044$ ) respectivamente; siendo un factor de riesgo en este estudio la edad menor a 50 años con un  $OR = 1.879$  ( $I.C.95\%$ : 1.037 – 3.405). Respecto al  $IMC$ , se encuentra un predominio en el grupo de casos un  $IMC > 30$ , comparándose con el grupo de los controles (49% vs. 1%;  $p = 0.0001$ ), con un  $OR = 95.118$  ( $I.C.95\%$ : 12.764 – 708.813). También se encontró que hay una mayor frecuencia de dislipidemia en los casos (79%) frente a los controles (11%) ( $p = 0.0001$ ), el  $OR$  fue 30.437 ( $IC 95\%$ : 13.815 – 67.058). Por último, se encontró que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de casos fue de 67% frente a un 4% de pacientes con DM2 en los controles ( $p = 0.0001$ ), el  $OR$  fue 48.727 ( $IC 95\%$ : 16,489 – 143,99). <sup>25</sup>

Astorga Moreno G. (Arequipa, 2013) en su investigación encuentra que de un total de 56 niños diagnosticados con obesidad o sobrepeso/obesidad por indicadores antropométricos, 35,71% en el ultrasonido presentaron ecogenicidad aumentada y en el 64,29% se verificaron hígados ecográficamente normales. Se halló que, excepto el rango entre 5 – 7 años, todos los niños tenían cierta hiperecogenicidad que iba en aumento junto con la edad; siendo un 25% entre los rangos de edad de 2-4 y de 8-10 años, el 46,15% ocupados entre la edad de 11-13 años y en un 50% aproximadamente los niños de 14 años; sin embargo no fue significativo con un  $p > 0,05$ . Otro hallazgo fue que en los niños que tenían niveles altos en su perfil lipídico, no se encontró hiperecogenicidad con un  $p > 0,05$ ; a diferencia de los niños que tenían elevación de las enzimas hepáticas (72,73% en elevación de TGP y 100% en elevación de TGO).<sup>26</sup>

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **Enfermedad por hígado graso no alcohólico:**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el término que se usa para definir a una patología que va en ascenso en las últimas décadas por el también aumento de la obesidad, sobrepeso y en general del síndrome metabólico; catalogándose como la enfermedad crónica de hígado más frecuente en la actualidad. Se caracteriza por la presencia de micro y macrovesículas de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos (mayor al 5% del total de células hepáticas) en su mayoría respetando las zonas periportales. Estas características deben presentarse en hígados de personas que presentan nulo o no consumo significativo de alcohol (< 10 g al día para las mujeres, < 20 g al día para los varones) y en ausencia de afecciones virales.<sup>1, 27, 28</sup> La EHGNA abarca a un conjunto de manifestaciones clínicas que inician con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) simple, comúnmente llamado hígado graso y que en la actualidad ya no se considera una enfermedad benigna debido a que un porcentaje

considerable puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica que son una serie de cambios inflamatorios con grados variables de fibrosis que pueden desarrollar cirrosis hepática, teniendo un riesgo inherente de hacer carcinoma hepatocelular. <sup>4</sup>

### **Etiología:**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico se ha relacionado con múltiples factores etiológicos que se pueden agrupar en primarios, que son los factores relacionados al aumento de la resistencia a la insulina, ya sea: diabetes mellitus, obesidad o dislipidemia; y los secundarios vendrían a ser todas las otras causas por fallas metabólicas desde el nacimiento o adquiridas durante los años, nutricionales, por procedimientos quirúrgicos o posterior al uso de tóxicos o fármacos que generen las condiciones hepáticas anteriormente mencionadas. <sup>29</sup>

### **Factores de riesgo: <sup>30</sup>**

Se ha descrito que existe una clara relación entre la EHGNA, por ende también de EHNA y los elementos que conforman el síndrome metabólico, los cuales serán descritos a continuación:

#### **Obesidad:**

Las estadísticas refieren que la EHGNA aumenta exponencialmente en las personas que padecen de obesidad y/o sobrepeso en comparación con las que se mantienen dentro del peso ideal. En un estudio de autopsia realizado por Wanless y Lentz se encontró esteatosis hepática en el 70% de las personas obesas y el 35% en las personas normoponderales; también se halló esteatohepatitis en el 18,5% de los obesos, mientras que en los individuos normoponderales un 3,5%.

## Diabetes Mellitus tipo 2:

La prevalencia de EHGNA en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 es alrededor del 75%. Del mismo modo, los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo de avanzar a esteatohepatitis y fibrosis. Según Powell y col, de un total de 42 pacientes, 15 (37%) tenían hiperglucemia. En los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 1, la prevalencia de EHGNA es baja, lo que sería un fundamento más para decir que la obesidad y la resistencia a la insulina intervienen en la patogénesis de esta entidad.

## Dislipidemia:

Se han obtenido diferentes resultados respecto si la dislipidemia (colesterol y triglicéridos) es un factor asociado a enfermedad de hígado graso no alcohólico, obteniendo porcentajes entre 20 y 81%. Powell, en su estudio mencionado líneas anteriores, refiere que de un total de 26 pacientes, el 61% presentaron hiperlipidemia. Los triglicéridos elevados en sangre, presente en su mayoría de veces en los pacientes con EHGNA, juega un papel fisiológico y no se ha podido demostrar que es evidentemente un causante de esta patología. Del mismo modo, el aumento del colesterol sérico no está aprobado como determinante para el desarrollo de la EHGNA. Lo que sí está claro es que el tratamiento con estatinas juega un papel muy importante en la disminución del riesgo cardiovascular, pero sin efecto alguno en la progresión a la fibrosis hepática.

## Otros factores de riesgo:

Personas que pierden peso rápidamente tienen probabilidad de hacer EHGNA y un 2.2% - 6% pueden tener una función hepática anormal durante los 18 primeros meses. Los fármacos más frecuentes en producir EHGNA son: amiodarona, glucocorticosteroides, tetraciclinas, zidovudina.

Así como también, el sedentarismo y las bebidas azucaradas tienden a aumentar la resistencia a la insulina.

Como se menciona en la justificación del presente trabajo de investigación, el interés del estudio de EHGNA es por la fácil progresión a fibrosis avanzada y en algunos casos a carcinoma hepatocelular, muchas veces sin pasar por cirrosis hepática. Por tanto tenemos que tener en claro que se va a considerar fibrosis avanzada en  $F \geq 2$  dentro de una escala de F0 a F4, donde: F0 (sin fibrosis), F1 (fibrosis portal sin sepsis), F2 (fibrosis portal con menos sepsis), F3 (tabiques puente entre las venas centrales y las venas porta), F4 (cirrosis).

### **Patogenia:**

Actualmente la patogenia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico no está totalmente determinado, existe la teoría de “doble impacto” o también llamado “dos golpes”. Esta teoría explica dos etapas, donde en la primera se trata de explicar el progreso de la esteatosis hepática simple, y en la segunda, la evolución a esteatohepatitis; es decir, el proceso inflamatorio que conllevará a un daño de la célula hepática y por ende al desarrollo de fibrosis.

Primer impacto: La esteatosis hepática simple vendría a ser la consecuencia de la interacción de los factores genéticos y ambientales (se asume que hay un desequilibrio entre la energía que se toma de la dieta diaria y la cantidad de energía que se usa durante el ejercicio o actividades del día), llevando así a la acumulación grasa en el hígado. Segundo impacto: Respecto al desarrollo de esteatohepatitis, se menciona que hay una activación de los mecanismos de inmunidad innata que generará un estado proinflamatorio. Los ácidos grasos libres van a activar a los “Toll Like Receptors” activando la cascada extrínseca de la apoptosis. Junto a todo esto también aumenta la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas y la  $\omega$ -oxidación dentro del

retículo endoplasmático; llevando todo esto a un estado de “lipotoxicidad” que finalizará en el daño hepatocelular, es decir: estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis. <sup>1</sup>

### **Diagnóstico:**

Generalmente se trata de una enfermedad asintomática en su fase de esteatosis hepática simple, en ocasiones pueden existir síntomas como cansancio, malestar general y abdominal. La sospecha de EHGNA es por la presencia de aumento moderado en las transaminasas mediante un análisis de rutina o un hallazgo accidental por ecografía abdominal (donde se llega a observar un hígado brillante como consecuencia del acúmulo de grasa en más del 30% del hígado). El diagnóstico definitivo es solo por biopsia hepática, y es importante hacer un adecuado diagnóstico ya que tanto la esteatosis hepática como la esteatohepatitis tienen pronósticos muy diferentes.<sup>29</sup> En las personas que no se sospecha de esta patología no está indicado la realización de ultrasonido abdominal, pero sí en las personas que presentan los factores de riesgo antes mencionados como: obesidad o síndrome metabólico, sumado a esto exámenes de laboratorio como pruebas de rutina.<sup>28</sup>

### **Tratamiento:**

Referente al manejo de la EHGNA, se basa en 3 objetivos: modificación de estilo de vida (tanto la dieta y el ejercicio constituyen la primera línea de tratamiento), manejo de los factores que componen el síndrome metabólico y los fármacos usados en la esteatohepatitis no alcohólica, siendo la farmacoterapia el pilar que genera mayor dificultad en el manejo de la EHGNA ya que aún no se dispone de una terapia farmacológica eficaz para el manejo de esta. En muchos lugares se dan uso a la Vitamina E y a la pioglitazona como alternativas de manejo, mas no aún no se ha determinado si son los ideales. <sup>28</sup>

## **Complicaciones:**

Muy aparte de la progresión a fibrosis avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma, los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico tiene mayor probabilidad de desarrollar otras patologías, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal crónica.

## **Diabetes Mellitus:**

La DM es un trastorno metabólico caracterizado por la ineficaz secreción o acción de la insulina. Hay tres tipos de Diabetes, la tipo 1, tipo 2 y la diabetes gestacional. Según la Federación Internacional de Diabetes, hasta el año 2013 había 382 millones de personas con diabetes mellitus en todo el mundo, de los cuales el 46% aún no eran diagnosticadas, se prevé que para el año 2035 haya 592 millones de casos, convirtiéndose en un problema de salud pública.<sup>10</sup>

Los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 tienen alta probabilidad de desarrollar complicaciones degenerativas crónicas macro y microvasculares. Sin embargo, muy aparte de estas complicaciones bastantes conocidas y estudiadas, se ha visto que la Diabetes Mellitus también está asociada con las enfermedades hepáticas y el riesgo de llegar a un hepatocarcinoma. Targher et al. en el 2007 menciona que la prevalencia de la EHGNA aumenta en pacientes que tienen DM, del mismo modo Prashanth et al. refiere que la creciente evidencia sugiere que los pacientes con DM tipo 2 tienen un mayor riesgo de hacer esteatohepatitis no alcohólica con diferentes grados de fibrosis. Adams LA, Ekstedt M y Porepa L. en diferentes estudios prospectivos mencionan que la diabetes preexistente es un factor de riesgo independiente para la progresión de enfermedad por hígado graso no alcohólico y la mortalidad relacionada al hepatocarcinoma. Actualmente hay mecanismos que unen

la enfermedad por hígado graso y diabetes mellitus. Muy aparte de la resistencia a la insulina y su aumento de esta en sangre, la alteración de los lípidos (triglicéridos y colesterol), el aumento del estrés oxidativo y la inflamación, con causales que contribuyen en estas dos patologías. También se hace referencia que los factores genéticos y ambientales interactúan y conllevan a la progresión de EHGNA en los pacientes con diabetes mellitus.<sup>31</sup>

### **2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

- Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA): acumulación de grasa en el hígado, en más del 5% de su totalidad, asociado a diferentes factores en ausencia de alcoholismo, generalmente no presentan síntomas. El gold estándar es la biopsia hepática pero el diagnóstico suele ser accidental por ultrasonido de abdomen, elevación de transaminasas o gamma-glutamyl-transpeptidasa. Para fines de este estudio el diagnóstico estará establecido en la historia clínica mediante el resultado del ultrasonido de abdomen, colocándose “1” a la presencia de la enfermedad y “0” a su ausencia.
  
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): trastorno metabólico caracterizado por la ineficaz secreción o acción de la insulina. Llevando, a largo plazo, a complicaciones crónicas macro y microvasculares. El diagnóstico estará establecido en la historia clínica basándose en 1 o más de los 4 criterios según ADA 2019.<sup>32</sup>
  - Glicemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (considerar el ayuno mínimo de 8 h.)
  - Glucosa plasmática 2 h. después de PTOG  $\geq 200$ mg/dL.
  - HbA1C  $\geq 6.5\%$
  - Glucosa plasmática al azar  $\geq 200$ mg/dL. En pacientes sintomáticos.

Colocándose “1” a la presencia de la enfermedad y “0” a su ausencia.

- **Obesidad:** Se define obesidad como la acumulación excesiva o anormal de grasa que llega a ser dañina para la salud. Una manera simple de cuantificar la obesidad es el IMC, que es el resultante de la división entre el peso (kilogramos) y la talla (metros) elevado al cuadrado. Considerándose obesidad a un IMC mayor o igual a 30. Tanto el sobrepeso como la obesidad se consideran factores que generan riesgo para muchas enfermedades crónicas, siendo una de ellas la diabetes, así como enfermedades cardiovasculares y cáncer. Según la OMS <sup>33</sup>. Generalmente considerado problema de países desarrollados de ingresos altos, pero actualmente tanto el sobrepeso y la obesidad están en incremento en países con ingresos medios y bajos, a predominio en zonas urbanas. Colocándose “1” al IMC mayor o igual a 30 y “0” al IMC menor a 30.
  
- **Dislipidemia:** Uno o más de los valores de lípidos en la sangre, como el colesterol (VLDL, HDL, LDL, colesterol total) y triglicéridos fuera de los rangos normales. Considerando dislipidemia, según guía técnica - MINSA 2017: <sup>34</sup>
  - HDL col. (mujeres) : menor 50 mg/dL
  - HDL col. (varones): menor 40 mg/dL
  - LDL col: > 130 mg/dL
  - Colesterol total: > 200 mg/dL
  - Triglicéridos: > 150 mg/dL
  
- **Sexo:** Género biológico del paciente que se verifica en su historia clínica. Colocándose “1” al sexo femenino y “0” al masculino.
  
- **Edad:** Número de años cumplidos del paciente que se verifica en su historia clínica. Para fines de la presente investigación se considera factor de riesgo a los pacientes con edad menor a 50 años. <sup>25</sup> Colocándose “1” a menores de 50 años y “2” a mayor o igual de 50 años.

## **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPOTESIS:**

#### **General**

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.

#### **Específicos**

- 1) La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica es mayor que en los pacientes que no presentan esteatosis hepática no alcohólica.
- 2) La obesidad está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.
- 3) La dislipidemia está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.
- 4) Tener una edad menor a 50 años y ser del sexo femenino se asocian a la presencia de esteatosis hepática no alcohólica.

### **3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACION**

#### **Variable dependiente:**

- Esteatosis hepática no alcohólica

#### **Variable independiente:**

- Diabetes mellitus tipo 2

**Variables intervinientes:**

- Obesidad
- Dislipidemia
- Sexo
- Edad

## **CAPITULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, analítico de tipo casos-controles, retrospectivo

- Observacional porque no hay intervención del investigador, ni manipulación de variables, solo se observó.
- Analítico por que se busca la asociación entre las variables independientes y las dependientes.
- Casos – controles, siendo los casos los pacientes que presentan esteatosis hepática no alcohólica y controles los que no lo presentan.
- Retrospectivo, porque se estudiaron los factores de riesgo que están presentes como antecedentes médicos en la historia clínica.

### **4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **Población**

Se consideró como la población de estudio a todos los pacientes que acuden a consultorio del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unánue y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

#### **Criterios de inclusión:**

Casos:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido de abdomen durante julio 2017 y julio 2018.
- Pacientes con nulo o no consumo significativo de alcohol según historia clínica inicial

- Pacientes en los que se haya descartado otras causas de esteatosis: medicamentos, infecciones, alteraciones tiroideas, inmunológicas.

Controles:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos
- Pacientes sin diagnóstico de esteatosis hepática.
- Pacientes con nulo o no consumo significativo de alcohol según historia clínica inicial
- Pacientes en los que se haya descartado otras causas de esteatosis: medicamentos, infecciones, alteraciones tiroideas, inmunológicas.

### **Criterios de exclusión:**

Casos y Controles:

- Pacientes con datos relevantes incompletos en sus historias clínicas.
- Pacientes con consumo de alcohol significativo (mayor a 20 gramos por día) según historia clínica inicial.
- Pacientes en los que no se haya descartado o presenten otras causas de esteatosis: medicamentos, infecciones, alteraciones tiroideas, inmunológicas.

### **Muestra**

Tamaño y selección de muestra:

La selección de la muestra fue por aleatorización simple.

Para calcular el tamaño de la muestra se usaron las tablas de cálculo que han sido facilitadas dentro del V curso taller de titulación por tesis,<sup>35</sup> donde se usó el P2 y OR del antecedente de Cueva López R.<sup>23</sup>

<b><math>P_2</math></b> : FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.25
<b>OR</b> : ODSS RATIO PREVISTO	2.30
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.8
<b><math>k</math></b> : NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	1
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	104
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	104
<b><math>n</math></b> : TAMAÑO MUESTRA TOTAL	208

Fuente: Díaz P., Fernández P., "Cálculo del tamaño muestral en estudios casos y controles", Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria

Resultado:

Número de casos: 104

Número de controles: 104

Unidad de Análisis:

Un paciente atendido en el Servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante el periodo Julio 2017-Julio 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### 4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

En la sección de anexos (anexo A.2) mostramos la descripción de cada variable estudiada

#### **4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La información se recogió por medio de fichas de recolección de datos. Las que se llenaron según los datos extraídos de las historias clínicas. Este instrumento no se encuentra validado puesto que no lo requiere, ya que los datos son tomados del documento médico-legal que es la historia clínica de cada uno de los pacientes.

#### **4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Luego de haber llenado las fichas de datos de todos los participantes en el estudio fueron pasados a una base de datos en el software estadístico IBM SPSS v.25 para su posterior análisis.

El método que se empleó para el análisis de los datos obtenidos es la estadística analítica orientado a la elaboración y obtención de las principales medidas del estudio. Se utilizaron los estadísticos de Chi<sup>2</sup> para poder demostrar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática, del mismo modo se utilizó el Odds Ratio para determinar si representa un riesgo o no para desarrollar la enfermedad. Adicionalmente, se calcularon los OR ajustados a través de un modelo de regresión logística. Ya con los resultados obtenidos se pudo confirmar o rechazar las hipótesis anteriormente planteadas en la investigación. Finalmente la presentación de los resultados fue mediante realización de diversos cuadros y/o gráficos.

El presente trabajo fue realizado en el V Curso Taller de Titulación por Tesis, según metodología publicada.<sup>35</sup>

## CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

Tabla N°1: Características generales de los participantes.

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b><i>Esteatosis hepática no alcohólica</i></b>		
Sí	104	50%
No	104	50%
<b><i>Diabetes Mellitus tipo 2</i></b>		
Sí	84	40,4%
No	120	59,6%
<b>Sexo</b>		
Femenino	158	76%
Masculino	50	24%
<b>Edad</b>		
< 50 años	61	29,3%
> ó = 50 años	147	70,7%
<b>Obesidad</b>		
Sí	65	31,3%
No	143	68,8%
<b>HDL- col disminuido</b>		
Sí	97	46,6%
No	111	53,4%
<b>LDL -col elevado</b>		
Sí	60	28,8%
No	148	71,2%
<b>Colesterol total elevado</b>		
Sí	82	39,4%
No	126	60,6%
<b>Triglicéridos elevado</b>		
Sí	88	42,3%
No	120	57,7%
<b>Dislipidemia</b>		
Sí	136	65,4%
No	72	34,6%

Fuente: Ficha de recolección de datos

De la muestra, se obtuvo una mayor prevalencia del sexo femenino con un 76 % en comparación al 24 % del sexo masculino; porcentajes similares al ser divididos en rangos por edad, siendo los menores de 50 años el 29,3 % del total y mayores o igual a 50 años un 70,7 %. Dentro de los antecedentes personales patológicos, para fines del estudio hemos tomado el 50 % de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (casos) y 50 % sin la enfermedad (controles); el 40,4 % tienen diabetes mellitus tipo 2 y 59,6 % no lo tienen; del total, cumplen con un IMC mayor o igual a 30 el 31,3% siendo catalogados como obesos y el 68,8% están dentro del rango de sobrepeso y normopeso; así mismo, el 65,4% presenta algún tipo de dislipidemia y el 34,6% no lo presentan. Para desglosar el concepto de dislipidemia se encontró que 46,6% presentan disminución del HDL colesterol y el 53,4% presentan HDL colesterol dentro de los rangos normales; el 28,8 % presenta LDL colesterol elevado y el 71,2 % LDL colesterol normal; el colesterol total, se encuentra elevado en un 39,4 % de los pacientes, mientras que en el 60,6 % se mantiene normal; por último el 42,3 % presentan niveles de triglicéridos por encima de su valor normal y el 57,7 % dentro de lo esperado.

**Tabla N°2:** Factores sociodemográficos en los pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.

Variable	Esteatosis Hepática No Alcohólica				valor P*
	Sí	%	No	%	
<b>Edad</b>					
< 50 años	27	26%	34	33%	0,282
> ó = 50 años	77	74%	70	67%	
<b>Sexo</b>					
Femenino	80	77%	78	75%	0,746
Masculino	24	23%	26	25%	

\*Obtenido por Chi<sup>2</sup>

Fuente: Ficha de recolección de datos

En la Tabla 2; de los casos, el 26 % son pacientes menores de 50 años y el 74 % tienen 50 años o más, así como el 77 % son mujeres y el 23 % varones; y de los controles, el 33 % tienen menos de 50 años y 67% tienen mayor o igual a 50 años, además que el 75 % son mujeres y 25 % varones. Lo cual indica que no existe asociación significativa entre la edad ( $p= 0,282$ ) ni el sexo ( $p= 0.746$ ) del paciente con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica.

**Tabla N°3:** Antecedentes personales en los pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.

Variable	Esteatosis Hepática No Alcohólica				valor $P^*$
	Sí	%	No	%	
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>					
Sí	51	49%	33	32%	0,011
No	53	51%	71	68%	
<b>Obesidad</b>					
Sí	41	39%	24	23%	0,011
No	63	61%	80	77%	
<b>Dislipidemia</b>					
Sí	78	75%	58	56%	0,004
No	26	25%	46	44%	

\*Obtenido por  $\chi^2$

Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla 3 se encuentra que del total de los casos el 49% de pacientes presentan el antecedente de DM tipo 2 y el 51 % no presentan DM tipo 2, el 39 % son obesos y el 61 % no son obesos, así también el 75 % presenta algún tipo de dislipidemia y el 25 % no lo presenta. Del total de los controles, el 32 % son diabéticos y el 68 % no son diabéticos, así como el 23 % tiene el antecedente de obesidad a diferencia de un 77 % que no lo tiene; y un 56 % tiene algún tipo de dislipidemia en comparación con el 44 % de pacientes que mantienen sus lípidos

séricos en rangos normales. Por tanto, podemos decir que hay asociación estadísticamente significativa de la diabetes mellitus tipo 2 ( $p= 0.011$ ), obesidad ( $p= 0.011$ ) y dislipidemia ( $p= 0.004$ ) con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica.

**Tabla N°4:** Características del perfil lipídico en pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.

Variable	Esteatosis Hepática No Alcohólica				valor $P^*$
	Sí	%	No	%	
<b>HDL-col disminuido</b>					
Sí	52	50%	45	43%	0,331
No	52	50%	59	57%	
<b>LDL-col elevado</b>					
Sí	37	36%	23	22%	0,032
No	67	64%	81	78%	
<b>Colesterol total elevado</b>					
Sí	50	48%	32	31%	0,011
No	54	52%	72	69%	
<b>Triglicéridos elevado</b>					
Sí	55	53%	33	32%	0,002
No	49	47%	71	68%	

\*Obtenido por  $\chi^2$

En la tabla 4, del total de los casos, el 50 % presenta disminución del HDL colesterol y el otro 50 % mantienen un HDL colesterol normal, el 36 % tienen el LDL colesterol elevado y el 64 % en rangos normales, el colesterol total está elevado en un 48 % de pacientes mientras se mantiene normal en el 52 % restante, el 53 % presentan triglicéridos elevados y el 47 % dentro de los rangos normales. Del total de los controles, el HDL colesterol está por debajo de sus

valores en el 43 % y el 57 % en rangos normales, el LDL colesterol está elevado en el 22 % de pacientes y normal en el 78 %, el 31 % presenta colesterol total elevado mientras el 69 % no, y por último el 32 % se encuentran con triglicéridos elevados a diferencia del 68 % que los mantiene en valores normales. Lo cual indica que no existe asociación significativa entre la disminución del HDL colesterol y la presencia de esteatosis hepática no alcohólica ( $p= 0.331$ ), a diferencia de las variables LDL – col elevado ( $p= 0.032$ ), colesterol total elevado ( $p= 0.011$ ) y los triglicéridos elevado ( $p= 0.002$ ) que sí mantienen una asociación significativa con la enfermedad.

**Tabla N°5:** Análisis bivariado de factores de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica.

Variable	Chi <sup>2</sup>	p	OR	IC 95%	
				Inf.	Sup.
<b>Edad</b>	1,136	0,282	0,721	0,362	1,313
<b>Sexo</b>	0,105	0,746	1,111	0,588	2,100
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	6,470	0,011	2,070	1,178	3,640
<b>Obesidad</b>	6,467	0,011	2,169	1,188	3,962
<b>Dislipidemia</b>	8,497	0,004	2,379	1,320	4,287
<b>HDL-col disminuido</b>	0,947	0,331	1,311	0,759	2,264
<b>LDL-col elevado</b>	4,591	0,032	1,945	1,054	3,590
<b>Colesterol total elevado</b>	6,523	0,011	2,083	1,182	3,672
<b>Triglicéridos elevado</b>	9,533	0,002	2,415	1,373	4,247

Fuente: Ficha de recolección de datos

Al realizar el análisis bivariado, podemos determinar que de los factores sociodemográficos estudiados, tanto la edad como el sexo no representan un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, con un OR de 0,721 y 1,111 respectivamente. A diferencia de las enfermedades consideradas como antecedentes personales, tal es así que el tener diabetes mellitus tipo 2 representa 2,070 veces más riesgo de hacer EHNA, de igual manera la obesidad presenta un riesgo de 2,169 veces para hacer la enfermedad como el presentar algún tipo de dislipidemia que implica tener el 2,379 veces más riesgo. Dentro del perfil lipídico el HDL colesterol disminuido no representa un factor de riesgo con un OR de 1,311 a diferencia del resto; el LDL colesterol elevado (OR = 1,945), el colesterol total elevado (OR = 2,083) y los triglicéridos elevados (OR = 2,415) sí representan aproximadamente el doble de riesgo para hacer esteatosis hepática no alcohólica.

Al hacer el análisis multivariado (tabla N°6) de los factores que se asociaron significativamente en el análisis bivariado, pasan a ser variables que no tienen una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad ( $p > 0,05$ ) también el OR crudo del análisis bivariado cambia y pasa a ser un OR ajustado con un intervalo de confianza al 95 % que incluye a la unidad, por tanto dejan de ser un factor de riesgo para hacer la enfermedad.

**Tabla N°6:** Análisis multivariado de factores de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica.

variable	OR ajustado	IC 95%	p
		Inf. Sup.	
<b>Diabetes mellitus 2</b>	0,618	0,325 1,174	0,141
<b>Obesidad</b>	0,649	0,330 1,277	0,211
<b>LDL-col aumentado</b>	1,029	0,447 2,370	0,947
<b>Colesterol aumentado</b>	0,933	0,396 2,199	0,875
<b>triglicéridos aumentado</b>	0,744	0,337 1,644	0,465
<b>dislipidemia</b>	0,406	0,136 1,217	0,108

Fuente: Ficha de recolección de datos

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Basándonos en la literatura y los antecedentes descritos previamente, se señala diferentes factores asociados a la presencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y con este estudio hemos podido determinar la asociación, o ausencia de esta, con los diferentes factores que planteamos en nuestras Hipótesis. Mencionamos 3 factores: 1) los antecedentes personales patológicos: diabetes mellitus tipos 2, como hipótesis general del estudio; la obesidad, medido por el IMC; la dislipidemia. 2) según el perfil lipídico, buscamos: disminución del HDL colesterol, LDL colesterol elevado, colesterol total elevado y triglicéridos elevados. 3) los factores sociodemográficos, tanto edad como sexo.

Para responder al problema de investigación planteado, se sometió a la prueba de Chi cuadrado en busca de determinar si hay asociación significativa entre la EHNA y los factores mencionadas; del mismo modo, se usó a la razón de momios (RM), conocida también como Odds Ratio (OR), para determinar si hay riesgo de desarrollar la enfermedad.

El objetivo principal fue: Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del HNHU.

Del análisis bivariado, podemos determinar que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia significativamente con esteatosis hepática no alcohólica ( $p= 0.011$ ); presentando un OR de 2.070 (IC95%: 1,178-3,640), lo cual indica que los pacientes presentan el doble de riesgo para desarrollar la enfermedad. De esta manera se corroboran las investigaciones tanto a nivel nacional como internacional; en el Perú, en el año 2017 Cueva López R. <sup>23</sup>, en su estudio “Factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del hospital vitarte enero 2015- diciembre 2016” encuentra que la diabetes mellitus se asocia de manera significativa con la presencia de hígado graso no alcohólico ( $p=0.000$ ) y OR = 4,151; así como Montalvo Jara V. <sup>25</sup> en el 2012 con su investigación “Factores de riesgo asociado frecuentemente a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes adultos del Hospital de especialidades básicas la noria” encuentra que la DM2 se asocia significativamente a EHNA ( $p = 0,0001$ ) con un OR de 48,727. En el ámbito

internacional, en el 2016 María S. y col realizan un estudio <sup>18</sup> donde encuentran que la diabetes mellitus se asocia a esteatosis hepática y presenta un OR=2,42. Similar a ello, Babalola Ishmael A. y col.<sup>14</sup> el año 2017 en Nigeria encuentran asociación entre el pobre control glucémico y enfermedad de hígado graso no alcohólico ( $p=0,047$ ) y OR=3,473.

La EHNA se ha relacionado con múltiples factores etiológicos, dentro de estos a los relacionados con el aumento de la resistencia a la insulina: diabetes mellitus, obesidad o dislipidemia; donde se pierde la capacidad de la insulina para controlar el proceso de lipólisis de parte del tejido adiposo, y el aumento en la lipogénesis del hígado, lo que conlleva a mayor formación de triglicéridos generando así la esteatosis. Su asociación también se explicaría con la primera fase de la teoría “doble impacto” que menciona que la esteatosis hepática vendría a ser consecuencia de la interacción de los factores genéticos y ambientales (se asume que hay un desequilibrio entre la energía que se toma de la dieta diaria y la cantidad de energía que se usa durante el ejercicio o actividades del día), llevando así a la acumulación grasa en el hígado.

Aceptando de esta manera, la hipótesis general.

Como primer objetivo específico, se planteó: Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.

En la tabla 3 encontramos que en los pacientes con EHNA la prevalencia de DM tipo 2 fue del 49 % y en los pacientes sin EHNA, la prevalencia fue del 32 %. Estos resultados se asemejan a los encontrados por Cueva López R. <sup>23</sup>, quien encuentra una prevalencia del 58 % entre los casos (pacientes con EHNA) y del 25% entre los controles (pacientes sin EHNA), y difieren un poco de lo encontrado por Montalvo Jara V.<sup>25</sup> donde la prevalencia de DM tipo 2 es del 67 % en los casos y del 4 % en los controles, del mismo modo con Babalola Ishmael A. y col.<sup>14</sup> quienes encuentran prevalencia del 76.5 % en los casos y en los controles un 23.5%. Si bien es cierto la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 es mayor en los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica no podemos subestimar los resultados encontrados en la población que no presenta EHNA,

pues un 32 % refleja que la diabetes mellitus va en incremento independientemente con el paso de los años.

Como segundo objetivo específico, se planteó: Determinar si la obesidad está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

Del análisis bivariado, determinamos que la obesidad se asocia significativamente con esteatosis hepática no alcohólica ( $p= 0.011$ ); presentando un OR de 2,169 (IC95%: 1,188 - 3,962), significando que los pacientes presentan el doble de riesgo para desarrollar la enfermedad. Resultado que es respaldado por el estudio de Balbín Tovar D.<sup>24</sup> en el 2015 quien encuentra que la obesidad en los pacientes con esteatosis hepática es de 87,5% y en los que no presentan esteatosis hepática es del 12,5%; presentando una asociación significativa con un  $p = 0,000$ ; Montalvo Jara V.<sup>25</sup> también encuentra que un IMC  $> \text{ó} = a 30$  fue más prevalente en los casos (49 %) a diferencia de los controles (1 %) con un  $p=0,0001$  y un OR =95,118 (IC95%: 12.764 - 708.813). En Nigeria, Osawaye T.<sup>15</sup> en el año 2016 encuentra asociación significativa del IMC  $> \text{ó} = a 30$  con la enfermedad de hígado graso no alcohólico ( $p=0,04$ ; OR=4; IC 95%:1,1-15,3).

Aceptando nuestra hipótesis número 2.

El tercer objetivo específico fue: Determinar si la dislipidemia está asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

Del análisis bivariado, determinamos que la dislipidemia se asocia significativamente con esteatosis hepática no alcohólica ( $p= 0.004$ ); presentando un OR de 4,287 (IC95%: 1,320 - 4,287), lo que significa que hay cuatro veces más el riesgo de hacer la enfermedad. Este resultado es respaldado por Montalvo Jara V.<sup>25</sup> quien encuentra que el 79 % presenta dislipidemia en el grupo de casos y el 11 % en el grupo control, demostrando asociación con un  $p = 0,0001$  y una razón de probabilidad de 30,437 con un IC95%: 13,815 – 67,058.

Con fines de desglosar el concepto de dislipidemia se ha encontrado que el LDL colesterol elevado ( $p= 0,032$ ; OR = 1,945 IC 95%: 1,054 – 3,590), el colesterol total elevado ( $p= 0,004$ ; OR= 2,379 IC 95%:1,320 – 4,287) y triglicéridos elevado ( $p= 0,002$ ; OR= 2,415 IC95%:1,373 – 4,247) presentan asociación con esteatosis hepática no alcohólica teniendo aproximadamente el doble de riesgo

para hacer la enfermedad, individualmente; a diferencia del HDL colesterol disminuido que no se asocia con la enfermedad con un valor de  $p = 0,331$  y un  $OR=1,311$  con  $IC95\%: 0,759 - 2,264$ . Lo que difiere en parte con Alves M.<sup>37</sup> quien encuentra asociación del HDL colesterol bajo ( $p < 0,0001$ ;  $PR = 1,96$ ;  $IC 95\%: 1,55-2,48$ ) e hipertrigliceridemia ( $p < 0,0001$ ;  $PR = 2,10$ ;  $IC 95\%: 1,64-2,68$ ) y no con el LDL colesterol ( $p = 0,45$ ) ni el colesterol total elevado ( $p = 0,41$ ). Aceptando de este modo a la hipótesis específica 3.

El cuarto objetivo específico fue: Determinar si los factores sociodemográficos están asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

Del análisis bivariado, determinamos que la edad menor a 50 años no se asocia significativamente con esteatosis hepática no alcohólica ( $p=0,282$ ); presentando un  $OR$  de  $0,721$  ( $IC95\%: 0,362 - 1,313$ ), lo que significaría que la edad menor a 50 años se comportaría, en este estudio, como un factor protector para esteatosis hepática no alcohólica. Lo que difiere del estudio realizado por Montalvo Jara V.<sup>25</sup> quien encuentra que la edad menor a 50 años es un factor asociado ( $p = 0,044$ ) así como de Xu C. y Col<sup>38</sup> quien encuentra asociación de la edad menor de 50 años con la enfermedad ( $p<0,001$ ). Del mismo modo, se encontró que el sexo femenino no se asocia a esteatosis hepática ( $p= 0,746$ ;  $OR= 1,111$   $IC 95\%: 0,588 - 2,100$ ), este resultado se contradice con el estudio de Cueva López R.<sup>23</sup> quien sí encuentra asociación con un  $p=0.010$  y un Odds Ratio =  $2.128$  ( $IC95\%: 1,198 - 3,780$ ). De esta manera, se rechaza la hipótesis específica número 4.

Dentro de las limitaciones del trabajo podemos decir que la muestra fue pequeña, lo que se refleja en cambios drásticos en los  $OR$  ajustados del análisis multivariado, por ende sería ideal tener una muestra mayor que va a permitir discriminar diferencias mínimas. Otra limitación que se encontró fue en la recolección de datos ya que fueron por medio de una fuente secundaria, en este caso mediante la historia clínica del paciente que pudo haber estado sesgado. Y por último, el gold estándar para el diagnóstico de esteatosis hepática es la biopsia, procedimiento que no es usual de realizar en los hospitales para esteatosis hepática, contando básicamente con la ecografía abdominal.

## CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue y presenta 2,070 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad.
- La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 es mayor en los pacientes que presentan esteatosis hepática no alcohólica que en los pacientes que no presentan la enfermedad.
- La obesidad es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica y presenta 2,169 veces más riesgo de desarrollarla.
- La dislipidemia está asociado a esteatosis hepática no alcohólica y presenta 2,379 veces más riesgo de desarrollarla. Del mismo modo, el LDL colesterol elevado, el colesterol total elevado y los triglicéridos elevados presentan asociación con EHNA, mientras el HDL colesterol disminuido no ha presentado asociación con la enfermedad.
- Los factores sociodemográficos, tanto edad como sexo, no han presentado asociación con esteatosis hepática no alcohólica.

## RECOMENDACIONES

- Para próximos estudios se sugiere tomar una mayor muestra de la población para buscar asociación con nuevos factores y realizar estudios longitudinales para buscar su interacción con estas. Todo ello, debido a que la esteatosis hepática simple progresa conforme avance los años a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y cáncer.
- Se sugiere unificar los criterios diagnósticos en el registro de esteatosis hepática no alcohólica, y hacer referencia a los grados según ecografía, ya que las enzimas séricas y ecografía como únicos marcadores para esteatosis hepática es una limitación por ser los más sensibles para detectar daño hepático
- Al encontrar alta prevalencia de la enfermedad, se requiere medidas urgentes por parte del sistema de salud, tanto como promoción, prevención y/o diagnóstico precoz, promoviendo la creación de programas a nivel nacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Academia nacional de medicina de México. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2017 Abr [citado 04 Jul 2018]; 60(2):43-46. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422017000200043&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000200043&lng=es).
2. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. [Internet] 2013 [citado 20 Jun 2018]; 10(11):686-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042449>
3. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol [Internet] 2014 [citado 20 Jun 2018]; 20(36):12956-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278691>
4. World Gastroenterology Organisation. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. [Internet], 2012. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-spanish-2013.pdf>
5. INEI. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES [Internet]. Lima, Abril 2015. Disponible en: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf)
6. 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 Peru [Internet] 2008 [citado 20 Jun 2018]; 28(4):323-31. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292008000400002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292008000400002)
7. Cárdenas Quintana H, Sanchez Abanto J, Roldan Arbieta L, Mendoza Tasayco F. Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de los 20

- años. Perú, 2005. Rev Esp Salud Publica. [Internet] 2009 [citado 20 Jun 2018]; 83(2):257-65. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272009000200009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272009000200009)
8. Pajuelo J, Sanchez-Abanto J, Torres HL, Miranda M. Prevalencia del síndrome metabólico en pobladores peruanos por debajo de 1 000 y por encima de los 3 000 msnm. An Fac med. [Internet] 2012 [citado 20 Jun 2018]; 73(2):101-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n2/a04v73n2.pdf>
9. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. [Internet], 2016. 88pp. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=38A4E089DE83678FADAC4066D0EF8029?sequence=1>
10. Federación internacional de diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. 8° Edición [Internet], 2017. 162 pp. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>
11. Miranda Manrique Gonzalo. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2016 Oct [citado 24 Jun 2018];36(4):336-339. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000400008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000400008)
12. Sherif Z, Saeed A, Ghavimi S, Nouraie SM, Laiyemo AO, Brim H, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. Dig Dis Sci. [Internet] 2016 [citado 20 Jun 2018]; 61(5):1214-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838529/>
13. Wong, CR, Nguyen, MH, y Lim, JK (2016). Carcinoma hepatocelular en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico. World Journal of Gastroenterology, 22 (37), 8294-8303. <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i37.8294>
14. Babalola Ishmael A, et al. The Relationship Between Glycaemic Control and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Nigerian Type 2 Diabetic Patients.

Journal of the National Medical Association [Internet]. 2018. [citado 28 Jun 2018]: 110(3): 256-264. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027968417300998>

15. Osawaye T., Adenike O., Ayokunle A., Adetola O. Non alcoholic fatty liver disease in a Nigerian population with type II diabetes mellitus. Pan African Medical Journal [Internet]. 2016 [citado 04 Jul 2018]; 24(20):1-9. Disponible en: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/20/pdf/20.pdf>

16. Belay Z. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Associated Factors among Type 2 Diabetic Patients in Southwest Ethiopia. Ethiop J Health Sci [Internet]. 2017 [citado 04 Jul 2018]; 28(1):19. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/322202860>

17. Erika Z, Celina G, Linda M, Félix M, José R, Claudia R. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. Aten Fam [Internet]. 2013 [citado 04 Jul 2018]; 20(1):16-20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1405-8871\(16\)30080-3](https://doi.org/10.1016/S1405-8871(16)30080-3)

18. María S, Marta S, Mónica M, Judit M, Montserrat G, Rafael A. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. Elsevier [Internet]. 2016 [citado 04 Jul 2018]; 48(5):281-287. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656715002450>

19. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. Liver Int [Internet]. 2016 [citado 04 Jul 2018]; 36(2): 275-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.12912>

20. Chan W, Tan A, Vethakkan S, Tah P, Vijayanathan A, Goh K. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics – prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia. J Gastroenterol Hepatol [Internet] 2013 [citado 04 Jul 2018]; 28(8):1375-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.12204>

21. Sahuquillo Martínez A. Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico [Tesis doctoral]. Madrid, España. Universidad Autónoma de Madrid, 2017. 140 pp. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo\\_martinez\\_alicia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo_martinez_alicia.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
22. Aparicio Postigo G. Diabetes mellitus tipo II como factor asociado al desarrollo de esteatosis hepática en el Hospital Víctor Lazarte. Trujillo - Perú. 2009 – 2013 [Tesis de bachiller]. Trujillo, Perú. Universidad Privada Antenor Orrego, 2014. 41pp. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/475>
23. Cueva López R. Factores asociados a hígado graso no alcohólico en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del hospital vitarte enero 2015- diciembre 2016. [Tesis de bachiller] Lima, Perú. Universidad Ricardo Palma, 2017. 57 pp. Disponible en: <http://www.hospitalvitarte.gob.pe/portal/mod/biblioteca/index.php?transparencia=56>
24. Balbín Tovar D, Condor Villegas J. Factores de riesgo relacionado a la esteatosis hepática en pacientes del servicio de gastroenterología del hospital militar central – lima (Julio 2012 a julio 2014). [Tesis de bachiller] Huancayo, Perú. Universidad Nacional del Centro del Perú, 2015. 93 pp. Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/603>
25. Montalvo Jara V. Factores de riesgo asociado frecuentemente a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes adultos. Hospital de especialidades básicas la noria. 2010-2011. [Tesis de bachiller] Trujillo, Perú. Universidad Privada Antenor Orrego, 2012. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1164>
26. Astorga Moreno G. Esteatosis hepática en niños que consultan por obesidad en el Hospital Nacional San Bartolomé-Lima, 2011 – 2012. [Tesis de bachiller] Arequipa, Perú. Universidad Católica de Santa María, 2013. Disponible en: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/136/simple-search?filterquery=OBESIDAD&filtername=subject&filtertype>equals>

27. Francisco José Madueño. Diabetes mellitus y esteatosis hepática. Diabetes práctica, actualización y habilidades en Atención Primaria. Málaga. [Citado 04 Jul 2018]. Disponible en: [http://www.diabetespractica.com/files//docs/publicaciones/138512782404\\_Tinahones.pdf](http://www.diabetespractica.com/files//docs/publicaciones/138512782404_Tinahones.pdf)
28. Pedro Montes Teves. Enfermedad por hígado graso no alcohólico: una epidemia en ascenso. Rev Gastroenterol Perú. [Internet] 2016. [Citado 04 Jul 2018]; 36(3):195-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000300001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000300001)
29. Llorenç Ro, Pere M, Auladell M. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. Aten Primaria [Internet] 2008; [citado 04 Jul 2018]; 40:419-24. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-esteatosis-hepatica-no-alcoholica-puesta-13125408>
30. Andronescu C, Purcarea M, Babes P. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. Journal of Medicine and Life [Internet]. 2018. [Citado 04 Jul 2018]; 11(1), pp.20-23. Disponible en: [file:///C:/Users/PC/Downloads/Nonalcoholic\\_fatty\\_liver\\_disease\\_epidemiology\\_path.pdf](file:///C:/Users/PC/Downloads/Nonalcoholic_fatty_liver_disease_epidemiology_path.pdf)
31. Leite N, Villela-Nogueira C, Cardoso C, Salles G. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. World J Gastroenterol [Internet] 2014. [Citado 04 Jul 2018]; 20(26): 8377-8392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093691/pdf/WJG-20-8377.pdf>
32. Matthew C. Riddle. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in diabetes-2019. Diabetes Care. [Internet] 2019. [Citado 01 Febrero 2020]; 42(1):13-28. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement\\_1.DC1/DC\\_42\\_S1\\_2019\\_UPDATED.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf)

33. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso. [Actualizado 16 Feb 2018; citado 22 Ago 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
34. MINSA. Guía de práctica clínica para diagnóstico, manejo y control de dislipidemia, complicaciones renales y oculares en personas con diabetes mellitus tipo 2. [Internet] 2017. [Citado 22 Ago 2018]; 1(1):22. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4186.pdf>
35. De la Cruz Vargas JA, Correa López LE, Alatrística Vda de Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH y asesores participantes. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. Educación médica. [Internet] 2019 [20 Feb 2020] SCOPUS 20 (4): 199-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2018.06.003>
36. Alicia S, Juan S, José R, Ángel C, Loreto T, Pedro T. Esteatosis hepática no alcohólica y factores de riesgo cardiovascular en atención primaria. Rev Col Gastroenterol [internet]. 2016 [02 Feb 2020]; 31 (4): 368-375. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.112>
37. Alves M, Coelho P, Kruze I, Goretti M, da Silva A. Risk factors associated with hepatic steatosis; a study in patients in the Northeast Brazil Nutrición Hospitalaria. [Internet] 2012 [18 Feb 2010]; 27 (4): 1344-1350. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5890>
38. Xu C., et al. 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. [Internet] 2013 [18 Feb 2020] 108 (8):1299-1304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567356>

## ANEXOS

### ANEXO N°A.1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

#### DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR ASOCIADO A ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE, PERIODO JULIO 2017 – JULIO 2018

Problema actual	Objetivo principal	Hipótesis	Metodología
¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante el periodo Julio 2017 – Julio 2018?	Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue, durante el periodo Julio 2017 – Julio 2018.	<p><i>Hipótesis nula (Ho):</i> La diabetes mellitus no es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.</p> <p><i>Hipótesis alterna (Ha):</i> La diabetes mellitus es un factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.</p>	<p><b>Diseño de estudio:</b> Estudio observacional, casos-controles, retrospectivo. y de corte transversal.</p> <p><b>Población:</b> Pacientes que tengan acuden al servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unánue durante el periodo Julio 2017 - Julio 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.</p>
	<b>Objetivo Específico</b>		
	Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con y sin esteatosis hepática no alcohólica.		
	Determinar si la obesidad está asociada al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.		
	Determinar si la dislipidemia está asociada al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.		
	Determinar si los factores sociodemográficos están asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.		

## ANEXO A.2: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Esteatosis hepática	Acumulación de grasa en el hígado, en más del 5% de su totalidad, por diferentes factores. Generalmente no presentan síntomas, el gold estándar es la biopsia hepática pero el diagnóstico suele ser accidental por US de abdomen, elevación de transaminasas o GGT	Según hallazgo por ultrasonido de abdomen consignado en la historia clínica.	Nominal	Dependiente Cualitativa	1 = sí 0 = no
Diabetes Mellitus tipo 2	Trastorno metabólico caracterizado por la ineficaz secreción o acción de la insulina. Llevando, a largo plazo, a complicaciones crónicas macro y microvasculares.	Referido al diagnóstico dado por el médico tratante en la historia clínica, basándose en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia en ayunas <math>\geq</math> 126 mg/dL (considerar el ayuno mínimo de 8 h.)</li> <li>• Glucosa plasmática 2 h. después de PTOG <math>\geq</math> 200mg/dL.</li> <li>• HbA1C <math>\geq</math> 6.5%</li> </ul>	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	1 = sí 0 = no

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa plasmática al azar <math>\geq</math> 200mg/dL. En pacientes sintomáticos.</li> </ul>			
Obesidad	Se define obesidad como la acumulación excesiva o anormal de grasa que llega a ser dañina para la salud. Una manera simple de cuantificar la obesidad es el IMC, que es el resultante de la división entre el peso (kilogramos) y la talla (metros) elevado al cuadrado.	Según la OMS: Se considera obesidad a un IMC mayor o igual a 30	Ordinal dicotómica	Interviniente Cuantitativa	1 = IMC mayor o igual a 30  0 = IMC menor a 30
Dislipidemia	Uno o más de los valores de lípidos en la sangre, como el colesterol (VLDL, HDL, LDL, colesterol total) y triglicéridos fuera de los rangos normales.	Según hallazgo de laboratorio, consignado en la historia clínica. Se considera dislipidemia, según guía técnica - MINSA 2017: <sup>34</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDL col. (mujeres) : &lt; 50 mg/dL</li> <li>• HDL col. (varones): &lt; 40 mg/dL</li> <li>• LDL col: &gt; 130 mg/dL</li> <li>• Colesterol total: &gt; 200 mg/dL</li> <li>• Triglicéridos: &gt; 150 mg/dL.</li> </ul>	Razón Discreta	Interviniente Cuantitativa	1 = sí 0 = no
Sexo	género orgánico	Género señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Interviniente Cualitativa	1 = Femenino 0 = Masculino

Edad	Número de años cumplidos.	Número de años cumplidos del paciente que se verifica en su historia clínica. Según estudio, <sup>25</sup> vamos a considerar factor de riesgo a los pacientes que tienen menor a 50 años.	Ordinal dicotómica	Interviniente Cualitativa	1 = menores de 50 años  0 = mayor o igual a 50 años
------	---------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	---------------------------	-----------------------------------------------------------

## ANEXO A.3: INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº \_\_\_\_\_

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

2.1 Esteatosis hepática:      Sí ( )    No ( )

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

3.1 Diabetes Mellitus:      Sí ( )    No ( )

3.2 Edad: < 50 años ( )      > o igual a 50 años ( )

3.3 Sexo: Masculino ( )      Femenino ( )

3.4 Peso: \_\_\_\_\_ Kg      Talla: \_\_\_\_\_ m.      IMC: \_\_\_\_\_

3.5 Perfil lipídico:

HDL disminuido:      Sí ( )    No ( )

LDL elevado:      Sí ( )    No ( )

Colesterol total elevado:      Sí ( )    No ( )

Triglicéridos elevado:      Sí ( )    No ( )

Dislipidemia:      Sí ( )    No ( )