

**EFFECTO DE LA VARIACIÓN DEL PESO SOBRE LOS NIVELES DE
TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO
ALCOHÓLICA.**

**MILTON JULIÁN CHOCONTÁ GUEVARA.
JORGE ESTEBAN KUFFATY DEMARTINI.**

Trabajo de tesis para optar al título de especialista en epidemiología

**Asesor temático: Dr. Jhon Edison Prieto Ortiz.
Hepatólogo-Gastroenterólogo-Internista
Director médico y gerente general del centro de enfermedades hepáticas y
digestivas CEHYD**

**Asesor Metodológico: Dr. Carlos Trillos.
Médico magister en epidemiología
Director posgrados en epidemiología
Universidad CES- Universidad del Rosario - Bogotá.**

**FACULTAD DE MEDICINA –UNIVERSIDAD EL ROSARIO – CES
PROGRAMA ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, 07 DE JUNIO – 2018**

Efecto de la variación del peso sobre los niveles de transaminasas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Trabajo presentado como requisito de grado en Especialización en Epidemiología por:

Milton Julián Chocontá Guevara.

Jorge Esteban Kuffaty

Investigadores:

Milton Julián Chocontá Guevara.

Médico General Fundación Universitaria San Martín

Estudiante Especialización en Epidemiología

Universidad CES – Universidad del Rosario

Milton.choconta@urosario.edu.co

Jorge Esteban Kuffaty.

Médico cirujano Universidad oriente de Venezuela

Estudiante Especialización en Epidemiología

Universidad CES – Universidad del Rosario

Jorge.kuffaty@urosario.edu.co

Asesor Temático: Dr. Jhon Edison Prieto Ortiz.

Hepatólogo-Gastroenterólogo-Internista- Universidad Nacional de Colombia

jhonprieto@hotmail.com

Asesor del proyecto: Dr. Carlos Trillos.

Médico Magister en Epidemiología

Director posgrados en Epidemiología

Universidad CES - Universidad del Rosario Bogotá, D.C.

carlos.trillos@urosario.edu.co

Universidad CES – Universidad del Rosario

Facultad de Medicina – Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Epidemiología

Candidatos a especialistas en epidemiología

Bogotá, 07 de Junio – 2018

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

RESUMEN

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es una enfermedad subdiagnosticada y subestimada, usualmente asintomática, con asociación documentada con obesidad y sobrepeso, que incrementan la progresión a fibrosis hepática, por lo que es necesario comprender la EHNA como una enfermedad hepática no aislada, que hace parte de una disfunción metabólica grave que puede progresar a cirrosis y cáncer hepático, siendo en la actualidad una de las principales causas de trasplante hepático, asociándose a un aumento de riesgo de morbimortalidad de origen cardiovascular.

Objetivo: Determinar la relación entre variación de peso en un año y niveles de transaminasas, lípidos e insulinemia en adultos con esteatohepatitis no alcohólica con recomendación de reducción de peso.

Metodología: Cohorte retrospectiva de pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica registrados en una base de datos anonimizada de un centro de enfermedades hepáticas en Colombia, que ingresaron entre 2011 y 2016, con seguimiento mínimo de 1 año. Se caracterizó demográficamente el grupo, sus variables clínicas y metabólicas, con exploración de la relación entre los valores de las transaminasas como indicadores inflamatorios y el comportamiento del peso, edad, género, factores clínicos y metabólicos.

Resultados: Se confirmó la relación entre la variación de peso en un año y niveles de transaminasas, lípidos e insulinemia en adultos con EHNA, presentando efecto en la variación de la transaminasa AST (p 0,002 IC -0,5-0,1), pero no en los niveles de ALT y GGT al año del seguimiento, además hubo correlación entre la variación de peso y la variación de insulinemia (p <0,05 IC 0,2-0,4).

Palabras clave: *Esteatohepatitis, Transaminasas, Obesidad, Peso, Lípidos (Fuente DeCS).*

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), is an underdiagnosed and underestimated disease, usually asymptomatic, with documented association with obesity and overweight, which increase the progression to hepatic fibrosis, so it is necessary to understand NASH as a non-isolated liver disease. , which is part of a severe metabolic dysfunction that can progress to cirrhosis and liver cancer, being currently one of the main causes of liver transplantation, being associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Objective: To determine the relationship between weight variation in one year and levels of transaminases, lipids and insulinemia in adults with nonalcoholic steatohepatitis with recommendation of weight reduction.

Methodology: Retrospective cohort of adult patients with non-alcoholic steatohepatitis registered in an anonymized database of a center of liver diseases in Colombia, who entered between 2011 and 2016, with a minimum follow-up of 1 year. Demographic characterization of the group and clinical and metabolic variables will be carried out, with exploration of the relationship between transaminase values as inflammatory indicators and the behavior of weight, age, gender, clinical and metabolic factors.

Results: The relationship between weight variation in one year and levels of transaminases, lipids and insulinemia in adult NASH was confirmed, presenting an effect on AST transaminase levels ($p = 0,002$ IC $-0.5-0,1$), but not ALT and GGT levels after 1 year of follow-up. There was also a correlation between the variation of weight and the variation of insulin levels ($p < 0,05$ IC $0,2-0,4$).

Key words: Steatohepatitis, Transaminases, Obesity, Weight, Lipids (Source MeSH)

INDICE DE CONTENIDO

	pág.
1. FORMULACION DEL PROBLEMA-----	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	8
1.2 JUSTIFICACIÓN. -----	10
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-----	12
2. MARCO TEORICO-----	13
3. HIPÓTESIS-----	29
4. OBJETIVOS-----	30
4.1 OBJETIVO GENERAL-----	30
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS-----	30
5. METODOLOGÍA-----	31
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN-----	31
5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO-----	31
5.3 POBLACIÓN-----	32
5.4 DISEÑO MUESTRAL-----	32
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN-----	32
5.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES-----	35
5.6.1 TABLA DE VARIABLES -----	35
5.6.2 DIAGRAMA DE VARIABLES -----	36
5.7 TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN-----	38
5.7.1 FUENTE DE INFORMACIÓN-----	38
5.7.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN-----	38
5.7.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN-----	38
5.8 PRUEBA PILOTO-----	39
5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS-----	39
5.10 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS-----	42
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	45
6.1 CONFLICTO DE INTERES-----	46
7. RESULTADOS-----	47
8. TABLAS-----	52
9. GRAFICOS-----	59
10. DISCUSION-----	64
11. CONCLUSIONES-----	66
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS-----	68
ANEXOS-----	74

1. FORMULACION DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hígado graso es la hepatopatía crónica más prevalente y de mayor incidencia a nivel mundial, se considera una prevalencia global entre 20 y 30%, se ha determinado a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como la causa más frecuente de elevación de transaminasas en el adulto, más frecuente en la población hispana en comparación con la población nativa norteamericana.(1,2) Adicionalmente se asocia a un aumento de la mortalidad en general, relacionada con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el componente inflamatorio de la esteatohepatitis, acelera la progresión de la fibrosis hepática por lo cual sin intervención alguna que modifique la inflamación puede llegar a cirrosis hepática. (3,4)

La prevalencia enfermedad hepática grasa no alcohólica en las últimas décadas aumentó principalmente en el hemisferio occidental, la cual pasó del 2.6% al 46%, con el consecuente incremento de la esteatohepatitis, muy relacionada con la pandemia creciente de obesidad y sobrepeso, problemas precursores de la hipertransaminasemia que caracteriza el componente inflamatorio hepático de esta patología. (5)

La obesidad y el sobrepeso están muy ligados al síndrome metabólico, con una prevalencia del 20% en Latinoamérica, cuya manifestación hepática es la esteatohepatitis, aunque recientemente se ha concluido que la EHNA también puede preceder al síndrome metabólico, determinándose así una relación entre estos dos problemas. (6–8).

Un estudio basado en la tercera generación de la cohorte de Framingham, con una muestra de más de 4000 pacientes observados durante 6 años, demostró que tener solo uno de los de los diferentes componentes del síndrome metabólico aumenta el riesgo de presentar hígado graso y posteriormente esteatohepatitis no alcohólica, así como una relación bidireccional cuando en ausencia factores de riesgo para enfermedad cardiovascular se presenta hígado graso, es decir que se relacionan uno a uno, en la medida que persiste esta hepatopatía (9).

La EHNA es una enfermedad modificable y prevenible, el sobrepeso y obesidad son factores determinantes en la cascada del daño hepático, por lo que debe ser diagnosticada y tratada oportunamente, dada la facilidad de detección y la disponibilidad de recursos disponibles en atención primaria, como lo es una

adecuada valoración clínica, apoyada por el análisis sérico de transaminasas y ecografía abdominal; por lo que no es aceptable su subdiagnóstico, con la consecuente progresión a patologías más complejas como la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. (4), (10).

El problema en Colombia es que no se dispone de estudios en población local con esteatohepatitis, con disponibilidad de estudios descriptivos de pacientes con hígado graso, sin que se haya profundizado en la EHNA específicamente, que es el subgrupo de mayor riesgo de progresión a daño hepático, sin determinación en la región de la relación entre el peso y el componente inflamatorio hepático de la enfermedad, relacionado con los niveles de transaminasas. (11)

Las guías colombianas de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica emitidas por la Asociación colombiana de gastroenterología en 2015 se fundamentan en estudios internacionales que establecen como punto primordial para tratamiento de los pacientes con EHNA la modificación del peso corporal, basados en modificaciones de la dieta y la realización de actividad física para reducir el índice de masa corporal y la progresión de la fibrosis hepática, sin soporte en estudios locales, por falta de los mismos, lo cual es un problema para tomar decisiones.(12)

Por lo anterior, el presente estudio pretendió verificar el efecto de la variación del peso corporal en los niveles de transaminasas, en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica valorados en un centro especializado de enfermedades digestivas en Bogotá-Colombia.

1.2 JUSTIFICACIÓN.

Este estudio se realizó debido a la importancia de darle relevancia a EHNA en la región, este problema tiene relación documentada con enfermedades metabólicas y cardiovasculares como la Diabetes, la dislipidemia, la obesidad, el sobrepeso, la Hipertensión arterial y en general las enfermedades del sistema circulatorio que son las más prevalentes en nuestra región, relacionadas entre las principales causas de muerte en ambos sexos en Colombia según el análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016, por lo que generar consciencia de la búsqueda activa de esta enfermedad en pacientes con las comorbilidades mencionadas aporta para dilucidar el problema a nivel local. (13),(14)

La EHNA es un problema hepático cada vez más común en países Desarrollados y en países en vías de desarrollo, su incidencia en todos los grupos etáneos y étnicos va en aumento, afectando población de área urbana y rural, aumentando la carga mundial de las hepatopatías afectando la salud pública y los costos de atención sanitaria global, calculándose que puede aumentar costos de atención en salud hasta en un 26% en un quinquenio. (15)

Su evaluación mediante diagnóstico y tratamiento oportuno por los profesionales de salud, impacta en disminución de morbimortalidad y costos de atención; tanto el subdiagnóstico como el diagnóstico tardío son determinantes en el pronóstico, pues EHNA se asocia a mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y aumento de mortalidad por enfermedad vascular, esto sustentado por el NHANES 2004 realizado en Estados Unidos que demostró un aumento (69%) de la mortalidad global en pacientes con Enfermedad hepática grasa no alcohólica con fibrosis avanzada, impulsado por la enfermedad cardiovascular que siempre tiene asociada, duplicándose la probabilidad de muerte cuando específicamente hay EHNA en comparación con esteatosis simple. (11), (14), (16)

Es importante conocer el problema a nivel local para la toma de decisiones en prevención y en la práctica clínica, así como ampliar el conocimiento local del problema, base para investigación subsecuente a nivel nacional y darle relevancia en la comunidad médica, las autoridades sanitarias y la comunidad; evitando progresión a complicaciones como la cirrosis hepática y posteriormente trasplante hepático, como se ha comprobado por ejemplo en Estados Unidos donde es la segunda causa trasplante hepático y proyectándose que próximamente va a ser la primera causa reemplazando a la hepatitis viral.(17)

La carga económica global por la Enfermedad Hepática grasa no alcohólica es muy alta, aumenta a medida que aumentan las consecuencias clínicas, Se realizó un modelo en 2016 que incluyó 5 países: Estados Unidos, Italia, Francia, Alemania y Reino Unido, se calculó una carga de 103.000 millones de dólares solo para Estados Unidos y 35.000 millones de Euros para los 4 países europeos,

estimando en 10 años un aumento de esta carga a 1 billón de dólares y 334 millones de Euros respectivamente. (18)

Bogotá como capital de Colombia, compuesta por personas de las diferentes regiones del país, aprovechando esta variedad, nos permite caracterizar si hay un comportamiento similar o distinto de este problema en comparación a otras regiones, puntualizando en el comportamiento de la variación de peso y el efecto en los niveles de transaminasas; una vez se establezca si hay relación entre estas variables, documentar las recomendaciones dadas a nivel nacional para el manejo de la EHNA, basadas en reducción del peso corporal (recomendación principal de tratamiento) acorde a estudios realizados en otros países ante la falta de estudios regionales.(12)

Es usual que no se incluyan las transaminasas en los perfiles metabólicos ordenados rutinariamente desde las consultas médicas de prevención en primer nivel de atención, esto previamente apoyado desde la legislación del sistema de salud colombiano (no se incluían las transaminasas en la resolución 412 del 2000), hoy en día con la ley estatutaria en salud (Ley 1751 de 2015) en el artículo 17, el cual garantiza la autonomía de los profesionales de la salud, ha incentivado nuevamente que se el médico de atención primaria este menos coaccionado por los diferentes actores del sistema de salud, individualizando a cada paciente y justificando según sea el caso el análisis de las transaminasas séricas, ya que el hallazgo de anormalidad las transaminasas es lo que más frecuentemente lleva a diagnosticar Enfermedad hepática grasa y con más frecuencia EHNA.(19)

Se busca promover la importancia de las transaminasas como marcador inflamatorio hepático durante el seguimiento de pacientes con EHNA, disminuyendo también el subdiagnóstico de la enfermedad hepática en general en la región, además de orientar la atención de primer nivel, teniendo en cuenta que reducir las transaminasas (siendo un examen de bajo costo) es uno de los objetivos en el seguimiento terapéutico según las recomendaciones de la organización mundial de gastroenterología. (15)

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta primaria

¿Cuál es el efecto de la variación del peso corporal en los niveles de transaminasas en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica de la ciudad de Bogotá?

Preguntas secundarias

¿Cuál es la proporción de sobrepeso y obesidad general, por sexo y grupo de edad en la cohorte al ingreso y al año?

¿Cuál es la relación entre la variación de peso corporal y la variación de los niveles de transaminasas?

¿Cuál es la proporción de dislipidemias e hiperinsulinemia en los pacientes al ingreso y al año?

¿Cuál es la relación entre las variaciones de peso al año, con los cambios de los niveles de lípidos e insulina?

2. MARCO TEORICO

2.1. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) abarca el amplio espectro de enfermedades con daño hepático-metabólico, asociado con sobreacumulación de grasa en el hígado, determinado como el acúmulo de grasa en 5% o más de hepatocitos o del peso hepático, en ausencia de consumo de alcohol, sobresale la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH), ésta última con componente inflamatorio y lesión de hepatocitos (globo degeneración y / o cuerpos de Mallory), las 2 entidades se relacionan, ya que en esteatosis simple un 44% progresa a EHNA en 3-5 años.(11) (16)

2.1.1. Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)	Indica infiltración grasa hepática que excede el 5-10% del peso del hígado o 5-10% de hepatocitos con evidencia de esteatosis macrovesicular. Incluye la EHNA.
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	Es un tipo de EHGNA caracterizado por inflamación, balonamiento de hepatocitos, necro apoptosis y fibrosis, que usualmente se origina alrededor de las venas centrales y puede progresar a la cirrosis
Hígado graso no EHNA (NNFL)	Infiltración grasa hepática no alcohólica con ausencia o inflamación mínima y sin fibrosis. Corresponde a esteatosis simple.
EHGNA o EHNA primaria	Denota los típicos casos de EHGNA o EHNA asociados a obesidad central, hiperinsulinismo o DM tipo 2, sin otro factor etiológico
EHGNA o EHNA secundaria	EHNA o EHGNA asociada a problema específico (no alcohólico) como droga o toxina.
Esteatohepatitis asociada a toxinas (TASH)	EHNA o EHGNA asociada a exposición a toxinas petroquímicas, cloruro de vinilo o ciertos medicamentos como metotrexate o tamoxifén
EHNA o EHGNA "presunta"	Término utilizado en estudios epidemiológicos basado en la presencia de pruebas hepáticas anormales, serología viral negativa e hígado de aspecto Hiperecogénico en estudios de imágenes.
Cirrosis criptogénica por EHGNA	Típicamente vista en pacientes con historia de obesidad y DM tipo 2. Histológicamente cursa con poca o ninguna esteatosis, pero sí con balonamiento hepatocítico y núcleos glicogenados

Tomado de Avances en Hepatología 2012 / Martín Tagle Arróspide [et al.]– Lima Perú. 2012.(20)

2.2. ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

El esteatohepatitis No alcohólica-EHNA (término DeCS) es equivalente al denominado NASH - Non Alcoholic Steato-Hepatitis (término MeSH); tiene más relevancia clínica respecto al Hígado graso o “Fatty Liver” ya que este último no presenta componente inflamatorio. El riesgo de generar una fibrosis hepática progresiva aumenta notablemente cuando tenemos un componente inflamatorio relacionado, por lo cual la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) toma cada vez más importancia como una enfermedad emergente a nivel mundial, debido a que usualmente se encuentra ligada a la pandemia de obesidad, considerada en aumento, junto con enfermedades cardiovasculares consideradas en el espectro de las enfermedades no transmisibles. (20)

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más frecuente de elevación de transaminasas en el adulto, entidad en la que predomina la esteatohepatitis no alcohólica que genera fibrosis hepática y cirrosis principalmente en la población adulta.(20)

2.2.1. Definición esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Se considera cuando histológicamente se determina Inflamación e Injuria celular en presencia de infiltración grasa hepática mayor al 5% de los hepatocitos de un corte de una muestra obtenida mediante biopsia hepática, clasificándose como Leve cuando compromete 5-33%, moderada cuando compromete 34 a 66% y severa más de un 66%.(21)

Ante la no disponibilidad de Biopsia hepática para todos los pacientes dado su alto costo y que no hace parte de los estudios iniciales, se ha tomado el termino esteatohepatitis no alcohólica EHNA “presunta”, el cual se ha adoptado con pacientes que presentan pruebas hepáticas anormales, con serología viral negativa e hígado de aspecto Hiperecogénico en estudios de imágenes sugestivo de hígado graso.(20)

Las transaminasas anormales son un marcador serológico importante de inflamación hepática y por consiguiente uno de los parámetros a modificar para retardar el desarrollo de fibrosis hepática; por lo tanto, la elevación de transaminasas usualmente es el primer eslabón identificable en la cascada de eventos que llevan a diagnosticar una EHNA. (19)

2.2.2. La biopsia hepática en la EHNA.

Para entender mejor la fisiopatología de la EHNA es necesario abordar los cambios histológicos que se generan, los cuales los podemos evaluar mediante la biopsia hepática, la cual es el método diagnóstico para esta patología, aunque por ser un método invasivo y costoso no se realiza en todos los pacientes e incluso siempre se recomienda ponderar riesgo beneficio antes de exponer a un paciente a este examen dado que los resultados de una biopsia alteran el diagnóstico presuntivo pre biopsia con poca frecuencia.(19), (22)

La EHNA está precedida de depósitos de grasa en los hepatocitos desde el punto de vista histológico se han identificado 2 tipos de esteatosis:

- Esteatosis Macrogotular o macrovacuola (de gran vacuola) la cual indica que una sola gota grasa desplaza el núcleo hacia la periferia del hepatocito.(23)
- Esteatosis Microgotular o microvacuola (múltiples vacuolas pequeñas) en la que múltiples gotas de grasa finas que no desplazan el núcleo, que posteriormente se asocia a actividad inflamatoria representada principalmente por balonización de los hepatocitos, infiltrado inflamatorio y además actividad hialina de Mallory que constituye el sustrato inflamatorio de la esteatohepatitis. (23)

La EHNA histológicamente es muy similar a la esteatohepatitis Alcohólica (cuerpos hialinos de Mallory), aunque se diferencia de ésta en el número de hepatocitos que contienen dicho material hialino y el tamaño de los depósitos que suelen ser mayores en la hepatopatía alcohólica. (23)

La fibrosis que aparece en EHNA se da en respuesta a la inflamación agresiva persistente que a la larga genera depósitos de colágeno induciendo consecuencias deletéreas en el flujo y riesgo sanguíneo de los hepatocitos. Por lo general la fibrosis es una consecuencia irreversible del daño hepático, y presenta una distribución peri venular y peri sinusoidal característica. Usualmente se observa una fase inicial de fibrosis dentro o alrededor de los fascículos portales o de la vena central y luego el colágeno se va depositando dentro de los sinusoides hepáticos, formando bandas fibrosas llamadas puentes de fibrosis que van uniendo regiones del hígado (porta-porta, porta-central, centro-centro). (24)

2.2.2.1. Clasificación de la biopsia

La biopsia hepática en EHNA habitualmente describe: El grado de actividad necro inflamatoria y el grado de fibrosis hepática. (25)

2.2.2.1.1. Grado de actividad necro inflamatoria histológica: (25)

-Necrosis peri portal.

-Necrosis en sacabocados o hepatitis de interfaz: Ruptura de la placa limitante de hepatocitos peri portales por células inflamatorias.

-Necrosis en puentes Necrosis confluyente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares como venas porta entre venas porta y venas centrolobulillares.(25)

2.2.2.1.2. Grado de fibrosis hepática

Se ha cuantificado junto con el daño hepatocelular mediante el uso del índice de actividad histológica (HAI, histologic activity index) en escala numérica de cero a seis y el índice METAVIR que se representa en escala numérica de cero a cuatro, en el cual cero es sin fibrosis y cuatro es fibrosis avanzada: Cirrosis. (25)

2.2.2.1.3. Utilidad de la Biopsia hepática en EHNA

El Gold Estándar para diagnóstico de EHNA es la biopsia hepática, la cual debe confirmar esteatosis y características necro inflamatorias con o sin fibrosis hepática (la fibrosis peri sinusoidal es muy característica), a tener en cuenta no se realiza a todos los pacientes con sospecha de Hígado graso o Esteatohepatitis (ninguna guía la incluye en primera evaluación).(19)

Según las pautas de 2012 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD), la biopsia hepática debe reservarse a pacientes con diagnósticos potencialmente contrapuestos. (25)

Múltiples estudios respaldan el valor de la biopsia hepática como el realizado por Skelly et al. que evidenció cómo de 354 pacientes sometidos a biopsias por presentar pruebas hepáticas anormales inexplicadas 66% tenían hígado graso y 50% tenían esteatohepatitis, con un 19% de las biopsias restantes tenían otras causas tratables entre las que estaban la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis y enfermedad hepática alcohólica. (25)

La biopsia hepática sigue siendo el estándar contra el cual se evalúan los métodos no invasivos (serológicos y de imagen) para evaluar estas características. Mediante la evaluación histológica, se puede distinguir entre EHNA, una lesión con potencial progresivo y sin EHNA, lesiones sin potencial de progreso. (25)

2.2.3. Fisiopatología de la Esteatohepatitis.

La Esteatosis hepática siempre precede a la EHNA, diferenciadas porque esta última es una patología Inflamatoria y crónica, nominando al componente inflamatorio "Hepatitis" como la lesión de los hepatocitos asociada al flujo interno de células inflamatorias que puede llevar a necrosis del hepatocito por

lipotoxicidad, generada por metabolitos de los triglicéridos y ácidos grasos libres.(25), (26).

De esta manera en EHNA el daño del hepatocito se va dando principalmente por: El estrés oxidativo, la activación de vías apoptóticas a nivel mitocondrial-lisosomal de los hepatocitos, el estrés del retículo endoplasmático y la respuesta de proteínas sin desplegar (27)

2.2.3.1. Mecanismos que se afectan en EHNA

El Aumento de la movilización periférica de ácidos grasos.

El Aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos.

La alteración del catabolismo hepático de los ácidos grasos.

La alteración de la síntesis de triglicéridos y su secreción como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado. (26)

2.2.3.1.1. El Aumento de la movilización periférica de ácidos grasos

El Aumento de la movilización periférica de ácidos grasos: La ACTH (hormona adrenocorticotrópica), Glucagón y epinefrina, mediados por adenosina mono fosfato cíclico (AMPc) inducen que el tejido adiposo libere más ácidos grasos libres.(26)

2.2.3.1.2. El Aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos.

El Aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos: Cuando hay consumo en exceso de carbohidratos el hígado los transforma a ácidos grasos aumentando el riesgo de NASH e hígado graso(26)

La insulina es una señal inhibidora importante que previene la lipólisis del tejido adiposo después de las comidas, pero cuando se presenta resistencia a la insulina adipocitaria se da una lipólisis postprandial inadecuada induciendo liberación de ácidos grasos libres en la circulación. (26)

2.2.3.1.3. La alteración del catabolismo hepático de los ácidos grasos.

La alteración de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es casi el factor más importante en la cascada molecular de la esteatosis no alcohólica y posterior desarrollo de EHNA(26)

2.2.3.1.4. La alteración de la síntesis de triglicéridos y su secreción como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado. (26)

Los ácidos grasos suministrados al hígado, pero no metabolizados se re esterifican para formar triglicéridos, lo cual asegura que el nivel de ácidos grasos dentro de los hepatocitos siga siendo baja, evitando así la lesión celular de los metabolitos de los ácidos grasos pero este mecanismo se daña aumentando el riesgo.(26)

Los ácidos grasos mono insaturados son necesarios para producir triglicéridos, pero este mecanismo se afecta en el hígado y puede predisponer a la lipotoxicidad, ya que una vez que se forman los triglicéridos, se necesitan varios componentes para formar y segregar VLDL intacto (lipoproteínas de muy baja densidad) (26)

2.2.3.2. Teoría del doble impacto en el mecanismo patogénico de la EGHNA. (28)

Primer impacto: Disminuye la capacidad celular de respuesta ante la insulina produciendo hiperinsulinemia compensatoria, a nivel de tejido adiposo se favorece lipólisis con liberación de ácidos grasos libres al hígado y disminuye absorción de glucosa en músculo esquelético generando esta hiperinsulinemia aumento de gluconeogénesis en el hepatocito lo que aumenta la captación de ácidos grasos libres por disminución de la glucógeno-síntesis, alterando el transporte de triglicéridos inhibiendo su beta-oxidación, lo cual produce inicialmente Esteatosis hepática simple.(28)

Segundo impacto: El mecanismo antioxidante de los hepatocitos se trata de sostener inicialmente a pesar de este estrés oxidativo descrito pero a la larga genera peroxidación lipídica a causa del exceso de radicales libres de oxígeno mitocondrial actuando sobre los ácidos grasos de la membrana celular. Esto genera que los hepatocitos y células de kupffer aumenten síntesis de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-b1), Ligandos fas e interleuquina 8 (IL8), los cuales aumentan la apoptosis de hepatocitos, síntesis de colágeno que favorece la fibrosis y necro inflamación, llevando finalmente a cirrosis hepática.(28)

2.2.4. Progresión de la EHNA a cirrosis y hepatocarcinoma

La EHGNA es la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente y cirrosis criptogénica en adultos. (28), (29)

El almacenamiento de triglicéridos en la EHNA es un marcador de exposición aumentada de las células hepáticas a los ácidos grasos potencialmente tóxicos, dándose una “lipotoxicidad mediada por ácidos grasos” que induce muerte hepatocitaria acelerada frente a superar los mecanismos de regeneración de los hepatocitos muertos. (30)

Como respuestas de reparación las células estrelladas hepáticas se activan a miofibroblastos que producen matriz excesiva y factores que estimulan la expansión de las poblaciones precursoras de células hepáticas generando quimiocinas que atraen células inflamatorias al hígado.(30)

La intensidad de estas respuestas de reparación depende del grado de muerte de las células hepáticas deformando la arquitectura hepática induciendo la fibrosis por medio de la infiltración de células inmunes generando además nódulos epiteliales en regeneración característicos en la fibrosis avanzada. (30)

De esta manera, la cirrosis en la Esteatohepatitis no alcohólica se produce cuando la reparación es extrema y sostenida, en la reconstitución de epitelio hepático sano o funcional, pero en última instancia sin éxito. (30)

Se ha determinado que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica progresan a cirrosis hepática y de estos hasta un 27% puede llegar a cursar con Hepatocarcinoma.(30)

2.2.5. Diagnóstico de EHNA por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes.

Las Asociaciones Europeas para el estudio del hígado, la diabetes y la obesidad proponen como evaluación inicial de los pacientes en quienes se sospecha Enfermedad hepática grasa de origen no alcohólico un Interrogatorio claramente definido para descartar ingesta alcohólica, consumo de fármacos inductores de esteatosis, coinfección por virus hepatotrópos, además de realizar un adecuado examen físico y como estudios complementarios: niveles de transaminasas, perfil lipídico, hemograma, insulina basal, glicemia basal, ácido úrico y como imagen inicial la Ecografía hepática.(31)

2.2.5.1. Métodos clínicos

La EHNA por lo general no genera síntomas, al examen físico puede pasar completamente imperceptible, la hepatomegalia y dolor en hipocondrio derecho son infrecuentes pero se pueden presentar, en caso de cursar con fibrosis avanzada debemos buscar signos clínicos de cirrosis. El examen físico debe buscar signos de condiciones que cursan concomitantemente con este problema, por ejemplo mediante las medidas antropométricas se debe sospechar en pacientes con índice de masa corporal (IMC) anormal especialmente en pacientes con obesidad o sobrepeso, que presenten signos clínicos de resistencia a la insulina, aumento de perímetro abdominal o presencia de diabetes. (31),(28)

2.2.5.2. Métodos bioquímicos

No hay aún un método bioquímico con sensibilidad mayor a 95% que nos permita confirmar la EHNA, pero si es importante la utilización de los disponibles como apoyo diagnóstico y seguimiento de la evolución; Los principales Marcadores séricos sanguíneos a evaluar en pacientes con EHNA son las transaminasas: Alanino amino transferasa (ALT), Aspartato amino transferasa (AST) y la Gamma glutamil transferasa (GGT) las cuales se describirán en el numeral 2.2.6. (31)

Se ha considerado la ferritina como un marcador indirecto de la inflamación hepática pero ante la baja sensibilidad no se utiliza de rutina, aunque si se ha incluido en algunos modelos predictivos que combinan parámetros clínicos y bioquímicos para determinar grado de fibrosis hepática, pero especialmente en países en vías de desarrollo se sub utilizan por el costo elevado, entre estos modelos están: el SteatoTest (BioPredictive), Fibrospect, “NAFLD fibrosis score” y el índice de hígado graso (IHG) (15), (28)

2.2.5.3. Imágenes diagnósticas

Los estudios imagenológicos apoyan diagnóstico y son no invasivos, permiten evaluar la grasa hepática en forma cualitativa y cuantitativa, siendo los más usados la ecografía, la escanografía y la resonancia magnética.(31)

La ecografía tiene una sensibilidad para el diagnóstico de esteatosis del 93% siempre y cuando la infiltración grasa hepática sea mayor a un 33%, con una especificidad entre el 84 y 95% .(31).

La escanografía tiene una sensibilidad del 82% y especificidad del 100%, si el porcentaje de grasa hepática es mayor o igual al 30%, es decir nos sirve para estadios 2 – 3 de esteatosis , pero disminuye considerablemente la sensibilidad en esteatosis leve o grado 1 (ocurre similar en la ecografía).(31).

La resonancia es el método diagnóstico por imagen más sensible, con presencia de grasa intrahepática de solo 3% ya es detectable, utilizando herramientas como la espectroscopia o técnicas de cambio químico para calcular el grado de infiltración grasa nos puede dar una sensibilidad cercana al 100%. (31)

2.2.6. EHNA y transaminasas

Los principales Marcadores séricos sanguíneos a evaluar son las transaminasas: Alanino amino transferasa (ALT) , Aspartato amino transferasa (AST) y la Gamma glutamil transferasa (GGT), de las cuales la ALT, cuando está elevada tiene una sensibilidad de 45% y una especificidad del 85% para el diagnóstico de

Esteatohepatitis no alcohólica, por lo cual es más utilizada como un apoyo al diagnóstico.(31)

Las transaminasas por si solas no sirven para diagnóstico, pero son el principal marcador bioquímico en el estudio de una hepatopatía; para detección de una hepatopatía la Alanino amino transferasa (ALT) tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad similar, siendo la más sensible de las 3 transaminasas que más se utilizan, en comparación con la Aspartato amino transferasa (AST) menor de 70% e igualmente menos específica.(32)

La menor especificidad de la Aspartato amino transferasa (AST), está dada por que se encuentra en tejidos como el muscular esquelético, cardiaco, renal, cerebral, pancreático, pulmonar, e incluso en células sanguíneas como leucocitos y hematíes. (32)

El 50% de los pacientes con EHGNA pueden llegar a tener las transaminasas normales, pero un 80% de los pacientes con EHNA se pueden identificar sobre la base de transaminasas elevadas, en los cuales hay más probabilidad de progresión de la fibrosis hepática, además en presencia de hígado graso, tener elevación de enzimas hepáticas está asociado con la aparición de diabetes mellitus y por consiguiente un aumento de morbimortalidad (19), (33)

Considerar únicamente la ALT como único marcador de inflamación hepática es inadecuado, tener en cuenta la relación AST/ALT sirve como marcador pronóstico de fibrosis hepática durante la evaluación de los pacientes con EHNA, en esta condición por lo general la relación es menor de 1. (29)

Un aumento aislado de GGT no es sugestivo de enfermedad hepática, tampoco sirve como predictor de fibrosis hepática excepto que sea una elevación persistente acompañada por alteración de AST o ALT, aumentando la sensibilidad para detectar hepatopatía, aun así el aumento de la GGT en pacientes diabéticos con EHGNA se relaciona con un aumento del riesgo de presentar eventos cardiovasculares. (16)

La actividad de las transaminasas no correlaciona con la severidad de la enfermedad, en presencia de cirrosis hepática e incluso Hepatocarcinoma se puede encontrar niveles séricos de transaminasas normales, aunque en EHNA las podemos encontrar elevadas, no más de 4 veces su valor normal.(34)

2.2.7. Factores de riesgo relacionados con EHNA

Se ha documentado como factores de riesgo independientes para la progresión de la fibrosis en EHNA los siguientes: (15)

Resistencia a la Insulina
IMC mayor de 28
Edad mayor de 45 años en ambos sexos
Diabetes Mellitus
Hipertensión Arterial

Y con un impacto negativo en la supervivencia:(15)

Presencia de diabetes con elevación de Transaminasas ALT y AST
Ser mayor de edad y tener necro inflamación en la biopsia hepática inicial
Ser mayor de edad y tener alteración en la glicemia basal y cirrosis

En base al proyecto de investigación ampliaremos en los siguientes 3 aspectos:

- Obesidad y sobrepeso
- Hiperinsulinemia
- Dislipidemia

2.2.7.1. Obesidad

La obesidad y sobrepeso se producen por acumulación anormal o excesiva de grasa, por un desbalance energético entre las calorías consumidas y las gastadas (como causa principal) de etiología múltiple, en donde intervienen factores genéticos, ambientales y psicológicos. (35)

Para definir obesidad según la OMS (organización mundial de la salud) nos debemos basar en Índice de masa corporal (IMC), el cual lo podemos obtener de la relación entre el peso en kilogramo de una persona y su estatura. De esta manera para clasificar si un paciente está en obesidad o sobrepeso nos basamos en la siguiente clasificación: (36)

Tabla 2: Clasificación Categoría IMC.

Valor del índice de masa corporal (IMC)	Categoría
menor de 25 Kg/m ²	Peso normal
25 a 29.9 Kg/m ²	Sobrepeso
mayor o igual a 30 Kg/m ²	Obesidad
30 a 34.9 Kg/m ²	Obesidad grado I
35 a 39.9 Kg/m ²	Obesidad grado II
mayor o igual a 40 Kg/m ²	Obesidad grado III

Generada a partir de la información obtenida de: Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

La prevalencia de obesidad en Colombia para el año 2010 fue de 11,5% en hombres y de 20% en mujeres, según las estadísticas de la World Federation of Obesity, sigue el mismo patrón de incremento a nivel global aumentando la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. (37)

En Colombia ante la creciente problemática de la obesidad se logró crear una política pública desde la legislación con la Ley anti obesidad 1355 de 2009, pero a pesar de ésta la obesidad sigue creciendo en el país, aumentando costos de atención en salud, dada su asociación con enfermedades no transmisibles las cuales para el 2020 se han considerado causa de mortalidad global de 73% y morbilidad 60%. (35), (38)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en Colombia en adultos de 18 a 64 años es de 51,2% y se ha identificado asociación a factores de riesgo sociodemográficos como: vivir en área Urbana, ser mujer o tener un nivel de SISBEN igual o mayor a 4. (39),(35)

Según un análisis publicado en The Lancet, se tomaron 57 estudios prospectivos en los que se incluyó una muestra total de 900000 (novecientos mil) pacientes a nivel global y se ha determinado claramente la asociación entre tener un IMC mayor de 25 y mayor mortalidad por diabetes mellitus, enfermedad renal y hepática no neoplásica, en especial Cirrosis hepática HR 1,7 CON IC 1,54-2,08.(40)

La mortalidad asociada a un IMC aumentado es de 30% más por cada 5 kg/m² que se tenga por encima de 25, además se asocia con aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica o padecer accidentes cardiovasculares, falla cardiaca e hipertensión arterial. (40)

El aumento de contenido graso corporal induce resistencia a la insulina, en especial cuando la distribución es de predominio corporal central (obesidad central), lo cual se ha asociado con aumento del riesgo de aparición de EHGNA. (34)

Se ha determinado que la prevalencia de Esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos oscila entre un 10 a un 56% con una media de 33%, y de este grupo de pacientes se ha determinado que un 67% pueden presentar fibrosis portal, aunque hay estudios que consideran una prevalencia de EHGNA en un 80% de la población con obesidad. (41)

2.2.7.2. Hiperinsulinemia y EHNA

Una de las funciones de la insulina es estimular la captación de glucosa por las células de tejido periférico, en especial el muscular y al mismo tiempo suprimir la producción de glucosa a nivel hepático. (42)

El papel de la insulina en la progresión de la fibrosis en la EHNA está dado principalmente por el fenómeno de resistencia a la insulina, en el cual se inicia a nivel del tejido adiposo periférico donde se da un cambio en el receptor de insulina disminuyendo la captación de glucosa lo que induce supresión de la lipólisis, aumentando síntesis de triglicéridos y captación hepática de ácidos grasos libres finalmente promoviendo la acumulación de grasa inducida por la hiperinsulinemia mediante aumento de la lipogénesis hepática la cual se puede dar hasta en un 26% más comparado con pacientes sanos, siendo la Hiperinsulinemia causa y consecuencia en EHNA, dada su asociación clara con el síndrome metabólico, lo cual aumenta la progresión de la fibrosis hepática. (6), (34)

De esta manera se ha considerado a la resistencia a la insulina como predictor independiente para la incidencia de EHGNA, además la hiperinsulinemia se asoció con una actividad elevada de ALT independiente del índice de masa corporal y la distribución de grasa corporal, documentándose una asociación de resistencia a la insulina con hígado graso y EHNA. (43)

2.2.7.3. Dislipidemia y EHNA

La dislipidemia está incluida entre los diferentes componentes del síndrome metabólico el cual como hemos descrito está asociado a la EHNA, la dislipidemia influye en especial por el componente de Triglicéridos y HDL, un aumento de triglicéridos en la EHNA es un marcador de exposición aumentada de los hepatocitos a ácido grasos que generan "lipotoxicidad" generando apoptosis acelerada, tal como se describió en el apartado de fisiopatología (30)

La hipertrigliceridemia se ha relacionado en forma independiente con el desarrollo de EHNA, acorde al estudio realizado en China por Xu et al. En 6905 personas no

obesas en 2013, por lo que el control de este aspecto en un paciente con EHNA influye en evitar la progresión de la fibrosis hepática. (44)

2.2.8. Epidemiología de la Esteatohepatitis no alcohólica

La prevalencia mundial de EHNA es de 24%, con la prevalencia más alta en Suramérica 31%, Medio oriente 32%, Asia 27% , Estados Unidos 24% y Europa 23%, menos prevalente en África con un 14%. (18)

La Esteatohepatitis no alcohólica EHNA es la primera causa de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos, estimándose que la enfermedad hepática grasa se presenta en 30-40% de su población, es decir entre 80-100 millones de personas en este país la padecen, siendo aún mayor el número de personas que están en riesgo de padecerla, ya que comorbilidades que la preceden han venido en aumento de prevalencia como lo es la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. (17) ,(19)

La EHNA es la tercera causa principal de cirrosis en los EE. UU, triplicándose el número de casos de trasplante hepático en los últimos 15 años por esta causa , en algunos estudios se ha considerado la EHNA como la segunda causa de trasplante de hígado.(17) (19)

En Latinoamérica la prevalencia de EHNA va en aumento, su asociación a la obesidad y la Diabetes mellitus hace que año por año la curva de estos 3 problemas vaya en aumento en todos los países, en especial en los suramericanos. (41)

En base a la fuerte asociación entre EHNA y síndrome metabólico, esta última condición, según el estudio CARMELA Los países que han tenido mayor aumento en la prevalencia han sido en: Estados Unidos, Costa Rica, Puerto Rico, México, Chile y Venezuela siendo estos 3 últimos los de mayor prevalencia en Latinoamérica. (41)

Teniendo en cuenta que un 80% de pacientes con Obesidad desarrollan EGHNA se ha estimado una distribución de la prevalencia de esta condición de la siguiente manera:(41)

Tabla 3. Prevalencia EGHNA en Latinoamérica y Estados Unidos

PAIS O REGIÓN	PREVALENCIA %
Estados Unidos	29
Centroamérica	15-20
México	26
Suramérica	
Venezuela	24
Chile	24
Uruguay	20
Paraguay Y Ecuador	18
Resto De Suramérica	≤ 16

Generada a partir de: López-Velázquez JA et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol.* 2014 Apr;13(2):166–78.

En Colombia aún no dispone de datos nacionales para EHGNA, de acuerdo al ENSIN 2015 un 56,4% de la población tiene Exceso de peso (incluye sobrepeso y obesidad) del cual se determinó un 18,7% de obesidad; para hacer un cálculo aproximado de EGHNA aplicando la inferencia del párrafo anterior, se puede decir que un 14.9% de la población presenta esta problema y el 37,7% restante (población con sobrepeso) está en alto riesgo de padecerla. (Basado en Encuesta Nacional de Situación Nutricional en Colombia 2015).

2.2.9. Tratamiento de la EHNA

Se basa en un Plan de reducción de peso que incluya una Dieta balanceada, cambios en estilo de vida y Ejercicio, no se ha logrado comprobar aún eficacia con los tratamientos farmacológicos.(15) (19), (45),

La reducción de peso corporal disminuye la concentración de grasa intrahepática y los niveles de aminotransferasas lo cual se ha corroborado mediante cambios histológicos en cuanto a reducción de la inflamación hepática con significancia estadística.(46)

La disminución de 3,5% del peso corporal total mejora la esteatosis, y cuando la pérdida es de 7% del peso corporal total hay disminución en la necro inflamación hepática. Estos planes de reducción de peso son más efectivos cuando se instaure un programa intensivo, habitualmente reflejan en mejoría en los niveles de ALT y la histología hepática en comparación con la educación general sola o habitual. (19), (45).

La actividad física en pacientes con EHNA asociado a una mínima pérdida de peso o nula, llega a lograr disminuir la acumulación de grasa a nivel hepático. (47)

2.3. ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA PRESENTE INVESTIGACIÓN.

Tabla 4. Estudios relacionados

Autor	Diseño	Muestra	Resultados principales	Limitaciones	Método estadístico
Determinantes de la asociación del sobrepeso con la actividad alanina aminotransferasa sérica elevada en los Estados Unidos. (43)					
Ruhl CE1, Everhart JE.	Cohorte retrospectiva	5724 Adultos de ambos sexos	La hiperleptinemia y la hiperinsulinemia fueron los principales determinantes de la asociación del sobrepeso con la actividad ALT sérica elevada.	-	Regresión logística múltiple
La reducción de peso mejora los marcadores de la función hepática y la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2 con hígado graso no alcohólico. (48)					
O Al-Jiffri, EM Ashmawy	RCT	100 adultos con DM sexo masculino	Reducción ALT 40,8% ASAT 3,81%,GGT32,73% INDICE HOMA 37,8% Y EN IMC 15%. 15% de reducción en el IMC es eficaz para mejorar la condición hepática y la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2 con NAFLD	por DM recibían hipoglucemiante oral.	T pareada y luego para comparación entre los 2 grupos t independiente
Los efectos de la pérdida de peso sobre los niveles normales de transaminasas en pacientes obesos. (49)					
Ihsan Uslan	Cohorte prospectiva	37 adultos obesos con ALT normal	la pérdida de peso resulta en una disminución en los niveles normales de ALT así como en la resistencia a la insulina	Número reducido de muestra	T pareada
La pérdida de peso a través de la modificación del estilo de vida reduce significativamente las características de la esteatohepatitis no alcohólica. (50)					
Vilar-Gomez E, Martinez-Perez	Cohorte prospectiva	293 adultos	Mayor pérdida de peso se asocia a mejora en histología de NASH. Las tasas más altas de reducción de fibrosis se dan con pérdida de peso $\geq 10\%$.	Análisis solo a 1 año, no evalúa después del cese de tto.	Correlaciones de Pearson y Spearman
Resistencia a la insulina e hígado graso, correlación clínica y pronóstico de la enfermedad.(51)					
Santiago Sánchez Pardo, Jhon E Prieto Ortiz	Descriptivo (clínico) Retrospectivo	162 adultos	La dislipidemia continúa siendo el factor de riesgo más importante para la presentación de hígado graso. El índice de resistencia a la insulina tiene una alta asociación	Tamaño muestral	-

			con enfermedad grasa hepática no alcohólica		
Relación entre insulinemia e hígado graso en pacientes con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de consumo de alcohol crónico ni diabetes mellitus (52)					
William Sánchez, Quindo Santana, José Buelvas, Rafael Camargo	descriptivo – transversal	59 adultos	no hay relación entre estas dos variables: Hígado graso no alcohólico (HGNA) e hiperinsulinemia	Muestra pequeña y pacientes con peso normal lo que disminuye la probabilidad de resistencia a insulina.	Correlación (análisis multivariado)

3. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo.

La disminución o el aumento de peso corporal en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica va a tener un efecto directamente proporcional en los niveles de transaminasas en pacientes valorados en un centro de enfermedades hepáticas en Bogotá.

Hipótesis nula

La variación de peso corporal en un año tiene efecto en los niveles de transaminasas de pacientes adultos con EHNA

Hipótesis alterna

La variación de peso corporal en un año No tiene efecto en los niveles de transaminasas de pacientes adultos con EHNA

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre la variación de peso en un año y niveles de transaminasas, lípidos e insulinemia en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica con recomendación de reducción de peso, en un centro especializado de enfermedades hepáticas en Bogotá.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características demográficas de los pacientes de la cohorte de estudio.

Estimar la proporción de sobrepeso y obesidad general, por sexo y grupo de edad al ingreso y al año.

Explorar la relación entre las variaciones de peso al año, con la variación de los niveles de transaminasas.

Identificar la proporción de dislipidemias e hiperinsulinemia en los pacientes al ingreso y al año.

Explorar la relación entre las variaciones de peso al año, con los cambios de los niveles de lípidos e insulina.

5. METODOLOGÍA

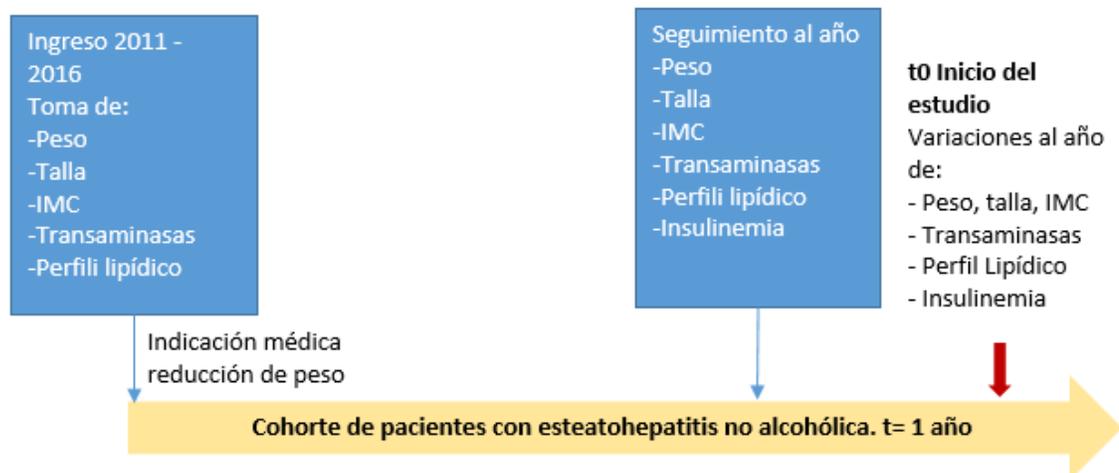
5.1 ENFOQUE

Estudio cuantitativo, de fuente secundaria-obtenida de base de datos con medidas antropométricas y resultados de análisis de laboratorio clínico de perfil metabólico.

5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte retrospectiva de pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica con indicación médica de reducción de peso, registrados en una base de datos anonimizada de un centro de enfermedades hepáticas en Colombia que ingresaron entre el 1 de Septiembre de 2011 y el 31 de Octubre de 2016, con seguimiento mínimo de un año, con exploración de la variación de los valores de las transaminasas como indicadores de inflamación hepática y el comportamiento del peso, edad, género, lípidos, glicemia e insulinemia.

Figura 1: Diseño del estudio



5.3 POBLACIÓN

La población blanco del estudio fueron pacientes adultos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica.

La Población accesible para la muestra fueron adultos, definidos como mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico clínico e imagenológico de esteatohepatitis no alcohólica con seguimiento al año de la valoración antropométrica y metabólica de ingreso, que cumplan criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes de la cohorte con esteatohepatitis eran afiliados o beneficiarios del régimen contributivo del sistema de salud colombiano, procedentes de Bogotá, D.C. – Colombia, que ingresaron al centro especializado en enfermedades hepáticas y digestivas para tratamiento y control entre 2011 y 2016

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Unidad de análisis: Registros de pacientes en base de datos anonimizada. Cada registro correspondió a un paciente.

La base de datos es suministrada por el centro médico especializado con filtro de acuerdo con los criterios de inclusión, el cual fue realizado por profesional de salud autorizado para el manejo de los registros de los pacientes.

En el estudio se incluyó la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, no se trabajó con muestra.

Se obtuvo la información de una fuente secundaria por lo que se incluyó toda la población disponible que cumplió claramente con los criterios de inclusión y exclusión.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Eliminación de nombres, apellidos, cédula y códigos que permitieran identificar los pacientes.

- Pacientes adultos, mayores de 18 años
- Diagnóstico registrado de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH)
- Estudio diagnóstico imagenológico compatible con hígado graso. (incluir a los que tengan uno o más de los siguientes):

- Ecografía Abdominal o Hepatobiliar.
- Doppler esplenoportal.
- Escanografía de Abdomen simple o con contraste.
- Resonancia nuclear magnética de Abdomen simple o con contraste.
- Biopsia Hepática.
- Indicación de plan de reducción de peso *
- Seguimiento al año de la valoración médica de ingreso en el Centro de Enfermedades hepáticas en la ciudad de Bogotá.
- Transaminasas anormales con niveles séricos mayores de 30 U/l al ingreso y valores de control al año ALT – TGP (Alanino amino transferasa), AST – TGO (Aspartato amino transferasa) y GGT (Gammaglutamil transferasa).
- Tener diligenciados al ingreso y al año, los campos de peso corporal, estatura, edad, sexo y los valores séricos de los componentes descritos a continuación:
 - Colesterol HDL
 - Colesterol LDL
 - Triglicéridos
 - Colesterol total
 - Glicemia basal
 - Insulina Basal.

*Indicación plan de reducción de peso

El plan de manejo para reducción de peso indicado a las personas registradas en la base de datos (como criterio de inclusión), fue dado de acuerdo con los procedimientos y pautas del centro médico especializado, se enfocaba principalmente en 2 aspectos: Recomendación de instaurar actividad física y mejorar la dieta mediante la reducción de ingesta calórica diaria, por lo que se daba la recomendación verbal a cada paciente durante la consulta médica, de realizar actividad física (aeróbica o resistencia) de 150–250 min/semana, asociada con la restricción calórica (menos de 1500 Kcal/día), según las recomendaciones nacionales e internacionales para el tratamiento de la enfermedad grasa hepática no alcohólica, incluida la Esteatohepatitis no Alcohólica. (39), (45)

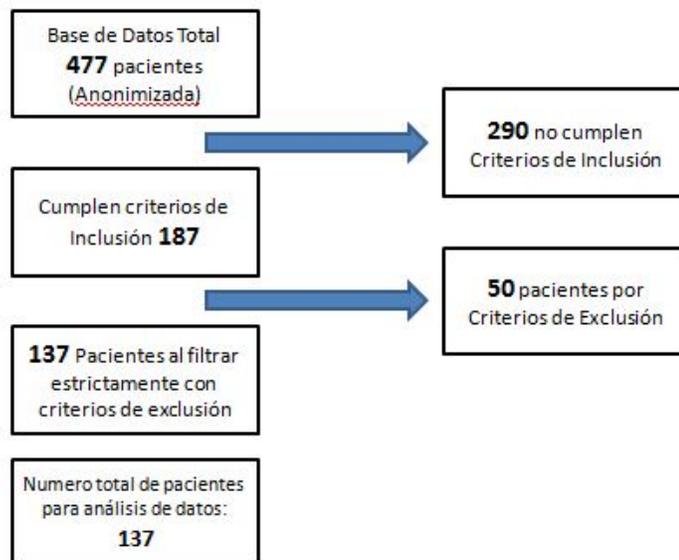
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

A la base de datos suministrada con los filtros de los criterios de inclusión se le realizó una verificación de la misma y se revisaron nuevamente los criterios de exclusión que se relacionan:

- Antecedente de:

- Hepatotoxicidad (Exposición a fármacos Hepatotóxicos)
- Hepatitis virales A, B o C
- Hepatitis autoinmune
- Cirrosis Biliar primaria
- Hemocromatosis
- Insuficiencia cardiaca
- Diabetes Mellitus en manejo con Insulina
- Fibrosis hepática avanzada
- Infecciones Agudas en especial de origen viral
- Masas ocupando espacio a nivel hepático: Quistes simples o complejos, Hemangiomas, Adenomas, Hiperplasia nodular focal, Hepatocarcinoma o masas por metástasis.
- Patologías biliares obstructivas agudas o crónicas
- Trauma hepático antiguo o reciente
- Insuficiencia Renal crónica o aguda
- Cardiopatías crónicas que cursen con falla cardiaca
- Antecedente de Cirugías para obesidad,
- Desnutrición crónica
- Patología tumoral maligna activa o tratada con curación o no en cualquier parte del cuerpo
- Embarazo
- Post parto menor a 6 semanas

Figura 2: Depuración para determinar Número Total de pacientes para análisis de Datos.



5.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables están descritas el siguiente apartado: Tabla de variables.

5.6.1 TABLA DE VARIABLES

Tabla 6. Tabla de descripción de variables

Nombre de la Variable	Unidad de medida en el estudio	Tipo de Variable	Definición Operativa	Nivel de medición	Según relación*
Transaminasa AST (Aspartato amino transferasa)	≥30 U/l	Cuantitativo	Enzima Hepática (marcador de inflamación hepática)	Continua	Variable Dependiente
Transaminasa ALT (Alanino amino transferasa)	≥30 U/l	Cuantitativo	Enzima Hepática (marcador de inflamación hepática)	Continua	Variable Dependiente
Transaminasa GGT (Gamma glutamil transferasa)	≥30 U/l	Cuantitativo	Enzima Hepática (marcador de inflamación hepática)	Continua	Variable Dependiente
Peso	Kilogramos	Cuantitativo	Medida Antropométrica	Continua	Variable Independiente
Índice De Masa Corporal	< 18 Bajo Peso. 18-24,9 Normal 25-29,9 Sobrepeso 30-34.9 Obesidad GI > 35 Obesidad GII	Cuantitativo	Medida de asociación entre el peso y la talla	Ordinal	Variable Independiente
Glicemia	Mg/dl	Cuantitativo	Concentración de glucosa en sangre	Continuo	Variable Dependiente
Insulina	Mg/dl	Cuantitativo	Concentración total de Insulina basal en sangre	Continuo	Variable Dependiente
Resistencia a la Insulina	Si= 1 No= 0	Cuantitativo	Disminución biológica de la respuesta a la insulina.	Cuantitativo	Variable Dependiente

Nombre de la Variable	Unidad de medida en el estudio	Tipo de Variable	Definición Operativa	Nivel de medición	Según relación*
Edad	Años	Cuantitativo	Años de vida	Continuo	Variable Independiente
Género	1=Masculino 2=Femenino	Cualitativo	Género del paciente	Nominal	Variable Independiente

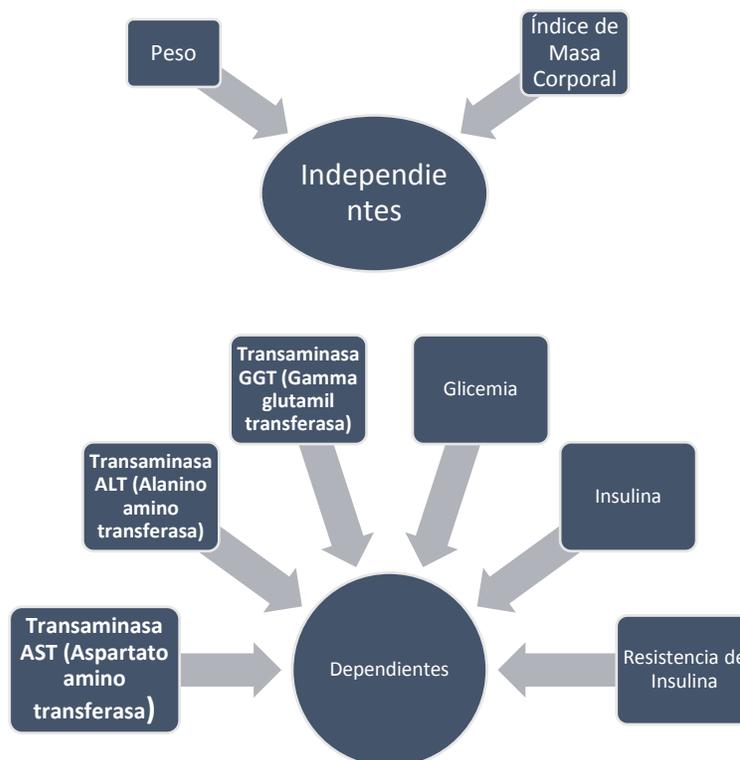
Es importante aclarar que todas las variables fueron medidas en 2 momentos (primera valoración ingreso y segunda al año), en la base de datos se nominaron como sub 1 y 2, es decir:

AST 1 = la obtenida en la primera valoración.

AST 2 = la obtenida en la segunda valoración.

5.6.2 DIAGRAMA DE VARIABLES

Figura 2. Diagrama de variables dependientes e independientes



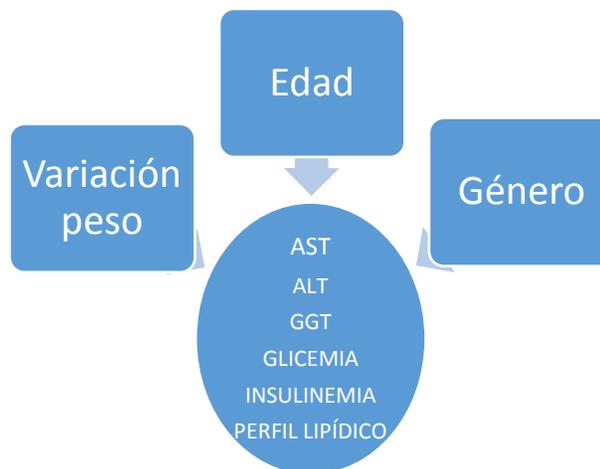
Grupo expuesto: Los que no presentaron Aumento de peso corporal con respecto al peso inicial. (Se tuvo en cuenta variación: 1 Kilogramo de peso o más).

Grupo no expuesto: Los que presentaron disminución de peso corporal con respecto al peso inicial, que está definido por guías internacionales como reducción del 5% del peso inicial al momento de realizar el diagnóstico, sin embargo, en el estudio se tomaron todas las disminuciones de peso (variación: 1 Kilogramo de peso o más)

Tabla 7. Tabla descripción Exposición y Desenlace.

pacientes > 18 años con EHNA (transaminasas anormales + imagen hígado graso)	CARACTERISTICA	DESENLACE
GRUPO CON EXPOSICION	Aumento del peso corporal al final del estudio	EFECTO EN LA VARIACION DE TRANSAMINASAS (AUMENTAN-DISMINUYEN – PERMANECEN IGUAL)
GRUPO SIN EXPOSICION	Disminución de peso corporal con respecto al peso inicial al final del estudio	

Figura 3: Diagrama factor de riesgo – confusión.



5.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.7.1 Fuente de información

Fuente secundaria: Base de datos (BD) anonimizada, sin registro de nombres y apellidos, documento de identidad o codificación que permita reconocer a los pacientes, con filtro realizado por un tercero que no hace parte del equipo de investigación.

La BD fue obtenida de los registros de los pacientes atendidos en un Centro Especializado en enfermedades hepáticas y digestivas en Bogotá, D.C., Colombia, disponibles en medio electrónico, formato Excel, xlxs, a la cual se le realizó verificación con Antivirus Mc Afee, se le tomó doble backup, con archivos en nube institucional protegida con protocolo de seguridad informática de la universidad, con permisos de acceso a los dos investigadores y al asesor metodológico, el archivo original en carpeta protegida no compartida y las copia con acceso compartido a las investigadores.

Una de las copias se revisó por los investigadores para realizar verificación de criterios de exclusión y filtro, con la generación de una segunda Base de datos, que igualmente se duplicó, con almacenamiento del original en nube institucional en carpeta restringida y manejo de dos copias con acceso a los tres miembros del equipo de investigación.

5.7.2 Instrumento de recolección de información

Se diseñó como instrumento de recolección para registro de los datos obtenidos, una tabla de datos en el programa Excel, se realizó la depuración respectiva para el análisis y luego se exportará al programa estadístico SPSS, para el análisis estadístico respectivo, la cual nombramos como Base de Datos 2 (BD2).

5.7.3 Proceso de obtención de información

Previo a la recolección de la información se generó una carta de solicitud al Centro Especializado para la autorización del uso de la información suministrada, la cual se dio mediante una base de datos completamente anonimizada, suministrada con las características solicitadas para el proyecto con criterios de inclusión y exclusión (Ver en anexos A y B) Carta de autorización uso de información suministrada a los investigadores y Carta de solicitud de una base de datos anonimizada.

5.8 Prueba piloto

No aplica, en razón a que para el estudio se incluyó toda la población disponible que cumplió claramente con los criterios de inclusión y exclusión, la cual se incluirá en el análisis.

5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

El análisis de sesgos se realizó desde el punto de vista de los 3 tipos de errores y sesgos principales: Selección, Información, y Confusión.

Tabla 8. Análisis de sesgos

DESCRIPCIÓN DEL RIESGO	FORMA DE CONTROL
<p>Sesgo de Selección.</p> <p>- La muestra se tomó de un centro de enfermedades hepáticas y digestivas (centro especializado) , era probable que cursaran con patrones de presentación de la enfermedad más avanzados, y mayor probabilidad de alteración en varios ítem de su perfil metabólico y hepático.(sesgo de Berkson)</p> <p>-El riesgo de seleccionar pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados, pero además cursaran con otras causas de elevación de transaminasas, dada la cantidad de patologías, sustancias y condiciones</p>	<p>Sesgo de Selección.</p> <p>Se aseguró que los que estaban en fase de fibrosis hepática avanzada: cirrosis no fueran seleccionados, por esto fue un criterio de exclusión para la base de datos solicitada. (Ver criterios de inclusión y exclusión).</p> <p>-Se ampliaron los criterios inclusión y exclusión en forma considerable, aprovechando que por protocolo en el centro de atención a todo paciente con elevación de transaminasas desde la primera valoración se le ordenaba análisis bioquímico para descartar infección, autoinmunidad, etc.,</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes adultos, mayores de 18 años Diagnóstico registrado de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH)</p> <p>Estudio diagnóstico imagenológico compatible con hígado graso. Puede ser (incluir a los que tengan uno o más de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía Abdominal o Hepatobiliar. • Doppler esplenoportal. • Escanografía de Abdomen simple o con contraste. • Resonancia nuclear magnética de Abdomen

DESCRIPCIÓN DEL RIESGO	FORMA DE CONTROL
<p>que pueden generar que estas enzimas se alteren es alta.</p> <p>-Riesgo de incluir en la muestra sujetos con una disfunción metabólica grave que no fuera comparable con los demás, pudo generar una falsa tendencia hacia uno de los extremos, como obesidad mórbida, coexistencia de patologías graves como Cáncer, disfunción severa de órganos vitales como riñón, corazón, etc.</p>	<p>simple o con contraste.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia Hepática. <p>Indicación de plan de reducción de peso</p> <p>Seguimiento al año de la valoración médica de ingreso en el Centro de Enfermedades hepáticas en la ciudad de Bogotá.</p> <p>Transaminasas anormales con niveles séricos mayores de 30 U/l al ingreso y valores de control al año ALT – TGP (Alanino amino transferasa), AST –TGO (Aspartato amino transferasa) y GGT (Gammaglutamil transferasa).</p> <p>Tener diligenciados al ingreso y al año, los campos de peso corporal, estatura, edad, sexo y los valores séricos de los componentes descritos a continuación: Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Glicemia basal e Insulina Basal.</p> <p>Criterios de inclusión Antecedente de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hepatotoxicidad (Exposición a fármacos -Hepatotóxicos) -Hepatitis virales A, B o C -Hepatitis autoinmune -Cirrosis Biliar primaria -Hemocromatosis -Insuficiencia cardíaca -Diabetes Mellitus en manejo con Insulina -Fibrosis hepática avanzada -Infecciones Agudas de origen viral -Masas ocupando espacio a nivel hepático: Quistes simples o complejos, Hemangiomas, Adenomas, Hiperplasia nodular focal, Hepatocarcinoma o masas por metástasis. -Patologías biliares obstructivas agudas o crónicas -Trauma hepático antiguo o reciente -Insuficiencia Renal crónica o aguda -Cardiopatías crónicas que cursen con falla cardíaca -Antecedente de Cirugías para obesidad; -Desnutrición crónica -Patología tumoral maligna activa o tratada con curación o no en cualquier parte del cuerpo -Embarazo -Post parto menor a 6 semanas <p>Mediante restricción se limitaron los intervalos de índice de</p>

DESCRIPCIÓN DEL RIESGO	FORMA DE CONTROL
	masa corporal y se evitó incluir pacientes con Obesidad mórbida buscando uniformidad en la muestra.
Sesgo de Confusión	
<p>-El hecho de estudiar pacientes con esteatohepatitis puede llevar incluido un gran número de pacientes con síndrome metabólico, del cual varias de sus variables también me pueden alterar las transaminasas y este cambio no darse exclusivamente por la variación del índice de masa corporal.</p> <p>-Riesgo de Sesgos de concepto dado que al analizar la variable peso e índice de masa corporal como se comparó con una 2da medición había que dejar un lapso considerable para evaluar realmente un cambio en este parámetro al igual que en las transaminasas y verificando además a través del tiempo que no aparecieran comorbilidades.</p>	<p>Se controló limitando valores muy extremos de cada uno de los componentes del síndrome metabólico, en la base de datos inicial se tomó en cuenta la hipertrigliceridemia, hiperglicemia y valor de IMC y se excluyeron quienes tenían valores críticos para evitar influencia marcada de estas otras variables en el efecto sobre transaminasas.</p> <p>-Se controló determinando cómo lapso entre valoración inicial y control 1 año, así el factor tiempo fue adecuado para que no influyera en una falsa “no variación” de las transaminasas o el peso.</p> <p>- En cuanto al aspecto del manejo nutricional de los</p>

DESCRIPCIÓN DEL RIESGO	FORMA DE CONTROL
<p>-Aunque esta estandarizado el Plan de reducción de peso, basado en recomendaciones verbales al paciente no hay un ítem en la base de datos suministrada que corresponda a adherencia a estos cambios o que discrimine cumplimiento de objetivos de dieta</p>	<p>pacientes y los cambios de dieta, no se pudo corroborar en forma objetiva en este estudio dado que no hay un ítem en la base de datos suministrada que corresponda a adherencia a estos cambios o que discrimine cumplimiento de objetivos de dieta, aunque a todos los pacientes del centro de atención con diagnóstico de EHNA se les dio recomendación de plan de reducción de peso que incluyó cambios en la dieta como se describió previamente (Estandarizado en la institución prestadora de salud), aunque a tener en cuenta que el objetivo principal del estudio lo que se verificó fue el efecto de los cambios de peso en la variación de las transaminasas.</p> <p>-Se controló buscando uniformidad en la muestra adicionando como criterios de exclusión pacientes con desnutrición, Obesidad mórbida, Diabéticos en manejo con insulino terapia, Cáncer, antecedente de cirugías para obesidad, post parto o gestación dado que evidentemente iban a tener una dieta y estado nutricional distinto a la población objeto del estudio. Este aspecto se tuvo en cuenta en la discusión de los resultados.</p>
Sesgo de Información	
<p>Se encontraron datos perdidos o no diligenciados de paraclínicos en la base de datos 1, lo que aumento el riesgo de sesgo de información</p>	<p>Se Estandarizó cada variable para que al ser incluida en el análisis estadístico fuera realmente comparable, por lo que se incluyeron solo registros que tuvieran todos los "Ítem" evaluados diligenciados en su integridad para la construcción de la "base de datos 2" que fue con la que realmente se hizo el análisis estadístico.(Ver figura 2)</p>

Ningún paciente presento el mismo valor de transaminasas en la segunda medición, es decir que todos tuvieron una variación.

5.10 TÉCNICAS Y PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se utilizó el siguiente software:

- “Excel 2013 sobre el que se realizó la depuración de la Base de Datos IBM SPSS versión 24, licencia institucional de la Universidad del Rosario.
- Epi Info. Vr. 7 Licencia de libre uso por CDC y OMS.
- Epidat Vr. 4.2. Licencia de libre uso por OPS, OMS. Xunta de Galicia y Universidad CES.

Se realizó inicialmente análisis univariado y luego el bivariado, tomando como Variable Dependiente a las transaminasas y como variable independiente el peso corporal y la consiguiente recategorización de esta variable en peso normal, sobrepeso y obesidad grado I y II acorde al Índice de Masa Corporal.

Para el análisis descriptivo se tuvieron en cuenta variables como edad, sexo etc. se describieron las proporciones de la muestra, mediante análisis e frecuencias relativas y absolutas de las variables cualitativas, se determinó la distribución según índice de masa corporal y posteriormente mediante el análisis con tablas cruzadas, utilizando la prueba de Chi cuadrado se obtuvieron datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad según el género. (Ver tabla 9).

Luego para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad, mediante las cuales se determinó si las variables transaminasas y peso e IMC 1 presentaban distribución Normal o No normal y en base a esto se definió el estadístico a utilizar. Se manejaron inicialmente como variables de tipo Cuantitativo y luego se aplicó la prueba estadística de acuerdo a éstas características alineándolos a los objetivos específicos como se describe en la siguiente tabla.

Tabla 9. Plan de análisis estadístico

Objetivo específico	Análisis estadístico
Describir las características demográficas de los pacientes de la cohorte de estudio.	Se determinaron frecuencias relativas, absolutas para las variables de naturaleza cualitativas, medidas de tendencia central (media o mediana), dispersión (DS, Q1-Q3), estos análisis permitieron describir las características demográficas
Estimar la proporción de pacientes con sobrepeso y obesidad general, por sexo y grupo de edad al ingreso y al año.	Estimación de la proporción puntual y por intervalo de confianza de pacientes con sobrepeso y obesidad general y comparación de estas proporciones al ingreso y al año (comparación de muestras pareadas a través de diferencia de proporciones)
Explorar la relación entre las variaciones de peso al año, con la variación de los niveles de transaminasas.	Calculo de correlaciones entre peso y las transaminasas (ALT, AST, GGT) al año de haber sido diagnosticado. Ajuste de un modelo de regresión lineal para determinar si la variación del peso explica el cambio de transaminasas; y ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple donde se ingresó además las variables de sexo, edad, insulinemia, glicemia y lípidos.
Estimar la proporción de dislipidemias	Estimación de la proporción puntual y por

<p>e hiperinsulinemia en los pacientes al ingreso y al año.</p>	<p>intervalo de confianza de pacientes con dislipidemias y hiperinsulinemia y comparación de estas proporciones al ingreso y al año (comparación de muestras pareadas a través de diferencia de proporciones)</p>
<p>Explorar la relación entre las variaciones de peso al año, con los cambios de los niveles de lípidos e insulina.</p>	<p>Se compararon los niveles de lípidos e insulina y el peso al inicio y al año a través de una comparación de medias pareadas, adicional se calculó la correlación entre el cambio del peso con los niveles de insulina y lípidos, se ajustó con una regresión lineal múltiple para identificar la importancia del cambio de peso y las variables sociodemográficas en la variación de la insulina y los lípidos.</p>

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se rigió por las Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, establecidas en la Declaración de Helsinki, adoptada por la asamblea 64^a. Fortaleza Brasil 2013, la Ley 23 de 1981 de Ética Médica, la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, sobre investigación en salud y la Ley 1581 de 2012 de protección de datos personales, así como otras disposiciones legales y normativas nacionales e internacionales relacionadas.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, es una investigación sin riesgo, dado que se trabaja con una base de datos anonimizada.

Al contar con una base de datos anonimizada para un estudio observacional, de acuerdo con el artículo 16 de la Resolución 8430 de 1993, no se requirió de Consentimiento Informado de cada paciente, en razón a que fué una investigación sin riesgo de acuerdo con el artículo 6º. De la Ley 1581 de 2012, literal e, al tratarse de una investigación científica, con base de datos anonimizada, permitió el manejo y análisis de datos sensibles de los sujetos. Igualmente, de acuerdo con Garrido y Cols, pág. 174 y Gómez y Col pág. 48, donde se describe que cuando se trabaje con base de datos anonimizadas no es necesario tener el Consentimiento Informado.

Se cumplieron 6 de los 7 requisitos de Ezequiel Emanuel, Valor, validez científica, selección equitativa del sujeto, proporción favorable de riesgo beneficio, evaluación independiente y respeto a los sujetos inscritos. No aplicando a este trabajo el requisito #6 “firma del consentimiento informado” ya que la base de datos utilizada estaba completamente anonimizada. (53)

Los resultados de la presente investigación serán socializados en la Universidad del Rosario y en el centro especializado en el que son manejados los pacientes, con publicación de los resultados en una revista científica especializada. La autoría se definió conforme con lo establecido por la ICMJE y las disposiciones legales vigentes en Colombia. Se contó con permiso institucional para manejo de base de datos y uso del nombre del centro. (54)

Este estudio fue aprobado por el Comité de ética en Investigación de la Universidad del Rosario.

6.1 CONFLICTO DE INTERES

Uno de los investigadores y el tutor temático laboran en el Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, el cual fue el centro de atención médica, del cual se obtuvo la base de datos completamente anonimizada, ésta fue suministrada a los investigadores por un tercero.

7. RESULTADOS

7.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE DE ESTUDIO.

El 54,7% de la cohorte pertenecían al género femenino, la Mediana de la edad de la cohorte fue de 54 años (Rango intercuartil 16) siendo la edad más frecuente 52 años, 50% de la cohorte tenía 54 años o menos, con una edad mínima de 18 y máxima de 71 años. (Tabla 1 y 2).

El 56,2% estaban en rango de edad entre 50 a 64 años y un 28,5% en un rango entre 31 a 49 años (Tabla 3).

La mediana del peso fue de 71 kg con un rango intercuartil de 16, un mínimo de 48 kg y un máximo de 116 kg, la mediana de la estatura fue de 1,65 mts, un rango de 13 con una mínima de 1,40 mts y máximo de 1,91 mts. (Tabla 4,5 y 6).

El 56,9 de la cohorte presentaba Sobrepeso y 25,5% tenía peso normal, así como del total de la cohorte el 53,3% presentaba Resistencia a insulina (HOMA >3) y 92,7% dislipidemia. (Gráfico 1,2 y 3).

Un 44,5% de la cohorte presentaba hipercolesterolemia seguido por un 42,1% que presentaba dislipidemia mixta, en menor proporción hipertrigliceridemia pura con un 16,1% (Gráfico 4)

El 69% de las mujeres estaban en el rango de edad de 50 a 64 años, en el género masculino el 43,5% estuvo en el rango de edad de 31 a 49 años, seguido en este mismo género por un 40,5% en el rango entre 50 a 64 años, por lo que fueron los rangos de edad más representativos de cada género (Tabla 7).

La mediana de transaminasas iniciales fueron ALT 45 con rango de 28 con mínimo de 17 y máximo de 193, AST 28 con rango de 14 mínimo de 12 y máximo de 114 y GGT 43 con rango de 54, mínimo de 9 y máximo de 610, con una proporción predominante de anormalidad en 2 de las 3 transaminasas en un 42,3% de la cohorte,seguido por anormalidad en las 3 transaminasas con un 36,5% y el resto de la cohorte solo una de las 3 alterada. (Tabla 8).

La mediana de la glicemia basal fue de 92 con rango intercuartil de 11, mínimo de 74 y máximo de 137, La insulina basal de 13,2 con rango intercuartil de 10, un mínimo de 2 y máximo de 63 y el índice HOMA fue de 3 con rango intercuartil de 3, mínimo de 0 y máximo de 21. (Ver Tabla 9)

7.2 ESTIMACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD GENERAL, POR SEXO Y GRUPO DE EDAD AL INGRESO Y AL AÑO.

Valoración inicial.

El 53% de mujeres y 61% de hombres tenían sobrepeso, el 26% y 24% respectivamente tenían peso normal, la obesidad en ambos géneros fue la categoría de menor proporción en la cohorte de este estudio. (Gráfico 5)

La mediana del IMC fue de 26,8 con un rango de 19, una mínima de 19,8 y máximo de 38,8. (Tabla 6)

En todos los grupos de edad predominó el sobrepeso excepto en menores de 30 años quienes en un 44% presentaban peso normal. A medida que aumentaba el grupo de edad aumentaba la proporción de sobrepeso. (Gráfico 6).

Valoración al año.

Se mantuvo el mismo patrón de predominio del sobrepeso en ambos géneros, 56% femenino y 58% masculino. (Gráfico 5).

En el grupo de mayores de 65 años la proporción de sobrepeso 85%, casi duplicó a la proporción de sobrepeso en menores de 30 años con que fue de 44% e inversamente la proporción de peso normal en estos últimos fué mucho mayor 44% respecto a la presentada en los mayores de 65 años 8,3%. (Gráfico 6).

Comparación valoración inicial y al año.

Según Género

Comparando los 2 géneros en cuanto a variación del Índice de masa corporal, entre la valoración inicial y al año, no hubo variaciones mayores al 5%, excepto en las mujeres que la proporción de obesidad grado I, si disminuyó de un 14,7 a 9,3%, con leve tendencia a disminución de la proporción de sobrepeso en los hombres 3,2% y un aumento las mujeres 2,7% entre las 2 mediciones. (Gráfico 5).

Según grupo de edad.

Comparación valoración inicial y al año.

El 50% de los pacientes obesos menores de 30 años fueron quienes presentaron mayor variación de peso al año, ya que aumentó la proporción de pacientes con sobrepeso pero a expensas de menor proporción en obesidad en este rango de edad, los pacientes con peso normal se mantuvieron en su rango, en cuanto al grupo de mayores de 65 años no hubo variación de la distribución entre las 2 mediciones. (Gráfico 6).

Los pacientes mayores de 50 años evidentemente mostraron una tendencia a permanecer en el mismo rango de clasificación por IMC, en estos 2 grupos (50 a 64 años y mayores de 65 años. (Gráfico 6)

7.3 EXPLORAR LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIACIONES DE PESO AL AÑO, CON LA VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS.

Todos los pacientes de la cohorte presentaron variación en los niveles de transaminasas al año, solo 7 pacientes registraron el mismo valor de AST (pero presentaban variación de ALT y GGT) , de toda la cohorte solo uno presentó el mismo valor de ALT y otro el mismo valor de GGT, igualmente con variación de los niveles de las otras transaminasas.

En las pruebas de correlación (mediante prueba T para muestras relacionadas) de cada variable en la medición inicial respecto al año de control se evidenció significancia estadística para los niveles de AST, es decir entre AST1 y AST2 (p 0.011 IC 0,9-1,4), ALT1 y ALT2(p 0.001 IC 2,3-3) Y GGT1 y GGT2 (p < 0,005 IC 4,2-4,2). (ver tabla 10)

En esta correlación se determinó también significancia estadística para la variable Peso (p < 0,005 IC 0,2-0,3) e Índice de masa corporal (p < 0,005 IC 0,1-0,8). (Ver tabla 10)

Las variables cuantitativas mostraron distribución no normal por lo que se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para comparación de diferencias de medias mediante pruebas de correlación obteniendo diferencia estadísticamente significativa (P 0.038) para correlación entre la diferencia de peso y diferencia de GGT, pero no para diferencia de ALT y AST. (Tabla 11)

Al realizar el ajuste mediante Regresión lineal múltiple, cuando la variable dependiente es GGT en el modelo, la variación de ésta al año estaba explicada solamente por Triglicéridos y ALT, mas no por el peso. (Tabla 12).

Al realizar el ajuste del modelo de regresión lineal con método hacia adelante cuando la variable dependiente es AST2, se encontró que la variación de peso, insulinemia y colesterol explican su variación. El resto de variables fueron excluidas por el modelo al no tener significancia estadística. (Tabla 13).

Al realizar el ajuste del modelo cuando la variable es ALT, se encontró que la variación al año estaba explicada solamente por la insulinemia, siendo excluidas por el modelo las otras variables (incluido el peso y la GGT) al no presentar significancia estadística. (Tabla 14).

Dadas las características de las transaminasas como marcadores de inflamación hepática, se tomaron principalmente los niveles de ALT sin dejar de lado el análisis de los hallazgos en el efecto sobre AST y GGT.

Análisis de variación de AST

51 pacientes presentaron aumento de AST, de estos el 49% (25 pacientes) habían disminuido de peso, 23% (12 pacientes) permanecieron con el mismo peso y 27% (14 pacientes) habían aumentado de peso.

La gran mayoría de la cohorte tuvo una variación en la AST, excepto por 7 pacientes que si presentaron el mismo nivel de AST independiente de la variación del peso.

Análisis de variación de ALT

52 pacientes presentaron aumento de ALT, de estos 50% (26 pacientes) habían disminuido de peso, 19% (10 pacientes) permanecieron con el mismo peso y 30% (16 pacientes) habían aumentado de peso.

Solo uno de los pacientes presento el mismo valor de ALT en la segunda medición y éste había presentado disminución de peso respecto a valoración inicial.

Análisis de variación de GGT

48 pacientes presentaron aumento de GGT, de estos 31% (15 pacientes) habían disminuido de peso, 27% (13 pacientes) permanecieron con el mismo peso y 41% (20 pacientes) habían aumentado de peso.

Solo uno de los pacientes presento el mismo valor de GGT en la segunda medición y éste había presentado disminución de peso respecto a valoración inicial.

7.4 ESTIMAR LA PROPORCIÓN DE DISLIPIDEMIAS E HIPERINSULINEMIA EN LOS PACIENTES AL INGRESO Y AL AÑO.

La proporción de dislipidemias en los pacientes al ingreso fue de 92,7% manteniéndose al año con 91,2% siendo la hipercolesterolemia la de mayor proporción en las 2 valoraciones, seguido por la dislipidemia mixta y luego por la hipertrigliceridemia. (Ver Gráfico 8).

La dislipidemia mixta mostró un aumento en la segunda medición variando de 32,1% a 37,2%, a expensas de una leve disminución de la proporción hipercolesterolemia aislada e hipertrigliceridemia, variando de 44,5% a 41,6% y de un 16,1% a un 11,7% respectivamente. (Ver Gráfico 8).

De esta manera se evidenció como la condición de dislipidemia permanece con mínima variación en la cohorte de pacientes con EHNA.

Los niveles de insulina basal en un 50% de los pacientes aumentó, pero al realizar el ajuste por Índice HOMA de resistencia a la Insulina se observó un aumento en promedio de 3,6% entre las 2 mediciones, siendo en la medición inicial de 53,3% y al año de 56,9%, lo cual demostró persistencia de esta condición en la cohorte. (Ver Gráfico 9)

7.5 EXPLORAR LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIACIONES DE PESO AL AÑO, CON LOS CAMBIOS DE LOS NIVELES DE LÍPIDOS E INSULINA.

En las pruebas de correlación (mediante prueba T para muestras relacionadas) de cada variable (medición inicial respecto al año) se evidenció significancia estadística para los niveles de HDL y Triglicéridos, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa de las variables Colesterol total, LDL, Glicemia e insulinemia.(ver tabla 10).

Se realizó el ajuste del modelo de regresión lineal con método hacia adelante tomando como variable dependiente triglicéridos, se observó que la variación de GGT, colesterol total, LDL y glicemia explicaban las variaciones de triglicéridos al año de seguimiento, pero el modelo excluyó el peso y las demás variables. (Ver Tabla 15).

Al realizar el ajuste del modelo de regresión lineal con método hacia adelante tomando como variable dependiente al Colesterol total, se observó que las variaciones de LDL y Triglicéridos explicaban su variación (al año de seguimiento), pero el modelo excluyó el peso y las demás variables. (Ver Tabla 16).

Al realizar el ajuste del modelo de regresión lineal con método hacia adelante cuando la variable dependiente es Colesterol LDL, el peso no explicó su variación pero cuando se realizó con HDL como dependiente en este caso la variación de peso si explicó la variación de HDL. (Ver Tabla 17).

Cuando se realizó el modelo con la Insulina como dependiente, el peso logró explicar su variación. (Ver tabla 15).

8. TABLAS

Tabla 1 Distribución porcentual de género.

Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	75	54,7
Masculino	62	45,3
Total	137	100,0

Tabla 2 Tabla Estadísticos de la edad.

Variable	Descriptivo
Edad Me \pm RIQ [mín-máx]	54 \pm 16 [18-71]

Tabla 3. Distribución por grupo de edad.

Rango de edad en años	Frecuencia	Porcentaje	P. Válido	P. Acumulado
18 A 30	9	6,6	6,6	6,6
31 A 49	39	28,5	28,5	35,0
50 A 64	77	56,2	56,2	91,2
65 0 más	12	8,8	8,8	100,0
Total	137	100,0	100,0	

Tabla 4. Estadísticos del peso corporal inicial.

Variable	Descriptivo
Peso corporal inicial Me \pm RIQ [mín-máx]	71 \pm 16 [48-116]

Tabla 5. Estadísticos de Estatura

Variable	Descriptivo
Estatura Me \pm RIQ [mín-máx]	165 \pm 13 [140-191]

Tabla 6. Estadísticos del índice de masa corporal.

Variable	Descriptivo
Indice de masa corporal inicial Me \pm RIQ [mín-máx]	26 \pm 3.8 [19-38]

Tabla 7. Distribución por Categoría de edad respecto a género.

Categoría de edad	Descripción Porcentajes	Género	
		Femenino	Masculino
18 a 30 Años	% dentro de Categoría de edad	55,6%	44,4%
	% dentro de género	6,7%	6,5%
	% del total	3,6%	2,9%
31 a 49 Años	% dentro de Categoría de edad	30,8%	69,2%
	% dentro de género	16,0%	43,5%
	% del total	8,8%	19,7%
50 a 64 Años	% dentro de Categoría de edad	67,5%	32,5%
	% dentro de género	69,3%	40,3%
	% del total	38,0%	18,2%
65 o Más Años	% dentro de Categoría de edad	50,0%	50,0%
	% dentro de género	8,0%	9,7%
	% del total	4,4%	4,4%

Tabla 8. Estadísticos de las transaminasas.

Variable	Descriptivo
Transaminasa AST Me \pm RIQ [mín-máx]	28 \pm 14 [12-114]
Transaminasa ALT Me \pm RIQ [mín-máx]	45 \pm 28 [17-193]
Transaminasa GGT Me \pm RIQ [mín-máx]	43 \pm 54 [9-610]

Tabla 9. Estadísticos de Glicemia, Insulina e índice HOMA.

Variable	Descriptivo
Glicemia Me \pm RIQ [mín-máx]	92 \pm 11 [74-137]
Insulina Me \pm RIQ [mín-máx]	13,2 \pm 10 [2-63]
HOMA Me \pm RIQ [mín-máx]	3 \pm 3 [0-21]

Tabla10. Prueba de correlación (Prueba T para muestras relacionadas) de cada variable: medición inicial respecto al año.

Variable	Media	RIQ [mín-máx]	Sig.
PESO1 - PESO2	,872	[,312-,255]	,017
IMC1 - IMC2	,3168	[,1157-,0881]	,017
GLIC1 - GLIC2	-,642	[,890-2,402]	,191
INSUL1 - INSUL2	-,5768	[,6916--1,9446]	,234
HDL1 - HDL2	-3,182	[1,063-5,284]	,026
LDL1 - LDL2	-2,489	[3,407-9,227]	,846
COLTOT1 - COLTOT2	-4,073	[4,156-12,291]	,457
TRIG1 - TRIG2	-6,788	[9,171-24,924]	,012
AST1 - AST2	3,861	[1,468-,959]	,011
ALT1 - ALT2	7,635	[2,343-3,003]	,001
GGT1 - GGT2	12,577	[4,210-4,252]	,000

*Prueba de los Rangos con signo de Wilcoxon

Tabla 11. Pruebas de correlación para comparación de diferencias de medias de Peso y transaminasas (coeficiente de correlación de Sperman).

Variable	N=137	DIFAST	DIFAST	DIFAST	DIFAST
DIFAST	Sig. (bilateral)		0,000	0,000	0,883
DIFALT	Sig. (bilateral)	0,000		0,000	0,351
DIFGGT	Sig. (bilateral)	0,000	0,000		0,038
DIFPESO	Sig. (bilateral)	0,883	0,351	0,038	

Tabla 12. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: GGT al año de seguimiento.

Resumen

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,352 ^a	,124	,118
2	,428 ^b	,183	,171

a. Variables predictoras: (Constante), ALT2

b. Variables predictoras: (Constante), ALT2, TRIG2

Modelo 2	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,950	[-21,486-22,896]
ALT2	,318	,000	[,363-1,061]
TRIG2	,245	,002	[,049-,220]

Tabla 13. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: AST al año de seguimiento

Resumen

Modelo	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,082	,076
2	,137	,124
3	,183	,164

- a. Variables predictoras: (Constante), INSUL2
 b. Variables predictoras:(Constante),INSUL2,PESO2,COLTOT2

Modelo 3	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,000	[40,229;74,652]
INSUL2	,478	,000	[,255;,701]
PESO2	-,315	,002	[-,511;- ,120]
COLTOT2	-,064	,007	[-,111;- ,017]

Tabla 14. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: ALT2 al año de seguimiento.

Resumen

Modelo	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,120	,114

- a. Variables predictoras: (Constante), INSUL2

Modelo 4	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,000	[24,943-39,264]
INSUL2	,347	,000	[,423-1,144]

Tabla 15. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: Insulina

Resumen

Modelo	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,159	,153

'a. Variables predictoras: (Constante), PESO2

Modelo 5	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,088	[18,921-1,326]
PESO2	,399	,000	[,214-488]

Tabla 16. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: Triglicéridos.

Resumen

Modelo	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,084	,077
2	,124	,111
3	,284	,268
4	,330	,310

a. Variables predictoras: (Constante), GGT2

b. Variables predictoras: (Constante), GGT2, COLTOT2

c. Variables predictoras: (Constante), GGT2, COLTOT2, LDL2

d. Variables predictoras: (Constante), GGT2, COLTOT2, LDL2, GLIC2

Modelo 6	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,34	[294,244-11,555]
GGT2	,303	,025	[039-,568]
COLTOT2	1,620	,000	[1,117-2,124]
LDL2	-1,545	,000	[-,111-,017]
GLIC2	1,927	,003	[,670-3,185]

Tabla 17. Modelo de regresión lineal (método hacia adelante o Forward). Variable dependiente: Colesterol total.

Resumen

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida
1	,803 ^a	,645	,643
2	,854 ^b	,730	,726

a. Variables predictoras: (Constante), LDL2

b. Variables predictoras: (Constante), LDL2, TRIG2

Modelo 2	Beta	P	Intervalo de confianza
Constante		,000	[44,704-76,172]
LDL2	,827	,000	[-,832-1,034]
TRIG2	,292	,000	[-,097-,182]

Tabla 18. Variación Global del peso corporal Vs. Variación global de las transaminasas al año en los tres grupos.

Variación peso corporal	Cantidad de pacientes	PESO GLOBAL EN KGS.	AST (Variación neta)	ALT	GGT
Aumento	45	-110,2	282	457	381
Disminución	68	229,6	576	576	1246
Igual	24	0	-53	13	96
TOTAL	137	119,4	529	1046	1723

9. GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de Categoría según Índice de masa corporal

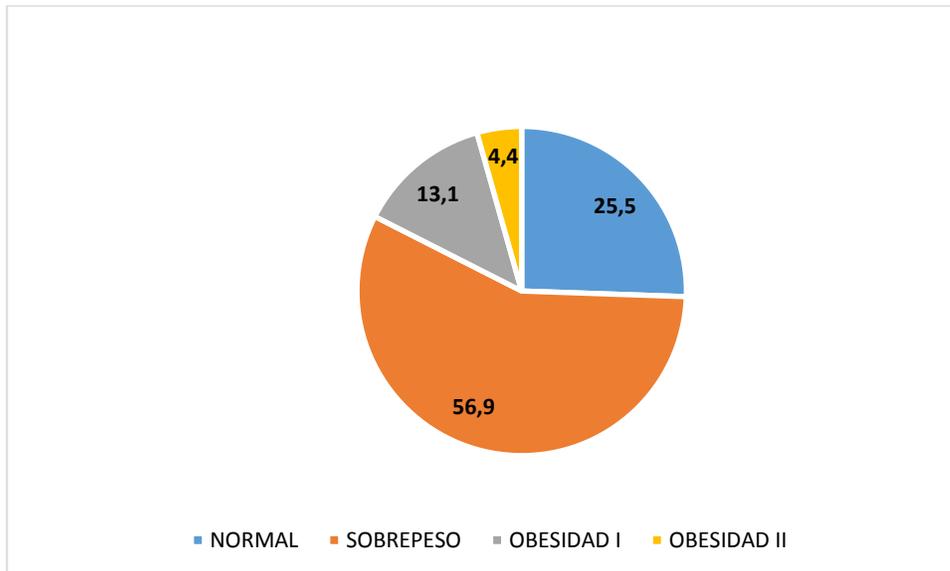


Gráfico 2. Distribución de la Resistencia a Insulina (HOMA>3)

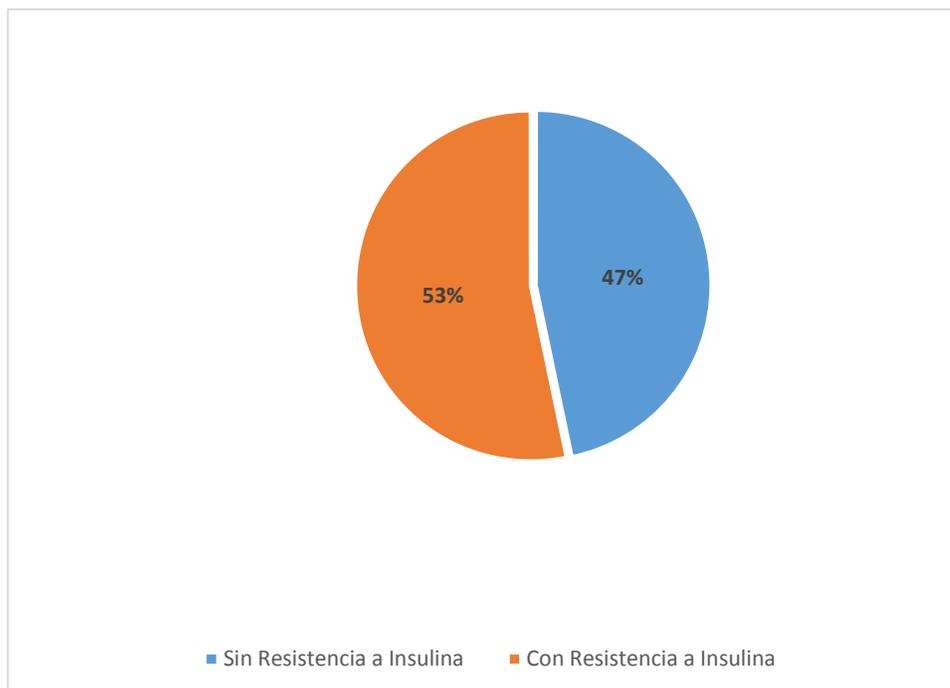


Gráfico 3. Distribución de Dislipidemia.

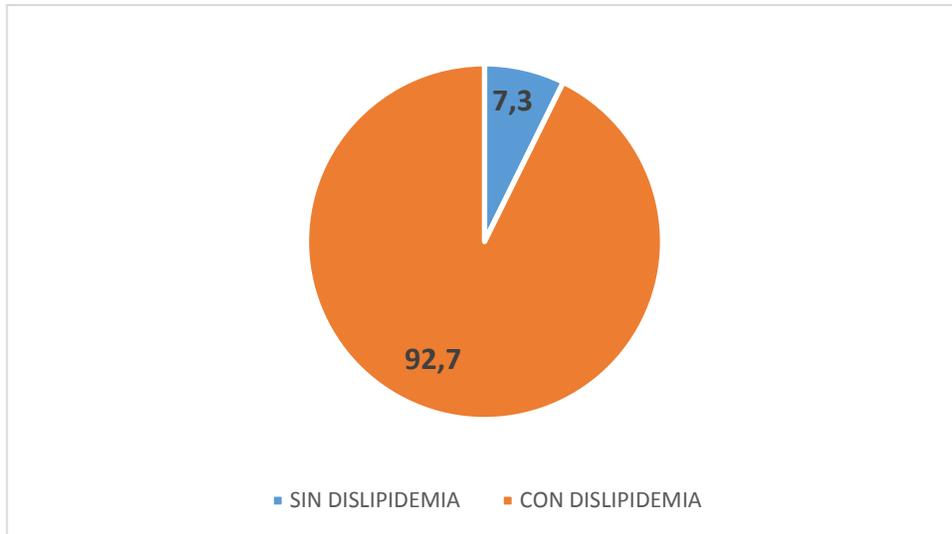


Gráfico 4. Distribución de las categorías de Dislipidemia.

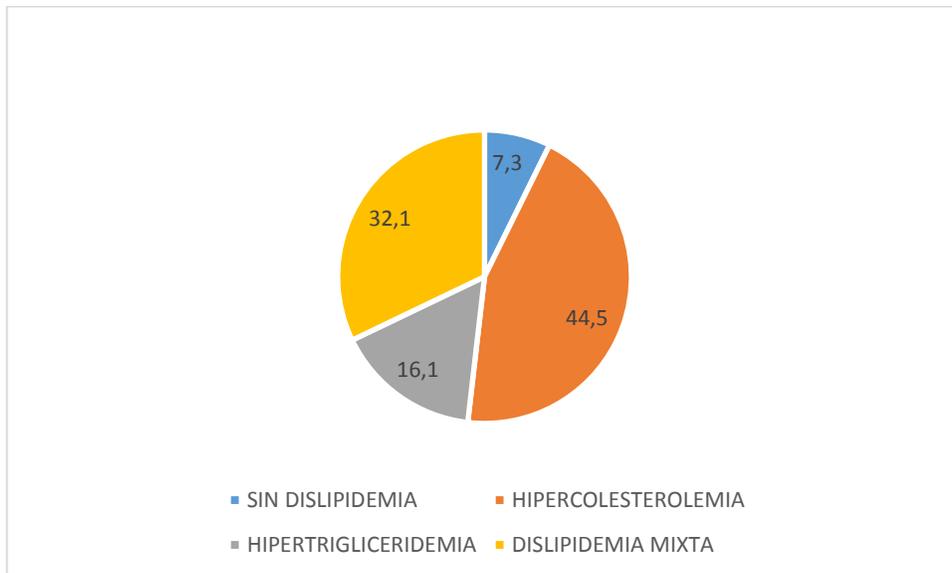


Gráfico 5. Distribución de sobrepeso y obesidad por género. Valoración inicial en comparación con valoración al año.

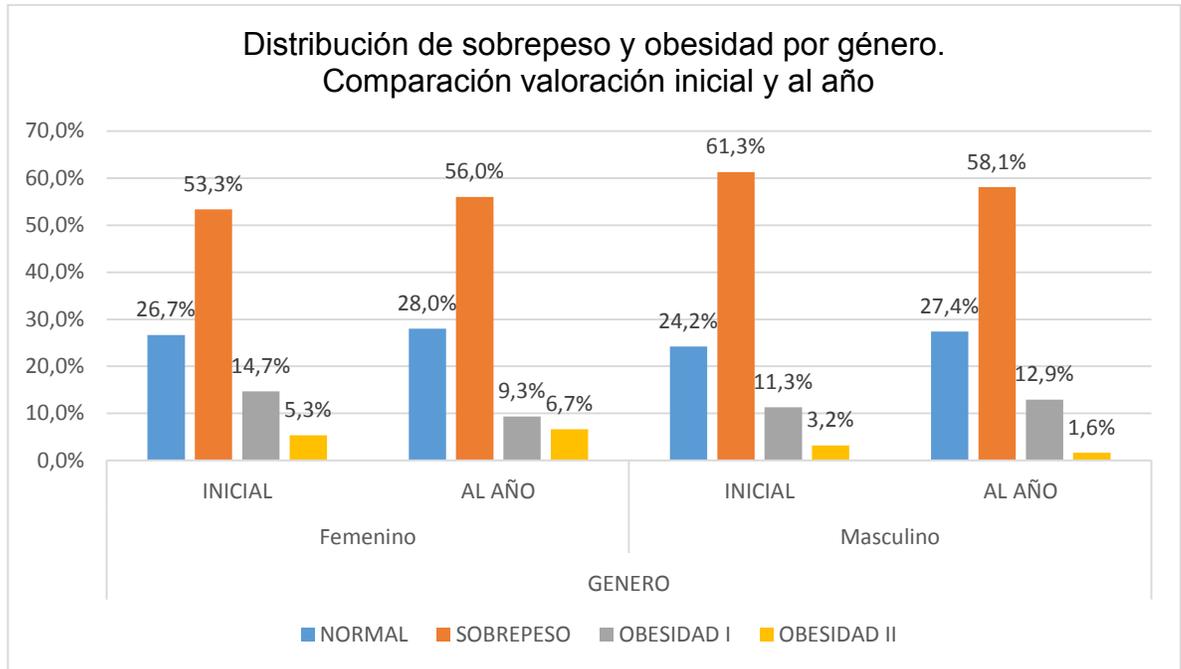


Gráfico 6. Distribución de sobrepeso y obesidad por grupo de edad. Comparación valoración inicial y al año.

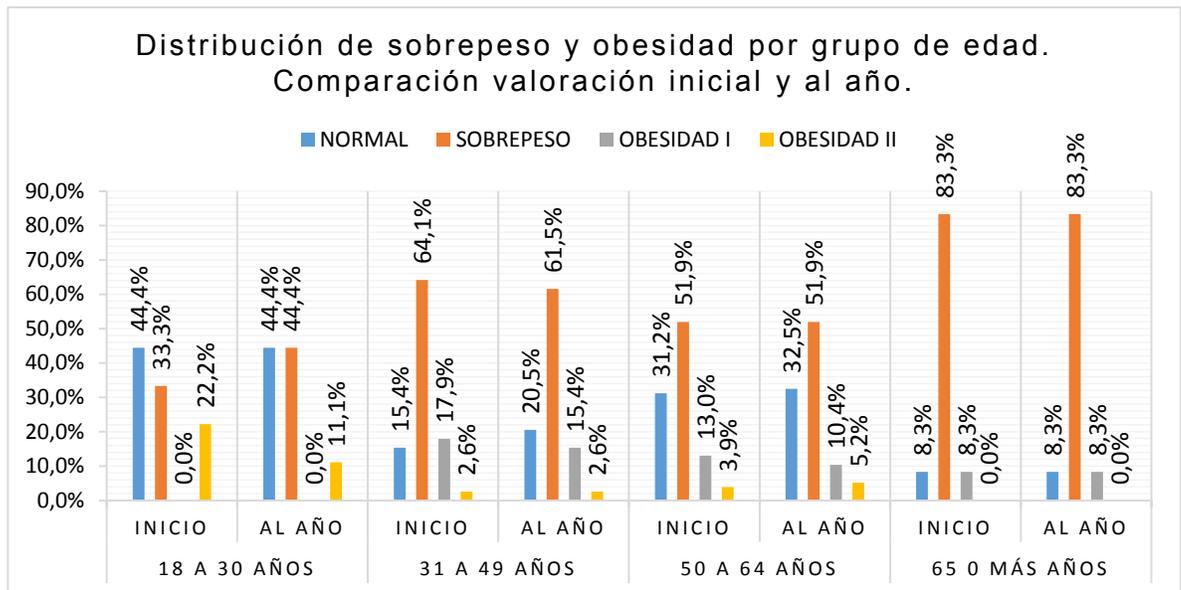


Gráfico 7. Proporción de dislipidemias en los pacientes al ingreso y al año.

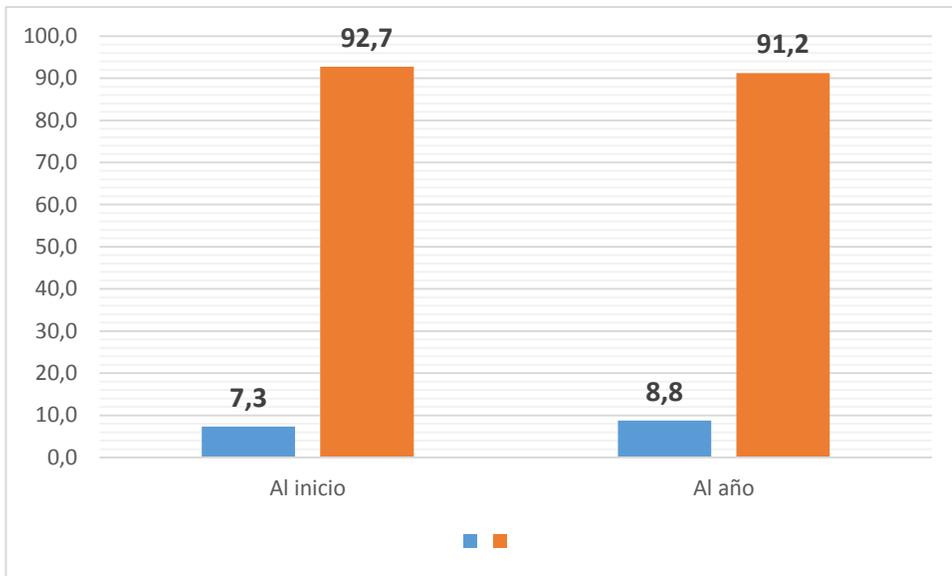


Gráfico 8. Proporción de subtipo de dislipidemias en los pacientes al ingreso y al año.

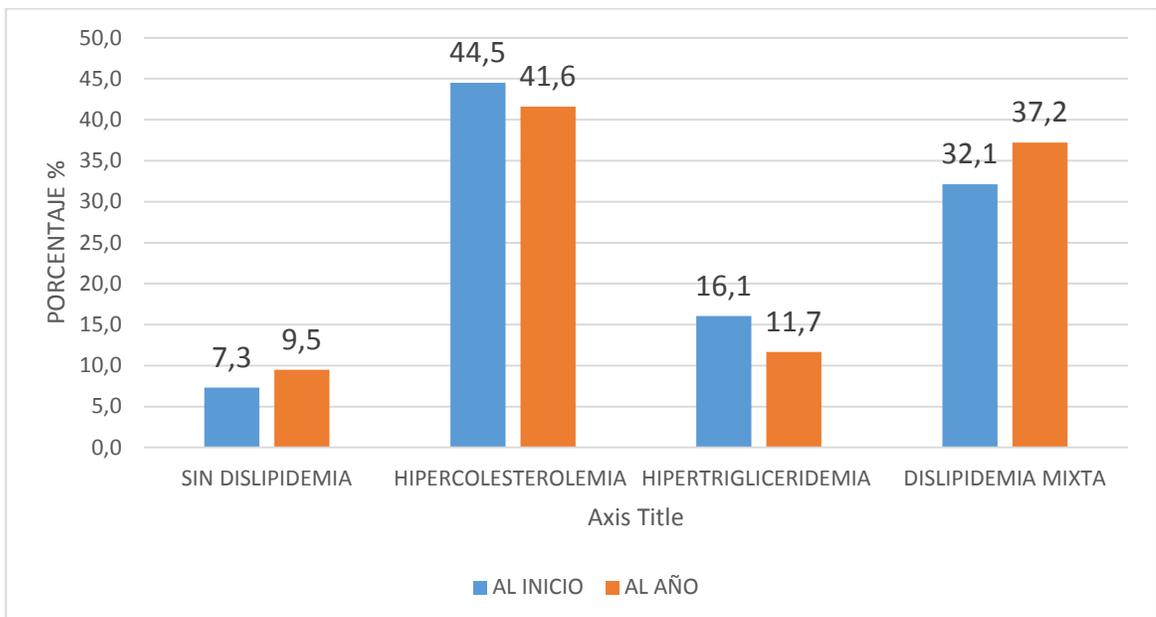
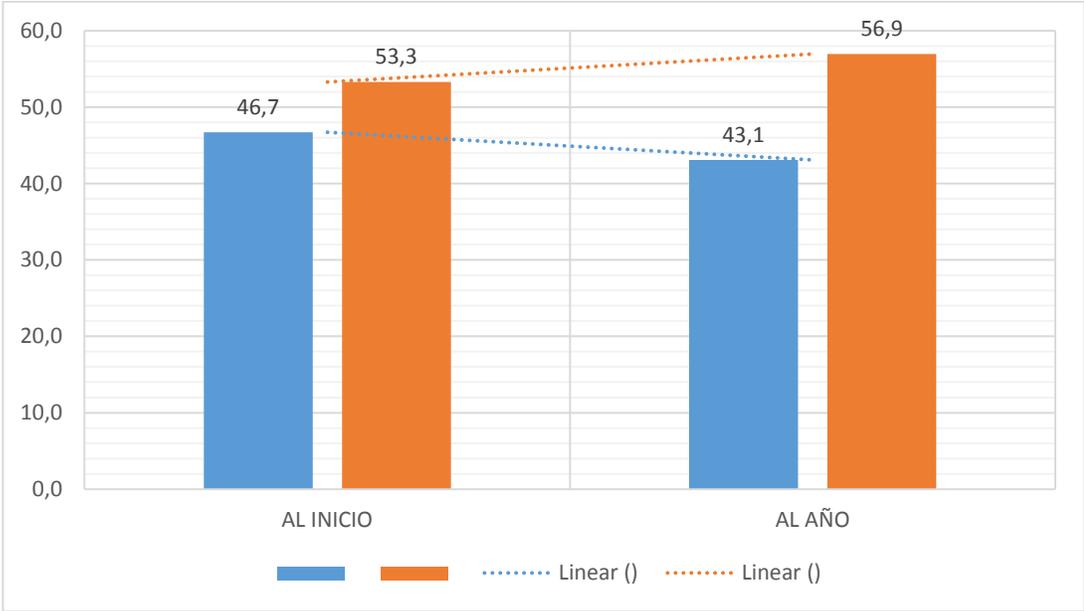


Gráfico 9. Proporción de Resistencia a la insulina en los pacientes al ingreso y al año.



10. DISCUSIÓN

Del análisis estadístico se demostró que la insulinemia tiene un papel importante en la variación de las transaminasas ALT y AST, lo cual es muy relevante para la conducta a tomar en el tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, enfocando el manejo no solo en terapias de control de peso sino además en control de la insulinemia. (Ver tabla 13 y 14)

Cuando la variable dependiente es GGT, al comparar con las variables peso, índice de masa corporal e insulinemia, éstas fueron excluidas por el modelo, acorde a lo descrito en la literatura, dado que es menos específica en hepatopatía, ya que la alteración funcional de otros órganos también la pueden alterar, lo que muestra menos especificidad que AST y ALT en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

A pesar de solo presentar correlación los triglicéridos en las muestras pareadas, se incluyó en los modelos de regresión la variación de los diferentes lípidos: triglicéridos, colesterol, LDL y HDL (como variables dependientes) pero éstas no explicaron la variación de las transaminasas, a su vez la variación de peso tampoco explicó la variación ocurrida en los lípidos.

La insulinemia tuvo relevancia en explicar la variación de las transaminasas, se usó el índice HOMA (índice de resistencia de la insulina) y en el modelo donde las variables dependientes fueran AST y ALT, se mostró correlación estadísticamente significativa (ver tabla 11 y 13), lo cual contrasta con el estudio CHIEF que si mostró relación en la ALT y los niveles de glicemia para las mujeres y en los hombres con HDL y Triglicéridos.(55)

En la práctica clínica estos resultados sirven para orientar el tratamiento sin enfocarse exclusivamente en el control del peso, sino buscando también como objetivo terapéutico mejor control de la hiperinsulinemia dada su correlación con las transaminasas y a su vez de la esteatohepatitis.

Entre las principales limitaciones del estudio están que la cohorte tanto al inicio como al año mostró Transaminasas anormales lo que disminuyó considerablemente la muestra para comparación entre los 2 grupos para verificar su variación

En cuanto al aspecto del manejo nutricional de los pacientes y los cambios de dieta, en este estudio no se pudo corroborar en forma objetiva su cumplimiento, dado que no hubo un ítem disponible en la base de datos suministrada que correspondiera a “adherencia o no adherencia” a estos cambios o que discriminara

el “cumplimiento o no cumplimiento” de objetivos de dieta que hacia parte del plan de reducción de peso estipulado, entonces no se puede evaluar que los resultados obtenidos se hayan dado por el plan de reducción de peso descrito.

Otra limitación al realizar el análisis de los R ajustados obtenidos en las diferentes pruebas de regresión ninguno llegó a ser mayor a un 17% en la explicación de la variación de transaminasas, e igualmente para variación de Lípidos, por lo cual es clave reconocer el gran componente multifactorial de la variación de las transaminasas en EHNA. (Tabla 12 a 14).

En cuanto a la variación de Lípidos es llamativo ver como en el modelo para Triglicéridos se evidenció una situación similar, aunque si es claro como la suma de condiciones como la glicemia o alteración concomitante de otros de los parámetros del perfil lipídico pueden llegar a explicar hasta más del 30% de la variación en los pacientes con EHNA .

Este estudio describió las principales características del perfil metabólico de una cohorte de pacientes con EHNA, con los datos obtenidos se determinó como el enfoque aislado en variación de las transaminasas no es integral en el momento de analizar la respuesta al tratamiento en pacientes con EHNA, reconociendo así a esta condición como una enfermedad metabólica y multifactorial por lo que hay que evaluar en forma integral el perfil metabólico de cada paciente.

Este estudio sirve como base para plantear estudios en población de la región con muestras más grandes y hacer enfoques en factores como la hiperglicemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, en especial caracterización en población con diabetes mellitus, así como para documentar acorde a las diferentes categorías de índice de masa corporal si se presenta de la misma manera el efecto en la variación de transaminasas.

11. CONCLUSIONES

La EHNA no depende de un solo factor para su curación o control, tal como se documentó en la cohorte del estudio, hubo efecto de la variación de peso sobre los niveles de AST, sin presentar efecto sobre la variación de las otras transaminasas, pero factores como la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la dislipidemia también se correlacionan con la variación de transaminasas.

En la cohorte la distribución de la enfermedad en ambos géneros fue uniforme, con rango de edad predominante entre los 50 y 64 años, con sobrepeso y resistencia a la insulina en más de la mitad de la muestra y una proporción mayor a 92% de dislipidemia permaneciendo al año con mayor proporción la hipercolesterolemia o dislipidemia mixta.

La tendencia a disminución de peso fue mucho mayor entre los más jóvenes (rangos de edad menores de 50 años) a diferencia de los mayores de 50 años que tuvieron una mínima variación de peso, identificando además que a mayor edad mayor proporción de obesidad y sobrepeso.

Se confirmó la relación entre la variación de peso en un año y niveles de transaminasas, lípidos e insulinemia en adultos EHNA, presentándose efecto en los niveles de la transaminasa AST, pero no en los niveles de ALT y GGT al año del seguimiento.

Aunque todos los pacientes de la cohorte presentaron variación en los niveles de transaminasas al año, la elevación de 2 o las 3 transaminasas se presentó en la mayoría de la cohorte estando correlacionadas entre sí, adicionalmente la variación de Insulinemia se correlacionó para ALT y AST, Colesterol total para AST y Triglicéridos para GGT.

El estudio confirma correlación entre la variación de peso y la variación de HDL pero no tiene correlación con la variación de Colesterol Total, LDL ni Triglicéridos.

La variación de triglicéridos esta correlacionada con la variación en los niveles de GGT, Glicemia, Colesterol total y LDL, además la variación de Insulinemia esta correlacionada con la variación de peso.

Evaluando en forma global el grupo que presento aumento de peso corporal registro una ganancia de peso total de 110 kgs, asociando un incremento neto de AST de 282 unidades , ALT 457 unidades y GGT 381, en comparación con el grupo que se mantuvo igual de peso corporal al año que evidenció una

disminución de AST en 53 unidades y mínimo aumento en ALT 13 unidades y GGT 96 unidades , lo cual contrasta con el grupo que presentó disminución de peso del cual se registró una disminución de peso total de 229 kg. con aumento de AST en 300 unidades , ALT 576 y GGT en 1246 unidades.

En base a estos hallazgos se determina como el aumento o disminución de peso no siempre siguen un patrón de variación directa o inversamente proporcional en la variación global de las transaminasas, demostrándose así como esta variación definitivamente es multifactorial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samperio-González MA, Selvi-Blasco M, Manzano-Montero M, Méndez-Gómez J, Gil-Prades M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. *Aten Primaria*. 2016 May;48(5):281–7.
2. Nahum Méndez Sánchez,. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010 Nov;75:143–8.
3. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011 Dec;43(8):617–49.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1):S47–64.
5. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St. Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):64–71.
6. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. 2010 May;42(5):320–30.
7. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015 Mar;47(3):181–90.
8. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):58–65.
9. Ma J, Hwang S-J, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):390–7.
10. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2013 Dec;23(6):483–91.

11. Bhala N, Jouness R, Bugianesi E. Epidemiology and Natural History of Patients with NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013 Jul 1;19(29):5169–76.
12. Beltrán Oscar A, Sabbagh Luis. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2015;30 supl. 1:89–96.
13. Moreno Claudia. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016f [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
14. Bergqvist C-J, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists: Opinions of fatty liver disease. *Intern Med J.* 2013 Mar;43(3):247–53.
15. LaBrecque Douglas. Enfermedad del hígado grasa no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica - Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-spanish-2013.pdf>
16. Calzadilla Bertot L, Adams L. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20;17(5):774.
17. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Mar;148(3):547–55.
18. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep 20;15(1):11–20.
19. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2015 Sep;90(9):1233–46.
20. Martín Tagle Arróspide... [et al.]. *Avances en Hepatología 2012.* Primera edición. Lima - Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2012.
21. Brunt EM. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286.

22. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3206–10.
23. Bruguera Miguel SJ. Hepatología. De las ciencias básicas a las clínicas. De los problemas a los síndromes. De la docencia a la práctica médica. Quito, Ecuador.: ALEH; 2015. 89 p.
24. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors. Basic pathology. 6. ed. Philadelphia: Saunders; 1997. 775 p.
25. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. Harrison's principles of internal medicine. [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2012 [cited 2017 Nov 7]. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>
26. Friedman LS, Keeffe EB. Handbook of liver disease [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012 [cited 2017 Nov 7]. Disponible en: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100692406>
27. Arias IM, editor. The liver: biology and pathobiology. 5. ed., 1. impr. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009. 1191 p.
28. Martín Verónica M, Moreno Ricardo. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105(7):409–20.
29. Moreno-Sánchez D. Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;29(4):244–54.
30. Jou J, Choi S, Diehl A. Mechanisms of Disease Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(04):370–9.
31. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017 Jan;54(1):37–46.
32. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1018–22.
33. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):865–73.

34. Santos Luisa, Mejia G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2010 Diciembre;25(4). Disponible en: <http://www.gastrocol.com/file/Revista/v25n4a10.pdf>
35. Guillermo S, Escobar I. Darío. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. [Internet]. Ministerio de Salud y protección social de Colombia; 2016. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_obesidad/gpc_obesidad_profesionales.aspx
36. OMS. Obesidad y sobrepeso-Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
37. World Federation of Obesity. Obesity prevalence worldwide - Adults [Internet]. world federation of obesity; 2015. Disponible en: <https://www.worldobesity.org/data/map/overview-adults>
38. Ley anti obesidad 1355 de 2009. Congreso de Colombia. 2009;10.
39. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. COLOMBIA. [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_obesidad/GU IA_SOBREPESO_OBESIDAD_ADULTOS_COMPLETA.pdf
40. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. The Lancet. 2009 Mar;373(9669):1083–96.
41. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol. 2014 Apr;13(2):166–78.
42. Gastaldelli A, Natali A, Vettor R, Corradini SG. Insulin resistance, adipose depots and gut: Interactions and pathological implications. Dig Liver Dis. 2010 May;42(5):310–9.
43. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology. 2003 Jan;124(1):71–9.
44. 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. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1299–304.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):811–26.
 46. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):255–66.
 47. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):157–66.
 48. Al-Jiffri O, Al-Sharif F, El-Kader S, Ashmawy E. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *Afr Health Sci [Internet]*. 2013 Sep 6 [cited 2018 May 10];13(3). Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/93691>
 49. Uslan I, Acarturk G, Akcan Y, Karaca E, Albayrak R, Yuksel S, et al. The Effects of Weight Loss on Normal Transaminase Levels in Obese Patients. *Am J Med Sci*. 2007 Nov;334(5):327–30.
 50. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367–378.e5.
 51. Sanchez Santiago. Resistencia a la insulina e hígado graso, correlación clínica y pronóstico de la enfermedad. *Rev Médica Sanitas*. 2015 Abril;18(2):73–9.
 52. Sánchez William, Camargo Rafael. Relación entre insulinemia e hígado graso en pacientes con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de consumo de alcohol crónico ni diabetes mellitus. 2011 Jun;36(2).
 53. ICMJE. Defining the Role of Authors and Contributors [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors; 2018. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

54. Rodriguez Yunta Eduardo. Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. Acta Bioethica. 2004;X(1):40–6.

55. Chen K-W, Meng F-C, Shih Y-L, Su F-Y, Lin Y-P, Lin F, et al. Sex-Specific Association between Metabolic Abnormalities and Elevated Alanine Aminotransferase Levels in a Military Cohort: The CHIEF Study. Int J Environ Res Public Health. 2018 Mar 19;15(3):545.

ANEXOS

ANEXO A. Carta autorización uso de información suministrada a los investigadores

Bogotá, 23 de Marzo de 2018.

Doctor
JUAN GUILLERMO PÉREZ
Secretario Técnico
Comité de Ética en Investigación
Universidad del Rosario
Bogotá D.C.

Carta autorización uso de información suministrada a los investigadores:

Milton Julián Chocontá Guevara Y Jorge Esteban Kufatty Demartini.

Yo, Jhon Edison Prieto Ortiz , identificado con Cédula de ciudadanía N° 79298585 , Hago constar que como representante legal y gerente general del Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas S.A.S. CEHYD, por medio de la presente autorizo a los investigadores y estudiantes mencionados a utilizar los datos suministrados mediante una base de datos creada en Excel, los cuales fueron extraídos de información de Historias clínicas de pacientes valorados en los últimos años en nuestro centro de atención especializada en Enfermedades Hepáticas, información suministrada con las siguientes características:

Base de datos en Excel anonimizada que contiene datos numéricos correspondientes a resultados de análisis de laboratorio clínico y medidas antropométricas de pacientes, certificamos que no aparecen nombres, apellidos, cédula o códigos que permitan identificar los pacientes a quienes corresponde la información para la construcción de esta base de datos, información la cual no será manipulada por otras personas diferentes a los mencionados en esta carta además del respectivo Tutor del Grupo de Investigación.

Se autoriza que ésta información suministrada en esta base de datos, sea utilizada exclusivamente con fines académicos, para la realización del proyecto de investigación con título:

“Efecto de la variación del peso sobre los niveles de transaminasas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica”

Información que será utilizada durante el transcurso del posgrado en Epidemiología a cargo de los estudiantes mencionados en la Universidad del Rosario y en convenio con el CES.

Se autoriza el uso de esta información hasta la culminación, aprobación y recepción de la tesis correspondiente al proyecto de investigación mencionado y a futuro para creación del respectivo artículo de publicación.

Se autoriza el uso de esta base de datos independiente del nexo laboral con el señor: Milton Julián Chocontá Guevara, quien actualmente labora como empleado de esta institución, en caso de que la relación laboral culmine, podrá seguirla utilizando hasta la culminación de la tesis, aprobación y recepción final con visto bueno de la universidad, comprometiéndose el señor Milton Julián Chocontá a informarnos una vez se cumpla esta condición.

En contraprestación el Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas S.A.S. CEHYD, recibirá copia del trabajo final con sus resultados y conclusiones.

Jhon Edison Prieto Ortiz
CC. 79298585
Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología.
Representante legal y gerente general del Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas S.A.S. CEHYD

Milton Julián Chocontá Guevara
CC. 79923901 de Bogotá.
Estudiante Especialización en Epidemiología
CES – Universidad del Rosario

Jorge Esteban Kufatty Tramontini

Estudiante Especialización en Epidemiología
CES – Universidad del Rosario

ANEXO B. Carta de Solicitud base de datos al Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

Bogotá, 20 de Enero 2018.

Señores

CEHYD-Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas S.A.S.

Dr. Carlos Gómez

Gerente Médico – CEHYD

La presente para solicitar formalmente nos suministre una base de datos completamente anonimizada de los registros de pacientes que han sido tratados en su IPS, que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión

- Eliminar nombres, apellidos, cédula y códigos que permitan identificar los pacientes.
- Pacientes adultos, mayores de 18 años
- Diagnóstico registrado de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH)
- Estudio diagnóstico imagenológico compatible con hígado graso. Puede ser (incluir a los que tengan uno o más de los siguientes):
 - Ecografía Abdominal o Hepatobiliar.
 - Doppler esplenoportal.
 - Escanografía de Abdomen simple o con contraste.
 - Resonancia nuclear magnética de Abdomen simple o con contraste.
 - Biopsia Hepática.
- Indicación de plan de reducción de peso
- Seguimiento al año de la valoración médica de ingreso en el Centro de Enfermedades hepáticas en la ciudad de Bogotá.
- Transaminasas anormales con niveles séricos mayores de 30 U/l al ingreso y valores de control al año ALT – TGP (Alanino amino transferasa), AST – TGO (Aspartato amino transferasa) y GGT (Gammaglutamil transferasa).

- Tener diligenciados al ingreso y al año, los campos de peso corporal, estatura, edad, sexo y los valores séricos de los componentes descritos a continuación:
 - Colesterol HDL
 - Colesterol LDL
 - Triglicéridos
 - Colesterol total
 - Glicemia basal
 - Insulina Basal.

Criterios de Exclusión

No incluir en la base de datos pacientes con:

- Antecedente de:
 - Hepatotoxicidad (Exposición a fármacos Hepatotóxicos)
 - Hepatitis virales A, B o C
 - Hepatitis autoinmune
 - Cirrosis Biliar primaria
 - Hemocromatosis
 - Insuficiencia cardiaca
 - Diabetes Mellitus en manejo con Insulina
 - Fibrosis hepática avanzada
 - Infecciones Agudas en especial de origen viral
 - Masas ocupando espacio a nivel hepático: Quistes simples o complejos, Hemangiomas, Adenomas, Hiperplasia nodular focal, Hepatocarcinoma o masas por metástasis.
 - Patologías biliares obstructivas agudas o crónicas
 - Trauma hepático antiguo o reciente
- Insuficiencia Renal crónica o aguda
- Cardiopatías crónicas que cursen con falla cardiaca
- Antecedente de Cirugías para obesidad,
- Desnutrición crónica
- Patología tumoral maligna activa o tratada con curación o no en cualquier parte del cuerpo
- Embarazo
- Post parto menor a 6 semanas

El uso de esta base de datos tendrá como finalidad realizar un trabajo de investigación científico como proyecto de grado para optar por el título de especialista en epidemiología de la Universidad el Rosario, dicho trabajo tendrá como título **“Efecto de la variación del peso sobre los niveles de transaminasas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica”**, se aclara esta base de datos se utilizará exclusivamente para este proyecto.

Atentamente,

Milton Julián Chocontá G.

C.C. 79923901

Jorge E. Kuffaty

C.E 454762

Firma como garante de cumplimiento de los requisitos solicitados para inclusión de datos de los pacientes en la base de datos suministrada:

Carlos Gómez

C.C. 19310947 de Bogotá.

Gerente Médico – CEHYD

Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas S.A.S.