



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS SIMPLE Y ESTEATOHEPATITIS NO  
ALCOHÓLICA EN PACIENTES OBESOS Y VALORACIÓN DE  
VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS ASOCIADAS**

**PREVALENCE OF SIMPLE STEATOSIS AND NON-ALCOHOLIC  
STEATOHEPATITIS IN OBESE PATIENTS AND ASSESSMENT OF  
ASSOCIATED CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTOR**

MARCELA CECILIA QUISPE ARMINTA

**ASESOR**

ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA

LIMA - PERÚ

2024



## **JURADO**

Presidente: Dr. Jorge Luis Garavito Renteria

Vocal: Dr. Cesar Augusto Castro Villalobos

Secretario: Dr. Jorge Luis Espinoza Rios

Fecha de Sustentación: 30 de septiembre de 2024

Calificación: Aprobado

**ASESORES DE TESIS**

**ASESOR**

Dra. Adelina Zarela Lozano Miranda

Departamento Académico de Gastroenterología

ORCID: 0000-0002-4355-9643

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo va dedicado a mi familia. A mis padres Marleny Arminta y Manuel Quispe quienes hicieron posible el sueño de volver a Lima y estudiar medicina en la UPCH. A mi hermano Manuel quien me acompañó en los buenos y malos momentos del internado. A mi abuelito Raymundo quien se fue al cielo antes de ver a su primer descendiente médico.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco, en primer lugar, a Dios por iluminarme en este camino. A la Dra. Adelina Lozano Miranda y al Dr. Jorge Tarrillo Purisaca por su apoyo constante y paciencia en cada etapa del presente estudio. Al Dr. Gustavo Salinas Sedó, director de la Clínica Avendaño, por sus aportes y compartir sus conocimientos.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo fue autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### Prevalencia de esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos y valoración de variables clínicas y bioquímicas asociadas

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

1

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Fuente de Internet

1%

2

[james.webkanix.com](http://james.webkanix.com)

Fuente de Internet

1%

3

Submitted to Ilerna Online

Trabajo del estudiante

1%

4

[pesquisa.bvsalud.org](http://pesquisa.bvsalud.org)

Fuente de Internet

<1%

5

[www.coursehero.com](http://www.coursehero.com)

Fuente de Internet

<1%

6

Iker Lopez, Borja Aguinagalde, Iratxe Urreta, Iñigo Royo et al. "Resultados de la estadificación clínica ganglionar mediastínica del cáncer pulmonar quirúrgico: datos de la cohorte prospectiva nacional del Grupo Español de Cirugía Torácica Videoasistida", Cirugía Española, 2023

Publicación

<1%

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
I. Introducción	1
II. Objetivo	3
III. Materiales y Métodos	4
IV. Resultados	11
V. Discusión	13
VI. Conclusiones	21
VII. Referencias Bibliográficas	22
VIII. Tablas, Gráficos y Figuras	30
Anexos	

## RESUMEN

**Antecedentes:** La creciente prevalencia de obesidad en Perú aumenta el número de pacientes con enfermedad hepática esteatótica y en consecuencia sus complicaciones y comorbilidades asociadas como cirrosis y cáncer. Sin embargo, se desconoce qué porcentaje de pacientes obesos tienen hígado graso. **Objetivo:** determinar la prevalencia de esteatosis hepática (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y describir las características clínicas y bioquímicas en pacientes obesos con biopsia hepática de una clínica privada en Lima. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica que contaban con biopsia hepática tomada en el intraoperatorio. La información fue recopilada mediante una Ficha de recolección de datos y dicha data fue ingresada en una base de datos en Excel Office. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico en SPSS Statistics 23. **Resultados:** De un total de 203 pacientes obesos, la prevalencia de pacientes sin hígado graso fue de 8,37%; con esteatosis simple, 13,31%; con NASH, 78,32%; y si consideramos solo la población con NAFLD, el 85,48% tuvo NASH. La hipertrigliceridemia y diabetes mellitus fueron significativamente más altas en obesos con esteatosis hepática Vs obesos sin esteatosis. Mientras que al comparar el grupo de obesos con esteatosis hepática simple Vs obesos con NASH, solo la edad y la glucosa basal presentaron diferencia significativa. **Conclusión:** En pacientes obesos peruanos con estudio de biopsia hepática, la prevalencia de NAFLD fue 91,63%; de esteatosis simple fue 13,31% y de NASH fue 78,32%.

**Palabras clave:** Hígado, Hígado Graso, Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico, Obesidad (fuente: DeCS-Bireme).

## ABSTRACT

**Background:** The increasing prevalence of obesity in Peru increases the number of patients with steatotic liver disease and consequently its associated complications and comorbidities such as cirrhosis and cancer. However, it is unknown what percentage of obese patients have fatty liver. **Objective:** to determine the prevalence of hepatic steatosis (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and describe the clinical and biochemical characteristics in obese patients with liver biopsy from a private clinic in Lima. **Materials and methods:** Descriptive, retrospective cross-sectional study. The medical records of obese patients undergoing bariatric surgery who had a liver biopsy taken intraoperatively were reviewed. The information was collected using a data collection form and said data was entered into a database in Excel Office. Subsequently, statistical analysis was performed in SPSS Statistics 23. **Results:** Of a total of 203 obese patients, the prevalence of patients without fatty liver was 8.37%; with simple steatosis (NAFL), 13.31%; with NASH, 78.32%; and if we consider only the population with NAFLD, 85.48% had NASH. Hypertriglyceridemia and diabetes mellitus were significantly higher in obese people with hepatic steatosis vs. obese people without steatosis. While when comparing the group of obese people with simple hepatic steatosis Vs obese people with NASH, only age and basal glucose presented a significant difference. **Conclusion:** In Peruvian obese patients with a liver biopsy study, the prevalence of NAFLD was 91.63%; from simple steatosis it was 13.31% and from NASH it was 78.32%.

**Keywords:** Liver, Fatty Liver, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Obesity (source: DeCS-Bireme).

## I. INTRODUCCIÓN

En Perú las enfermedades crónicas no transmisibles tienen una prevalencia creciente, entre ellas destacan la obesidad y sobrepeso (1). Así lo demuestra la información brindada por la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar donde se estima que la prevalencia de sobrepeso fue 33,8% en 2013 y 37,9% en 2020; por su parte, la obesidad aumentó de 18,3% en 2013 a 24,6% en 2020, de esta forma el exceso de peso representa un problema de salud pública nacional (2).

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés), muy asociada a la obesidad, está incrementando su prevalencia en los últimos años convirtiendo a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) en una de las principales indicaciones de trasplante hepático con un impacto económico importante (3). Esto se ve reflejado al comparar las prevalencias de NAFLD y NASH entre los años 2016 y 2023. En el 2016, la prevalencia global de NAFLD y la prevalencia en Sudamérica fueron 24% y 30% respectivamente (3), sin embargo en el 2023 estas cifras incrementaron a 30,05% y 44,37% respectivamente (4). Por su parte, en una revisión sistemática de NAFLD en Latinoamérica, la prevalencia de NAFLD en población general fue 24% y en los grupos de mayor riesgo como obesos y diabéticos fue 68% (5). En Perú, Tagle et al (6) estudiaron biopsias hepáticas de pacientes con sobrepeso u obesidad y determinaron que el 80% tenían NAFLD y 44% NASH. En este estudio la prevalencia de NAFLD y de esteatohepatitis es alta, sin embargo, tiene la limitante de tener una pequeña muestra de 50 pacientes y no todos fueron obesos.

Para lograr una mejor identificación de pacientes en el 2020 se introdujo el término enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD por sus

siglas en inglés) que describe tanto la actividad, es decir el grado de esteatohepatitis, como el estadio de fibrosis (7). Tiempo después, se modificó el término MAFLD por el término enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés) debido a que se cambiaron algunos criterios de MAFLD y además se incluyen criterios para diagnosticar el uso de alcohol de manera activa (8). Independientemente de la nomenclatura usada estos pacientes deben ser evaluados para identificar grupos de alto riesgo y prevenir sus complicaciones y comorbilidades asociadas como cirrosis y cáncer.

Conocer la proporción de pacientes obesos que padecen enfermedad hepática esteatótica en nuestro medio es importante debido a la creciente prevalencia de obesidad ya que está íntimamente ligada al desarrollo de esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. De esta forma, el profesional de salud de atención primaria, asumirá que al tener a un paciente peruano obeso está frente a un paciente con potencial chance de desarrollar esteatosis hepática y, por ende, sus complicaciones. Se ha logrado correlacionar muchas variables clínicas y bioquímicas con el desarrollo de NAFLD y NASH como la edad, género, raza, índice de masa corporal (IMC) (9), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (9,10), perímetro de cintura (PC), hipertrigliceridemia (11), alteración de transaminasas (12), entre otras, todas estas variables son consideradas factores de riesgo mas no son diagnósticas. Por otra parte, estudios de imágenes nos aproximan al diagnóstico de enfermedad del hígado graso y sus variantes, Sin embargo, el *gold standard* es la biopsia hepática y para que ésta provea resultados fiables, se requiere una muestra de 20-25 mm de tamaño y la presencia de mínimo 11 espacios porta (13).

Lo que nos motiva a realizar este estudio es el hecho que en Perú no encontramos estudios epidemiológicos que evalúen la prevalencia de hígado graso en una población de riesgo como son los obesos. En el presente estudio hemos utilizado los términos NAFLD y NASH debido a que nuestro objetivo es identificar en esta población el porcentaje de pacientes sin esteatosis, con características de esteatosis simple y pacientes que histológicamente presentaban esteatohepatitis con o sin fibrosis. Dado que la clasificación de MASLD no está en relación directa con nuestra población de estudio, y por ende con nuestro objetivo, no ha sido considerada en la redacción.

Este es el primer estudio nacional de pacientes obesos con biopsias hepáticas que involucra una población de 203 pacientes cuyo objetivo es determinar la prevalencia, características clínicas y bioquímicas de pacientes obesos sin hígado graso, con NAFLD y con NASH en una clínica privada en Lima entre 2016 y 2018.

## **II. OBJETIVO**

### **Objetivo principal**

Determinar la prevalencia, características clínicas y bioquímicas de pacientes obesos sin hígado graso, con esteatosis simple, NAFLD y NASH de una clínica privada en Lima entre agosto del 2016 y julio del 2018.

### **Objetivos específicos**

- 1) Determinar la prevalencia de hígado no graso, esteatosis simple y NASH en pacientes obesos.

- 2) Determinar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos.
- 3) Determinar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos con y sin hígado graso, con esteatosis simple y NASH.
- 4) Explorar las diferencias clínicas entre los obesos sin y con esteatosis hepática y NASH.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

**Diseño de estudio:** Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de tipo corte transversal de pacientes obesos en un establecimiento de salud privado y especializado en cirugía bariátrica (Clínica Avendaño, Lima, Perú) entre agosto del 2016 y julio del 2018.

**Población del estudio:** Se incluyó a pacientes obesos atendidos en la Clínica Avendaño donde se les realizó cirugía bariátrica entre agosto del 2016 y julio del 2018 que contaron con resultado de biopsia hepática en cuña realizada al inicio del acto quirúrgico. La inclusión de pacientes atendidos entre el 2016 al 2018 obedeció al hecho que se operaron pacientes con IMC mayor a 30 y desde esa fecha se protocolizó la toma de biopsia hepática de manera rutinaria.

La toma de biopsia hepática es parte del protocolo establecido por la clínica para la evaluación del compromiso hepático en este grupo de pacientes. Los pacientes cuentan con evaluación clínica, examen físico, evaluación psicológica, cardiopulmonar y nutricional.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, es decir, con obesidad.
2. Pacientes cuya edad mínima sea 18 años.
3. Pacientes con información completa en sus historias clínicas.

Criterios para exclusión:

1. Pacientes con marcadores positivos para el virus de inmunodeficiencia humana o hepatitis ya sea B o C.
2. Pacientes que tengan diagnóstico de hepatitis autoinmune.
3. Pacientes que tengan un consumo de alcohol estimado  $> 20$  gramos al día o consuman drogas como cocaína, metanfetaminas, marihuana, nicotina, anfetaminas y benzodiazepinas.
4. Pacientes consumidores de esteroides, con medicación hepatotóxica como tamoxifeno, amiodarona o tetraciclinas, o hayan sido operados de cirugía gastrointestinal.

**Muestra:** no se utilizó ninguna fórmula para calcular el tamaño de la muestra dado que no se realizó muestreo sino se trabajó con el total de la población

### **Definición operacional de las variables del estudio**

Variables clínicas:

- Edad: número de años cumplidos al momento del ingreso a la clínica. Se tomará en cuenta la edad registrada en la historia clínica. Variable cuantitativa discreta.

- Sexo: género biológico del paciente que se define por masculino o femenino. Variable dicotómica nominal.
- Hipercolesterolemia: colesterol total por encima de 200 mg/dl y colesterol tipo LDL por encima de 130 mg/dl. Variable cualitativa nominal.
- Hipertrigliceridemia: triglicéridos en la sangre superiores a 150 mg/dl. Variable cualitativa nominal.
- Diabetes mellitus: hemoglobina glicosilada  $\geq$  a 6,5 %, glucosa basal  $\geq$  a 126 mg/dL o con diagnóstico previo. Variable dicotómica nominal.
- Hipertensión arterial: pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial. Variable dicotómica nominal.

#### Variables antropométricas:

- Talla: estatura registrada en la historia clínica en metros. Variable cuantitativa continua.
- Peso: fuerza que la Tierra ejerce sobre una masa, registrado en la historia clínica en kg. Variable cuantitativa continua.
- IMC: medida que se calcula al dividir los kilogramos de peso entre el cuadrado de la estatura en metros, registrado en la historia clínica en Kg/m<sup>2</sup>. Variable cuantitativa continua.
- Obesidad: IMC de 30 a más. Variable dicotómica nominal.
- Presión arterial: medida de la presión arterial, registrado en la historia clínica en mmHg. Variable cuantitativa continua.

#### Variables bioquímicas:

- Triglicéridos: valor de triglicéridos sérico. Variable cuantitativa continua.
- Transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALT): enzima del hígado, corazón y otros tejidos. Se considerará el valor de cada paciente y se analizará si está por encima de rangos normales. Variable cuantitativa continua.
- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO o AST): enzima del hígado, corazón y otros tejidos. Se considerará el valor de cada paciente y se analizará si está por encima de rangos normales. Variable cuantitativa continua.
- Relación AST/ALT: cociente entre AST y ALT. Variable cuantitativa continua.
- Colesterol HDL: valor laboratorial de las lipoproteínas que transportan colesterol libre y fosfolípidos desde los tejidos hasta el hígado. Variable cuantitativa continua.
- Colesterol VLDL: valor laboratorial que cuantifica las lipoproteínas de muy baja densidad. Variable cuantitativa continua.
- Insulina basal: valor laboratorial de insulina sérica. Variable cuantitativa continua.
- Glucosa basal: valor laboratorial de glucosa sérica. Variable cuantitativa continua.
- Medición del HOMA IR: se calcula según Insulina Basal ( $\mu\text{U/L}$ ) multiplicado por glucosa basal ( $\text{mmol/L}$ ) entre 22,5. Variable cuantitativa continua.
- Plaquetas: valor de plaquetas. Variable cuantitativa discreta.
- Proteína C reactiva: marcador inflamatorio. Variable cuantitativa discreta.

- Albúmina: valor laboratorial de albúmina sérica. Variable cuantitativa continua.
- Hemoglobina: valor laboratorial de proteína dentro de los eritrocitos que transporta oxígeno. Variable cuantitativa continua.
- Gamma glutamiltransferasa (GGT): enzima que cataliza la transferencia de gamma-glutamil de glutatión a un aceptor. Variable cuantitativa continua.

Variabes histopatológicas:

- NAFL: esteatosis simple, es decir, únicamente esteatosis  $\geq 5\%$  del parénquima hepático.
- NASH: esteatosis  $\geq 5\%$  del parénquima hepático asociada, por lo menos, a dos de las siguientes condiciones: infiltración lobulillar con células polimorfonucleares, degeneración balonante de células hepáticas, presencia de cuerpos de Mallory o fibrosis en cualquiera de sus estadios.

**Procedimientos y técnicas:** Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el mismo grupo de cirujanos que laboran en la clínica, con una técnica estandarizada de gastrectomía en manga laparoscópica o bypass gástrico según la evaluación individualizada. Respecto a la toma de biopsias hepáticas, es un procedimiento protocolizado en la clínica que se realiza en todos los pacientes de cirugía bariátrica al inicio del acto quirúrgico, con este fin el paciente firma consentimiento informado tanto de la cirugía como de la biopsia hepática. Las biopsias fueron tomadas en cuña del lóbulo derecho. De esta forma, se logró obtener biopsias con más de 20 espacios porta, es decir, nuestras biopsias poseen un tamaño superior al mínimo necesario para tener un resultado fiable. Las biopsias hepáticas

fueron evaluadas con la tinción de hematoxilina y eosina, además se realizó tinción Tricrómica de Masson para determinar el grado de fibrosis. Todas las biopsias fueron revisadas hasta por dos médicos patólogos entrenados en histología hepática.

Las lecturas se realizaron según las recomendaciones de Brunt (14):

- La esteatosis macrovesicular graduada de 0 a 3 según el porcentaje de hepatocitos involucrados en la biopsia (0 es menos del 5%; 1 o esteatosis leve hasta 33%; 2 o esteatosis moderada es de 33 a 66%; 3 o esteatosis grave es mayor o igual a 66%).
- Las biopsias fueron calificadas como normales cuando se informaron que no había cambios en la arquitectura hepática, ausencia de células inflamatorias en los espacios porta y el lobulillo hepático, infiltración grasa, que no supera el 5%.

**Análisis de datos:** Respecto al manejo de datos, se elaboró una ficha de recolección de datos para obtener la información necesaria de la historia clínica de los pacientes. Posteriormente, con estos datos recolectados se construyó una base de datos en Microsoft Excel. Todo dato recolectado fue ingresado a una hoja de cálculo y clasificado mediante códigos para velar por la privacidad de los pacientes. Dichos códigos no contemplaron información como nombres, apellidos, iniciales, N° DNI, N° HC, N° cama, ni ningún otro dato que permita la identificación de la identidad de los pacientes. Asimismo debemos aclarar que los estudios bioquímicos de los pacientes fueron realizados entre una a tres semanas previas a la cirugía. Por otra parte, no se encontraron datos sobre el tiempo de los tratamientos de las

comorbilidades previos a la cirugía ni se consideró hacer seguimiento a los pacientes dado que el estudio es de corte transversal.

Para el análisis de las variables y cálculo de prevalencias, se formaron dos grupos comparativos de pacientes según los hallazgos de sus características histopatológicas siguiendo la clasificación de Brunt (14):

- Grupo 1: Pacientes obesos sin esteatosis hepática y pacientes obesos con esteatosis.
- Grupo 2: Pacientes obesos con esteatosis simple y pacientes obesos con NASH.

Se determinaron las medidas de resumen de las variables en el total de pacientes y en el grupo de pacientes sin esteatosis, con esteatosis y con NASH. Para las variables cuantitativas se calculó la media y su desviación estándar o la mediana y su rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje. Para la comparación entre los grupos en el caso de las variables cuantitativas se usaron los test T de student y U de Mann Whitney, para las variables cualitativas se aplicó el Test del Chi Cuadrado, considerándose en todas las pruebas el  $p < 0,05$  para la significancia estadísticas de las diferencias entre los grupos.

Para evaluar el efecto independiente de las variables, se formaron tres grupos: pacientes obesos sin esteatosis hepática, con esteatosis y con NASH. Las variables sometidas a este análisis fueron dislipidemia mixta, HOMA IR, GGT, TGO y TGP; las cuatro últimas variables se categorizaron según un punto de corte, así tenemos que para la HOMA IR se considerará como punto un valor  $> 5,8$ , para GGT el valor

de > 35 y para TGO y TGP el valor > 30. Para la significancia estadística de cada variable se consideró el valor de  $p < 0,05$ .

**Aspectos éticos del estudio:** Este trabajo cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la autorización de Clínica Avendaño para recopilar datos de las historias clínicas de sus pacientes. Debido a que es un estudio realizado posterior a la cirugía y toma de biopsias, es decir es de tipo observacional, no se requirió de consentimiento informado para este estudio.

#### **IV. RESULTADOS**

Se cuenta con un total de 203 registros de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En esta población de obesos la prevalencia de hígado no graso fue de 8,37% (17/203); de esteatosis hepática en general fue 91,63% (186/203) (IC al 95%: 87,7 - 95,4); de esteatosis simple fue 13,31% (27/203) y de NASH fue 78,32% (159/203) (IC al 95%: 72,6 - 83,9). Por otro lado, del total de pacientes con NAFLD, el 85,48% (159/186) tuvo biopsia compatible con NASH. Respecto al grado de esteatosis hepática, en la Tabla 1 se aprecia la cantidad de pacientes con esteatosis disgregados según el grado de esteatosis, de esta forma encontramos que el grupo predominante fue el grado 1 con 97 pacientes (47,8%) y el minoritario fue el grado 3 con 23 pacientes (11,3%). Adicionalmente, observamos que el 64,5% de pacientes no tuvo fibrosis y que el grado de fibrosis más común fue F3 con 16,7% de prevalencia.

Como se aprecia en la Tabla 2, en relación a las características clínicas de los pacientes obesos la mayoría de ellos fue de género femenino (62,6%), el promedio de edad fue de 37,83 años (desviación estándar [DS] de 10,55) y el promedio de

IMC de 38,10 (DS 6,57). Dentro de las comorbilidades destacan por su prevalencia la obesidad tipo 1 (38,4%), hipertensión arterial (HTA) (49,8%), hipertrigliceridemia (45,3%) e hipercolesterolemia (55,7%). En relación a las características bioquímicas, destacan el valor de HOMA IR y de insulina basal por sus promedios altos (5,87 y 25,02 respectivamente). Por otra parte, la totalidad de la población supera los 80 cm de perímetro de cintura en mujeres y 94 cm en varones, es decir, el 100% de los pacientes tenían obesidad central. El resto de variables de la población general de obesos se encuentran detalladas en la Tabla 2.

En la Tabla 3 observamos que cuando se comparan las características clínicas y antropométricas del grupo de pacientes obesos sin hígado graso con el grupo de obesos con esteatosis (ya sea NAFL o con NASH), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre edad, sexo, hipercolesterolemia ni HTA; sin embargo, entre ambos grupos se encontró un valor p estadísticamente significativo al evaluar variables de hipertrigliceridemia y DM2. Respecto a las características bioquímicas entre ambos grupos, se encontró diferencias significativas en las variables triglicéridos, TGP o ALT, TGO o AST, relación AST/ALT, colesterol HDL, insulina basal, glucosa basal y HOMA IR. Las que no tuvieron diferencia significativa fueron plaquetas, albúmina y hemoglobina.

Por otra parte, en la Tabla 4 se aprecia que cuando se compara al grupo de pacientes obesos con NAFL con los obesos con NASH, se observa que la edad fue la única variable clínica con diferencia significativa siendo mayor en el grupo con NASH. Respecto a las características bioquímicas entre los grupos, la glucosa basal fue significativamente mayor en pacientes obesos con NASH.

## V. DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en las biopsias de nuestro estudio identifican una prevalencia de NAFLD de 91,63% (IC al 95%: 87,7 - 95,4) del total de la población de pacientes obesos estudiados, y una prevalencia de NASH de 78,32% (IC al 95%: 72,6 - 83,9). Si consideramos únicamente al grupo de pacientes con NAFLD, el 85,48% de ellos tuvo NASH (159/186).

A continuación discutiremos nuestros resultados comparativamente con los reportados en otros países de la región de América Latina, tanto de NAFLD como de NASH. En este sentido, Younossi et al en el 2023 (4) realizaron una revisión sistemática que incluyó a 92 estudios (9 361 716 pacientes) donde reportaron que la prevalencia global de NAFLD es 30% y que al separar por continentes se observa que la prevalencia más alta es en Latinoamérica con 44,37%. Resultados similares fueron encontrados por la revisión sistemática de Le et al en 2022 (15) que incluyó a 245 estudios (5 399 254 pacientes) donde la prevalencia global de NAFLD fue 29,8% y en Sudamérica fue 35,7%. Por otro lado, en el metaanálisis de Rojas et al (5) del 2022 que fue enfocado solo en las prevalencias de Latinoamérica, encontraron que la prevalencia de NAFLD en grupos de alto riesgo, como los obesos, fue de 68%. Por lo tanto, estos resultados sugieren que América Latina tendría una prevalencia mayor de NAFLD que los otros continentes.

Haciendo el análisis de los países latinoamericanos, encontramos al estudio de Pereira Lima et al (16) hecho en la ciudad brasileña de Belo Horizonte en el 2005 donde estudiaron 112 biopsias de pacientes obesos (IMC  $48.79 \pm 7.54$  kg/m<sup>2</sup>) candidatos a cirugía bariátrica y encontraron que el 99,1% tenían NAFLD. Continuando con Brasil, tenemos al estudio de De Oliveira et al (17) del 2007

quienes analizaron 156 biopsias de pacientes con obesidad ( $IMC 43.7 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ ) que residían en la ciudad de Goiânia, de ellos encontraron que el 76% tenían NAFLD. Encontramos un tercer estudio en la ciudad brasileña de Ceará en el 2013 a cargo de Feijó et al (18) quienes analizaron 60 biopsias de pacientes de cirugía bariátrica con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  donde el 95% de ellos eran compatibles con NAFLD. En el año 2020, encontramos a Bertol et al (19) quienes estudiaron a 614 pacientes obesos ( $IMC 42.8 \pm 5.57 \text{ kg/m}^2$ ) de cirugía bariátrica de la ciudad Porto Alegre reportando que el 93% tenían esteatosis mediante biopsia. El resultado del estudio del 2005 corresponde a la prevalencia de NAFLD mediante biopsia hepática de obesos latinos más alta reportada en la literatura hasta el momento pese a su antigüedad, esto podría deberse a que se trabajó únicamente con obesos mórbidos. Además, debemos recalcar que los estudios clínicos realizados en diferentes ciudades brasileñas, independientemente de la fecha en que se realizaron, reportaron altas cifras de prevalencias de NAFLD por biopsia probablemente por incluir pacientes con obesidad severa. Por otra parte, en el 2005 en Chile el estudio de Boza et al (20) con 127 biopsias de obesos encontró que el 63% correspondía a NAFLD. En el 2013 en México, Gutiérrez-Cota et al (21) estudiaron las biopsias de un grupo de 54 mexicanos obesos encontrando el 52% tenían NAFLD. Probablemente los resultados de estos dos últimos estudios reportan porcentajes más bajos de NAFLD debido a que en sus criterios de inclusión están pacientes desde  $IMC \geq 30$ . Dado que no hay muchos estudios de prevalencia de NAFLD con diagnóstico mediante histología en pacientes obesos, compararemos nuestro resultado con prevalencias de NAFLD con el estándar de diagnóstico de esteatosis hepática, es decir, mediante ecografía. De esta forma encontramos el trabajo de

Rodriguez-Hernandez et al (22) quienes en 2010 estudiaron a 457 mujeres mexicanas obesas encontrando que el 49,9% de imágenes ecográficas eran compatibles con NAFLD. Por otra parte, en Argentina Graffigna et al (23) en 2009 estudiaron a 91 pacientes con al menos uno de los siguientes: obesidad, dislipidemia, DM2 y/o síndrome metabólico, encontrando que el 71,4% tenían NAFLD mediante ecografía. En Brasil, en 2016 Barros et al (24) realizaron ecografías a 82 obesos mórbidos donde el 64, 63% tuvo NAFLD. En el 2019 en Guatemala, Rivera-Andrade et al (25) analizaron a 411 pacientes y encontraron que el 60,1% tenía un *Fatty liver index* alto correspondiente a NAFLD, cabe resaltar que solo el 30% del total eran obesos. Por último, tenemos al estudio estadounidense de cohorte prospectivo de Harrison et al (9) con 664 pacientes donde la prevalencia de NAFLD fue de 37,5% en población general; sin embargo, al seleccionar solo a los obesos la prevalencia aumenta a 57%; por su parte, en el subgrupo de latinos, la prevalencia de NAFLD fue 55% (89/161). En este estudio, las prevalencias de NAFLD fueron por resonancia magnética o biopsia dependiendo de la disponibilidad. A la luz de estos resultados, tanto si el estudio se realizó mediante biopsia hepática o si fue realizado mediante métodos de imágenes, observamos que nuestros porcentajes de prevalencia del presente reporte son más altos que los previamente reportados tanto en los metanálisis como en las revisiones sistemáticas, y además están por encima del promedio (72,4%) de los estudios individuales por países discutidos anteriormente.

El estudio de Younossi et al en 2023 es uno de los más grandes de NAFLD y NASH en el mundo, sin embargo, su prevalencia estimada de NAFLD en America Latina (44,4%) corresponde a la población general, por lo tanto, es lógico que las

prevalencias de los estudios mencionados sean ampliamente mayores considerando que fueron hechas en poblaciones de alto riesgo como son los pacientes obesos.

Respecto a la prevalencia de NASH en población latina con obesidad, encontramos que Cotrim et al (26) en el 2011 estudiaron a 1 280 pacientes brasileños de 16 centros médicos con diagnóstico de NAFLD mediante ecografía y enzimas hepáticas, de ellos se hicieron biopsias a 437 pacientes que tenían AST/ALT  $\geq$  1,5 permanentemente, encontrándose que el 58% tenían NASH. Una cifra más alta de NASH se encontró en el estudio de Akambase et al (27) en el 2023 con 948 pacientes de 5 países latinos (Colombia, Brasil, Perú, Ecuador y Argentina) donde el 65% de ellos tenía NASH por biopsia, la limitante de ambos estudios es que no todos los pacientes eran obesos. En cambio, en el ya mencionado estudio de Bertol et al (19) en 2020 con biopsias de 614 obesos brasileños se encontró que el 70,7% era compatible con NASH, esta prevalencia es la más cercana a la nuestra. Respecto a los obesos mórbidos en el mismo país, en el 2007 Pereira Lima et al (16) informaron que la prevalencia de NASH por biopsia fue 55,7%. Llama la atención que esta cifra sea menor a las de estudios cuyas poblaciones incluyen a obesos no mórbidos, no obstante la diferencia de 15 años entre los estudios y el aumento de enfermedades metabólicas podrían explicar esta diferencia. En cuanto a obesos brasileños con grados 2 y 3 de obesidad (IMC  $>$  35 kg/m<sup>2</sup>), entre los años 2007 y 2013 se reportó que la prevalencia de NASH por biopsia fue de 55,48% (81/146) y 66,7% (40/60) respectivamente (17,18). Por su parte, Boza et al (20) encontraron que en Chile el 26% de 127 obesos tenían NASH en el 2005; y en Argentina, Graffigna et al (23) en el 2009 reportaron que de un pequeño grupo de 31 biopsias de pacientes con ALT  $>$  31 permanentemente, el 100% tuvieron NASH. En México,

en el 2010 Rodríguez-Hernández et al (22) reportaron que de 457 mujeres obesas se tomó biopsia a las que tenían AST/ALT  $\geq 1$  (93 pacientes) y de ellas el 96,8% tenían NASH. Esta alta cifra contrasta con la del estudio mexicano del 2013 de Gutiérrez-Cota et al (21) quienes trabajaron con biopsias de pacientes obesos donde el 47% de pacientes con NAFLD tenían NASH. Por su parte, en el 2001 Harrison et al (9) reportaron 47,7% y 24% de NASH en biopsias de los subgrupos de obesos con NAFLD y latinos con NAFLD respectivamente.

Hemos encontrado más publicaciones referentes a prevalencia de NAFLD por biopsia en población latina pero decidimos no incluirlas para la discusión debido a una muestra poblacional  $< 30$  pacientes o antigüedad  $> 20$  años. No obstante, mencionamos también a los estudios de Ferrer et al (28) y Tafur-Sánchez et al (29) que, si bien son españoles, su población y metodología es similar a la nuestra. En 2008, el estudio de Ferrer et al (28) con una cohorte de 76 biopsias de pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica encontró que el 11,9% eran obesos sin hígado graso; el 88,1% tenían NAFLD; que el 38,8% de los pacientes con NAFLD tenían NASH. Por otra parte, en el 2021 en la tesis doctoral de Tafur-Sánchez (29) con 97 biopsias de pacientes obesos mórbidos, se encontró que el 94,8% tenía NAFLD; 20,6% de esteatosis simple y 29,9% de NASH.

De esta forma, observamos que en pacientes obesos latinos la prevalencia reportada de NAFLD oscila entre 49,9% y 99,1%; de NASH va de 26% a 100%; y de NASH dentro del grupo con NAFLD va de 47% a 58%. Nuestra prevalencia encontrada de NAFLD (91,63%) está dentro del rango reportado por estudios anteriores, de estos el valor más cercano al nuestro es el de Bertol et al (19) en 2020 posiblemente porque es un estudio reciente, asimismo las biopsias son por laparoscopia y la

población en ambos estudios es similar, es decir, pacientes de cirugía bariátrica desde obesidad tipo 1 en adelante con los mismos criterios de selección que los nuestros a excepción nosotros no tenemos los datos de vitamina D, vitamina B12, zinc, hierro y magnesio de nuestros pacientes. Respecto a las prevalencias de NASH por biopsia, si bien el estudio argentino reporta 100% pero su población fue de 31 pacientes (23), y la segunda prevalencia más alta fue de 96,8% en 93 de mexicanas obesas (22). Nuestra prevalencia de NASH es más cercana, nuevamente, a la reportada por Bertol et al (19) dadas las características compartidas mencionadas anteriormente.

En el año 2008, el estudio peruano de Tagle et al (6) evaluó por biopsia hepática a 50 pacientes obesos encontrando que el 64% tenía NASH. Si bien es cierto que este número de pacientes es pequeño, ya revelaba un panorama que nosotros estamos corroborando en nuestra serie de 203 pacientes obesos, esto indicaría una alta prevalencia de NASH en Perú respecto a otros países latinoamericanos. Esto podría ser resultado de la susceptibilidad genética en conjunto con factores de riesgo metabólicos y de estilo de vida de la población peruana. Los factores genéticos causan NAFLD en 27% - 39% de los casos, uno de los genes más importantes es el polimorfismo de un solo nucleótido del dominio de fosfolipasa similar a patatina que contiene la proteína 3 (PNPLA3, rs738409 c.444 C > G p.I148), este gen está ubicado en el cromosoma 22 y su alelo G está asociado con mayor probabilidad de desarrollar NAFLD, de esta forma el genotipo GG tiene 105% más chance de desarrollar NAFLD (30,31). En Latinoamérica se ha reportado una alta frecuencia de este alelo de riesgo, por ejemplo en Chile el 59% de la población general presenta el alelo (32). En Argentina, la frecuencia del alelo G del gen PNPLA3 fue de 74% de 258

muestras de ADN de varones sanos (33). Si bien se desconoce la frecuencia de este alelo en Perú, se presume que es igual o mayor a la de países vecinos lo cual explicaría parcialmente la alta tasa de NASH encontrada. Por otro lado, nuestra población de estudio está en alto riesgo metabólico porque además de obesidad presentan hiperlipidemia, hipertensión y otros factores de riesgo detallados en la Tabla 2. Dentro de estilo de vida, se sabe que Latinoamérica y el Caribe son regiones con la mayor inactividad física y con el estilo de vida más sedentario a nivel mundial (34).

Al comparar el grupo de pacientes obesos sin esteatosis hepática con el grupo de obesos con esteatosis (ya sea simple o NASH) vemos que las variables con diferencia significativa son hipertrigliceridemia, DM2, transaminasas elevadas, relación AST/ALT, colesterol, insulina basal, glucosa basal, HOMA - IR y GGT. No hay mucha información publicada que compare obesos con y sin esteatosis, sin embargo, se sabe que la obesidad no siempre implica anormalidades metabólicas y que los obesos metabólicamente sanos (MHO por sus siglas en inglés) tienen menor riesgo de enfermedades cardiovasculares (35) y sus exámenes séricos podrían estar dentro de rangos normales. Por ejemplo, en el 2016 el estudio de Jung et al (36) comparó MHO y obesos metabólicamente no sanos (MUHO) (definidos según los criterios de Wildman) y encontró diferencias significativas con las variables colesterol total, triglicéridos, ALT y GGT. Por su parte, en el 2021 Chen et al (37) encontraron que la prevalencia de NAFLD fue 62,8% y 76,7% en pacientes MHO y MUHO respectivamente ( $P < 0.0001$ ), y que el riesgo de desarrollar NAFLD severo (odds ratios) fue 2,44 para los MHO y 7,41 para los MUHO, comparando

con el grupo de no obesos metabólicamente sanos. En otras palabras, los pacientes obesos aun teniendo un perfil metabólicamente sano están en alto riesgo de NAFLD, y la heterogeneidad dentro del grupo de obesos podría relacionarse a factores genéticos y estilos de vida (35).

Al comparar el grupo de pacientes obesos con NAFL con el grupo de obesos con NASH las variables con diferencia significativa fueron edad y glucosa basal. Tanto NAFL como NASH comparten esteatosis macrovesicular  $\geq 5\%$  con inflamación lobulillar pero lo que distingue a NASH de NAFL es la degeneración balonante de los hepatocitos, por eso solo la histopatología puede diferenciar estrictamente ambas entidades (38). Se sabe que entre el 25% y 30% de pacientes con NAFL desarrollan NASH pero cada uno tiene su propio curso de enfermedad por eso algunos desarrollan directamente NASH (39). En este sentido, se ha identificado que el desarrollo de NASH está asociado a mayor edad y comorbilidades metabólicas como resistencia a la insulina, DM2, HTA y dislipidemia (38). Esto concuerda con nuestro hallazgo que la diferencia significativa entre obesos con NAFL y NASH sean edad y glucosa basal, el primero porque hay mayor tiempo de exposición a estrés oxidativo, estrés del retículo endoplasmático y exceso de consumo calórico con posterior lipotoxicidad, y el segundo que está ligado a resistencia a la insulina que es piedra angular de patologías metabólicas.

El presente estudio cuenta con la limitante de que se realizó en una clínica privada, por lo tanto la población fue selecta y los resultados son extrapolables únicamente con poblaciones similares. La fortaleza de nuestro estudio es que es el primer

estudio en territorio peruano que evalúa una cohorte considerable de pacientes obesos mediante biopsia hepática tomada por laparoscopia con más de 20 espacios porta evaluados, por lo tanto, nuestro resultado es fiable.

## **VI. CONCLUSIONES**

- En pacientes obesos peruanos la prevalencia de hígado no graso fue de 8,37%; de NAFLD fue 91,63% (IC al 95%: 87.7 - 95.4); de NAFL fue 13,31% y de NASH fue 78,32% (IC al 95%: 72.6 – 83.9).
- En pacientes obesos peruanos la prevalencia de NASH es mayor que la media estimada en Latinoamérica.
- Los pacientes obesos con NAFLD difieren significativamente con los obesos sin hígado graso en hipertrigliceridemia y DM2.
- Los pacientes obesos con NASH difieren significativamente de los obesos con NAFL en edad y glucosa basal.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villena Chávez JE. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el Perú. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. octubre de 2017 [citado 11 de enero de 2024];63(4):593-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2304-51322017000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322017000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Situación Nutricional - Observatorio de Nutrición y el Estudio del Sobrepeso y Obesidad [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: <https://observateperu.ins.gob.pe/sala-situacional/situacion-nutricional>
3. 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. enero de 2018;15(1):11-20.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatol Baltim Md [Internet]. abril de 2023 [citado 8 de agosto de 2024];77(4):1335-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10026948/>
5. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barrón KMA, Arab JP, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 7 de agosto de 2024];27(6):100706. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268122000485>
6. Tagle A. M, Poggi M. L, Ferrari G. N, Siu G. H, Aguinagac M, Luna C. E, et al. Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con

- sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. octubre de 2008 [citado 20 de noviembre de 2022];28(4):323-31. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1022-51292008000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1022-51292008000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* [Internet]. julio de 2020 [citado 15 de enero de 2024];73(1):202-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820302014>
  8. Tagle Arróspide M. La misma enfermedad, nomenclatura cambiante. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. 20 de diciembre de 2023 [citado 24 de enero de 2024];43(4):297-9. Disponible en: <https://revistagastroperu.com/index.php/rgp/article/view/1647>
  9. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwobe RB, Cebe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 15 de enero de 2024];75(2):284-91. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)00176-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00176-8/fulltext)
  10. Cho EEL, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* [Internet]. 1 de noviembre de 2023 [citado 15 de enero de 2024];72(11):2138-48. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/72/11/2138>

11. Khamseh ME, Malek M, Abbasi R, Taheri H, Lahouti M, Alaei-Shahmiri F. Triglyceride Glucose Index and Related Parameters (Triglyceride Glucose-Body Mass Index and Triglyceride Glucose-Waist Circumference) Identify Nonalcoholic Fatty Liver and Liver Fibrosis in Individuals with Overweight/Obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. abril de 2021;19(3):167-73.
12. De la Cruz-Ku G, Zevallos A, Rázuri-Bustamante CR, Kalipatnapu S, Príncipe-Meneses FS, Dongo P, et al. Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis Severity in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: A Cross-Sectional Study. *Bariatr Surg Pract Patient Care* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 15 de enero de 2024];18(4):218-24. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/bari.2022.0043>
13. Salazar Lanz S. Biopsia hepática percutánea: su uso en gastroenterología. *G E N* [Internet]. marzo de 2010 [citado 20 de agosto de 2024];64(1):55-7. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0016-35032010000100015&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-35032010000100015&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
14. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. septiembre de 1999;94(9):2467-74.
15. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 8 de agosto de 2024];20(12):2809-2817.e28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356521012805>
16. Pereira Lima MLR, Oliveira Mourão SC, Costa Diniz MT, Rios Leite VH.

- Hepatic Histopathology of Patients with Morbid Obesity Submitted to Gastric Bypass. *Obes Surg* [Internet]. 1 de mayo de 2005 [citado 27 de agosto de 2024];15(5):661-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1381/0960892053923888>
17. Pedrosa de Oliveira C, Sobroza de Mello E, AF Alves V, Mahmud Saviero S, Strauss E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* [Internet]. 1 de octubre de 2007 [citado 27 de agosto de 2024];6(4):255-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119319076>
  18. Feijó SG, Lima JM de C, Oliveira MAA de, Patrocínio RMV, Moura-Junior LG, Campos AB, et al. The spectrum of non alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: prevalence and associate risk factors. *Acta Cirúrgica Bras* [Internet]. noviembre de 2013 [citado 27 de agosto de 2024];28:788-93. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/acb/a/hzv8mtxVSdMxzcbSDSvbKNc/?lang=en>
  19. Bertol FS, Araujo B, Jorge BB, Rinaldi N, De Carli LA, Tovo CV. Role of micronutrients in staging of nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective cross-sectional study. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 27 de junio de 2020 [citado 9 de agosto de 2024];12(6):269-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385512/>
  20. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. septiembre de 2005;15(8):1148-53.
  21. Gutiérrez-Cota F, Avendaño-Reyes JM, González-Altamirano J, Marín-Fragoso ME, Aceves A, Campos E, et al. Alteraciones hepáticas en el paciente

- con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica. *Med Interna México* [Internet]. 2013 [citado 24 de enero de 2024];29(1):20-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39816>
22. Rodríguez-Hernández H, Cervantes-Huerta M, Luis González J, Dolores Márquez-Ramírez M, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women(a). *Ann Hepatol* [Internet]. 1 de abril de 2010 [citado 27 de agosto de 2024];9(2):144-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119316527>
23. Graffigna MN, Belli SH, de Larrañaga G, Fainboim H, Estepo C, Peres S, et al. La proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico Tipo 1: ¿un nuevo marcador para la enfermedad hepática grasa no alcohólica?
24. Barros F de, Setúbal S, Martinho JM, Ferraz L, Gaudêncio A. CORRELATION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN MORBIDLY OBESE PATIENTS IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT FOR BARIATRIC SURGERY. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 24 de enero de 2024];29:260-3. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/fsryW4WS8Tjh8MdM7FBpTjs/?lang=en>
25. Rivera-Andrade A, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Freedman ND, Smith JW, Torres O, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic risk factors in Guatemala: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 9 de agosto de 2024];29(2):191-200. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475318303053>

26. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol* [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 27 de agosto de 2024];10(1):33-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119315844>
27. Akambase JA, Prieto JE, Mattos AZ, Mattos AA, Carrera E, Díaz-Ferrer J, et al. Epidemiology and risk factors for histopathologic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in South America. *Aliment Pharmacol Ther*. septiembre de 2023;58(5):526-36.
28. Ferrer Márquez M, Mar Rico Morales M del, Carvia Pousaillè C, Gálvez Miras A, Casado Martín M, Velasco Albendea J, et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Cir Esp* [Internet]. 1 de diciembre de 2008 [citado 24 de enero de 2024];84(6):313-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-prevalencia-factores-asociados-esteatohepatitis-no-S0009739X08750413>
29. Tafur Sánchez CN. Estudio de la prevalencia y factores asociados a la Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes obesos mórbidos sometidos a Cirugía bariátrica. 2021 [citado 4 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/59942>
30. Salari N, Darvishi N, Mansouri K, Ghasemi H, Hosseinian-Far M, Darvishi F, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2021 [citado 9 de agosto de 2024];21. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8214766/>

31. Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado 9 de agosto de 2024];20(3):261-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9202671/>
32. Arrese M, Arab JP, Riquelme A, Benítez CE, Barrera F, Soza A, et al. High prevalence of PNPLA3 rs738409 (I148M) polymorphism in Chilean latino population and its association to non-alcoholic fatty liver disease risk and histological disease severity. 2015 [citado 9 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/137175>
33. Pontoriero AC, Trinks J, Hulaniuk ML, Caputo M, Fortuny L, Pratz LB, et al. Influence of ethnicity on the distribution of genetic polymorphisms associated with risk of chronic liver disease in South American populations. *BMC Genet* [Internet]. 29 de julio de 2015 [citado 9 de agosto de 2024];16(1):93. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0255-3>
34. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants - PubMed [Internet]. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193830/>
35. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 12 de agosto de 2024];92:51-60. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049518302488>

36. Jung CH, Kang YM, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, Park JY, et al. Fatty liver index is a risk determinant of incident type 2 diabetes in a metabolically healthy population with obesity. *Obesity* [Internet]. 2016 [citado 11 de agosto de 2024];24(6):1373-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.21483>
37. Chen TP, Lin WY, Chiang CH, Shen TH, Huang KC, Yang KC. Metabolically healthy obesity and risk of non-alcoholic fatty liver disease severity independent of visceral fat. *J Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2021;36(10):2903-10.
38. De A, Duseja A. Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2020 [citado 22 de agosto de 2024];10(3):255-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212297/>
39. Mazzolini G, Sowa JP, Atorrasagasti C, Küçükoglu Ö, Syn WK, Canbay A. Significance of Simple Steatosis: An Update on the Clinical and Molecular Evidence. *Cells* [Internet]. 11 de noviembre de 2020 [citado 22 de agosto de 2024];9(11):2458. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698018/>

## VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Tabla 1:** Prevalencia de esteatosis hepática, fibrosis y NASH en pacientes obesos

Diagnósticos	Nº	%	IC al 95%
Esteatosis	186	91.6 %	87.7 - 95.4
Grado			
Esteatosis 1	97	47.8 %	
Esteatosis 2	66	32.5 %	
Esteatosis 3	23	11.3 %	
NASH	159	78.3 %	72.6 - 83.9
F0	131	64.53 %	
F1	30	14.78 %	
F2	2	0.99 %	
F3	34	16.75 %	
F4	6	2.96 %	

**Tabla 2:** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos

Características N = 203	Media (DS)	Mediana	n (%)
<b>Clínicas y antropométricas</b>			
Edad	37.83 (10.55)	38.00	
IMC	38.10 (6.57)	36.33	
Sexo			
Hombre			76 (37.4 %)
Mujer			127 (62.6 %)
Hipercolesterolemia			113 (55.7 %)
Hipertrigliceridemia			92 (45.3 %)
Diabetes mellitus			41 (20.2 %)
Hipertensión arterial			101 (49.8 %)
Tipo 1			78 (38.4 %)
Grado de			
obesidad			
Tipo 2			53 (26.1 %)
Tipo 3			47 (23.2 %)
Tipo 4			25 (12.3 %)
Perímetro de cintura			203 (100%)
<b>Bioquímicas</b>			
Triglicéridos	163.39 (92.10)	139	
TGP o ALT	53.73 (51.44)	37	
TGO o AST	35.58 (30.02)	26	
Relación AST/ALT	0.77 (0.28)	0.71	
Colesterol HDL	45.89 (13.71)	45.00	
Insulina basal	25.02 (15.23)	21.92	
Glucosa basal	92.59 (23.68)	88	
HOMA IR	5.87 (4.31)	4.62	
Plaquetas	292,029 (69,836)	284,000	
Albúmina	4.38 (0.38)	4.4	
Hemoglobina	13.94 (1.56)	14.00	
GGT	48.73 (44.00)	39.00	

**Tabla 3:** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos sin esteatosis y con esteatosis

Características	Sin Esteatosis (n = 17)		Esteatosis (n = 186)		p
	Media (DS) Mediana	n (%)	Media (DS) Mediana	n (%)	
<b>Clínicas y antropométricas</b>					
Edad	37.47(9.56)	40.00	37.86(10.66)	38.00	0.885
Sexo					
	Hombre				
	Mujer				
Hipercolesterolemia		7(41.2%)		106(57.0%)	0.20
Hipertrigliceridemia		3(17.6%)		89(47.8%)	0.01
Diabetes mellitus		0(0.0%)		41(22.0%)	0.03
Hipertensión arterial		6(35.3%)		95(51.1%)	0.21
<b>Bioquímicas</b>					
Triglicéridos	96.53(26.61)	91.00	169.51(93.56)	142.5	0.000
TGP o ALT	20.24(10.64)	17.00	56.79(52.61)	40.50	0.000

TGO o AST	17.65(6.55) 15.00	37.22(30.79) 27.00	0.00 0
Relación AST/ALT	0.93(0.26) 0.88	0.76(0.28) 0.705	0.00 5
Colesterol HDL	56.69(16.72) 55.00	44.91(13.01) 44.00	0.00 2
Insulina basal	9.97(5.33) 8.51	26.39(15.10) 23.00	0.00 0
Glucosa basal	82.88(6.18) 84.00	93.47(24.49) 88.50	0.02 9
HOMA IR	2.05(1.11) 1.77	6.22(4.32) 4.84	0.00 0
Plaquetas	278,647(62,676) 270,000	293,252(70,480) 285,000	0.43 2
Albúmina	4.33(0.30) 4.29	4.38(0.39) 4.41	0.38 8
Hemoglobina	13.50(1.42) 13.00	13.98(1.57) 14.00	0.18 5
GGT	26.00(28.34) 17.0	50.80(44.64) 40.50	0.00 0

**Tabla 4:** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes obesos con esteatosis simple y con NASH

Características	Esteatosis simple (n = 27)		NASH (n = 159)		p
	Media (DS)	Mediana	Media (DS)	Mediana	
<b>Clínicas y antropométricas</b>					
Edad	31.37(10.15)	28.00	38.96(10.38)	39.00	0.001
Sexo					
Hipercolesterolemia		12 (44.4%)		94 (59.1%)	0.15
Hipertrigliceridemia		11 (40.7%)		78 (49.1%)	0.42
Diabetes mellitus		6 (22.2%)		35 (22.0%)	0.98
Hipertensión arterial		12 (44.4%)		83 (52.2%)	0.45
<b>Bioquímicas</b>					
Triglicéridos	148.48(77.74)	125.00	173.08(95.74)	145.00	0.20
TGP o ALT	45.30(33.02)	44.00	58.74(55.09)	40.00	0.33
TGO o AST	29.37(16.59)	24.00	38.55(32.44)	27.00	0.22
Relación AST/ALT	0.77(0.28)	0.68	0.76(0.28)	0.71	0.90
Colesterol HDL	42.00(14.49)	41.00	45.40(12.73)	45.00	0.17
Insulina basal	23.74(16.72)	20.99	26.84(14.82)	23.24	0.16
Glucosa basal	84.22(10.29)	84.00	95.04(25.84)	89.00	0.02

HOMA IR	5.10(3.76) 4.21	6.41(4.39) 5.13	0.06
Plaquetas	303,148(69,410) 298,000	291,572(70,739) 284,000	0.41
Albúmina	4.30(0.54) 4.40	4.40(0.36) 4.42	0.36
Hemoglobina	13.59(1.47) 14.00	14.04(1.58) 14.00	0.13
GGT	46.96(63.04) 33.00	51.46(40.95) 42.00	0.06

---

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### I.- DATOS GENERALES

Fecha del estudio	
-------------------	--

#### II.- DATOS DEL PACIENTE

##### Datos clínicos y antecedentes

Edad del paciente al momento de la biopsia	
Sexo (1: masculino, 2: femenino)	
Grado de obesidad	
Hipertensión arterial	
Hipercolesterolemia	
Hipertrigliceridemia	
Diabetes mellitus	
Resistencia a la insulina	
Apnea del sueño	

##### Datos antropométricos

Talla (en metros)	
Peso (en kg)	
IMC	
Circunferencia abdominal	
Acantosis nigricans	
Edema de miembros inferiores	

##### Datos bioquímicos (valor numérico)

Triglicéridos	
Transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALT)	
Transaminasa glutámico oxalacética (TGO o AST)	
Relación AST/ALT	
Colesterol HDL	
Colesterol VLDL	
Ácido úrico	
Insulina basal	
Glucosa basal	
Medición del HOMA IR	
Plaquetas	

Proteína C reactiva	
Albúmina	
Hemoglobina	
Gamma glutamiltransferasa (GGT)	

### III.- PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Resultado de patología: marcar con X donde corresponda

Esteatosis

Esteatosis 0	
Esteatosis 1	
Esteatosis 2	
Esteatosis 3	

Fibrosis

Fibrosis 0	
Fibrosis 1	
Fibrosis 2	
Fibrosis 3	
Fibrosis 4	

NASH

NASH	
NO NASH	

Tipo de NASH

NASH F0	
NASH F1	
NASH F2	
NASH F3	
NASH F4 O CIRROSIS	