



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**“FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES OBESOS
CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICA SOMETIDOS A CIRUGÍA
BARIÁTRICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS”**

**“Liver Fibrosis in Obese Patients with Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease undergoing Bariatric Surgery:
Clinical, Biochemical and Histological Features**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

VALODY JHOEL AGUIRRE HERNÁNDEZ

WALTER GERALDO RUIZ PANEZ

JORGE LUIS ZELAYA SÁENZ

ASESORES:

DRA. ADELINA LOZANO MIRANDA

DRA. DIANA RODRÍGUEZ HURTADO

Facultad de Medicina

LIMA - PERÚ

2020

Jurados

Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

Dr. Jose Luis Pinto Valdivia

Dra. Vanessa Valenzuela Granados

Asesores:

Dra. Adelina Lozano Miranda

Dra. Diana Rodríguez Hurtado

Dedicatoria

A nuestras familias, en especial a nuestros padres, por ser el soporte durante toda nuestra formación universitaria y enseñarnos que con esfuerzo y perseverancia podemos lograr nuestras metas; y a nuestros compañeros y amigos, por las experiencias compartidas durante todos estos años.

Agradecimientos

A nuestras asesoras, Dra. Adelina Lozano Miranda y Dra. Diana Rodríguez Hurtado, por la paciencia, apoyo y tiempo brindado durante todo este proceso; además, por las enseñanzas y conocimientos brindados, no solo sobre medicina sino sobre la vida. Finalmente, agradecer a todo el personal de la Clínica Avendaño, en especial al Dr. Gustavo Salinas, a la Dra. Zenaida Lozano y a todos aquellos que su ayuda nos permitió concluir este proyecto.

Fuentes de financiamiento

El presente trabajo de investigación ha sido financiado únicamente por los investigadores, no se ha recibido aporte de ninguna entidad pública ni privada.

Declaración del autor

El presente trabajo de investigación es de autoría original. Los autores declaramos no tener conflictos de interés de ningún tipo.

Tabla de contenidos

I. Introducción	1
II. Materiales y métodos	5
III. Resultados	9
IV. Discusión	11
V. Conclusiones	17
VI. Referencias bibliográficas	18

Resumen

Antecedentes: La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA), definida como presencia de esteatosis >5%, es prevalente en población obesa que se somete a cirugía bariátrica. Un hallazgo histológico importante en la EHGNA es la fibrosis hepática, que progresa desde F0 hasta F4, siendo la presencia de fibrosis significativa (\geq F2) un factor de riesgo considerable.

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas de pacientes obesos con fibrosis hepática significativa por EHGNA sometidos a cirugía bariátrica, y determinar la relación entre dichas características y el grado de fibrosis significativa.

Material y métodos: Estudio transversal y descriptivo con 22 biopsias hepáticas de pacientes obesos con indicación de cirugía bariátrica entre el 2015 al 2019. Se recolectó las variables clínicas, bioquímicas e histológicas para el análisis estadístico descriptivo e inferencial (Rho de Spearman y Chi Cuadrado) mediante SPSS Statistics V25.0.

Resultados: De los 22 pacientes, 12 fueron de sexo femenino, con edad media de 41 años y media de IMC de 41.71 kg/m², siendo el ALT y HOMA-IR los valores mayormente elevados. Presentaron fibrosis F2 13 pacientes; F3, 4 y F4, 5. No se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables y la severidad de la fibrosis ($p > 0.05$).

Conclusiones: La edad media fue de 41 años y las variables bioquímicas estuvieron alteradas en la mayoría de la población; sin embargo, no se encontró relación entre las características clínicas, bioquímicas e histológicas con el grado de fibrosis significativa.

Palabras claves: Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico, Obesidad, Cirugía Bariátrica, Fibrosis Hepática.

Summary

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), defined by the presence of >5% of steatosis, is prevalent in the obese population undergoing bariatric surgery. An important histologic feature in NAFLD is liver fibrosis, with a progression from F0 to F4, being the presence of significant fibrosis (\geq F2) a considerable risk factor.

Aim: To describe clinical, biochemical and histological features of obese patients with liver fibrosis by NAFLD who underwent bariatric surgery, and to determine the relationship between these features and the grade of significant fibrosis.

Methods: Transversal and descriptive study with 22 liver biopsies of obese patients with an indication for bariatric surgery between 2015 to 2019. Clinical, biochemical and histological variables were recollected for descriptive and inferential analysis (Spearman's Rho and Chi-square test) with SPSS Statistics V25.0

Results: From the 22 patients, 12 were from feminine sex, with median age 41 years and BMI median, 41.71kg/m², being ALT and HOMA-IR values mostly elevated. Fibrosis F2 was founded in 13 patients, F3 in 4 patients and F4 in 5 patients. Significant statistical relationship was no founded between variables and the severity of fibrosis ($p>0.05$)

Conclusion: Median age was 41 years old and the biochemical variables were altered in the majority of our population, however, there was no relationship between the clinical, biochemical and histological features with the grade of significant fibrosis.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Obesity, Bariatric Surgery, Liver Fibrosis.

I. Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m^2 , que según la OMS está catalogada como epidemia global con un estimado de 500 millones de adultos a nivel mundial (1); y en el Perú, entre los años 2007 y 2011, se encontró un aumento de la obesidad en la población adulta joven (2). Además, esta enfermedad se relaciona a otras patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (IR) y la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), entre otras, presentando esta última una prevalencia de 80% en pacientes obesos, y de 16% en individuos sanos (3); y en Perú se ha reportado como un importante motivo de consulta por alteración inexplicada en la bioquímica hepática (4). Asimismo, un estudio realizado con pacientes con esteatohepatitis determinó que la etiología más frecuente era la EHGNA siendo la obesidad el factor más asociado (5).

La EHGNA se define como la presencia de grasa en los hepatocitos (esteatosis mayor al 5%) según hallazgos histológicos o por imagen, habiendo excluido el consumo significativo y crónico de alcohol (mayor de 20 gr/día para mujeres y de 40 gr/día en hombres, o mayor de 14 a 28 unidades de alcohol por semana, respectivamente), la medicación esteatogénica y los desórdenes hereditarios (6, 7).

Existen varios factores metabólicos asociados a la fisiopatología de esta enfermedad, como es el estado inflamatorio y el aumento de ácidos grasos libres, presentes en la obesidad; y la resistencia a la insulina, considerada el factor más importante. (8) Adicionalmente, la EHGNA incluye dos condiciones bien definidas: la primera, el hígado graso simple sin inflamación; y la segunda, la esteatohepatitis

no alcohólica (EHNA), definida como la presencia de esteatosis >5%, con presencia de inflamación lobular e injuria hepática (balonamiento) con o sin fibrosis, y que puede progresar a cirrosis o hasta carcinoma hepatocelular. **(6, 7)**

Para el diagnóstico anatomopatológico de la EHGNA se han desarrollado diversos índices semicuantitativos, siendo el Sistema ‘Brunt’ el más comúnmente usado y el primero en buscar estratificar los hallazgos histológicos presentes en la EHNA (esteatosis, inflamación lobular y periportal, balonamiento, localización acinar y fibrosis) en 3 grados (Leve, Moderado, Severo), sin embargo, fue diseñado en pacientes clínicamente diagnosticados con EHNA **(9)**. Posteriormente, Bedossa y col. **(10)** desarrollaron el SAF score (“steatosis, activity and fibrosis”, en inglés) en pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica, el cual sí permite estratificar los diversos hallazgos asociados (esteatosis hepática, balonamiento celular, grado de inflamación lobular y grado de fibrosis) y al mismo tiempo diferenciar entre el hígado graso simple y la esteatohepatitis. Adicionalmente, el algoritmo FLIP (“Fatty Liver Inhibition of Progression”, en inglés), propuesto por la sociedad europea de patología, ha demostrado una mejora significativa en la clasificación de la enfermedad y en la reducción de las variaciones en la interpretación. por lo que se sugiere el empleo de ambos en la práctica clínica. **(11)**

Además, independientemente del método de evaluación, los diversos índices concuerdan en estadificar la fibrosis en 5 grados (del 0 al 4), siendo considerada significativa a partir de F2 (periportal) y avanzada, F3 y F4. **(9)**

La importancia de esta división radica en que múltiples estudios demuestran que el grado de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA es un factor independiente para

el desarrollo de complicaciones asociadas a enfermedad hepática., además de estar asociado a mayor mortalidad en estos pacientes. Así mismo, se ha demostrado que, a mayor grado de fibrosis, en pacientes con EHNA, las complicaciones se presentaban más tempranamente. Sin embargo, no hay muchos estudios que hayan evaluado la importancia de la fibrosis en población obesa sometida a cirugía bariátrica. **(12,13)**

Se ha señalado a la baja de peso como principal objetivo para el tratamiento de la EHGNA, obteniéndose mejoría en las enzimas hepáticas e histología **(6,7)**, además, una disminución mayor o igual al 10% del peso basal está asociado a una regresión de la inflamación, la injuria hepática e incluso de la fibrosis por EHNA. **(14)** La cirugía bariátrica ha demostrado ser un adecuado método para obtener dicha disminución de manera sostenida con mejoría en las comorbilidades presente en pacientes obesos (dislipidemia, DM2, entre otras), además de una posible regresión histopatológica marcada de las lesiones producidas por la EHGNA. **(15, 16)**

En el 2012, Bedossa y col. **(9)** encontraron en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica que la población que presentaba EHGNA tenían mayor IMC y edad, y mayor frecuencia de dislipidemia y DM2, con un 34% de su población con esteatohepatitis, de los cuales 50% tenían fibrosis significativa (\geq F2). Similarmente, en el 2015, Lassailly y col. **(17)** encontraron que el 57% de la población con esteatohepatitis presentaron fibrosis significativa (\geq F2); además, aquellos con mayor resistencia a la insulina y niveles de GGT más altos no remitieron al año de la operación.

En un estudio realizado con población bariátrica norteamericana se encontró que las anomalías en el HDL, triglicéridos y transaminasas se presentaban en mayor frecuencia en aquellos pacientes con esteatohepatitis **(18)**. Por otro lado, en población brasileña se encontró que la presencia de diabetes mellitus en estos pacientes se asociaba tanto a la esteatohepatitis como al grado de fibrosis **(19)**.

Expuesta la problemática, este estudio se centrará en describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas de pacientes obesos con fibrosis hepática significativa por EHGNA que fueron sometidos a cirugía bariátrica, y determinar la relación que existe entre dichas características y el grado de fibrosis hepática significativa en estos pacientes.

II. Material y Métodos

El presente es un estudio observacional, descriptivo y transversal constituido por pacientes obesos sometidos a cirugía de manga gástrica en la clínica Avendaño (clínica bariátrica) entre enero del 2015 hasta enero del 2019, con hallazgo histológico de fibrosis hepática significativa secundaria a EHGNA, habiéndose descartado otras causas de hepatopatía crónica.

Se seleccionó 138 informes de las biopsias hepáticas que presentaban fibrosis hepática significativa (ver gráfico 1), siendo seleccionados 22 por cumplir los criterios de inclusión y exclusión, incluyendo la revisión de láminas de biopsia según el algoritmo FLIP/SAF score (“Fatty Liver Inhibition of Progression” y “Steatosis, Activity, Fibrosis”, en inglés), y se recolectaron de las historias clínicas los datos preoperatorios, antropométricos (peso, IMC) y bioquímicos (perfil hepático, perfil lipídico, índice de resistencia a la insulina HOMA-IR), no mayores a una semana previa al procedimiento.

Los criterios de inclusión fueron: (1) pacientes con fibrosis hepática significativa según algoritmo FLIP/SAF score, revisados por dos patólogos entrenados en lectura de biopsias hepáticas; (2) pacientes obesos con criterios de cirugía bariátrica, según la Federación Internacional de Cirugía de Obesidad y Desórdenes Metabólicos (IFSO) en el 2016 (ver anexo 1) desde enero del 2015 hasta enero del 2019 y (3) pacientes con estudios bioquímicos completos (perfil hepático, perfil lipídico, HOMA-IR index) previos a la cirugía.

Además los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes que para el momento de la intervención quirúrgica presentaron hepatopatía crónica no asociada a EHGNA (hepatitis B o C, hepatitis autoinmunes, deficiencia de alfa-1-antitripsina,

enfermedad de Wilson, hemocromatosis), o que presentaron consumo significativo de alcohol (mayor de 20 gr/día para mujeres y de 40 gr/día en hombres, o mayor de 14 a 28 unidades de alcohol por semana, respectivamente), (2) pacientes que consumieron regularmente medicamentos hepatotóxicos o asociados a hígado graso y/o resistencia a la insulina (estrógenos, tamoxifeno, amiodarona, metotrexato, glitazonas, entre otros), y (3) pacientes en los que no se logró conseguir la lámina de la biopsia hepática para reevaluación o esta no cumplía con los criterios adecuados de evaluación.

Las biopsias fueron tomadas intraoperatoria, vía laparoscópica, de lóbulo hepático derecho, en cuña, con profundidad de 15 mm y se consideraron adecuadas para evaluación aquellas con más de 10 espacios porta y con tinción correctamente realizadas (Hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson).

Los exámenes de laboratorio fueron tomados en la misma clínica y procesados en un único laboratorio, siendo sus rangos de normalidad de HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) < 2.5 para ambos sexos; Alanina Transaminasa (ALT) <40 UI/L para ambos sexos; Aspartato Transaminasa (AST) <41 UI/L para ambos sexos; Gamma-glutamil transferasa (GGT) <50 UI/L para varones y <32 UI/L para mujeres; Fosfatasa alcalina <114 UI/L para ambos sexos; Colesterol total <200 mg/dL para ambos sexos; Triglicéridos <150mg/dL para ambos sexos; LDL <150 mg/dL para ambos sexos; y HDL <40 mg/dL para varones y <50 mg/dl para mujeres.

Lectura de Biopsias:

Las biopsias hepáticas fueron revisadas según el algoritmo FLIP/SAF score, donde se describen las siguientes características histopatológicas: grado de esteatosis

hepática, actividad inflamatoria (balonamiento y grado de inflamación lobular) y grado de fibrosis. El grado de esteatosis (S) medido según el porcentaje de células con macrovesículas de 0 a 3 (S0: < 5%, S1: 5 - 33%, S2: 34 - 66%, S3: \geq 67%). La actividad inflamatoria determinada por la evaluación de dos parámetros: balonamiento de hepatocitos clasificado de 0 a 2 (0: hepatocitos normales con forma cuboidal y citoplasma rosado eosinofílico, 1: la presencia de hepatocitos redondeados, con citoplasma pálido reticulado, 2: al menos un hepatocito balonado con mínimo 2 veces el tamaño normal); y el grado de inflamación lobular, de 0 a 2 (0: ningún foco inflamatorio; 1: \leq 2 focos inflamatorios a 20x; 2: > 2 focos inflamatorios a 20x). El grado de fibrosis se estadifica en: F0 (sin fibrosis), F1 (fibrosis perisinusoidal en zona acinar 3 o fibrosis portal), F2 (fibrosis perisinusoidal y periportal sin puente), F3 (puentes fibrosos) y F4 (cirrosis). Ver anexo 2. Finalmente, esteatohepatitis se define, según el algoritmo FLIP, como la presencia de esteatosis hepática (\geq S1) con balonamiento de cualquier grado (\geq 1) e inflamación lobular de cualquier grado (\geq 1).

Plan de análisis:

El análisis descriptivo se realizó de la siguiente manera: para las variables cuantitativas se calculó la media con su desviación estándar; y para las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje. Además, se realizó un análisis inferencial para evaluar la relación entre el grado de severidad de la fibrosis con las variables clínicas, bioquímicas e histológicas, usándose Chi Cuadrado y Rho de Spearman, según corresponda a cada variable; considerándose estadísticamente significativo un $p < 0.05$. La información se almacenó en Microsoft Excel 2016 y el análisis estadístico se realizó usando SPSS Statistics V25.0.

Aspectos éticos:

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Todo personal que participó en el estudio mantuvo la confidencialidad y la buena práctica clínica a favor de la protección de sujetos humanos en investigación.

III. Resultados

De los 22 pacientes ingresados en el estudio, en relación a las características clínicas encontradas: la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino, 12 (54.5%), y la edad media fue de 41 años. Además, en cuanto al grado de obesidad: tipo II (≥ 35 kg/m² a 40 kg/m²) fueron 12 (54.5%) y tipo III (≥ 40 kg/m²) fueron 10 (45.5%), con un IMC promedio de 41.71 kg/m².

En cuanto a las características bioquímicas: el valor promedio de la ALT fue 101.18 UI/L; el de GGT 82.8 UI/L y el HOMA-IR de 9.77; los cuales destacan por sus promedios elevados. Ver tabla 1.

A nivel histológico, los pacientes que presentaron fibrosis F2 fueron 13 (59.1%), F3 fueron 4 (18.2%) y F4 fueron 5 (22.7%), además se encontró esteatosis S1 en 13 (59.1%), S2 en 6 (27.3%); y S3 en 3 (13.6%). Adicionalmente, los pacientes con inflamación grado 2 fueron 13 (59.1%); y con balonamiento grado 1, 13 (59.1%) pacientes. Ver tabla 2.

Además, se observó que el HOMA-IR, GGT, ALT eran elevados en la mayor parte de la población (95.4%, 90.9%, 77.3%; respectivamente); sin embargo, el LDL se encontraba normal en el 81.8% de la población. Asimismo, se evaluó la correlación entre la normalidad y anormalidad de las variables bioquímicas hepáticas y lipídicas según el grado de fibrosis que presentaban, no encontrándose un resultado estadísticamente significativo. Ver tabla 3. Por otro lado, al evaluar la correlación entre los valores bioquímicos de cada paciente, de manera independiente, con la severidad de su fibrosis tampoco se encontró que fuesen estadísticamente significativas. Ver tabla 4.

Además, los pacientes con fibrosis F4 tuvieron una media de edad mayor que los pacientes con fibrosis F2 (49.8 vs 38.31 años); y un menor IMC (38.15 vs 42.1 kg/m²). Ver tabla 4. Asimismo, se observó que la mayoría de pacientes con fibrosis F4 presentaban menor grado de esteatosis que los F3 (80% vs 25%), mientras que se observó un menor grado de balonamiento hepático en los pacientes con fibrosis F2 (69.2%) a comparación de los pacientes con fibrosis F4, donde 4 de los 5 presentaron grado 2 de balonamiento hepático. Adicionalmente, se observó mayor inflamación lobular en los grados de fibrosis avanzada a diferencia de los pacientes con fibrosis F2. Ver tabla 5.

IV. Discusión

El presente estudio se realizó en pacientes obesos con fibrosis significativa que ingresaron a cirugía bariátrica, a diferencia de otros estudios realizados previamente en nuestro medio que evaluaron la EHGNA en población no bariátrica (4,5).

En cuanto a las características clínicas, se encontró que la edad media fue 40.9 años, con una media del peso de 115.49 kg y, para el IMC de 41.7 kg/m². Resultados similares al nuestro fueron encontrados por Gutiérrez-Cota y col. (20), quienes en 52 pacientes mexicanos obesos (IMC >40 kg/m²) sometidos a cirugía bariátrica, encontraron una media de edad de 41 años y de IMC de 49 kg/m² en aquellos pacientes con fibrosis significativa. Debemos recalcar que la edad media de nuestro estudio, en población peruana, y la del estudio realizado en México son menores a las reportadas por estudios en Europa y Asia, tal como lo señala un estudio francés (21) con pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la media de edad, fue de 46.3 años, con un peso de 134.4 kg e IMC de 47.8 kg/m² en aquellos que presentaron EHNA; similar a los resultados obtenidos en una población de la India (22), con una edad media de 45 años, pero con media de IMC de 44.66 kg/m². El metanálisis de Xiao y col (23), quienes evaluaron un total de 64 estudios clínicos, de los cuales 62 corresponden a poblaciones europeas y asiáticas, encontraron que la fibrosis significativa y la fibrosis avanzada fueron más frecuentes en pacientes mayores de 50 años. Al parecer la fibrosis significativa se presentaría a más temprana edad en población latina a diferencia de poblaciones de otros continentes; no obstante, no hemos encontrado más publicaciones latinoamericanas que nos permitan evaluar dicha diferencia. Por otro lado, en la revisión de Saab y col (24), un dato interesante encontrado fue que la prevalencia de EHGNA y EHNA era más alta en población

latinoamericana comparada con caucásica o afroamericana, probablemente por diferencias genéticas, dietéticas y/o socioeconómicas.

No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre las variables clínicas (edad: $p=0.161$, peso: $p= 0.763$, IMC: $p=0.468$) con la severidad de la fibrosis. Diversos estudios realizados en población bariátrica con EHGNA (**18**, **21**, **25**) tampoco encontraron diferencia significativa entre la edad, sexo, peso e IMC con la severidad de la fibrosis.

En cuanto a las características bioquímicas, se encontró que el HOMA-IR, ALT, AST y GGT estuvieron elevadas en la mayoría de la población, siendo mayor las elevaciones del HOMA-IR y ALT (9.33 y 101.18 UI/L, respectivamente); sin embargo, no se observó dicho patrón en el colesterol total, triglicéridos y HDL. Nuestros hallazgos concuerdan con lo encontrado en el metanálisis de Bower y col (**15**), donde evaluaron 29 estudios clínicos de pacientes bariátricos con EHGNA, en dichos estudios se observó que la mayoría de los pacientes presentaron ALT elevado (16 estudios), mientras que solo algunos estudios reportaron AST elevados (4 estudios) y GGT elevada (3 estudios). Además, Udelsman y col (**18**), en pacientes bariátricos con algún grado de fibrosis por EHGNA, encontraron transaminasas (ALT y AST) elevadas antes de ser operados. Sin embargo, contrario a los datos obtenidos en el presente estudio, Gutiérrez-Cota y col (**20**) y Praveenraj y col (**21**), en pacientes con fibrosis significativa por EHGNA, encontraron una media de ALT en rangos normales (42.81 UI/L y 34.22 UI/L, respectivamente).

A pesar de que nuestro estudio presenta una frecuencia de ALT elevado en pacientes con fibrosis significativa, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el valor de ALT con el grado de fibrosis; similar a lo reportado

por Mofrad y col (26), cuya población estudiada no presentó relación estadísticamente significativa entre valores de ALT elevados (>30 UI/L) con algún grado de severidad de fibrosis (desde F1 hasta F4). Además, Verna y col (27) señalaron que el valor de ALT era un pobre factor predictor de fibrosis avanzada por EHGNA y plantean que los resultados obtenidos podrían deberse a las diferencias étnicas, encontrando, con mayor frecuencia valores normales en población asiática e hispana, conocida población de riesgo para mayor severidad de EHGNA.

Para el caso de resistencia a la insulina, nuestro estudio encontró que el HOMA-IR tuvo una media de 9.33, considerando que el HOMA-IR normal es menor a 2.5, nuestro valor equivale a más de 3 veces el límite superior normal; importante de destacar este hallazgo si consideramos que nuestra población de estudio tuvo fibrosis significativa \geq F2. Acorde a nuestros resultados, Dyson y col (28) encontraron que diversos factores bioquímicos (ALT y HOMA-IR, entre otros) estaban elevados en la mayoría de los pacientes con fibrosis hepática. Además, estudios recientes (29, 30) han demostrado que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para el desarrollo de la EHGNA y la progresión de la fibrosis.

En función a lo dicho anteriormente, Ampuero y col (31) desarrollaron un índice diagnóstico que incluye el valor de HOMA-IR, Hepamet Fibrosis Scoring (HFS), el cual presenta una mayor efectividad que otros índices séricos (NAFLD fibrosis score y FIB-4) para el diagnóstico de fibrosis avanzada en pacientes no diabéticos; y, Meneses y col (32) encontraron que el HFS en pacientes obesos mórbidos tenía similares resultados, planteando que la resistencia a la insulina sería un factor predictor de la severidad de la fibrosis.

En cuanto a la fibrosis, 13 (59%) pacientes presentaron F2 y con fibrosis avanzada (F3 - F4) fueron 9 (41%), resultados que concuerdan con las frecuencias determinadas por Bedossa y col. (21) que encontraron pacientes con fibrosis F2 en el 63% y fibrosis F3-F4 en el 37%. Sin embargo, un estudio en población mexicana (20) con 25 pacientes obesos con EHNA y fibrosis, 10 (40%) pacientes presentaron F3 y nadie presentó F2.

Finalmente, en cuanto a las otras características histológicas evaluadas, encontramos que, para la esteatosis, la mayoría de nuestra población presentó S1 (59.1%) y, además, toda la población estudiada presentó algún grado de balonamiento o inflamación lobular, siendo más frecuente el grado 1 para balonamiento y el grado 2 para inflamación lobular, es decir, un grado de actividad mayor a 2 (grado de balonamiento + grado de inflamación lobular >2). Y, según el algoritmo FLIP/SAF score, el 100% de los pacientes tuvieron EHNA.

Estos resultados concuerdan con lo encontrado por Bedossa y col (9) en el 2012, en donde evaluaron 170 pacientes obesos con fibrosis significativa por EGHNA, de los cuales 116 (68%) presentaron un grado de actividad >2. Posteriormente, Bedossa y col. (21) en el 2016, encontraron que, en 185 pacientes con fibrosis significativa, 72 % tuvieron EHNA, de los cuales, más de la mitad de sus pacientes presentaron un grado de actividad >2; y también encontraron que en 279 pacientes con EHNA el 88% presentó esteatosis >S2, no obstante, solo el 48% de ellos tenían fibrosis significativa (\geq F2).

Debemos recalcar que no se encontró relación estadísticamente significativa entre la severidad de la esteatosis, el grado de balonamiento y el grado inflamación con el grado de severidad de la fibrosis. Similar a nuestros hallazgos, Chalasani y col.

(33) encontraron que los pacientes con fibrosis F3-F4, no presentaron relación significativa con la severidad de la esteatosis.

Por otro lado, hemos encontrado que conforme aumentaba la frecuencia del grado 2 con respecto al grado 1, tanto para el balonamiento como para la inflamación lobular, aumentaba la severidad de la fibrosis. Estos hallazgos concuerdan con los de Bedossa y col (9), quienes encontraron que conforme aumentaba el grado de fibrosis, a partir de F2, presentaban un mayor grado de actividad, que se traduce como mayor grado de inflamación y mayor presencia de balonamiento. Del mismo modo, Labenz y col (25) encontraron que, en pacientes obesos europeos con EHGNA, el grupo de F3-F4 presentó mayor frecuencia de esteatohepatitis en comparación al grupo de F2 (75.6% vs 43.6%), además de observarse un aumento de la presencia de inflamación lobular y balonamiento a medida que aumentaba la severidad de la fibrosis.

Adicionalmente, comparado con series más grandes (9,20,21,25,33), nosotros hemos tenido un porcentaje considerable de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) no reportado en otros estudios anteriormente.

En nuestro conocimiento, la presente investigación es el primer estudio peruano en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica con fibrosis significativa y uno de los pocos estudios a nivel internacional que evalúa las relaciones entre las características clínicas y bioquímicas con las características histológicas y la severidad de fibrosis por EHGNA.

En nuestro estudio se presentaron las siguientes limitaciones: la población estudiada es pequeña y, además, proviene de un solo centro especializado en cirugía bariátrica; sin embargo, comparando el número de pacientes con fibrosis

significativa de nuestro estudio con la bibliografía encontrada, se evaluó un mayor número de pacientes.

Consideramos necesario la realización de estudios prospectivos, multicéntricos, con mayor población y que evalúen a los pacientes antes y después de la cirugía bariátrica para entender mejor las alteraciones bioquímicas y las características clínicas de los pacientes obesos que presentan fibrosis significativa en la enfermedad por hígado graso no alcohólica. Todo con el fin de ayudar a identificar grupos de riesgo en este grupo de pacientes.

V. Conclusiones

- La mayoría de nuestros pacientes fue de sexo femenino con edad media de 41 años y con un IMC de 41.7kg/m^2 .
- La mayoría de pacientes con fibrosis significativa presentaban HOMA-IR, ALT, AST y GGT elevados.
- El 41% de nuestros pacientes presentaron fibrosis avanzada (F3 - F4).
- No se encontró relación estadísticamente significativa entre las características clínicas y bioquímica con la severidad de la fibrosis.
- La severidad de la esteatosis, el grado de inflamación y el grado de balonamiento no se relacionaron con la severidad de la fibrosis.

VI. Referencias Bibliográficas

1. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts*. 2013;6(5):449-68. doi: 10.1159/000355480.
2. Tarqui-Mamani C, Sánchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, Gómez-Guizado G, Valdivia-Zapana S. Tendencia del sobrepeso, obesidad y exceso de peso en el Perú. *Rev Peru Epidemiol*. 2013;17(3):1-7. [Citado 2020 Ene 27]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=2031/203129459004>.
3. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. Epub Jul 28, 2014;20(28):9330-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
4. Tagle M, Poggi L, Ferrari N. Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos: Primer Estudio Prospectivo Nacional; *Rev. Gastroenterol. Perú* [Internet]. 2008 Oct [Citado 2020 Feb 02]; 28(4):323-331. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292008000400002&lng=es.
5. Alegría Matos PH, Tafur Cabello KS, Lozano Miranda A, Loza Munarriz C, Lozano Miranda Z. Características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en el 2010-2012. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2015 Jul [Citado 2020 Feb 02]; 35(3):236-42. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000300005&lng=es.

6. 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. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: 10.1002/hep.25762.
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* Epub 2016 Apr 7. 2016 ;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
8. Varela-Rey M. Avances en la fisiopatología de la NASH. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2010;9:211-6. 2010. Vol. 9 N.o 5 211. doi: 10.1016/S1578-1550(10)70045-0
9. Brunt E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 13;17(1):97. doi: 10.3390/ijms17010097.
10. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
11. Bedossa P, the FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of

- nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. Aug;60(2):565-75. doi: 10.1002/hep.27173. Epub 2014 Jun 26.
12. Angulo P, Kleiner D., et al. Liver Fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97. e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043. Epub 2015 Apr 2
13. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M. Fibrosis Stage but Not NASH Predicts Mortality and Time to Development of Severe Liver Disease in Biopsy-Proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec;67 (6), 1265-1273. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027
14. Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016 May [citado 2020 Ene 27]; 20(2):339-50. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.008. Epub 2016 Feb 17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326115001051?via%3Dihub> Suscripción requerida.
15. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280-9. Epub 2015 Apr 29. doi:10.1007/s11695-015-1691-x.
16. Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, Kazankov K, Thomsen KL, Knop FK, et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol*. 2019 Feb 27;11(2):138-149. doi: 10.4254/wjh. v11.i2.138.

17. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.014. Epub 2015 Abr 25.
18. Udelsman BV, Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al. Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Jun;15(6):843-849. doi: 10.1016/j.soard.2019.01.035. Epub 2019 Mar 20.
19. Souto KP, Meinhardt NG, Ramos MJ, Ulbrich-Kulkzynski JM, Stein AT, Damin DC. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(1):66-73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527. Epub 2017 Sep 28.
20. Gutierrez-Cota F, Avendaño-Reyes JM, Gonzalez-Altamirano J, Marin-Fragoso ME, Aceves A, et al. Alteraciones hepáticas en pacientes con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica. *Med Int Mex* 2013;29(1):20-25.
21. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut* 2017; 66:1688-1696. doi:10.1136/gutjnl-2016-312238. Epub 2016 Nov 24.
22. Praveenraj P, Gomes RM, Kumar S, Karthikeyan P, Shankar A, Parthasarathi R, et al. Prevalence and Predictors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese South Indian Patients Undergoing

- Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2015 Nov;25(11):2078-87. doi: 10.1007/s11695-015-1655-1.
23. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis *Hepatology* 2017;66(5):1486-1501. doi: 10.1002/hep.29302. Epub 2017 Sep 26.
24. Saab S, Manne V, Nieto J, Schwimmer JB, Chalasani NP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Latinos. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;14(1):5-12; quiz e9-10. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.001. Epub 2015 May 11.
25. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(10):1109-1116. doi: 10.1111/apt.14976. Epub 2018 Oct 4.
26. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003 Jun;37(6):1286-92. doi: 10.1053/jhep.2003.50229.
27. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013 Oct;33(9):1398-405. doi: 10.1111/liv.12226. Epub 2013 Jun 13.
28. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Version 2. *Frontline*

- Gastroenterol. 2014 Jul;5(3):211-218. doi: 10.1136/flgastro-2013-100403. Epub 2013 Dec 24.
29. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2014 May 14;15(5):8591-638. doi: 10.3390/ijms15058591.
30. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, Traussnigg S, Langer FB, Schindler K, et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes Surg.* 2016 Oct;26(10):2425-32. doi: 10.1007/s11695-016-2123-2.
31. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;18(1):216-225.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.051. Epub 2019 Jun 11.
32. Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Del Carmen Méndez M, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Scores in the Morbid Obese Patient, Same Scores but Different Thresholds. *Obes Surg.* 2020 Mar 10. doi: 10.1007/s11695-020-04509-0. Epub ahead of print.
- 33.** Chalasani N, Wilson L, Kleiner D, Cummings O, Brunt E, et al. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 48 (2008) 829–834. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.016. Epub 2008 Feb 12.

Anexos

Anexo 1. Criterios de la Federación Internacional de Cirugía de Obesidad y Desórdenes Metabólicos (IFSO, en inglés).

- IMC > 40 kg/m².
- IMC > 35 kg/m² en presencia de comorbilidades específicas: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación/obesidad, enfermedad por hígado graso no alcohólico, dislipidemia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, enfermedad por estasis venosa, incontinencia urinaria severa, artropatía incapacitante, calidad de vida severamente disminuida.
- Entre 18 a 60 años de edad.
- Obesidad de larga data (>5 años).
- Falla en tratamiento de comportamiento y nutricional por lo menos en 2 oportunidades
- Los pacientes deben ser motivados y capaces de proporcionar un consentimiento válido, están dispuestos a someterse a inspecciones periódicas y seguir un régimen dietético establecido.
- Ausencia de contraindicaciones importantes (riesgo operativo muy alto, esperanza de vida limitada por enfermedad, cirrosis severa, abuso de alcohol / drogas, etc.).

Anexo 2. Clasificación de la severidad de la fibrosis según el algoritmo FLIP/SAF score.

Grado de Fibrosis	Descripción histológica
<i>F0</i>	No fibrosis
<i>F1</i>	Fibrosis perisinusoidal en zona acinar 3 o periportal
<i>F2</i>	Fibrosis perisinusoidal y periportal sin puentes fibrosis
<i>F3</i>	Presencia de puentes fibrosos porta-porta
<i>F4</i>	Cirrosis

Tablas, gráficos y figuras.

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas de la población estudiada.

Características	Valor
Clínicas	
<i>Edad, media ± DS, años</i>	40.91 ± 12.49
<i>Sexo Femenino, n (%)</i>	12 (54.5%)
<i>Peso, media ± DS, kg</i>	115.49 ± 19.55
<i>IMC, media ± DS, kg/m²</i>	41.71 ± 5.45
<i>Obesidad grado II, n (%)</i>	12 (54.5 %)
<i>Obesidad grado III, n (%)</i>	10 (45.5 %)
Bioquímica	
<i>HOMA-IR, media ± DS</i>	9.77 ± 6.97
<i>ALT / TGP, media ± DS, UI/L</i>	101.18 ± 80.6
<i>AST / TGO, media ± DS, UI/L</i>	66.05 ± 47.38
<i>GGT, media ± DS, UI/L</i>	82.8 ± 45.11
<i>Fosfatasa alcalina, media ± DS, UI/L</i>	94.36 ± 31.75
<i>Colesterol, media ± DS, mg/dL</i>	196.32 ± 41.47
<i>HDL, media ± DS, mg/dL</i>	42.66 ± 8.74
<i>LDL, media ± DS, mg/dL</i>	120.27 ± 34.89
<i>Triglicéridos, media ± DS, mg/dL</i>	160.27 ± 41.47

Tabla 2. Características histológicas de la población estudiada.

Características	Valor
Histológicas	
<i>Fibrosis</i>	
<i>F2, n (%)</i>	13 (59.1 %)
<i>F3, n (%)</i>	4 (18.2 %)
<i>F4, n (%)</i>	5 (22.7 %)
<i>Esteatosis</i>	
<i>S1, n (%)</i>	13 (59.1 %)
<i>S2, n (%)</i>	6 (27.3 %)
<i>S3, n (%)</i>	3 (13.6 %)
<i>Balonamiento</i>	
<i>0, n (%)</i>	0 (0 %)
<i>1, n (%)</i>	13 (59.1 %)
<i>2, n (%)</i>	9 (40.9 %)
<i>Inflamación</i>	
<i>0, n (%)</i>	0 (0 %)
<i>1, n (%)</i>	9 (40.9%)
<i>2, n(%)</i>	13 (59.1 %)

Tabla 3. Comparación entre las características bioquímicas normales y anormales y el grado de fibrosis hepática.

		Total (n=22)	F2 (n=13)	F3 (n=4)	F4 (n=5)	valor r	p
Bioquímicas, n%							
HOMA-IR	<i>Normal</i>	1 (04.6%)	1 (07.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.168	0.456
	<i>Anormal</i>	21 (95.4%)	12 (92.3%)	4 (100%)	5 (100%)		
ALT	<i>Normal</i>	5 (22.7%)	3 (23.1%)	1 (25%)	1 (20%)	0.024	0.916
	<i>Anormal</i>	17 (77.3%)	10 (76.9%)	3 (75%)	4 (80%)		
AST	<i>Normal</i>	8 (36.4%)	5 (38.5%)	1 (25%)	2 (40%)	0.010	0.963
	<i>Anormal</i>	14 (63.6%)	8 (61.5%)	3 (75%)	3 (60%)		
Fosfatasa alcalina	<i>Normal</i>	18 (81.8%)	11 (84.6%)	4 (100%)	3 (60%)	0.207	0.355
	<i>Anormal</i>	4 (18.2%)	2 (15.4%)	0 (0%)	2 (40%)		
GGT	<i>Normal</i>	2 (09.1%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0.243	0.276
	<i>Anormal</i>	20 (90.9%)	11 (84.6%)	4 (100%)	5 (100%)		
Colesterol total	<i>Normal</i>	12 (54.6%)	9 (69.2%)	2 (50%)	1 (20%)	0.401	0.065
	<i>Anormal</i>	10 (45.4%)	4 (30.8%)	2 (50%)	4 (80%)		
Triglicéridos	<i>Normal</i>	11 (50.0%)	6 (46.2%)	3 (75%)	4 (80%)	-0.11	0.627
	<i>Anormal</i>	11 (50.0%)	7 (53.8%)	1 (25%)	1 (20%)		
LDL	<i>Normal</i>	18 (81.8%)	11 (84.6%)	4 (100%)	3 (60%)	0.207	0.355
	<i>Anormal</i>	4 (18.2%)	2 (15.4%)	0 (0%)	2 (40%)		
HDL	<i>Normal</i>	9 (40.9%)	4 (30.8%)	2 (50%)	4 (80%)	0.365	0.095
	<i>Anormal</i>	13 (59.1%)	9 (69.2%)	2(50%)	1 (20%)		

Tabla 4. Comparación entre las características clínicas, bioquímicas y el grado de fibrosis hepática.

	F2 (n=13)	F3 (n=4)	F4 (n=5)	valor rho	p
Clínicas, media (rango)					
<i>Edad, años</i>	38.31 (30 - 55)	38.25 (21 - 59)	49.8 (32 - 57)	0.309	0.161
<i>Peso, kg</i>	115.25 (88.8 - 160.4)	125.65 (105.2 - 137)	107.96 (82.6 - 128.2)	0.076	0.736
<i>IMC, kg/m2</i>	42.1 (35.7 - 58.2)	44.9 (42.7 - 46.8)	38.15 (36.2 - 39.0)	-0.163	0.468
Bioquímicas, media (rango)					
<i>HOMA-IR</i>	10.46 (0.9 - 34.2)	8.27 (4.3 - 12.4)	9.14 (5.8 - 12.1)	0.092	0.685
<i>ALT, UI/L</i>	103.85 (13 - 291)	71.5 (32 - 127)	118.0 (37 - 235)	0.054	0.812
<i>AST, UI/L</i>	72.92 (13 - 196)	51.5 (20-85)	59.8 (29 - 115)	-0.071	0.753
<i>Fosfatasa alcalina, UI/L</i>	89.31 (53 - 157)	81.0 (64-102)	118.2 (90 - 168)	0.360	0.100
<i>GGT, UI/L</i>	82.96 (21.0 - 179.0)	88.0 (39.0 - 126.0)	78.22 (53.0 - 98.0)	0.109	0.629
<i>Colesterol total, mg/dL</i>	184.08 (122 - 286)	191.25 (169 - 207)	232.2 (168 -269)	0.392	0.071
<i>Triglicéridos, mg/dL</i>	145.38 (69 - 209)	189.25 (116 - 263)	175.8 (123 - 306)	0.168	0.455
<i>LDL, mg/dL</i>	114.03 (65.2 - 196.2)	114.4 (85.2 - 128-8)	141.18 (83.3 - 182.0)	0.314	0.154
<i>HDL, mg/dL</i>	42.52 (30.0 - 58.0)	39.0 (28.0 - 58.0)	45.94 (36.0 - 55-7)	0.030	0.893

Tabla 5. Comparación entre las características histológicas de esteatosis, balonamiento e inflamación, y el grado de fibrosis hepática.

<i>Histológicas, n(%)</i>	F2 (n=13)	F3 (n=4)	F4 (n=5)	valor rho	p
<i>Esteatosis</i>				-0.06	0.789
<i>S1</i>	8 (61.5%)	1 (25%)	4 (80%)		
<i>S2</i>	3 (23.1%)	2 (50%)	1 (20%)		
<i>S3</i>	2 (15.4%)	1 (25%)	0 (0%)		
<i>Balonamiento</i>				0.331	0.133
<i>grado 1</i>	9 (69.2%)	2 (50%)	1 (20%)		
<i>grado 2</i>	4 (30.8%)	2 (50%)	4 (80%)		
<i>Inflamación</i>				0.099	0.661
<i>grado 1</i>	9 (69.2%)	1 (25%)	2 (40%)		
<i>grado 2</i>	4 (30.8%)	3 (75%)	3 (60%)		

Gráfico 1. Flujograma de participantes en el estudio

