

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**UNAN-León.**



Monografía para optar al título de:

***“Doctor en Medicina y Cirugía”***

“Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA, enero-diciembre 2022”

**Autores:**

- Br. Alfredo José Alaniz Castellón.
- Br. Javier Enmanuel Alvarez Zeledón.

**Tutor:**

- Dr. Alberto Saavedra  
Especialista en Medicina Interna

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**UNAN-León.**



Monografía para optar al título de:

***“Doctor en Medicina y Cirugía”***

“Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA, enero-diciembre 2022”

**Autores:**

- Br. Alfredo José Alaniz Castellón.
- Br. Javier Enmanuel Alvarez Zeledón.

*Alfredo Alaniz*  
*Javier*

**Tutor:**

- Dr. Alberto Saavedra  
Especialista en Medicina Interna

  
Dr. Alberto Saavedra Berrios  
MEDICINA INTERNA  
UNAN - LEÓN  
COD. Minsa 10142

## AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE MONOGRAFÍA

Estimadas autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas:

He tutorado durante 2022 y 2023, conforme los procedimientos establecidos en el REGLAMENTO DE FORMAS DE FINALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS al(los) bachiller(es): Alfredo José Alaniz Castellón y Javier Enmanuel Alvarez Zeledón quienes han realizado el trabajo titulado: "***Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA, enero-diciembre 2022***", para optar al título de "Doctor en Medicina y Cirugía". Y considerando que,

1. El informe final ha sido culminado y los autores han tenido una participación responsable en todo el proceso de trabajo que hemos llevado a cabo.
2. Que el documento tiene la estructura y contenido establecidos en el artículo 41. Estructura del informe final correspondiente al capítulo VII DE LA ENTREGA Y EVALUACIÓN DE LOS TRABAJOS MONOGRÁFICOS.
3. Que dicho documento cumple con los criterios científicos metodológicos establecidos en el artículo 71. Los criterios a evaluar en la monografía, del Capítulo VIII. DE LA EVALUACIÓN DE LOS TRABAJOS MONOGRÁFICOS.
4. Doy fe que en el documento se respetan las normas de redacción y ortografía establecidas en el artículo 34, del capítulo VI. DE LAS TUTORÍAS DE TRABAJOS MONOGRÁFICOS.

Por tanto, doy por aprobado el presente informe final y autorizo a los autores a presentarlo y defenderlo en calidad de Monografía para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Este trabajo corresponde a la Línea de Investigación: ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES.

Atentamente,



Dr. Alberto Saavedra Berrios  
MEDICINA INTERNA  
JANAY-LEÓN  
COD. MINSA 10142

---

Dr. Alberto Saavedra  
Docente del departamento de Medicina Interna  
Tutor

CC: Archivo

### **Agradecimientos.**

Primeramente, infinitamente agradecemos a Dios por darnos vida, salud y sabiduría para culminar esta tesis. Segundo, no tenemos palabras para agradecer a nuestros padres por su apoyo incondicional en cada uno de nuestros pasos en la vida. Agradecemos también a nuestro tutor quien siempre nos dio su apoyo y a través de su profundo conocimiento y constante guía hizo el camino más asequible. Al Dr. Blanco que con su paciencia y gran conocimiento nos guio en el ámbito metodológico. Por último, agradecemos a nuestros amigos (as) por ser de gran ayuda durante estos años y hacer más llevadero este viaje.

## Resumen

**Palabras claves:** EHGNA, DM2, Factores asociados, HEODRA, Prevalencia

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y factores asociados de Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo corte transversal a una muestra de 196 de expedientes de pacientes con DM2 que acudían al servicio de Medicina Interna del HEODRA y con diagnóstico de EHGNA por medio de ecografía en el periodo de enero-diciembre 2022. A los expedientes se les aplicó la ficha de recolección de datos. Se descartaron todos aquellos expedientes que no cumplían con los criterios de inclusión. Para el análisis estadístico se utilizó el programa de SPSS en su versión 2.0 se utilizaron análisis univariado de frecuencia y porcentajes absolutos y bivariado usando chi cuadrado y p de Pearson. El nivel de significancia fue fijado convencionalmente en una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se estudiaron 51 expedientes de pacientes que presentaron DM2. El 69 % de la muestra eran mujeres, 41% casados y 69% eran de procedencia urbana. La prevalencia de EHGNA fue de 74%. Entre los distintos grados de EHGNA, el que tuvo mayor prevalencia fue el grado 1 o leve con un 41%. Entre los factores asociados más frecuentes se encontró la dislipidemia con 84% seguido de sobrepeso y obesidad con 82% de los pacientes con EHGNA

**Conclusiones:** Este estudio ha demostrado que la Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) es una enfermedad hepática con una alta prevalencia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se observó que las mujeres tenían una mayor prevalencia de EHGNA en comparación con los hombres. El grado más frecuente encontrado fue el grado I o leve. También se encontró relación entre los resultados ecográficos y variables metabólicas como IMC, Triacilglicéridos, Colesterol y glicemia. Los factores asociados más frecuentes fueron sobrepeso u obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial.

## Glosario

**ALT:** Alanina aminotransferasa.

**AMP:** Adenosina monofosfato cíclico.

**AST:** Aspartato aminotransferasa.

**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2.

**EHGNA:** Esteatosis hepática no alcohólica.

**EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica.

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ERC:** Enfermedad renal crónica.

**HBA1C:** Hemoglobina glucosilada.

**HTA:** Hipertensión arterial crónica.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**NAFLD:** Nonalcoholic fatty liver disease.

**NASH:** Nonalcoholic steatohepatitis.

**RM:** Resonancia magnética.

**TVP:** Trombosis venosa profunda.

# Índice

<b>Introducción</b> .....	1
<b>Antecedentes</b> .....	2
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	4
<b>Justificación</b> .....	5
<b>Objetivos</b> .....	6
<b>Marco teórico</b> .....	7
<b>Materiales y Métodos</b> .....	18
<b>Resultados</b> .....	24
<b>Discusión</b> .....	28
<b>Conclusión</b> .....	31
<b>Recomendaciones</b> .....	32
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	33
<b>Anexos</b> .....	36

## Introducción

La incidencia de enfermedades hepáticas ha ido en aumento en los últimos años, una de las mayores causas sino la más común es la EHGNA<sup>1</sup>, la Esteatosis hepática no alcohólica se define por la acumulación de lípidos en el hígado, excediendo el 5% del peso total del órgano. Este proceso abarca diversas etapas, que incluyen la esteatosis hepática no alcohólica inicial, seguida por la esteatohepatitis no alcohólica, la progresión a fibrosis hepática y, en casos más graves, la cirrosis hepática<sup>2</sup>.

Esta se ha convertido en un epidemia global, afectando a 1 de cada cuatro adultos y con una prevalencia de 25 a 30% en la población general<sup>1</sup>. En pacientes diabéticos estudios recientes demuestran que esta prevalencia es mayor, llegando al 70% y de estos 30% progresan al siguiente estadio el cual es la Esteatohepatitis no Alcohólica, también aproximadamente 15% de los diabéticos tienen fibrosis hepática significativa<sup>2</sup>.

Algunos investigadores vincularon la EHGNA con los elementos del denominado síndrome metabólico y con diabetes mellitus. También se ha establecido su capacidad de progresión hacia formas más agresivas como la cirrosis e insuficiencia hepática<sup>3</sup>. En Nicaragua la DM2 es la segunda enfermedad crónica más frecuente y la tercera causa primaria de defunciones, por su parte la fibrosis hepática y cirrosis son la causa primaria de muerte número 14 en frecuencia a nivel nacional<sup>4</sup>.

Conocer la magnitud de EHGNA en las personas diabéticas permitirá justificar estrategias de intervención preventivas. Identificar tempranamente a los pacientes que la padecen, y efectuar una vigilancia epidemiológica de los sujetos susceptibles, mejorando los elementos que puedan ser modificados. De esta manera se impediría la progresión de esta patología hepática hacia formas más graves. El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de EHGNA en pacientes con DM2 y factores asociados.

## Antecedentes

Laclé et al<sup>5</sup>. encontraron una prevalencia de 72.3% de Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2. También constataron que el 38.4% de la población estudiada se encontraban con sobrepeso. El 83% de los pacientes con obesidad fueron diagnosticados con EHNA en contraste con los pacientes con sobrepeso en los cuales el 67% lo fueron. La HTA fue el factor asociado más frecuente con el 83.8% seguido de dislipidemia con un 75.7%. El estadio de EHGNA que más prevaleció fue el Grado II con un 33.84%.

Ramirez et al<sup>6</sup>. encontraron que los marcadores serológicos indirectos más alterados fueron la glicemia 87,8%, los triglicéridos 75,8 % y el colesterol total 66,7%. Por su parte las aminotransferasas más afectadas fue la alaninoaminotransferasa 63.6%.

Coello et al<sup>7</sup>. La población de estudio fueron 52 pacientes. De los pacientes analizados predominó el sexo masculino con 58%, paciente entre edades de 50 y 59 años 49% y predominio de sobrepeso con 51%. En los exámenes de laboratorio el 55% tenían triglicéridos normales pero el 52.8% tuvo elevado el colesterol total. Entre la población estudiada 60% padecían de hipertensión, 53% diabetes mellitus, 62% sobrepeso u obesidad y 49% dislipidemia. Se concluyó que la EHGNA es más incidente en hombres y en edades mayores de 50 y se relacionó con el padecimiento de HTA, DM, dislipidemia, sobrepeso u obesidad.

Atilio et al<sup>8</sup>. Con una muestra de 83 pacientes, promedio de edad: 63 ± 10,2 años. El 54,2 % eran del sexo femenino. El 36,1 % presentaron obesidad II, 31,3 % obesidad I, 15,7 % sobrepeso II, 13,3 % sobrepeso I y solo el 3,6 % peso adecuado. Se determinó que la Frecuencia de la Esteatosis Hepática No Alcohólica en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 fue del 83,1%.

Buchacas et al<sup>9</sup>. Se describió el comportamiento de EHGNA en pacientes con diagnóstico de DM2. La población de estudio fueron 94 pacientes diabéticos,

encontrándose esteatosis leve en 42,6 %, moderada 44,7 % y severa en 12,8 %. Se concluye que la esteatosis hepática encontrada fue principalmente de leve a moderada.

Costa F et al<sup>10</sup>. en su estudio encontraron que la prevalencia de EHGNA fue de 35.1%, esta era mayor en hombres con obesidad, con bajos niveles de escolaridad y actividad física. A su vez el grupo con EHGNA tuvieron valores de base más altos de IMC, perímetro abdominal, aminotransferasas, triglicéridos, colesterol total y LDL, glucosa en ayuno.

Younossi et al<sup>11</sup>. en su metaanálisis encontraron que en los pacientes con DM2 la prevalencia es el doble que en la población general. La media de prevalencia en distintas poblaciones del mundo es de 55.5% en pacientes con DM2. La comorbilidad más frecuentemente asociada fue la HTA 56.96%, seguida de dislipidemia 46.69%, Enfermedad cardiovascular 24.32%, enfermedad arterial periférica 9.14%.

Martínez et al<sup>12</sup>. obtuvieron una prevalencia de 100% de EHGNA en su estudio en pacientes diabéticos, sin embargo, la media de IMC fue 34.57 kg/m<sup>2</sup>, la hipertensión arterial fue el principal factor asociado con un 83.7%, seguido de dislipidemia con 73.1%, la media de valores de colesterol total y triglicéridos fue 164 y 172 mg/dl respectivamente.

Sanjinez M. et al<sup>13</sup>. Del total de 95 pacientes diabéticos tipo 2 estudiados, 22% fueron varones y 78% mujeres, comprendidos entre los 25 a 74 años, de los cuales 58.9% eran portadores de síndrome metabólico según los criterios de ATP III. 26.3% pacientes no tenían alteraciones ecográficas compatibles con esteatosis hepática. Presentaron esteatosis leve o grado 1 el 16.8%, 48.4% esteatosis moderada o grado 2, y finalmente 8.4% con esteatosis severa o grado 3. El IMC promedio fue de 30.15 Kg/m<sup>2</sup> y se observó que, a mayor grado de IMC, mayor grado de EHGNA.

## Planteamiento del Problema

La Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) es considerada actualmente no solo una enfermedad emergente, sino también la principal causa de enfermedad hepática crónica. La (EHGNA) tiene una marcada relación con el exceso de peso y la insulinoresistencia (IR), siendo de esta última condición la manifestación hepática.<sup>14</sup> La prevalencia global de la enfermedad por hígado graso es del 24 al 45 %, llegando al 56-76 % en pacientes diabéticos.<sup>15</sup> Su comportamiento tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo es similar y a pesar de que sus mecanismos patogénicos no están totalmente dilucidados se ha observado una fuerte relación con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad.

En Nicaragua la Diabetes mellitus tipo 2 es la segunda enfermedad crónica más común y la tercera causa de muerte a nivel nacional, tomando en cuenta la relación entre esta e hígado graso demostrada en estudios internacionales, creemos que un gran porcentaje de paciente diabéticos en nuestro país puedan presentar ambas entidades patológicas concomitantes. Diversos estudios a nivel mundial asocian la concomitancia de DM2 e hígado graso con un mayor riesgo de desarrollar esteatohepatitis, cirrosis hepática no alcohólica y en última instancia carcinoma hepatocelular; a su vez el hígado graso exacerba las complicaciones cardiovasculares propias de la diabetes y de esta forma se eleva la morbimortalidad de estos pacientes.

En nuestro país no se encontraron publicaciones que midan la prevalencia de EHGNA en pacientes con Diabetes mellitus, siendo esta última la segunda enfermedad crónica más común en el país y por los motivos explicados anteriormente, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de Esteatosis hepática no alcohólica y factores asociados en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 del Servicio de Medicina Interna del HEODRA en el período enero-diciembre 2022?

## Justificación

En los últimos años la incidencia de EHGNA ha venido en aumento<sup>1</sup> y su estrecha relación con diabetes mellitus la cual es la segunda enfermedad crónica con más prevalencia en el país<sup>4</sup>, hacen de estas dos entidades un problema de salud pública. Es por esta razón que esta investigación es importante ya que en Nicaragua no se han realizado estudios que midan la relación de ambas patologías y por lo tanto se estaría llenando ese vacío de conocimiento.

A su vez, se ha observado que tanto en atención primaria como hospitalaria a pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 no se les realiza cribado para EHGNA, a pesar de que en estudios a nivel mundial los pacientes con diabetes tienen una prevalencia del 70% de hígado graso<sup>16</sup>. Por lo tanto, sería pertinente la realización de ecografía hepática en pacientes con DM2 y más aún en los que cumplen con los criterios para Síndrome metabólico.

Otra finalidad de este estudio es generar un mayor conocimiento sobre la importancia del diagnóstico precoz de Hígado graso en pacientes diabéticos, para así reducir la incidencia de esta patología como también evitar su evolución a estadios avanzados como la esteatohepatitis, cirrosis hepática y etapa terminal, carcinoma hepatocelular.

Esta investigación cumple con el noveno objetivo de la “AGENDA DE SALUD SOSTENIBLE PARA LAS AMERICAS 2018-2030” el cual consiste en disminuir la morbimortalidad por enfermedades no transmisibles, así de esta manera contribuiríamos con esta importante meta que se tiene para el año 2030 y se beneficiaría a la población en general, no sólo a las que padecen las 2 patologías anteriormente mencionadas.

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Analizar la prevalencia y factores asociados de Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA en el período enero-diciembre 2022.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características sociodemográficas de la población estudiada.
2. Estimar la prevalencia de EHGNA en la población estudiada.
3. Estratificar según resultado de ecografía el grado de EHGNA en la población estudiada.
4. Establecer asociación entre los resultados ecográficos, con los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, aminotransferasas (AST y ALT), glicemia e IMC.
5. Determinar los principales factores asociados en los pacientes con EHGNA.

## Marco teórico

### Concepto

La esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) o por sus siglas en inglés (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease) es una enfermedad caracterizada por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos que compromete más del 5% de los mismos en el contexto de un paciente no alcohólico y sin otra causa conocida de enfermedad hepática<sup>15</sup>. Existe una forma más agresiva de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) que puede progresar a fibrosis hepática avanzada, cirrosis o cáncer de hígado.<sup>2</sup>

### Epidemiología

NAFLD tiene una prevalencia general del 25% a nivel mundial, mientras que la prevalencia de las formas progresivas es de 12 a 14% siendo la India donde se reportan las tasas más altas de NAFLD y NASH. Las personas con obesidad tienen un prevalencia de 25 y 30% de NASH y las diabéticas entre el 30 y 40%.<sup>2</sup>

El conocimiento de los pacientes de su enfermedad es limitado solo 5 % de ellos sabe que padece NAFLD.<sup>2</sup>

La prevalencia de NAFLD en América del Sur es del 31% en el Medio Oriente de 32%; en países de Latinoamérica: Brasil (35,2%), Chile (23%), México (27% a 50%), Colombia (26,6%), Lima (18%), Buenos Aires (17%), Ecuador (27,7%), todos estos datos reflejan una incidencia mayor hacia los latinos e hispanos.<sup>17</sup>

El origen étnico puede estar relacionado a la progresión de la enfermedad. En los Estados Unidos, la prevalencia de esteatohepatitis en la población hispana es de aproximadamente 20% o más. Sin embargo, cuando el índice de masa corporal (IMC) está bien emparejado, ni la esteatohepatitis ni la fibrosis es peor en hispanos que en caucásicos.<sup>2</sup> Aunque NASH sea más frecuente en latinoamericanos un metaanálisis realizado en Estados Unidos de 34 estudios con 368 569 participantes

informó que la proporción de aquellos con fibrosis significativa no difirieron significativamente entre grupos raciales o étnicos.<sup>18</sup>

Se realizó un metaanálisis con 49.419 personas sobre la prevalencia de NAFLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 dando como resultado una prevalencia regional de: 51,77 % Estados Unidos, del 56,83 % en América Latina, 67,97 % en Europa, 52,04 % en Asia oriental, 57,87 % en Asia meridional, 67,29 % en Asia occidental y 30,39 % en África teniendo una incidencia más alta en latino América y estados unidos.<sup>11</sup>

La edad mayor de 50 años, resistencia a la insulina y la característica del síndrome metabólico aumentan la probabilidad de NASH con una evolución más grave como lo es la fibrosis y cirrosis. La asociación entre la esteatohepatitis y diabetes mellitus tipo 2 no expone causalidad, pero demuestra el impacto de la diabetes en el hígado debido a una mayor prevalencia de obesidad en los hispanos que en los caucásicos. El papel del control glucémico sigue sin ser aclarado y algunos estudios sugieren la posibilidad de que aumenten el riesgo de fibrosis y su progresión mientras que otros tantos demuestran que no produce aumento del riesgo.<sup>2</sup>

La NAFLD tiene una tasa de progresión baja solo el 4 % de los pacientes desarrollan cirrosis. Si bien NAFLD tiene una tasa baja de progresión en la mayoría de las personas en otras con factores de riesgo como obesidad y diabetes mellitus aproximadamente un 20% desarrollaran fibrosis con un riesgo de complicaciones extrahepáticas elevado, cirrosis e insuficiencia hepática. La fibrosis es un factor predictor en los estudios hepáticos. Se ha encontrado evidencias que respaldan el efecto dependiente de la cantidad de fibrosis con la mortalidad relacionada con el hígado y por todas las causas con un mayor riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado y muerte. la mortalidad por NAFLD se le atribuye principalmente al cáncer extrahepático, la cirrosis, las enfermedades cardiovasculares y el carcinoma hepatocelular.<sup>2</sup>

## Factores de riesgo

La esteatosis hepática no alcohólica presenta una etiología multifactorial. Los principales factores que se han relacionado con la enfermedad son: la obesidad, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia con relación a la resistencia a la insulina siendo parte del síndrome metabólico. Las personas con síndrome metabólico tienen hasta 11 veces más probabilidades de desarrollar NAFLD. Aunque la obesidad es un factor de riesgo las personas no obesas con mayor frecuencia de origen asiático representan de un 3 a un 30 % de las personas que presentan NAFLD todos ellos teniendo perfiles de resistencia a la insulina.<sup>19</sup>

Entre otras causas de NAFLD encontramos: el consumo de fármacos como corticoides, amiodarona, diltiazem, tamoxifeno, irinotecán, oxaliplatino, antirretrovirales, toxinas (cloruro de vinilo, tetracloruro de carbono, fosforo amarillo), endocrinopatías como síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo entre otras, anea obstructiva, exceso de consumo de fructosa con alimentos, inanición y nutrición parenteral fija.<sup>19</sup>

Probablemente la disbiosis intestinal, el metabolismo ácido biliares alterados y factores hereditarios genéticos como lo son el polimorfismo del gen que traduce la apolipoproteína 3, actúen en el NADL explicando así en parte porque afecta también a personas delgadas otros polimorfismos como el de la proteína 3 que tiene el dominio de fosfolipasas parecidos a patatuina (PNLA3) cambien la evolución de NAFLD y explicando así el riesgo aumentado de los latinos. Existen más polimorfismos como lo es de TM6SF2 que se asocia con fibrosis avanzada y cirrosis, mientras que u polimorfismo de HSD17B13 se ha demostrado asociación con disminución del riesgo de la progresión de la enfermedad. La psoriasis al parecer puede guardar relación con la enfermedad y su actividad. Se ha informado que el consumo de bebidas carbonatadas y la colecistectomía están asociados con NAFLD. La actividad física previene el desarrollo de NAFLD.<sup>19</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 y la ECV son las 2 enfermedades extrahepáticas más importantes asociadas con NAFLD y están relacionadas estrechamente con la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina sirviendo estas dos últimas como la

vía causal de la enfermedad. El tejido adiposo visceral aumenta la gluconeogénesis de novo, y la grasa hepática se asocia con la resistencia a insulina hepática. La EHNA exacerba la resistencia a la insulina hepática y del tejido adiposo, lo que puede contribuir al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>2</sup>

Un metaanálisis (2016) de 20 estudios realizados que siguieron a 117 020 personas durante un período de seguimiento de 5 años encontrando un riesgo relativo aproximadamente 2 veces mayor de desarrollar diabetes mellitus entre personas con NAFLD que entre aquellos sin NAFLD. Este hallazgo fue consistente con 2 metaanálisis más recientes que informaron un aumento similar del doble en el riesgo de diabetes asociado con tener NAFLD. Un estudio reciente estimó que había 18.2 millones de personas en los Estados Unidos que vivían con diabetes mellitus tipo 2 y NAFLD, de los cuales 6,4 millones tenían NASH. Se estimó que los costos de atención médica para las personas con DT2 y EHGNA serán de \$55 800 millones durante los próximos 20 años, lo que representará 65 000 trasplantes, 1,37 millones de muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares y 812 000 muertes relacionadas con el hígado.<sup>2</sup>

La EHGNA ha logrado alcanzar proporciones epidémicas provocadas por el aumento en la incidencia de obesidad y diabetes mellitus, lo que inicia la necesidad de que los médicos de atención primaria y endocrinología se involucren en su diagnóstico y tratamiento tempranos. Actualmente exista un cuerpo de literatura en rápido crecimiento, el campo todavía tiene muchos vacíos de conocimiento.<sup>2</sup>

### **Fisiopatología de NAFLD/NASH**

Aunque la patogenia de NAFLD y su progresión a esteatohepatitis no es del todo conocida, comparte una serie de mecanismos comunes con la DM2, incluyendo alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, resistencia a la insulina y factores genéticos y ambientales (Ver figura 1). Existe un aumento de la resistencia a la insulina a nivel del hígado, el músculo y el tejido adiposo que da lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias<sup>20</sup>. Clínicamente, la NAFLD coexiste con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, y ejerce un efecto sinérgico que conduce a insuficiencias hepáticas más graves.<sup>21</sup>

El entendimiento de la fisiopatología de NAFLD y NASH ha evolucionado substancialmente, desde la hipótesis original de los “2 Hits”, donde el primer hit era la resistencia a la insulina, que resultaba en la esteatosis hepática y subsecuentemente el segundo Hit caracterizado por estrés oxidativo. Hoy en día esta hipótesis no es suficiente para explicar las múltiples vías que pueden estar interrelacionadas y contribuyen a NASH, recientemente se ha propuesto una hipótesis multihits que interrelaciona múltiples y paralelos hits que causan NASH<sup>22</sup>(Ver figura 2).

La fisiopatología de NAFLD está dada por los múltiples hits que comprenden:

- ✓ Disfunción del tejido adiposo e incremento del flujo de ácidos grasos libre al hígado.
- ✓ Desregulación de adipocinas.
- ✓ Defectos en el metabolismo de lípidos en el hígado.
- ✓ Estrés oxidativo.

- **Disfunción del tejido adiposo e incremento del flujo de ácidos grasos libres al hígado**

El tejido adiposo es el sitio para el almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos<sup>22</sup>. La resistencia a la insulina que existe en la DM2 compromete la capacidad de los adipocitos de almacenar lípidos, resultando en la liberación de ácidos grasos libres a la circulación, que se vuelven disponibles para el consumo por distintos órganos, principalmente el hígado<sup>23</sup>. La liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y la eficiencia del consumo por parte del hígado para estos se encuentra incrementada en aproximadamente 59% de los pacientes con NAFLD<sup>21</sup>.

NAFLD está significativamente correlacionado con la obesidad, y el incremento del tejido adiposo en esta contribuye significativamente a altas cantidades de ácidos grasos liberados del tejido adiposo<sup>22</sup>. Es bien sabido que la obesidad está también relacionada con DM2 y que la mayoría de los pacientes con diabetes son obesos.

Un estudio reportó la importancia del consumo de ácidos grasos libres en el plasma en la patogénesis de NAFLD, aproximadamente 60% de los triacilglicéridos hepáticos en pacientes con NAFLD resultaron provenir de la esterificación de ácidos grasos libres en el plasma provenientes del tejido adiposo disfuncional<sup>22</sup>. Los hepatocitos toman estos ácidos grasos por medio de transportadores como FATP5 (Proteína transportadora de ácidos grasos 5), CD36 (Translocasa de ácidos grasos), los cuales están regulados a la alta en la obesidad.<sup>23</sup>

- **Desregulación de adipocinas**

Diversos trabajos han puesto de manifiesto un papel importante de ciertas adipocinas (hormonas secretadas por el tejido adiposo), como la adiponectina y la leptina en la patogénesis de NAFLD y NASH. La adiponectina se produce principalmente en los adipocitos y posee un efecto sensibilizador a la insulina, así como ciertas propiedades antiinflamatorias<sup>16</sup>. En el hígado la adiponectina disminuye la producción hepática de glucosa, así como el recambio de ácidos grasos. Numerosos estudios han mostrado que los valores plasmáticos de adiponectina son considerablemente más bajos en pacientes obesos, así como en individuos con resistencia a la insulina o DM2. La disfunción del tejido adiposo resulta en inflamación local y regulación a la alta de citocinas que promueven la resistencia a la insulina.<sup>23</sup>

Quimiocinas y citocinas inflamatorias como la Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8), están incrementadas y está demostrado que causan resistencia a la insulina. La obesidad y resistencia a la insulina inducen cambios fenotípico en los macrófagos residentes del tejido adiposo, de la forma antiinflamatoria (M2) al fenotipo proinflamatorio (M1)<sup>22</sup>. Este cambio fenotípico genera aún más resistencia a la insulina y la subsiguiente disfunción del tejido adiposo.

Otra importante adipocina que contribuye en la patogenia de NAFLD es la Leptina. A pesar de la Leptina es importante para regular el apetito y aumentar el gasto de energía, sus niveles están aumentados en la obesidad, presuntamente debido a resistencia por esta misma<sup>22</sup>. Se ha propuesto que, en condiciones de resistencia a

la leptina, esta podría participar en la patogénesis de NAFLD debido a sus propiedades proinflamatorias y profibróticas. En este sentido, un metaanálisis reciente sugiere que los valores circulantes de leptina son mayores en pacientes con NAFLD y ha asociado concentraciones más elevadas de leptina con un aumento en la gravedad de la enfermedad.<sup>16</sup>

- **Defectos en el metabolismo de lípidos en el hígado**

El hígado por sí mismo puede contribuir con la esteatosis hepática mediante la producción de lípidos usando carbohidratos, en un proceso llamado Lipogénesis de novo (DNL). Las enzimas responsables de DNL están reguladas a la alta por la insulina y la glucosa a través de la acción de 2 factores de transcripción, (SREP1 y ChREBP)<sup>3</sup>. El producto final de DNL hepática es la producción de triacilgliceroles que se almacenan gotitas lipídicas<sup>22</sup> en el citoplasma de los hepatocitos.

En un hígado normal, DNL no es una fuente importante de lípidos hepáticos, pero en el escenario de la obesidad y la hiperinsulinemia, DNL puede contribuir a un 25% del total del almacenamiento hepático de lípidos y es considerado un importante factor en el desarrollo de NAFLD.<sup>23</sup>

Por otra parte, el hígado puede aclarar la concentración de ácidos grasos a través de la  $\beta$ -oxidación de estos o mediante la secreción de triacilgliceroles en forma de VLDL<sup>22</sup>. Sin embargo, en el hígado resistente a insulina esto no ocurre de forma normal. Ha sido reportado que las células de Kupffer juegan un papel importante en la modulación de la  $\beta$ -oxidación en NAFLD, los macrófagos M1 se encargan de inhibir a esta. Esto ocurre vía inhibición de un factor nuclear altamente expresado en tejidos donde se da la  $\beta$ -oxidación, este es el Receptor- $\alpha$  de proliferación activada de peroxisomas.<sup>22</sup>

El ensamblaje de triacilglicéridos y su secreción ocurre a través de la síntesis de VLDL en el retículo endoplasmático rugoso. Una vez que la partícula es formada, es transportada al aparato de Golgi para su posterior maduración y liberación vía exocitosis. Este proceso es mediado por la insulina. En NAFLD, la secreción de

VLDL se cree que ha sido sobrepasada por el incremento del consumo de ácidos grasos libres y el aumento de DNL hepática.<sup>22</sup>

- **Estrés oxidativo**

El desbalance en el metabolismo lipídico conlleva a la formación de lípidos lipotóxicos que contribuyen al estrés celular, activación de inflamomas y apoptosis de hepatocitos; con subsecuente inflamación crónica, regeneración del tejido y fibrogenesis.<sup>3</sup>

El aumento de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial es una fuente importante de especies reactivas de oxígeno (ROS) en NAFLD/NASH. EL incremento del flujo de ácidos grasos en los hepatocitos durante etapas tempranas de NAFLD estimula la oxidación mitocondrial de estos y refleja un mecanismo de compensación temprano por parte del hígado para inhibir la acumulación lipídica y mantener la homeostasis lipídica<sup>21</sup>. Usualmente las ROS producidas por la oxidación de ácidos grasos son inhibidas por mecanismo antioxidantes, en NASH estas vías se encuentran saturadas debido al incremento en la oxidación de las grandes cantidades de ácidos grasos que llegan al hígado.<sup>22</sup>

El estrés oxidativo puede llevar al daño hepatocelular a través de varios mecanismos, incluyendo peroxidación lipídica que directamente puede activar necrosis celular y activación de ligando-Fas. Estudios también han demostrado que el ácido palmítico puede activar la vía proinflamatoria de JNK (Janus cinasa) y NF- $\kappa$ B y causar disfunción mitocondrial.

Componentes lipotóxicos no solo median estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, también estrés del retículo endoplasmático (ER). El ácido palmítico tiene efectos tóxicos sobre el ER y puede estimular la producción de ROS y causar apoptosis. El ER estrés se manifiesta también a través de un tipo específico de respuesta llamado "Unfolded protein response (UPR)". La UPR es detonada por la acumulación de proteínas desdobladas en el interior del ER, esto es una respuesta adaptativa de la célula. La UPR es caracterizada por el incremento de la degradación proteolítica de las proteínas desdobladas e inhibición de la traducción y síntesis de proteínas.

Cuando una célula es incapaz de superar el estrés del ER, esto activa la vía mediada por la JNK.<sup>22</sup>

### **Diagnóstico de NAFDL/NASH**

La ecografía es la técnica de elección para el diagnóstico de EHGNA tanto por su bajo coste como por la alta disponibilidad. La sensibilidad de la ecografía para detectar esteatosis hepática es del 60-94%, y la especificidad, del 84-95%. La sensibilidad se reduce en presencia de obesidad abdominal, obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] > 40 kg/m<sup>2</sup>) o cuando hay una disminución del contenido de grasa hepática por debajo del 33%, por ejemplo, en caso de fibrosis.<sup>24</sup>

La espectroscopia por RM de hidrógeno es la forma más exacta para diagnosticar y cuantificar de forma no invasiva la esteatosis; identifica un contenido de grasa hepático mayor del 5% y tiene una adecuada correlación con los hallazgos histológicos, sin embargo, la accesibilidad a la técnica limita su papel diagnóstico<sup>24</sup>.

La biopsia hepática es la prueba más específica para diagnosticar el EHGNA, y es la única técnica capaz de establecer la existencia de EHGNA, que se define por el hallazgo de esteatosis, de balonización del hepatocito y de inflamación lobular. Existen diferentes sistemas de clasificación que, según los resultados anatomopatológicos, determinan la gravedad y el pronóstico.<sup>24</sup>

Para el diagnóstico histológico de EHGNA se requiere la presencia de grasa en > 5% de los hepatocitos, siempre habiendo descartado causas de esteatosis secundaria. Para hacer el diagnóstico de esteatohepatitis (EHNA), además de la presencia de esteatosis, se requiere también la presencia de daño hepatocitario (balonización, cuerpos de apoptosis, necrosis lítica) y de inflamación lobulillar (típicamente en la zona 3 del acino). Una vez realizado el diagnóstico histológico de EHGNA, hay que cuantificar la actividad y la fibrosis mediante uno de los sistemas de clasificación histológica: NASH-CRN (norteamericano, el más utilizado en estudios terapéuticos, tabla 3a) o SAF (score europeo que evalúa la esteatosis, la actividad inflamatoria y la fibrosis).<sup>25</sup>

Métodos elastográficos: Los métodos elastográficos evalúan mediante diferentes técnicas de imagen la rigidez hepática, que se ha correlacionado con la cantidad de fibrosis en el hígado. Existen varios métodos elastográficos que utilizan la elastografía por onda de cizallamiento (FibroScan®, ARFI, SWE, MRE) con una capacidad diagnóstica similar para evaluar la dureza del hígado. En pacientes con EHGNA, la elastografía es muy útil para descartar fibrosis significativa y para confirmar cirrosis, pero es menos fiable para definir estadios intermedios.<sup>25</sup>

### **Complicaciones extrahepáticas de EHGNA**

La adiposidad visceral y la grasa hepática propician un estado de inflamación sistémica, la cual parece predisponer a los individuos con EHGNA a enfermedades extrahepáticas.

- **Enfermedad Cardiovascular**

El hígado juega un papel crucial en la homeostasis de los lípidos y la glucosa; por lo tanto, es el centro de la enfermedad cardiometabólica. Existe una interacción muy compleja entre el intestino, el tejido adiposo visceral y subcutáneo, el tejido muscular y los sistemas cardiovascular y hepático.

La obesidad visceral se asocia con la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6), adipocinas e infiltración de macrófagos, resultando en inflamación sistémica y, consecuentemente, en la producción hepática de moléculas proaterogénicas, como la proteína C reactiva, el inhibidor del plasminógeno activado 1 y el fibrinógeno, provocando finalmente disfunción endotelial y aterosclerosis. El rol de mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, podría explicar las interacciones gen-ambiente que influyen en la Enfermedad Cardiovascular.<sup>26</sup>

- **Diabetes Mellitus**

Tanto la grasa hepática como la DM están asociadas significativamente con la presencia de Resistencia a Insulina, sugiriendo que el incremento de grasa hepática juega un rol en el desarrollo de DM. Dado el riesgo significativo de desarrollar DM

en pacientes con EHGNA, el escrutinio para DM con hemoglobina glucosilada anual o prueba de tolerancia oral a la glucosa son pruebas recomendadas.<sup>26</sup>

- **Enfermedad Renal Crónica**

Existen nuevos estudios donde se revela que la EHGNA está asociada independientemente con el incremento en la prevalencia de ERC, por lo que los pacientes con EHGNA parecen tener mayores rangos de ERC comparado con los pacientes sin EHGNA. La adiponectina y la fetuina A son mediadores de RI y ligandos clave entre la obesidad, la enfermedad hepática y la enfermedad renal. La fetuina A es un promotor de RI; secretada por el hígado, regula la producción de adiponectina por el tejido adiposo. Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con microalbuminuria y proteinuria. El mecanismo parece ser la disminución en la proteína quinasa activada por AMP 5 en los podocitos, que resulta en albuminuria.<sup>27</sup>

## **Materiales y Métodos**

**Tipo de estudio:** Descriptivo de corte transversal.

**Área de estudio:** Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA).

**Población:** 502 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 que asistieron al servicio de Medicina Interna del HEODRA en el año 2022.

**Unidad de análisis:** Pacientes diagnosticados con EHGNA que padecen DM2 y acuden al servicio de Medicina Interna del HEODRA.

**Muestra (Tamaño de muestra y selección de los individuos):** La muestra se calculó mediante el programa STAT CALC de EPIINFO versión 7.2.4.0 se aplicó un índice de confiabilidad de 95% y un margen de error de 5% dando un resultado de 196 pacientes como muestra, de los cuales solamente 51 cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes con diagnóstico de Diabetes mellitus.
- Expedientes con resultados de ecografía hepática.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes con información incompleta.
- Expedientes con antecedentes de alcoholismo.
- Expedientes con enfermedades hepáticas genéticas.

- Expedientes con antecedentes de hepatitis B y C.

**Fuente de la información:** La información se obtuvo de forma secundaria mediante la aplicación de un instrumento de recolección de datos a los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en la investigación.

**Procedimientos para la recolección de información:**

1. Se redactó una carta para solicitar permiso al director académico y a la directora general del HEODRA para realizar la revisión de expedientes clínicos de pacientes diabéticos del Servicio de Medicina Interna del hospital.
2. Una vez obtenido el permiso se procedió a la revisión de los expedientes.
3. Se aplicó el instrumento de recolección de datos a los expedientes de pacientes incluidos en el estudio.
4. Obtenidos los datos se procedió a introducirlos a una base de datos previamente construida.
5. Se analizaron los datos introducidos.

- **Operacionalización de las variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala</b>
<b>Edad</b>	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta su diagnóstico actual.	Años cumplidos según el expediente clínico.	20-64 años.

<b>Sexo</b>	Condición orgánica que caracteriza a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Sexo definido según el expediente clínico.	Masculino. Femenino.
<b>Estado civil</b>	Estado de convivencia conyugal que ha sido reconocida legalmente o no, al momento de emplear la encuesta.	Estado civil plasmado en el expediente clínico.	Soltero (a) / viudo (a) Casada (a) / unión estable.
<b>Ocupación</b>	Evento que determina la clase o tipo de actividad que ejerce en su día a día.	Área laboral registrada en su expediente clínico.	Estudiante. Trabajador. Desempleado. Ama de casa. Otro.
<b>Escolaridad</b>	Es el nivel de educación más alto que ha llegado hasta el momento del diagnóstico.	Grado de escolaridad especificado en el expediente clínico.	Analfabeto. Primaria completa. Primaria incompleta. Secundaria completa. Secundaria incompleta. Bachiller y técnico superior. Universitario.
<b>Procedencia</b>	Ubicación geográfica donde actualmente reside.	Procedencia registrada en expediente clínico.	Zona urbana. Zona rural.
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal en el que se toma en cuenta la altura en metros y el peso en kg medido en la última consulta.	Extraído del expediente del clínico de la fecha más reciente.	<b>IMC</b> Bajo peso por debajo de 18.5 <b>Peso normal</b> 18.5–24.9 <b>Sobre peso</b> 25.0–29.9 <b>Obesidad clase 1</b> 30.0–34.9 <b>Obesidad clase 2</b> 35,0–39,9 <b>Obesidad clase 3</b> Por encima de 40
<b>Glucosa en ayunas</b>	Prueba realizada con muestra de sangre tomada por	Valores obtenidos del último examen realizado.	<b>Valor normal en diabéticos:</b> 90-130 mg/dl

	punción en pulpejo digital.		
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	Heteroproteína, se mide en sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	Valores obtenidos del último examen realizado.	<b>Normal</b> (5% - 6%) <b>DM compensada:</b> (6% - 7%) <b>DM descompensada:</b> (>7%)
<b>Perfil hepático</b>	Medición de: AST ALT Albúmina	Valores obtenidos del último examen realizado	<b>AST:</b> 5-40 UI/L <b>ALT:</b> 7-56 UI/L <b>Albúmina:</b> 3.8-5 gr/dl
<b>Triacilglicéridos</b>	Lípidos de almacenamiento compuestos por glicerol y 3 ácidos grasos unidos al glicerol.	Valores obtenidos del último examen realizado	<b>Meta para diabéticos:</b> <150 mg/dl
<b>Colesterol</b>	Es un lípido constituyente esencial de las membranas plasmáticas de las células eucariotas.	Valores obtenidos del último examen realizado	<b>Meta para diabéticos:</b> <200 mg/dl
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad cuya función es transportar colesterol a los tejidos periféricos.	Valores obtenidos del último examen realizado	<b>Meta para diabéticos:</b> <100 mg/dl
<b>Dislipidemia</b>	Trastorno del metabolismo de lipoproteínas que se caracteriza por la elevación de la concentración de colesterol o triglicéridos o ambos.	Valores obtenidos del último examen realizado	<b>Colesterol</b> >200 mg/dl <b>Triacilglicéridos</b> >150 mg/dl <b>LDL</b> >100 mg/dl
<b>Ecografía hepática</b>	Método imagenológico no invasivo que se utiliza para observar	Valores obtenidos del último examen realizado.	<b>Tipo I. Leve.</b> Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del

	<p>la normalidad o cambios patológicos en el parénquima hepático para diagnosticar EHNA y su estadificación.</p>		<p>diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.  <b>Tipo II. Moderada.</b>  Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos.  <b>Tipo III. Grave.</b>  Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LHD, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos.</p>
--	--	--	---

**Plan de análisis:**

Con el apoyo del paquete estadístico IBM-SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp), se elaborará una base de datos para digitar la información recopilada con el instrumento de recolección de datos que fue aplicado a la población ya delimitada al estudio; estos se recogió en tablas y se representó en los gráficos más adecuados para cada tipo de variable. Luego se realizó un análisis univariado con las frecuencias absolutas y porcentajes.

Finalmente se llevó a cabo un análisis bivariado con el cruce de variables en tablas de contingencia, con su Chi cuadrado de Pearson y valor de “P” para valorar la significancia estadística. El nivel de significación fue fijado convencionalmente en una  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos:**

El proyecto de investigación se ajustó a las indicaciones de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (AMM), tomando en cuenta los principios de bioética de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. Igualmente, el protocolo del estudio fue sometido al Comité de Ética de la UNAN-León para su revisión y aprobación. Se solicitó permiso, mediante una carta, a las autoridades del HEODRA para el acceso a los registros médicos de los pacientes donde se reunirán las siguientes condiciones:

- **Beneficencia:** a ninguno de los participantes se le afectó su integridad física, psicológica, social y espiritual.
- **Confidencialidad:** todas las respuestas fueron archivadas como anónimas para garantizar que los datos recolectados serán utilizados únicamente con fines científicos para esta investigación.

## Resultados

Se recolectó información de 51 expedientes de pacientes que DM2 encontrando los siguientes hallazgos relevantes:

El 61% de los pacientes tenían edad entre 44 y 65 de edad y 69% eran femeninos en cuanto al estado civil 49% eran casados y 31% eran solteros. El nivel de escolaridad que predominó fue la primaria completa con 51%. El 69% de los pacientes eran procedentes de área urbana y el 51% eran ama(o) de casa. (ver tabla 1)

**Tabla N°1. Características sociodemográficas del grupo poblacional estudiado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

Variables sociodemográficas		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupos de edad</b>	22-43 años	10	20
	44-65 años	31	61
	Mayores de 65	10	20
<b>Sexo</b>	Femenino	35	69
	Masculino	16	31
<b>Estado civil</b>	Soltero	16	31
	Casad(a)	25	49
	Unión estable	7	14
	Viudo	3	6
<b>Nivel de escolaridad</b>	Analfabeto(a)	7	14
	Primaria completa	26	51
	Secundaria completa	13	26
	Técnico superior	1	2
	Universitario(a)	4	8
<b>Procedencia</b>	Urbana	35	69
	Rural	16	31
<b>Ocupación</b>	Trabajador(a)	12	24
	Desempleado(a)	13	26
	Ama(o) de casa	26	51

El grado predominante de EHGNA en la población estudiada fue el Grado I o leve, el 41% de la población estudiada presentó este estadio, seguido del Grado II o moderado. La prevalencia de EHGNA fue de 74%. (Ver tabla 2).

**Tabla N°2. Clasificación por estadio de EHGNA del grupo poblacional estudiado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

Grados de EHGNA	Frecuencia	Porcentaje
Normal	13	26
Grado I (leve)	21	41
Grado II (moderado)	15	29
Grado III (severo)	2	4

El sexo predominante entre los pacientes con EHGNA fue el femenino con 51% con una relación 2:1 con respecto a los hombres. (ver tabla N°3)

**Tabla N°3. Distribución de EHGNA estratificada por sexo del grupo poblacional estudiado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

Sexo	EHGNA	
	Con EHGNA	Sin EHGNA
Femenino	26 (51)	9 (18)
Masculino	12 (23)	4 (8)
<b>Total</b>	<b>38 (74)</b>	<b>13 (26)</b>

Se obtuvieron las medias de IMC, Triacilglicéridos y LDL las cuales se encontraban por encima de los valores meta para pacientes con DM2. El colesterol y la glicemia sus medias estuvieron dentro de los límites de meta para dichos pacientes. (ver tabla N°4)

**Tabla N°4. Media y desviación estándar de variables bioquímicas del grupo poblacional estudiado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

Variable	Media
IMC	27.5 ( $\pm$ 4.2)
Glicemia	128 ( $\pm$ 43.8)
Triacilglicéridos	179 ( $\pm$ 54.9)
Colesterol	185 ( $\pm$ 38)
LDL	123 ( $\pm$ 30.9)
AST	31 ( $\pm$ 19.7)
ALT	36 ( $\pm$ 22.7)

Se encontró relación positiva entre el IMC, los triglicéridos y los estadios clínicos de los pacientes estudiados, encontrándose con mayores alteraciones en el Grado II, siendo esta relación estadísticamente significativa. Los niveles de LDL, AST y ALT también mostraron una relación positiva con los distintos estadios clínicos, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. (ver tabla N°5)

**Tabla N°5. Relación de variables metabólicas y resultados de ecografía en pacientes con DM2 del servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

		Resultados ecográficos				Chi-cuadrado	p
		Normal	Grado I	Grado II	Grado III		
IMC	Sobrepeso + obesidad	7 (18)	14 (37)	15 (40)	2 (5)	9.4	0.024
	Normal	6 (46)	7 (54)	0	0		
Triacilglicéridos	>150	4 (11)	14 (40)	15 (43)	2 (6)	16.4	0.001
	<150	9 (56)	7 (44)	0	0		
Colesterol	>200	1 (9)	2 (18)	7 (64)	1 (9)	9.8	0.02
	<200	12 (30)	19 (48)	8 (20)	1 (2)		
Glicemia	>130	2 (12)	3 (18)	10 (58)	2 (12)	16.8	0.001
	<130	11 (32)	18 (53)	5 (15)	0		
LDL	>100	8 (22)	14 (38)	13 (35)	2 (5)	3.4	0.327
	<100	5 (36)	7 (50)	2 (14)	0		
ALT	Alterado	3 (18)	5 (29)	8 (47)	1 (6)	4.4	0.233
	Normal	10 (29)	16 (47)	7 (21)	1 (3)		
AST	Alterado	3 (16)	6 (32)	9 (47)	1 (5)	5.2	0.149
	Normal	10 (31)	15 (47)	6 (19)	1 (3)		

Se identificaron como los factores asociados más frecuentes los siguientes: hipertensión arterial (47%), dislipidemia (63%), enfermedad renal crónica (31%), cardiopatías (26%), trombosis venosa profunda (TVP) (16%), así como niveles de sobrepeso y obesidad de grado 1, representando el 37% y el 18%, respectivamente. (ver tabla N°6)

**Tabla N°6. Frecuencia y porcentaje de factores asociados en pacientes con EHGNA del servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período enero-diciembre 2022. n=51**

Factores asociados		EHGNA		Total	Chi-cuadrado	p
		Con EHGNA	Sin EHGNA			
Hipertensión arterial	Si	24 (75)	8 (25)	32	0.011	0.917
	No	14 (74)	5 (26)	19		
Dislipidemia	Si	32 (84)	6 (16)	38	7.38	0.007
	No	6 (46)	7 (54)	13		
ERC	Si	16 (76)	5 (24)	21	0.053	0.818
	No	22 (73)	8 (27)	30		
Cardiopatías	Si	13 (81)	3 (19)	16	0.558	0.455
	No	25 (71)	10 (29)	35		
TVP	Si	8 (73)	3 (27)	11	0.023	0.878
	No	30 (75)	10 (25)	40		
EPOC	Si	2 (100)	0 (0)	2	0.712	0.399
	No	36 (74)	13 (26)	49		
IMC	Sobrepeso + Obesidad	31 (82)	7 (18)	38	3.92	0.048
	Normal	7 (54)	6 (46)	13		

## Discusión

La EHGNA ha emergido como la enfermedad hepática crónica más predominante a nivel global, alcanzando una prevalencia estimada del 25-30% en la población general y ascendiendo al 70% en aquellos diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2<sup>16</sup>. Los resultados de nuestro estudio corroboran esta tendencia, revelando una prevalencia significativa del 74% en los pacientes diabéticos examinados, cifra congruente con investigaciones similares como la de Laclé et al.<sup>5</sup> que informó un 72.3%. También Coello et al.<sup>7</sup> y Atilio et al.<sup>8</sup> obtuvieron una prevalencia de 82.3% y 83% respectivamente. Younossi et al.<sup>11</sup> reportaron una prevalencia global de EHGNA en pacientes diabéticos del 55.5%. Demostrando así que la EHGNA es una enfermedad muy frecuente en pacientes con DM2.

Al explorar la influencia del género, nuestra investigación reveló una prevalencia sustancialmente mayor en mujeres, estableciendo una relación de 2:1 en comparación con los hombres. Estos hallazgos coinciden con estudios previos, como el de Laclé et al.<sup>5</sup> donde el 73.4% de las mujeres y el 68.2% de los hombres presentaban EHGNA. A su vez, Atilio et al.<sup>8</sup> respaldó esta tendencia, observando una mayor prevalencia en mujeres diabéticas. Sin embargo, Coello et al.<sup>7</sup> identificó una prevalencia superior en hombres, destacando la importancia de considerar la diversidad de las poblaciones estudiadas.

La composición mayoritaria de mujeres en nuestra muestra, especialmente en el rango de edad de 44 a 65 años, sugiere una posible correlación con la menopausia, período caracterizado por una disminución abrupta de estrógeno, reconocido como un factor protector contra la acumulación de lípidos en el hígado, podría explicar la prevalencia más alta en mujeres en este grupo etario específico<sup>28</sup>.

La media de edad en nuestro estudio ( $55 \pm 14.3$ ) se ajusta a investigaciones previas como la de Coello et al.<sup>7</sup> ( $54.43 \pm 8.10$  años), pero difiere de estudios como el de Laclé et al.<sup>5</sup> que encontró una media de 64.5 años. Estas disparidades subrayan la variabilidad demográfica entre las poblaciones estudiadas y enfatizan la importancia de contextualizar los resultados en función de la edad.

En cuanto a los hallazgos ecográficos, el Grado I fue el más prevalente, en concordancia con Atilio et al.<sup>8</sup>, quien informó una frecuencia del 39.7%. Estas cifras contrastan con los hallazgos de Buchaca et al.<sup>9</sup>, Laclé et al.<sup>5</sup> y Sanjinez et al.<sup>13</sup>, donde el Grado 2 fue más frecuente con 44.7%, 32.4% y 48.4%, respectivamente. Estas discrepancias resaltan la variabilidad en la presentación clínica de la EHGNA y sugieren la necesidad de evaluar la gravedad de la enfermedad en contextos clínicos específicos.

Al explorar las asociaciones entre diversas variables y los grados de EHGNA, encontramos significancia estadística y una relación positiva entre el IMC y los triglicéridos, hallazgo respaldado por investigaciones previas como las de Buchacas et al.<sup>9</sup>, Sajinez et al.<sup>13</sup>, Costa et al.<sup>10</sup> y Laclé et al.<sup>5</sup>. Asimismo, observamos una relación positiva entre el colesterol LDL y los grados de EHGNA, aunque no alcanzó significancia estadística. Estos parámetros bioquímicos se encuentran elevados en la EHGNA debido a la resistencia a la insulina en el tejido hepático y adiposo lo cual lleva a un desbalance entre la producción, degradación, liberación y almacenamiento de ácidos grasos<sup>21-22</sup>.

La hipertensión arterial, dislipidemia y sobrepeso/obesidad fueron los factores asociados más frecuentes entre los pacientes analizados con EHGNA coincidiendo con la publicación de Laclé et al.<sup>5</sup>, Atilio et al.<sup>8</sup>, Martínez et al.<sup>12</sup>, Buchaca et al.<sup>9</sup> y Younossi et al.<sup>11</sup> cuyos descubrimientos fueron similares. Existen muchas teorías que trata de explicar cómo EHGNA causa aumento de la hipertensión entre las cuales están: aumento de citoquinas pro inflamatorias producidas a nivel hepático que causa alteraciones del sistema renina angiotensina aldosterona, resistencia a la insulina que provoca activación del sistema nervioso simpático y aumento de la retención renal de sodio, aumento de la vasoconstricción debido al aumento de dimetilarginina asimétrica que provoca inhibición del óxido nítrico, rigidez arterial provocado por pérdida del balance entre la producción y degradación de la elastina y colágeno, aumento del estrés oxidativo, disbiosis intestinal y modificaciones genéticas e epigenéticas<sup>29</sup>.

El sobrepeso/obesidad son mecanismos relacionados a la formación de EHGNA eso se explica mediante la capacidad que tiene el tejido adiposo de producir resistencia a la insulina. Esta hormona es esencial para la inhibición de procesos como lo es la lipólisis lo cual conduce a acumulación de ácidos grasos no esterificados a nivel hepático a su vez la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos provoca una disminución paulatina de la acción de la insulina para inhibir otros procesos como los son la gluconeogénesis y la síntesis de triglicérido provocando hipoglucemia, hiperinsulinemia y dislipidemia. La dislipidemia aumenta la cantidad de ácidos grasos libres en el organismo, lo que contribuye a la acumulación de ácidos grasos en el hígado<sup>30</sup>.

A pesar de estas contribuciones significativas, nuestro estudio presenta limitaciones notables. La falta de datos de HbA1c para evaluar el control glucémico de manera precisa y la imposibilidad de medir la frecuencia del síndrome metabólico debido a la ausencia de datos específicos representan debilidades substanciales. A pesar de estas limitaciones, creemos que un porcentaje sustancial de los pacientes con EHGNA estudiados concomitan con síndrome metabólico.

En resumen, esta investigación enriquece la comprensión de la EHGNA en pacientes diabéticos, destacando su alta prevalencia y explorando asociaciones significativas con parámetros metabólicos. A pesar de las limitaciones, estos hallazgos respaldan la necesidad de estrategias de detección y manejo temprano en esta población de pacientes de alto riesgo.

## Conclusión

Este estudio ha demostrado que la Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) es una enfermedad hepática con alta prevalencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En nuestro estudio la población estudiada fueron principalmente mujeres entre las edades de 44 a 65, escolaridad primaria, amas de casa pertenecientes al casco urbano.

La prevalencia fue de 74%. Se observó que las mujeres tenían una mayor prevalencia de EHGNA en comparación con los hombres, lo cual está en línea con la literatura que sugiere una relación de desarrollo de EHGNA de 1:2 entre hombres y mujeres.

La estadificación de la esteatosis hepática por ecografía mostró que los casos leves (Grado I) y moderados (Grado II) eran los más predominantes, lo cual es consistente con estudios previos y refleja la naturaleza de evolución lenta de la enfermedad.

En cuanto a los factores asociados, se encontró una alta frecuencia de sobrepeso, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial en pacientes diagnosticados con EHGNA, lo cual sugiere que los mecanismos patológicos de la EHGNA, como la resistencia a la insulina y los niveles elevados de triglicéridos en sangre, contribuyen al desarrollo y evolución de estos factores.

El estudio presentó limitaciones en cuanto a la calidad y precisión de los registros. No obstante, se destacó como fortalezas la realización rápida del estudio y la posibilidad de replicarlo fácilmente.

En conclusión, este estudio resaltó la alta prevalencia de EHGNA en pacientes diabéticos, especialmente en mujeres; también demostró la presencia de parámetros bioquímicos anormales conforme progresaban los grados de EHGNA. Se demostró la importancia del diagnóstico precoz de EHGNA en pacientes diabéticos para mejorar la calidad de vida de estos, dado que ambas enfermedades se perpetúan mutuamente.

## Recomendaciones

- Agregar en la vigente norma de enfermedades crónicas el cribado mediante ultrasonido abdominal a los pacientes con DM2 que cumplan con criterios de Síndrome metabólico.
- Concientizar a la población sobre el desarrollo de la EHGNA, como esta exacerba las manifestaciones de la DM2 y como pueden disminuir su incidencia mediante cambios en el estilo de vida en los estadios leves y moderados de la enfermedad.
- Promover un enfoque multidisciplinario en el cuidado de estos pacientes.
- Fomentar la investigación continua en esta área para comprender mejor la relación entre la EHGNA y la Diabetes Mellitus tipo 2, para desarrollar estrategias de prevención más efectivas.
- Para futuras investigaciones recomendamos realizar la recolección de datos de fuente primaria.

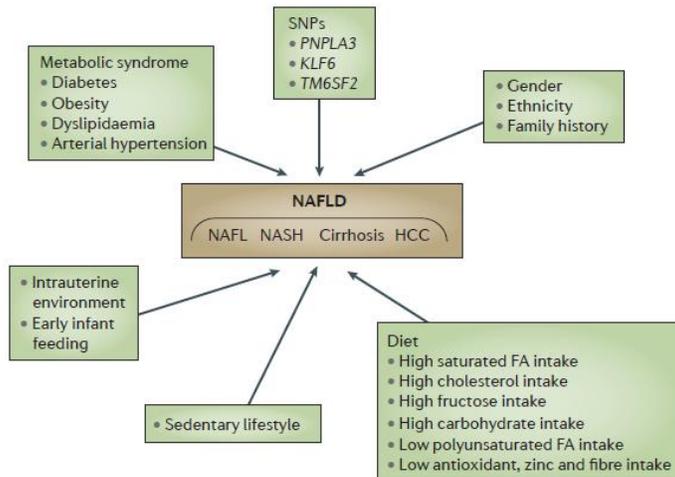
## Referencias bibliográficas

1. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020(2).
2. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 1 de mayo de 2022;28(5):528-62.
3. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10290):2212–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
4. MINSA. Mapa Nacional de Salud en Nicaragua 2022. Nicaragua. Ministerio de Salud de Nicaragua. 2022. Fecha de acceso: 20 de noviembre de 2023. <https://mapasalud.minsa.gob.ni/>
5. Laclé-Murray A, Esquivel-Chaverri M, Madrigal-López M, Alpízar-Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2AD;56(1):17–22. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022014000100004](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000100004)
6. Ramírez NQ, Castillo RP, Gendriz IVS. Correlación entre marcadores serológicos y ecográficos en pacientes con hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 23 de septiembre de 2019 [citado 5 de septiembre de 2022];4(08). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89052>
7. Viñan JEC, Torre MESD, Parra AMC, Mosquera DSC, Macas RYS, Bautista ARE, et al. Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chambo. *Rev Eugenio Espejo*. 11 de enero de 2022;16(1):39-49.
8. Ruiz AC, Fariña CF, Sosa G, Castillo S. Frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *UNIDA Salud*. 21 de abril de 2022;1(1):15-20.
9. Buchaca Faxas EF, Bonilla Romero JL, Rodríguez Allende MA, Hernández Castro JL, Rodríguez Amador L, Rodríguez Herrera R, et al. Esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y su relación con el control glucémico. *Rev Cuba Med* [Internet]. septiembre de 2019 [citado 5 de septiembre de 2022];58(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-75232019000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232019000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
10. Faria LC, de Fátima Haueisen Sander Diniz M, Giatti L, Schmidt MI, Goulart AC, Duncan BB, et al. Liver steatosis as a predictor of incident diabetes in

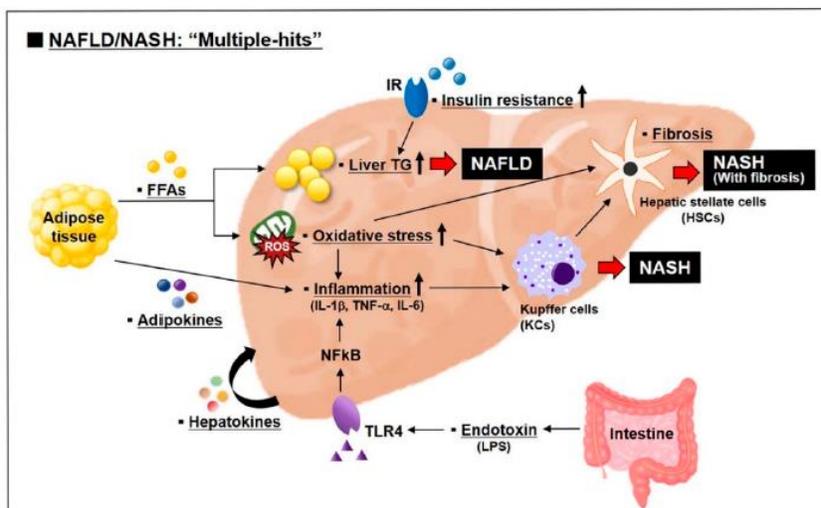


20. Caballeria J, Caballeria L. Non alcoholic steatohepatitis and diabetes TT - Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016;63(8):377–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423933>
21. Kim H, Lee DS, An TH, Park HJ, Kim WK, Bae KH, et al. Metabolic spectrum of liver failure in type 2 diabetes and obesity: From nafld to nash to hcc. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
22. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(1):23–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
23. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(December):1–22.
24. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Llamaza-Torres CJ, Mezquita-Raya P. Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(1):33–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.08.005>
25. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169–77.
26. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. junio de 2017;66(6):1138-53.
27. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Rev Gastroenterol México*. 1 de octubre de 2019;84(4):472-81.
28. DiStefano JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol (United States)*. 2020;161(10):1–12.
29. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics*. 12 de abril de 2021;11(4):689.
30. Kuzminova NV, Gribenyuk OV, Osovskaya NY, Knyazkova II. Arterial hypertension, obesity and non-alcoholic fatty liver disease: is there any connection? *Arter Hypertens*. 2016;20(4):216-27.

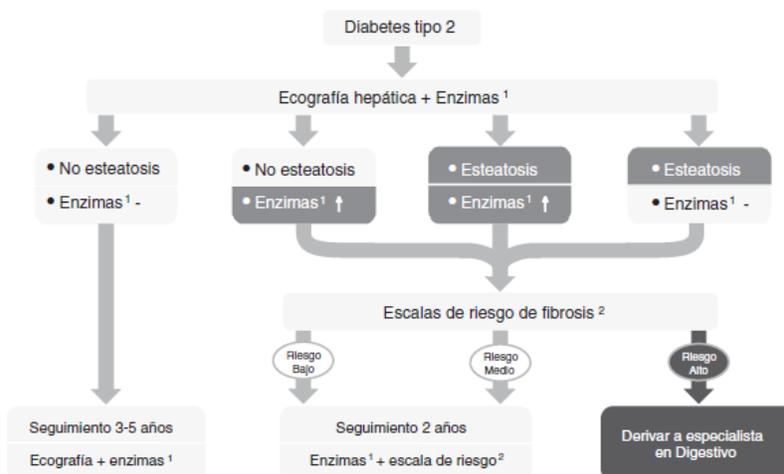
## Anexos



**Figura N°1.** Factores asociados en el desarrollo y evolución de NAFLD. Imagen tomada de Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(December):1–22.



**Figura N°2.** Hipótesis de múltiples hits. Imagen tomada de Kim H, Lee DS, An TH, Park HJ, Kim WK, Bae KH, et al. Metabolic spectrum of liver failure in type 2 diabetes and obesity: From nafld to nash to hcc. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).



**Figura N°3.** Algoritmo diagnóstico de NAFLD en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Imagen tomada de Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Llamaza-Torres CJ, Mezquita-Raya P. Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(1):33–8.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.08.005>

## Instrumento de recolección de datos

Fecha: \_\_\_\_\_

N° Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de Nac: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

<b>Datos sociodemográficos</b>		
Sexo	Masculino	
	Femenino	
Estado civil	Soltero	
	Casado	
	Unión estable	
	Divorciado	
	Viudo	
Procedencia	Urbana	
	Rural	
Escolaridad	Analfabeto	
	Primaria	
	Secundaria	
	Universidad	
	Técnico superior	
Ocupación	Empleado	
	Desempleado	
	Ama de casa	
	Estudiante	

<b>Grados de EHGNA</b>	
Grado I	
Grado II	
Grado III	
Esteatohepatitis	

## Química sanguínea

<b>Perfil lipídico</b>	
Colesterol	
Triacilglicéridos	
LDL	
<b>Transaminasas</b>	
AST	
ALT	
<b>Control glucémico</b>	
Glicemia	
Hemoglobina glucosilada	

<b>Factores asociados</b>	



---

Hereby Certifies that

**ALFREDO ALANIZ**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF  
ETHICS**

with a score of

**97%**

on

**24/05/2022**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



---

Global Health Training Centre  
[globalhealthtrainingcentre.org/elearning](http://globalhealthtrainingcentre.org/elearning)  
Certificate Number c3d43db7-68a3-402b-ab2a-e7143292f29e Version number 0



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**JAVIER ALVAREZ**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF  
ETHICS**

with a score of

**99%**

on

**24/05/2022**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



**MULTI-REGIONAL  
CLINICAL TRIALS**

THE MRCT CENTER OF  
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL  
and HARVARD

Global Health Training Centre  
[globalhealthtrainingcentre.org/elearning](http://globalhealthtrainingcentre.org/elearning)

Certificate Number 65f89c6d-5f4c-4bc7-89a9-73550adc3210 Version number 0



Gobierno de Reconciliación  
y Unidad Nacional  
*El Pueblo, Presidente!*

**2023**  
**TODOS JUNTOS** *Vamos Adelante!*

**CONSEJO DE DESARROLLO CIENTÍFICO FORMACIÓN Y DESARROLLO DE -  
RECURSOS HUMANOS**

**HOSPITAL ESCUELA DR. OSCAR DANILLO ROSALES ARGUELLO**

León, 31 de Julio del 2023

Br. Alfredo José Alaniz Castellón.  
Br. Javier Emmanuel Alvares Zeledón.

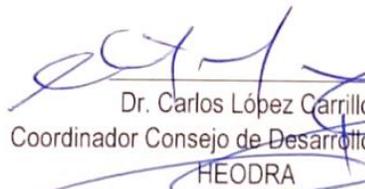
Investigadores

Estimados investigadores:

Reciban Fraternos saludos.

A través de la presente le remito protocolo de investigación, Titulado: : **"ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HEODRA, PERIODO 2022-2023"**. El cual fue avalado por la Dra. Idania Escalante M. Medico Subespecialista, del departamento de Medicina Interno y **si cumple** con las líneas de investigación del servicio de Medicina Interna. Por lo cual puede seguir su trámite correspondiente. Y se autoriza acceder a los expediente para recopilar la información.

Sin más a que hacer referencia me despido de usted (es), deseándole éxito.

  
Dr. Carlos López Carrillo  
Coordinador Consejo de Desarrollo Científico.  
HEODRA



Cc:

- Archivo



2022: "EN UNIDAD PARA AFIANZAR VICTORIAS"

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN  
FUNDADA EN 1812

(Departamento de Medicina Interna)  
Facultad de Ciencias Médicas

León, 12 de julio de 2022

Bachilleres

Alfredo José Alaniz Castellón  
Javier Enmanuel Álvarez Zeledón  
Facultad de Ciencias Médicas  
Unan-León  
Sus manos

Estimados Bachilleres:

Reciban cordiales saludos de mi parte.

En respuesta a su solicitud de Tutor para la realización del estudio, "Higado graso como factor silente para Diabetes Mellitus 2 y resistencia a la insulina en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Heodra, en el año 2022"; se les ha asignado como Tutor al Dr. Alberto Saavedra, Médico especialista en Medicina Interna.

Sin más que agregar, les saludo.

Atentamente,

  
Dr. Luis Manuel Padilla  
Jefe de Departamento  
Medicina Interna



Cc: archivo  
Cc: Estudiante

"A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD"

(luis.padilla@cm.unanleon.edu.ni)

León, 16 de noviembre de 2023

MSc. Francisca Canales  
Vicedecana  
UNAN-León  
Sus manos

Estimada Maestra:

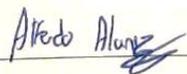
Reciba un cordial saludo de nuestra parte, por medio de la presente nosotros los estudiantes Alfredo José Alaniz Castellón con número de carnet 18-18045-0, Javier Enmanuel Alvarez Zeledón con número de carnet 18-18231-0, de VI año de la carrera de medicina, nos dirigimos a usted para solicitar el cambio de título de nuestro protocolo de tesis, ya que este se inscribió con el título **“Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA, período 2022-2023.”** y debido a un cambio en la metodología del análisis de datos, solicitamos el cambio por el nuevo título de: **“Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2 del servicio de Medicina Interna del HEODRA, período enero-diciembre 2022.”**

Sin más que agregar, agradecidos por el tiempo brindado, nos despedimos cordialmente.

Atentamente;

Dr. Alberto Saavedra Berrios  
MEDICINA INTERNA  
UNAN LEÓN  
COD. MINSU 10142

Dr. Alberto Saavedra  
Especialista en Medicina Interna

  
Br. Alfredo José Alaniz Castellón  
18-18045-0

  
Br. Javier Enmanuel Alvarez Zeledón  
18-18231-0