

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA COMO FACTOR
ASOCIADO A ACELERAR EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

WILSON VASQUEZ SALAZAR

ASESOR:

MANUEL BERTONI CHÁVEZ RIMARACHÍN

TRUJILLO – PERÚ

2019

MIEMBROS DE JURADO

DR. NOLBERTO TAPIA SILVA

PRESIDENTE

DRA. MARIA HINOJOSA MENDEZ

SECRETARIA

DR. ALEXIS MORGAN NORIEGA

VOCAL

FECHA DE SUSTENTACIÓN

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a Dios, a mis padres y hermanos, quienes me acompañaron en todo momento de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que en todo momento apostaron y dieron todo por mí.

A mis amigos, que se convirtieron en mi familia.

A mis profesores, por sus sabias enseñanzas.

ÍNDICE

CONTENIDO	PAG.
DEDICATORIA.....	03
AGRADECIMIENTOS.....	04
TABLA DE CONTENIDOS.....	05
ABSTRACT.....	06
RESUMEN.....	07
INTRODUCCIÓN.....	08
MATERIAL Y MÉTODO.....	14
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS.....	38

ABSTRACT

Objective: To determine if non-alcoholic fatty liver disease is a factor associated with accelerates kidney function decline in chronic kidney disease

Material and methods: A population cohort study was conducted, including 141 patients with chronic kidney disease, it was divided into 2 groups: patients with non-alcoholic fatty liver disease (49 patients) and patients without non-alcoholic fatty liver disease (92 patients) in the Hospital Regional Teacher of Trujillo. For the statistical analysis, the t-student test was used, setting the level of significance at $p < 0.05$.

Results: The deterioration of the TFGe (estimated glomerular filtration rate) per year was $-8.02 (2.54)$ ml / min / 1.73 m^2 for patients with EHGNA, and $-4.71 (1.67)$ ml / min / 1.73 m^2 in patients without EHGNA, the deterioration of the TFGe being greater in patients with EHGNA, with a p of 0.001. The deterioration of the TFGe at two years was $-6.59 (2.52)$ for patients with EHGNA, and $-3.85 (1.80)$ ml / min / 1.73 m^2 in patients without EHGNA, the deterioration of the TFGe being greater in patients with EHGNA, with a p of 0.001. The deterioration of the TFGe at three years was $-5.71 (1.82)$ ml / min / 1.73 m^2 for patients with EHGNA, and $-3.41 (1.64)$ ml / min / 1.73 m^2 in patients without EHGNA, the deterioration of the TFGe being greater in patients with EHGNA, with a p of 0.001.

Conclusion: EHGNA is associated with accelerates kidney function decline in chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la enfermedad hepática grasa no alcohólica es factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de cohorte poblacional, se incluyeron 141 historias clínicas de pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales 49 pacientes estuvieron expuestos a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y 92 pacientes no estuvieron expuestos a dicha enfermedad en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de t student, fijando el nivel de significancia en $p < 0.05$.

Resultados: El deterioro de la TFGe (Tasa de filtración glomerular estimada) al año fue de $-8.02 (2.54)$ ml / min / 1.73 m^2 para los pacientes con EHGNA, y de $-4.71 (1.67)$ ml / min / 1.73 m^2 en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFGe mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001. El deterioro de la TFGe a los dos años fue de $-6.59 (2.52)$ ml / min / 1.73 m^2 para los pacientes con EHGNA, y de $-3.85 (1.80)$ ml / min / 1.73 m^2 en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFGe mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001. El deterioro de la TFGe a los tres años fue de $-5.71 (1.82)$ ml / min / 1.73 m^2 para los pacientes con EHGNA, y de $-3.41 (1.64)$ ml / min / 1.73 m^2 en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFGe mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001.

Conclusión: La EHGNA se asocia con el aceleramiento del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, enfermedad hepática grasa no alcohólica

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), actualmente está considerada como un problema de salud pública, se estima que la prevalencia en la población mundial es de 11 a 13%, de los cuales 5 millones aproximadamente requieren terapia de reemplazo renal (TRR). Esta enfermedad se define con un aclaramiento de creatinina o tasa de filtración glomerular (TFG) $<60\text{ml} / \text{min por } 1.73\text{m}^2$ por un periodo \geq de 3 meses con o sin daño renal^{1, 2}.

Las funciones del riñón incluyen la excreción, la producción de hormonas, la regulación de la presión arterial y el equilibrio iónico, osmótico y de pH, todo lo cual hace que el riñón sea esencial para la homeostasis fisiológica. Debido a sus múltiples funciones, las enfermedades del riñón a menudo tienen consecuencias sistémicas que hacen que el diagnóstico y el tratamiento sean extremadamente difíciles y costosos. El conocimiento de la ERC sigue siendo muy bajo (6% en las poblaciones generales y 10% en las poblaciones de alto riesgo)^{3, 4, 5}. En Perú, se estima que más del 50% de los pobladores que potencialmente requieren algún tipo de TRR no la está recibiendo⁶.

La manifestación patológica común final de muchas enfermedades renales crónicas es la fibrosis renal, que se caracteriza por glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Los factores de riesgo para la glomeruloesclerosis progresiva están la hipertensión, dislipidemia y tabaquismo. Entre las causas principales de ERC a nivel

mundial se encuentran la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, que son las enfermedades no transmisibles, que están aumentando en países en desarrollo^{7, 8}.

La lipotoxicidad, un mecanismo donde hay una acumulación intracelular excesiva de ácidos grasos no esterificados y diversos metabolitos que pueden dar lugar a una progresión en la enfermedad renal crónica, el cual se ha descrito en la esteatosis hepática, diabetes mellitus y enfermedades del corazón^{9, 10}.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define por la presencia de infiltración de grasa en el hígado en ausencia de consumo de alcohol y de otras causas secundarias de enfermedad crónica hepática. La prevalencia global se estima que es de un 25%. Los factores de riesgo que se ve en estos tipos de pacientes es el aumento de la edad, síndrome metabólico, y los polimorfismos genéticos, como la variante del gen de la fosfolipasa patatin-like 3 (PNPLA3) I148M ^{11, 12}.

Los pacientes con EHGNA son propensos a desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, y cada vez hay sugerencias que está asociada a enfermedad renal crónica. Un denominador común en estos pacientes es la resistencia a la insulina y la obesidad. Es una enfermedad heterogénea que puede ir desde una enfermedad relativamente leve y sutil hasta una enfermedad mucho más activa y progresiva, en la que están implicadas una inflamación y daño hepáticos significativos, denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ^{13, 14}.

EHGNA es un estado de enfermedad clínica caracterizado por el hallazgo histológico de esteatosis macrovesicular del 5% o más de hepatocitos en un individuo sin uso significativo de alcohol u otras causas conocidas de enfermedad hepática crónica. El espectro histológico de EHGNA se extiende desde la esteatosis aislada o el hígado graso no alcohólico (HGNA) hasta la cirrosis relacionada con EHNA¹⁵.

La ecografía hepática, es una de las técnicas de imagen que se utilizan para evaluar a los pacientes con EHGNA en la práctica clínica. La esteatosis moderada-grave se puede identificar con altos niveles de precisión. Para su diagnóstico se utiliza el protocolo de la Asociación Canadiense de Radiología que tiene diferentes parámetros en los hallazgos ecográficos^{16, 17}. La biopsia de hígado da un diagnóstico definitivo, pero es un procedimiento invasivo y no se puede realizar para evaluar a la población general¹⁸.

Sun K¹⁹, et al, en el 2018 en China hicieron un estudio para verificar la asociación entre Índice de hígado graso (IHG) y ERC, en dónde se incluyó a 9436 pacientes, de 40 años a más; dónde se observó que la prevalencia del aumento de excreción urinaria de albúmina y ERC tendió aumentar en cuartiles con IHG elevados. En el análisis de regresión logística, en comparación con los sujetos en el cuartil más bajo de IGH, los Odds Ratio (OR) en el cuartil más alto fueron 2.30 (IC del 95% 1.36 a 3.90) para el aumento de la excreción de albúmina urinaria y 1.93 (IC del 95% de 1.18 a 3.15) para la ERC.

Sinn D²⁰, et al, en el 2017 en China hicieron un estudio de cohortes retrospectivo, con 41430 pacientes, con un promedio de edad de 48.9 años, sin ERC al inicio de estudio, dónde se identificaron 619 casos de ERC. El índice de riesgo ajustado multivariable para la ERC, que comparó a los participantes con y sin EHGNA fue de 1.22 (intervalo de confianza del 95% [IC] 1.04–1.43). El riesgo de ERC aumentó progresivamente con el aumento de la severidad de la EHGNA.

Jang HR²¹, et al, en el 2018 en China hicieron un estudio de cohorte, retrospectivo para ver si la EHGNA acelera la disminución de la función renal en pacientes con ERC, en dónde hubo 1525 personas con enfermedad renal crónica, en quienes la prevalencia de EHGNA fue de 40%; se observó que la caída de filtrado glomerular por año fue significativamente mayor en el grupo con EHGNA (-0.79%; 95% CI -1.31%, -0.27%) respecto a los que no tienen dicha enfermedad (0.30%, 95% CI -0.14%, 0.76%; $p = 0.002$), los pacientes con EHGNA tuvieron mayor proporción de proteinuria que aquellos sin EHGNA (30.2 vs. 23.5%, $p = 0.004$).

Targher G²², et al, en el 2014 realizaron un estudio de cohorte prospectivo, dónde querían verificar si la EHGNA está asociado a ERC en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aquí se siguieron por 5.2 años a 261 pacientes, la presencia de esta morbilidad incremento el riesgo de ERC con un cociente de riesgo de 2.85 [IC 95% 1.59-5.10]; $P < 0.001$).

La ERC, es una enfermedad muy frecuente en la consulta externa de Medicina; su etiología es multifactorial, aun no claramente establecida y su presencia ha sido

relacionada con la existencia de un gran número de comorbilidades; por lo que es relevante que nosotros estudiemos la influencia de la EHGNA en relación a acelerar el deterioro de la función renal en pacientes con ERC. Dado que en la EHGNA es una condición donde es posible intervenir de manera efectiva, por lo cual reviste la importancia de corroborar la presencia de esta asociación; además este tipo de investigación no se ha realizado en nuestra población con ERC, es por eso que es conveniente realizarlo, para así tener un manejo adecuado de estos pacientes.

1.1. Enunciado del problema:

¿Es la enfermedad hepática grasa no alcohólica un factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica?

1.2. Objetivos:

General:

Determinar si la enfermedad hepática grasa no alcohólica es factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica.

Específicos:

Identificar el deterioro de la función renal en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica que estuvieron expuestos a la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Identificar el deterioro de la función renal en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica que no estuvieron expuestos a la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Comparar el deterioro de la función renal en pacientes que estuvieron expuestos y no expuestos a la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Describir los antecedentes clínicos y demográficos de la muestra seleccionada.

1.3. Hipótesis:

Hipótesis alterna (Ha):

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica.

Hipótesis nula (Ho):

La enfermedad hepática grasa no alcohólica no es factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

Analítico, observacional, retrospectivo, de cohorte histórico poblacional.



2.2. Población:

Pacientes con ERC que fueron atendidos en el servicio de Medicina Interna del HRDT durante el periodo 2009 – 2018, que cumplan con los criterios de selección.

2.3. Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

Pacientes con ERC que tengan una TFG menor a 60 ml / min por 1.73m² por un periodo ≥ de 3 meses con o sin daño renal.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con ecografía abdominal.

Pacientes en hayan tenido un seguimiento de la creatinina sérica.

Criterios de exclusión:

Pacientes con neoplasias

Pacientes con diagnóstico de hepatitis B, hepatitis C

Pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, autismo, psicosis, con secuela de enfermedad neurológica, demencia de cualquier etiología, retraso mental.

Pacientes con una TFG menor a 30 ml / min por 1.73m²

Pacientes con trasplante renal.

Pacientes que consuman alcohol.

2.4. Muestra y Muestreo:

Unidad de Análisis:

Pacientes con enfermedad renal crónica que acudieron al departamento de Medicina del HRDT durante el periodo 2009 – 2018.

Unidad de Muestreo:

Pacientes con enfermedad renal crónica que acudieron al departamento de Medicina del HRDT durante el periodo 2009 – 2018.

Tamaño muestral:

Por efectos del presente estudio se realizó una cohorte poblacional:²³, se trabajó con la población accesible, que cumplieron los criterios de selección.

- Grupo de expuestos: 49
- Grupo de no expuestos: 92

2.3. Definición operacional de variables:

	Variables	Tipo	Escala	Indicador	Índice
Independiente	Enfermedad hepática	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta
	grasa no alcohólica				No presenta
Dependiente	Función renal	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	ml / min por 1.73m ² .
Intervinientes	Edad	Cuantitativa	Ordinal	Historia clínica	Años
	Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino femenino
	Obesidad	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
	Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
	Anemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
	Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No

	Hipertensión arterial controlada	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
	Anemia	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Si - No

- **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:** Se definió con una TFG menor a 60ml / min por 1.73m² por un periodo ≥ de 3 meses con o sin daño renal.
- **ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA:** Fue tomada de los pacientes que cumplieron dos criterios:
 - Evidencia ecográfica de hígado graso.
 - Ausencia de alcoholismo.
- **FUNCIÓN RENAL:** Estuvo definida con un seguimiento de la tasa de filtración glomerular que se sacó a través de la creatinina sérica.
Para sacar la TFGe se utilizó la fórmula de CKD-EPI: ²⁴
Mujeres
Creatinina<0.7 TFGe=144 x (Cr/0.7)^{-0.329}x (0.993)^{edad}
Creatinina≥0.7 TFGe=144 x (Cr/0.7)^{-1.209}x (0.993)^{edad}
Varones
Creatinina<0.9 TFGe=144 x (Cr/0.9)^{-0.329}x (0.993)^{edad}
Creatinina≥0.9 TFGe=144 x (Cr/0.9)^{-1.209}x (0.993)^{edad}
 - **Deterioro de la función renal:** Se obtuvo a través de la diferencia anual de la TFGe.

- **EDAD**
 - Datos de historia clínica que correspondieron a pacientes mayores de 18 años
- **SEXO**
 - Según los datos de historia clínica que correspondieron a masculino o femenino
- **DIABETES MELLITUS TIPO 2**
 - Datos de historia clínica que correspondieron a DM tipo 2
- **OBESIDAD**
 - Datos de historia clínica que correspondieron a un índice de masa corporal mayor a 30
- **DISLIPIDEMIA:** Se definió si uno de estos valores esta alterado:
 - Colesterol elevado: mayor a 200 mg/dl
 - LDL elevado: mayor a 100 mg/dl
 - HDL bajo: Masculino, menor a 50mg/dl y en mujeres menor a 40 mg/dl
 - Triglicéridos elevados: mayor a 100 mg/dl
- **ANEMIA:** Datos de historia clínica que tuvieron una Hb menor a 13 gr/dl y en mujeres menor a 12 gr/dl
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
 - Datos de historia clínica que correspondieron a hipertensión arterial.
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL CONTROLADA**
 - Se definió presión arterial controlada <140/90, en 4 controles de 6, que se realicen cada control mensual en un periodo de 6 meses²⁵.

2.4. Procedimientos y técnicas:

Se presentó el proyecto de investigación a La Facultad de Medicina, para la aprobación del proyecto.

Luego se ha enviado una solicitud dirigida al Director del HRDT, con la finalidad de tener el respectivo permiso para acceso a las historias clínicas.

Con los permisos aceptados, se seleccionaron a los pacientes con Enfermedad Renal crónica que tuvieron el diagnóstico y los criterios que requirieron este estudio.

Se seleccionó a los pacientes con ERC en dos grupos, los que tienen la Enfermedad hepática grasa no alcohólica y los que no tuvieron dicha enfermedad. Los pacientes con ERC tuvieron dos controles ecográficos, dónde se confirmó el diagnóstico de EHGNA y también la ausencia de dicha enfermedad, no contradiciéndose en el diagnóstico. Luego se obtuvo la función renal anual de los pacientes expuestos y no expuestos a la EHGNA en un periodo de 3 años de seguimiento a través de la creatinina sérica, utilizando la fórmula de CKD-EPI. Estos datos se registraron en la hoja que fue diseñado para este proyecto. (Anexo 1)

Finalmente, los resultados fueron sometidos a análisis estadístico.

2.5. Plan de análisis de datos:

La base de datos realizado se analizó en el programa IBM V SPSS 23, para luego ser presentados en sus respectivos gráficos.

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas:

- Se utilizó medidas de tendencia central:
- Desviación estándar.

- Media aritmética

Para las variables cualitativas:

- Se realizó cálculo de la frecuencia y porcentaje de los datos, y están presentados en tablas según los objetivos.

Estadística analítica: Se midió la media de la función renal y del deterioro de la función renal en pacientes que estuvieron expuestos a la EHGNA y de los que no estuvieron expuestos, comparando ambos grupos, para el cual se utilizó la Prueba de T student. Se aceptó la hipótesis de trabajo porque el valor de p obtenido fue menor de 0.05 ($p < 0.05$).

2.6. Aspectos éticos:

La presente investigación es un estudio cohorte histórico en donde se obtendrán datos del paciente en las historias clínicas; los aspectos éticos se basarán en la declaración de Helsinki II 26 y en el Código de Ética y Deontología del Perú²⁷. Se cumplirán los siguientes criterios:

- La revisión ética del proyecto será dada por un comité de la UPAO y del HRDT que garantizará a la investigación que los principios éticos sean respetados.
- Así mismo en el proyecto realizado brindaran una información verdadera, sin incurrir a la falsificación de los resultados.
- Así también tomaremos en cuenta el principio de la confidencialidad para salvaguardar la integridad y respetar la intimidad del paciente. Expresar claramente que los datos personales serán utilizados con total confidencialidad en el desarrollo del proyecto.

III. RESULTADOS

La edad media (desviación estándar) de los pacientes del estudio fue de 62.41 (12.04) años para los pacientes con EHGNA y de 66.75 (10.65) años para los pacientes sin EHGNA, y la prevalencia de EHGNA al inicio del estudio fue de 34.75%. Dentro de las comorbilidades de los pacientes con enfermedad renal crónica, está la diabetes mellitus, que el 77.55% estuvo presente en los pacientes con EHGNA, y 59.78% en los pacientes sin EHGNA siendo significativa esta diferencia un p de 0.034. La hipertensión arterial estuvo presente en el 85.71% en los pacientes con EHGNA, y 82.61% en pacientes sin EHGNA. La hipertensión no estuvo controlada en el 73.47% de los pacientes con EHGNA, Y 63.04% en pacientes sin EHGNA. (Tabla 1)

Con respecto a la obesidad el 28.57% estuvo presente en los pacientes con EHGNA comparado con los pacientes sin EHGNA sólo fue el 20.65%. Con respecto a la dislipidemia, el 97.96% estuvo presente en los pacientes con EHGNA, y el 95.65% en pacientes sin EHGNA. La anemia estuvo presente en el 77.55% en pacientes con EHGNA y 84.78% en pacientes sin EHGNA. (Tabla 1)

La tasa de filtración glomerular estimada media (TFGe) al inicio del estudio fue de 42.58 (8.04) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y 40.01 (9.20) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, esta diferencia no fue significativa con un p de 0.102. La TFGe al año de estudio fue de fue de 34.55 (7.34) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y 35.31 (8.77) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, esta diferencia no fue significativa con un p de 0.608. La TFGe a los dos años de estudio fue de fue de 27.96 (6.62) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y 31.46

(8.25) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, esta diferencia fue significativa con un p de 0.012, siendo menor la TFG_e en los pacientes con EHGNA. La TFG_e a los 3 años de estudio fue de 22.24 (5.84) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y 28.04 (7.77) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, esta diferencia no fue significativa con un p de 0.001, siendo menor la TFG_e en los pacientes con EHGNA. (Tabla 2; Gráfico 1)

El deterioro de la TFG_e al año fue de -8.02 (2.54) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y de -4.71 (1.67) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFG_e mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001. El deterioro de la TFG_e a los dos años fue de -6.59 (2.52) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y de -3.85 (1.80) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFG_e mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001. El deterioro de la TFG_e a los tres años fue de -5.71 (1.82) ml / min / 1.73 m² para los pacientes con EHGNA, y de -3.41 (1.64) ml / min / 1.73 m² en los pacientes sin EHGNA, siendo el deterioro de la TFG_e mayor en los pacientes con EHGNA, con un p de 0.001. (Tabla 2; Gráfico 2)

TABLA 1 Distribución de pacientes con enfermedad renal crónica según presencia de Enfermedad hepática grasa no alcohólica y características clínicas Hospital Regional Docente de Trujillo 2009 – 2018

Características clínicas	EHGNA		Valor p
	Si (n = 49)	No (n = 92)	
TFG Basal	42,58 ± 8,04	40,01 ± 9,20	0,102
Edad (años)	62,41 ± 12,04	66,75 ± 10,65	0,029
Sexo (F/T)	22 (44,90%)	53 (57,61%)	0,150
DM (Si/T)	38 (77,55%)	55 (59,78%)	0,034
HTA (Si/T)	42 (85,71%)	76 (82,61%)	0,635
HTA controlada (No/T)	36 (73,47%)	58 (63,04%)	0,211
Obesidad (Si/T)	14 (28,57%)	19 (20,65%)	0,290
Hipercolesterolemia (Si/T)	20 (40,82%)	25 (27,17%)	0,098
LDL elevado (Si/T)	29 (59,18%)	48 (52,17%)	0,426
HDL bajo (Si/T)	39 (79,59%)	67 (72,83%)	0,376
Hipertrigliceridemia (Si/T)	48 (97,96%)	88 (95,65%)	0,481
Dislipidemia (Si/T)	38 (77,55%)	78 (84,78%)	0,284
Anemia (Si/T)			

t student para variables cuantitativas; Chi cuadrado para variables cualitativas

F = Femenino; T = total

Fuente = Servicio de Medicina – HRDT

TABLA 2

**Distribución de pacientes con enfermedad renal crónica según presencia de
Enfermedad hepática grasa no alcohólica y función renal
Hospital Regional Docente de Trujillo 2009 - 2018**

Función renal	EHGNA		Valor p
	Si (n = 49)	No (n = 92)	
TFGe Basal	42,58 ± 8,04	40,01 ± 9,20	0,102
TFGe al año	34,55 ± 7,34	35,31 ± 8,77	0,608
TFGe a los dos años	27,96 ± 6,62	31,46 ± 8,25	0,012
TFGe a los tres años	22,24 ± 5,84	28,04 ± 7,77	0,001
Deterioro TFGe al año	-8,02 ± 2,54	-4,71 ± 1,67	0,001
Deterioro TFGe a los dos años	-6,59 ± 2,52	-3,85 ± 1,80	0,001
Deterioro TFGe a los tres años	-5,71 ± 1,82	-3,41 ± 1,64	0,001

t student para variables cuantitativas

Fuente = Servicio de medicina – HRDT

Gráfico 1

Diagrama de cajas y bigotes de pacientes con enfermedad renal crónica según presencia de Enfermedad hepática grasa no alcohólica y función renal Hospital Regional Docente de Trujillo 2009 – 2018

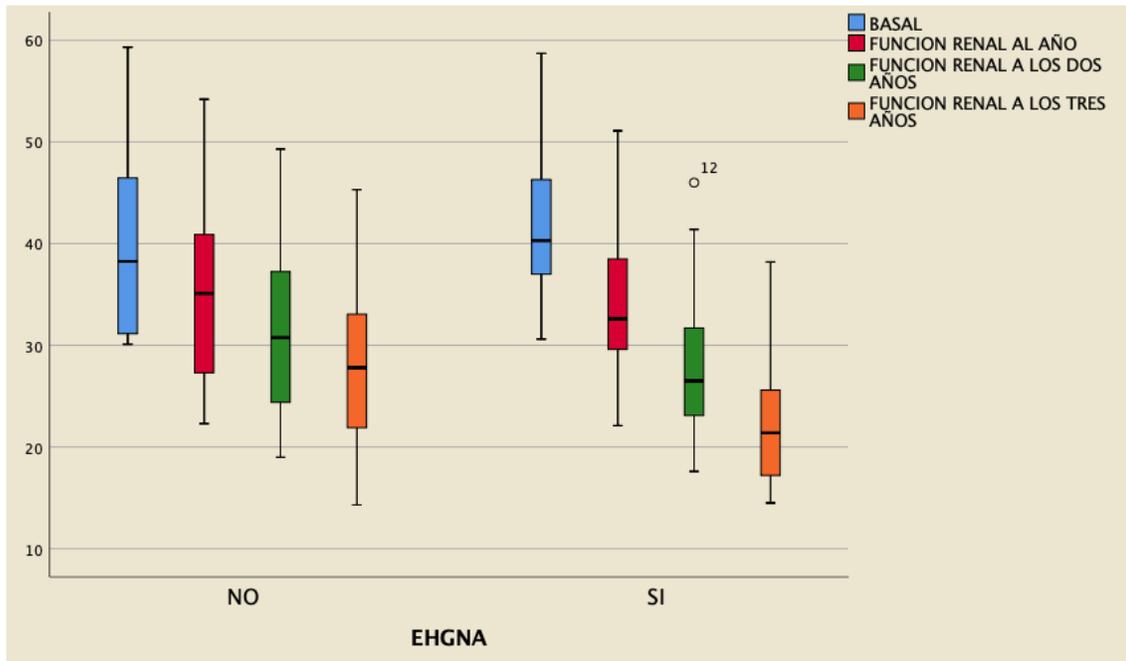
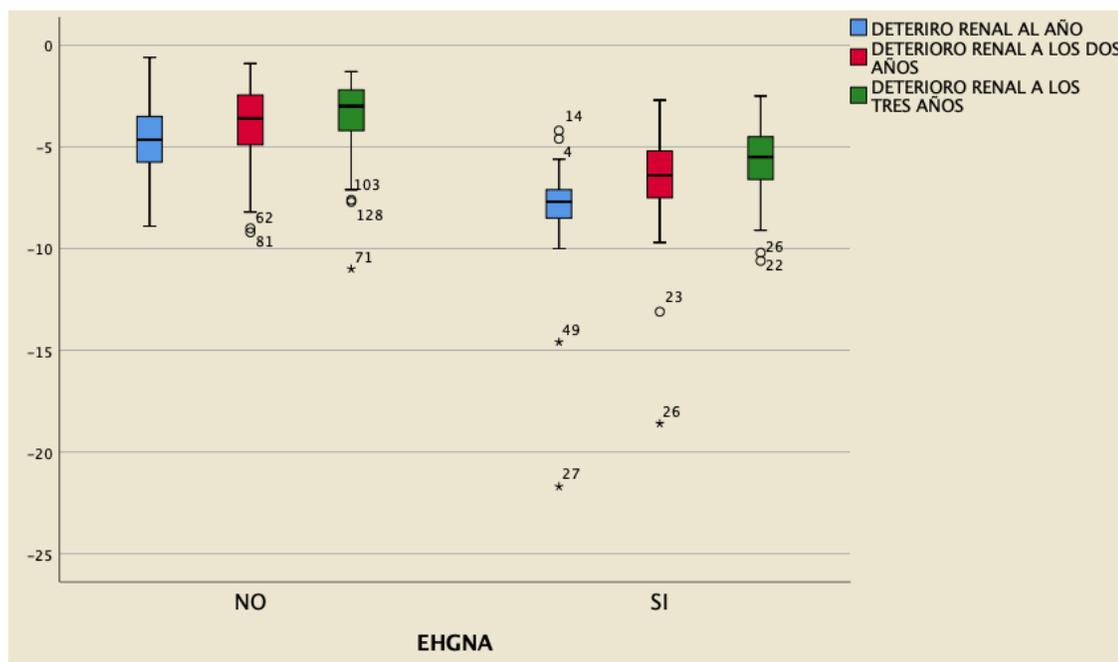


Gráfico 2

Diagrama de cajas y bigotes de pacientes con enfermedad renal crónica según presencia de Enfermedad hepática grasa no alcohólica y deterioro de la función renal Hospital Regional Docente de Trujillo 2009 – 2018



IV. DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica se está convirtiendo en un importante problema de salud pública en todo el mundo y en un contribuyente a la carga general de enfermedades no transmisibles. Es un factor de riesgo importante para la enfermedad terminal, la enfermedad cardiovascular y muerte prematura^{28, 29}. Con respecto a los factores de progresión de la enfermedad renal crónica modificables encontramos a la proteinuria, presión arterial elevada, mal control glucémico en diabetes, tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, anemia y uso de nefrotóxicos³⁰.

En el meta análisis más grande que se realizó el 2017 por Mantovani A, et al, muestra que la EHGNA está asociada a casi el 40% en riesgo a largo plazo de una ERC incidental, pero no se ha establecido relación causal³¹. La prevalencia en nuestro estudio de pacientes con EHGNA es de 34.75 %, la asociación a acelerar el deterioro de la función renal ha sido poco estudiado en este grupo de pacientes con enfermedad renal crónica, se han implicado diversos mecanismos que contribuyen a la lesión renal, el hígado contiene hasta el 80% de todos los macrófagos del cuerpo, y el hígado graso puede representar una fuente más relevante de citoquinas pro inflamatorias. Hay una desregulación extensa de los factores de transcripción nuclear que regulan el metabolismo de los lípidos, la inflamación y la fibrogénesis, a través de esto se amplifican la inflamación crónica sistémica y una resistencia a la insulina en los pacientes con EHGNA, a través de estas vías se facilita la progresión de la ERC^{32, 33}.

En este estudio encontramos que en el grupo de pacientes que estuvieron expuestos a la EHGNA tuvo un mayor deterioro de la función renal en comparación a los que no estuvieron expuestos a dicha enfermedad, solo existe un estudio chino de Jang HR, et al, del tipo cohorte retrospectivo, dónde se encontró que el deterioro de la función renal fue mayor en los pacientes con EHGNA (-0.79% por año, 95% CI -1.31%, -0.27%), comparado con los que no tuvieron (0.30%, 95% CI -0.14%, 0.76%; $p = 0.002$)²¹. De aquí cabe la importancia que estos pacientes tenga un seguimiento multidisciplinario para poder tener un manejo global y se reduzca la pronta entrada a terapia de reemplazo renal.

En los resultados de nuestro estudio se pudo ver la presencia de Diabetes mellitus fue el 77.55% en los pacientes expuestos a la enfermedad Hepática grasa no alcohólica, un mayor porcentaje que los pacientes no expuestos. En otro estudio realizado por Mantovani A, et al, se observó que los pacientes con EHGNA tenían un mayor riesgo de diabetes incidente que aquellos sin EHGNA con un OR de 2.22 ³⁴. También en un meta análisis de Dai W, et al, se estudió la prevalencia de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dónde varió desde 29.6% a 87.1 %, y la prevalencia combinada fue de 59.67% ³⁵. Es muy importante ver la fuerte asociación que hay entre la diabetes mellitus y la EHGNA, porque esto daría como resultado un manejo adecuado de estos pacientes tanto en la detección temprana y tratamiento oportuno de dicha patología, además la esteatosis hepática causa resistencia a la insulina a través de la inhibición de la señalización de insulina a nivel del receptor de insulina ³⁶.

La detección de EHGNA en pacientes con ERC, no se realiza de forma rutinaria en nuestro medio, y el hospital no cuenta con manejo multidisciplinario de estos pacientes, que puede influir en la progresión de enfermedad renal crónica, y por ende una rápida necesidad de terapia de reemplazo renal. En lo que llega hacer el manejo de la EHGNA implica modificaciones en la dieta, reducción de peso, el abandono del hábito de fumar, aumento de la actividad física y tratamiento de los factores metabólicos asociados, como lo es la diabetes, hipertensión y diabetes, así como también tratamiento farmacológico ^{17, 37}.

Entre las limitaciones del estudio tenemos que no se tuvo datos completos de 76,5% de los pacientes elegibles del Hospital Regional Docente de Trujillo, ya que no contaban con una ecografía abdominal o un seguimiento de creatinina sérica, por lo cual no pudieron entrar al estudio. No se pudo obtener datos de las variables que pueden influir en la progresión de la enfermedad renal crónica, como lo es la dieta del paciente, el nivel de hemoglobina glicosilada, el nivel de proteinuria. Otra de las limitaciones es que para el diagnóstico se usó la ecografía abdominal, que está sujeto a un error de medición.

V. CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos decir que la EHGNA se asocia con el aceleramiento del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

VI. RECOMENDACIONES

1. Es necesario realizar nuevas investigaciones con el fin de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más amplio para de este modo, poder documentar si las conclusiones pueden ser validadas en el ámbito local y nacional, sobre todo estudios de cohorte prospectivos.
2. En nuestro estudio observamos que la EHGNA contribuye a la progresión de ERC, con ello podemos ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión rápida, y se pueden beneficiar con una detección y manejo temprano, y en un futuro realizar estudios para ver cómo influye el tratamiento en pacientes con EHGNA sobre el deterioro de la función renal.
3. Realizar la apertura de un programa multidisciplinario que pueda dar un seguimiento adecuado a estos pacientes con enfermedad renal crónica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Obi EI, Pughikumo CO, Oko-jaja RI. Red blood cell alloimmunization in multi-transfused patients with chronic kidney disease in Port Harcourt, South-South Nigeria. Afr Health Sci. 29 de noviembre de 2018;18(4):979.
2. - Santos RP dos, Carvalho AR da S, Peres LAB. Kidney transplantation epidemiology in Brazil. Nefrología [Internet]. febrero de 2019 [citado 20 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699518301243>
- 3.- Abbiss H, Maker G, Trengove R. Metabolomics Approaches for the Diagnosis and Understanding of Kidney Diseases. Metabolites. 14 de febrero de 2019;9(2):34.
4. - Ye Y, Liu H, Chen Y, Zhang Y, Li S, Hu W, et al. Hemoglobin targets for the anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ren Fail. 15 de octubre de 2018;40(1):671-9.
5. - Coresh J. Update on the Burden of CKD. J Am Soc Nephrol. abril de 2017;28(4):1020-2.
6. - Añazco PH-, Pacheco-Mendoza J, Taype A. Chronic kidney disease in Peru. A narrative review of scientific papers published. Acta méd. Peruana [Internet]. 2016 Abr [citado 2019 Ago 21] ; 33(2): 130-137. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000200007&lng=es.
7. - Chukwuonye II, Ogah O, Anyabolu E, Ohagwu K, Nwabuko OC, Onwuchekwa U, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Nigeria: systematic review of population-based studies. Int J Nephrol Renov Dis. mayo de 2018;Volume 11:165-72.

8. - Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. marzo de 2017;389(10075):1238-52.
9. - Kok HM, Falke LL, Goldschmeding R, Nguyen TQ. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. diciembre de 2014;10(12):700-11.
10. - Schelling JR. Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol*. mayo de 2016;31(5):693-706.
11. - Chang Y, Jung H-S, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. Agosto de 2016;111(8):1133-40.
12. - Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism*. agosto de 2016;65(8):1208-23.
13. - Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. mayo de 2012;56(5):1145-51.
14. - Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. mayo de 2014;60(5):1040-5.
15. - Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2015;13(12):2062-70.
16. - Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. junio de 2016;150(8):1811-1822.e4.

- 17.- Domínguez VM, Casas RG, Jiménez-Ridruejo JM, García L. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105:12.
- 18.- Wong VW-S, Wong GL-H, Yeung DK-W, Lau TK-T, Chan CK-M, Chim AM-L, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: A population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. J Hepatol. enero de 2015;62(1):182-9.
- 19.-Sun K, Lin D, Li F. Fatty liver index, albuminuria and the association with chronic kidney disease: a population-based study in China. BMJ Open. 2018;8(1):e019097.
- 20.-Sinn DH Kang D, Jang HR. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. J Hepatol. 2017;67(6):1274-1280.
- 21.-Jang HR, Kang D, Sinn DH. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. Sci Rep. 2018 ;8(1):4718.
- 22.-Targher G, Mantovani A, Pichiri I. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(6):1729-36.
- 23.- Szklo M. Population-based Cohort Studies. Epidemiol Rev. 1998; 20 (1):81-90.
- 24.- Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009; 150 (9): 604–612.
- 25.- Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva. Norma técnica 2019.
https://www.saludarequipa.gob.pe/salud_personas/archivos/GPC%202015/RM031

-
- 2015MINSa%20Dx%20tratamiento%20y%20Control%20de%20la%20Enfermedad%20Hipertensiva.pdf
- 26.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
- 27.- CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ:
http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO_CMP_ETICA.pdf
- 28.- Mills KT, et al. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015 November; 88(5): 950–957. doi:10.1038/ki.2015.230.
- 29.- Jha V, Yee-Moon A y Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012). 27 (3): iii32–iii38. doi: 10.1093/ndt/gfs113
- 30.- Martínez A, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología.* 2014; 34(2): 243-62
- 31.- Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018; 79: 64-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
- 32.- Marcuccilli M y Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):562. doi: 10.3390/ijms17040562.

- 33.- Musso G, et al. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1830–1845. DOI: 10.2337/dc15-1182.
- 34.- Mantovani A, Byrne CD, Bonora E y Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(2):372-382. doi: 10.2337/dc17-1902.
- 35.- Dai W, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2017. 96 (39): e8179.
- 36.- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000; 106 8(2): 171–6.
- 37.- Bernal R, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84(1):69-99

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Enfermedad hepática grasa no alcohólica como factor asociado a acelerar el deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica.”

Edad: _____ años

Sexo: M () F ()

Enfermedad renal crónica: Si () No ()

Enfermedad hepática grasa no alcohólica presenta () no presenta ()

Datos generales:

- Diabetes mellitus Si () No ()
- Hipertensión arterial Si () No ()
- Hipertensión controlada Si () No ()
- Obesidad Si () No ()
- Colesterol elevado >200 mg/dl Si () No ()
- LDL elevado >100 mg/dl Si () No ()
- HDL bajo M <50 mg/dl F <40 mg/dl Si () No ()
- Triglicéridos elevado > 100 mg/dl Si () No ()
- Dislipidemia Si () No ()
- Anemia Si () No ()
- Consumo de alcohol Si () No ()

Función renal: Creatinina y TFG:

	Basal	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Cr							
TFGe							