

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Asociación entre severidad del Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor(a):

Br: Carrasco Cortez, Eliana Jasmin

Jurado Evaluador:

Presidente: Reyes Aroca, Sandra

Secretario: Bustamante Cabrejo, Alexander Bustamante

Vocal: Alva Guarniz, Hugo Nelson

Asesor:

Bautista Flores, Juan German

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0446-8543>

Trujillo – Perú

2021

Fecha de sustentación: 30/06/2021

INDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	7
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION.....	13
III.	METODOLOGIA	15
IV.	RESULTADOS	23
V.	DISCUSIÓN	29
VI.	CONCLUSIONES	33
VII.	RECOMENDACIONES	34
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
IX.	ANEXOS	40

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mi Abuelita Albania, a pesar de nuestra distancia física, sé que me ha acompañado en cada etapa de esta hermosa y gratificante carrera, y aunque faltaron muchos sueños por cumplir juntas, sé que este logro hubiera sido tan significativo para ti como lo es para mí.

A mi madre, quien ha sido pilar esencial en mi formación como profesional, por brindarme su confianza, su apoyo, aliento y recursos para lograrlo. Ella ha sido la principal fuente de mi inspiración a lo largo de esta carrera, todos mis logros siempre van a ser dedicados a ella.

A cada una de las personas que han aportado en mi formación como médico durante todos estos años.

AGRADECIMIENTOS

Dios, gracias por darme sabiduría, paciencia y fortaleza necesaria para poder salir adelante y siempre dar lo mejor de mí.

A mi asesor, el Dr. Juan Bautista Flores, por su confianza, su tiempo y valiosos aportes que han sido esenciales para poder cumplir mi meta.

De manera especial a mi maestro José Caballero, a quien considero un gran ser humano y un excelente profesional, por haberme guiado en el desarrollo de mi tesis durante todo este tiempo que a pesar de las circunstancias siempre estuvo dispuesto a apoyarme.

A cada una de las personas que creyeron en mí, y fueron parte de mis vivencias como estudiante que hoy en día se ve reflejado bajo estas páginas que con dedicación y constancia he logrado culminar.

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tuvo por finalidad determinar la asociación entre severidad del Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular en pacientes atendidos en el servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, transversal. La población de estudio estuvo conformada por 284 pacientes adultos según los criterios de selección establecidos, a quienes se les realizó una ecografía abdominal que incluía evaluación del Hígado y vías biliares. Los resultados de cada variable a estudiar se presentaron en tablas cruzadas con frecuencias absolutas y porcentuales.

Resultados: Las frecuencias según la severidad del hígado graso no alcohólico en pacientes con litiasis vesicular fue: 12.7% para un HGNA grado 1, un 11.3% para HGNA grado 2 y 0.4% para HGNA grado 3. En el análisis de residuos estandarizados para medir la asociación entre los diferentes grados de HGNA y litiasis vesicular, ninguna de las medidas fue mayor en valor absoluto a 1,96. Además, de las covariables estudiadas, se evidenció que, el síndrome metabólico ($p=0.002$) y el índice de masa corporal ($p=0.010$) fueron las únicas que se asociaron a Litiasis vesicular.

Conclusiones: La severidad de Hígado graso no alcohólico no se asoció a litiasis vesicular.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, severidad, litiasis vesicular.

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to determine the degree of association between the severity of the non-alcoholic fatty liver and gallstones in patients treated at the Imaging Diagnosis service of the Víctor Lazarte Echegaray Hospital of EsSalud-Trujillo in the period 2019-2020

Material and methods: an observational, analytical, cross-sectional study was carried out. The study population consisted of 284 adult patients according to the established selection criteria, who underwent an abdominal ultrasound that included evaluation of the liver and bile ducts. The results of each variable to be studied were presented in crossed tables with absolute and percentage frequencies.

Results: The frequencies according to the severity of non-alcoholic fatty liver in patients with gallstones were: 12.7% for NAFLD grade 1, 11.3% for NAFLD grade 2 and 0.4% for NAFLD grade 3. In the analysis of standardized residues to measure the association Among the different grades of NAFLD and gallstones, none of the measurements was greater in absolute value than 1.96. Also, of the covariates studied, it was evidenced that the metabolic syndrome ($p = 0.002$) and the body mass index ($p = 0.010$) were the only ones associated with gallstones.

Conclusions: The severity of non-alcoholic fatty liver was not associated with gallstones.

Key words: nonalcoholic fatty liver, severity, gallstones.

I. INTRODUCCION

La Litiasis vesicular constituye un importante problema de salud que resulta en costos elevados por su alta prevalencia. Es considerada una de las afecciones del tracto digestivo más frecuente en el adulto, predomina en el sexo femenino, puede llegar a afectar entre el 15% al 20% de la población, sin embargo, estas cifras aumentan con el envejecimiento y por la presencia de ciertas alteraciones metabólicas que incluyen: obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y síndrome metabólico siendo la obesidad central importante factor asociado ^(1,2,3)

La Litiasis vesicular se determina por la presencia de litos en el interior de la vesícula biliar o tracto biliar. Según su composición, los cálculos de colesterol son el tipo predominante, y representan el 90% de cálculos biliares, y menos de un 10% corresponde a cálculos de pigmento negro y marrón. La formación de cálculos de colesterol implica principalmente el desequilibrio en la regulación de colesterol biliar por una secreción hepática de bilis sobresaturada, lo cual serviría como base para la génesis de cálculos por agregación de depósitos de cristales de colesterol. Factores adicionales se asocian a las posibilidades de padecer dicha enfermedad, entre ellos tenemos procesos inflamatorios en la vesícula biliar, dismotilidad biliar e incremento de la absorción intestinal de colesterol. A pesar del conocimiento sobre las vías implicadas en la formación de cálculos biliares, aún quedan factores asociados por estudiar ^(4,5)

En los últimos años, diversos estudios han planteado un enlace crucial entre Hígado graso no alcohólico (HGNA) y Litiasis vesicular. Ambas patologías son afecciones

crónicas que comparten ciertos factores metabólicos, así como la presencia de ciertas enfermedades que parecen ser independientes de la presencia de factores de riesgo ya establecidos. La presencia de HGNA y Litiasis vesicular es más común con la obesidad y síndrome metabólico ⁽⁶⁾

El HGNA es una enfermedad hepática multifactorial, muy frecuente en la actualidad, afectando aproximadamente al 25 % de la población mundial. Sin embargo, las tasas de prevalencia varían entre una población y otra, en América del Sur se estima una prevalencia del 31%, EE. UU un 24% y menos del 14% en África ^(7,8). La enfermedad de Hígado graso no alcohólico posee distintos tipos histopatológicos, que van desde una esteatosis simple hasta una esteatohepatitis no alcohólica (NASH), pudiendo evolucionar finalmente a Cirrosis o Carcinoma Hepatocelular. En tal sentido, el desarrollo y progresión de esta enfermedad predispone a un mayor índice de morbimortalidad, así como ciertos desordenes extrahepáticos afectando a los sistemas cardiovascular, renal, endocrino, metabólico, y desarrollo de Cáncer Colorrectal ^(9,10)

Si bien es cierto, la esteatosis simple generalmente presenta un curso benigno sin progresión, también puede avanzar hacia cuadros más severos cuando preexisten otras afecciones metabólicas como el sobrepeso y la obesidad. De acuerdo a las estadísticas, se ha señalado que alrededor del 10-20% de pacientes con esteatosis simple desarrollan una esteatohepatitis no alcohólica (NASH), de los cuales, un 15-20% progresan a cirrosis y un 11.3% a Carcinoma Hepatocelular durante un periodo de 5 años ⁽¹¹⁾

La lipólisis del tejido adiposo induce a la formación de ácidos grasos, generando un gran porcentaje de ácidos grasos esterificados para la formación de triglicéridos hepáticos. Sin embargo, ante un acumulo de grasa a nivel parenquimal, principalmente de diacilglicerol, se activa la cascada de proteína quinasa perturbando la acción de la insulina lo que conlleva a un estado de insulinoresistencia hepática. En este contexto, se ha demostrado que un estado de insulinoresistencia provoca una hiperglicemia e hiperinsulinemia, lo cual genera una lipogénesis de novo incrementando aún más la cantidad de grasa hepática que finalmente llevaría a una esteatosis hepática ^(12,13)

Diversas investigaciones han señalado que la lipotoxicidad hepática genera un proceso inflamatorio caracterizado por el aumento de la liberación de moléculas proinflamatorias como son IL-6, TNF-alfa y proteína C reactiva, y disminución de los niveles de adiponectina, principal factor antiinflamatorio producida por el tejido adiposo blanco que regula el proceso de apoptosis ayudando a prevenir un estado de insulinoresistencia. Por lo tanto, este desequilibrio puede terminar en un estado inflamatorio crónico, lo que contribuiría a una mayor resistencia a la insulina y al progreso de la enfermedad hepática ⁽¹⁴⁾

La resistencia a la insulina también se ha visto relacionada con la formación de cálculos biliares a partir de los depósitos de grasa a nivel de la pared de la vesícula biliar, lo que lleva a un desequilibrio en la relación colesterol / fosfolípidos en los miocitos y como consecuencia de esta lipotoxicidad se ve alterada la motilidad vesicular. Algunos estudios también han descrito que la insulinoresistencia lleva a la activación de la enzima Hidroximetilglutaril CoA reductasa, que genera un incremento

de la secreción de bilis y colesterol lo que predisponen a la formación de cálculos de colesterol. Por ello, se señala que la resistencia a la insulina es factor clave en la asociación entre Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular ^(15,16,17)

Ocasionalmente, durante la evaluación ecográfica de litiasis vesicular sintomática suele detectarse simultáneamente la presencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico. Si bien es cierto, la sensibilidad ecográfica disminuye cuando la infiltración grasa en el hígado es menor al 30% o cuando existe un mayor índice de masa corporal (IMC), este método tiene buena correlación con los cambios histológicos. La sensibilidad y especificidad ecográfica suelen mejorar hasta un 84% y 93% respectivamente cuando se está frente a un hígado graso moderado a severo. Es por ello, que se establece la categorización de Hígado graso no alcohólico desde grado 1 a grado 3 de acuerdo al aumento ecodensidad hepática comparado con el riñón derecho y borramiento de estructuras vasculares ^(18,19)

La presencia de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) puede ser sospechado por una elevación de los niveles de aminotransferasas que frecuentemente esta en 2 a 3 veces por encima de sus valores normales, pero basta la simple elevación para considerar una esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo, no son marcadores confiables ya que pueden encontrarse dentro de sus valores normales en fases más avanzadas. Aunque la bioquímica sanguínea y ecografía son útiles, muchas veces se necesita de un estudio más preciso para determinar la severidad de hígado graso, por lo cual se establece a la biopsia como el patrón de oro ^(20,21)

Kim et al. (Corea, 2019) realizaron un estudio de Cohorte, con el objetivo de demostrar si el grado de Hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo independiente para Litiasis Vesicular; en el que incluyeron a 7886 pacientes durante un periodo de 8 años, observando que a mayor grado de HGNA mayor riesgo significativo de presentar Litiasis vesicular (OR=1,17 grado 1; OR =1,87 grado 2; OR= 2,65 grado 3). Así mismo, se documentó un incremento de la prevalencia de Litiasis vesicular respecto a la edad del paciente ⁽²²⁾

Cavero (Perú, 2019) realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, en donde incluyeron a 52 pacientes con Litiasis vesicular y 104 pacientes sin Litiasis. Observando que el grupo con litiasis vesicular presentó mayor porcentaje de esteatosis hepática no alcohólico respecto a los que no presentaron Litiasis (60% vs 24%, $p<0.05$). Así mismo, se señaló que los grados II y III de esteatosis hepática no alcohólica (OR=4,36; IC 95% 1,52-8,34) tuvieron mayor riesgo significativo de Litiasis biliar respecto a los grados 0 y I ⁽²³⁾

Lee et al. (Taiwán, 2014) Desarrollan un estudio transversal con el objetivo de precisar la asociación entre la gravedad de Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular, en el que se incluyeron 12 033 pacientes, documentando que el hígado graso no alcohólico moderado a severo OR=1,460 (IC 95% 1;154-1,847) pero no leve OR=1;195 (IC 95% 0;984-1;452) se asocia a presencia de cálculos biliares ⁽²⁴⁾

JUSTIFICACIÓN:

El presente estudio se realiza con la finalidad de evaluar la existencia de asociación entre severidad de hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular, puesto que ambas enfermedades son muy prevalentes en la actualidad, afectan la calidad de vida de estas personas, y están asociadas a una morbimortalidad significativa. Actualmente, se dispone de investigaciones en relación a estudios clínicos observacionales que justifican la asociación entre Hígado Graso y Litiasis vesicular, puesto que ambas patologías comparten ciertos factores de riesgo como edad, obesidad y síndrome metabólico. Nuestro estudio permitirá enfatizarnos en los factores que pueden modificarse frente a un mejor estilo de vida del paciente para evitar dentro de lo posible el Hígado graso no alcohólico. Considerando que no se han realizado investigaciones similares en nuestra localidad, es que se motiva a realizar este trabajo de investigación.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

2.1 Planteamiento del problema:

¿Hay asociación entre la severidad de Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular?

2.2 Objetivos:

- **Objetivo General:**

Demostrar la asociación entre severidad del Hígado graso no alcohólico y Litiasis vesicular en pacientes atendidos en el servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019 - 2020.

- **Objetivos Específicos:**

- ✓ Determinar la prevalencia según la severidad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con Litiasis vesicular.
- ✓ Determinar la prevalencia según la severidad de Hígado graso no alcohólico en pacientes sin Litiasis vesicular.
- ✓ Comparar la prevalencia de la severidad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con Litiasis vesicular y sin Litiasis vesicular
- ✓ Determinar la asociación entre las covariables (edad, sexo, IMC, síndrome metabólico y diabetes mellitus) y Litiasis vesicular.

2.4 Hipótesis:

- **Hipótesis alterna (Ha):**

La severidad del Hígado graso no alcohólico está asociado a Litiasis Vesicular en pacientes atendidos en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020.

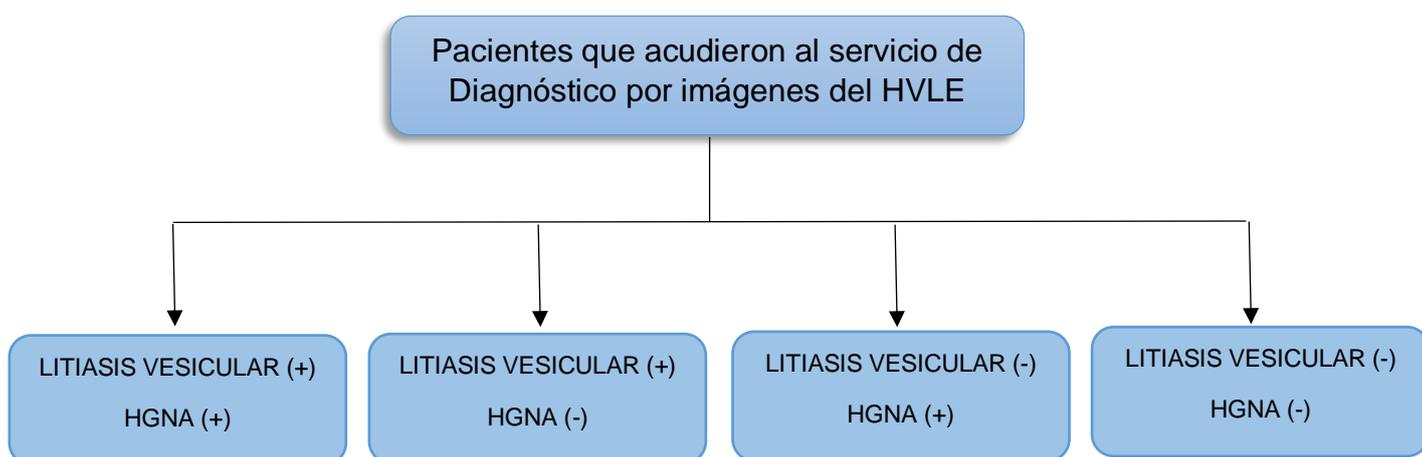
- **Hipótesis nula (Ho):**

La severidad del Hígado graso no alcohólico no está asociada a Litiasis Vesicular en pacientes atendidos en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020

III. METODOLOGIA

3.1 Diseño del estudio: Transversal, analítico, observacional

3.2 Diseño específico:



3.3 Población

- **Población Diana:**

Pacientes que acudieron al área de Ecografía del servicio de Diagnóstico por imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020.

- **Población Estudio:**

Pacientes que se realizaron una ecografía con evaluación hepática y de vías biliares en el Servicio de Diagnóstico por imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020 y que cumplan los criterios de selección

- **Criterios de Selección:**

Criterios de inclusión:

- Hallazgos de ecografía abdominal con descripción de vías biliares e Hígado y/o refiera parámetros descriptivos que permita categorizar al hígado graso no alcohólico
- Ambos sexos
- Pacientes mayores de 18 años de edad

Criterios de exclusión:

- Pacientes con Hepatitis B o Hepatitis C
- Hepatitis autoinmune
- Antecedente de Cirugía de Hígado o Vías Biliar
- Diagnóstico de Cáncer de hígado o vías biliares
- Pólipos de vesícula Biliar
- Enfermedad Inflamatoria intestinal
- Paciente con antecedente de hábito alcohólico
- Información incompleta
- No adecuada descripción ecográfica del hígado o vías biliares

3.4 Muestra y muestreo

- **Unidad de muestreo:**

Historias clínicas físicas y sistema computarizado de registro de historias clínicas e informes de las ecografías abdominales con el que cuenta el hospital Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020, y que cumplieron con los criterios de selección.

- **Unidad de análisis:**

Estuvo constituido por los pacientes que se realizaron ecografía con evaluación de Hígado y Vías Biliares en el servicio de Diagnóstico por Imágenes del hospital Víctor Iazarte Echegaray EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020, y que cumplieron con los criterios de selección.

- **Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula estadística:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 P(1 - P), \text{ si la población es infinita,}$$

$$n_F = \frac{Nn}{N + n}, \text{ si la población es finita,}$$

Los tamaños resultantes se multiplican por el efecto de diseño (deff).

Donde:

- P es la proporción esperada en la población,
- e es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para la proporción,
- deff es el efecto de diseño,
- N es el tamaño de la población.
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ a un nivel de confianza del 95%

Cálculo: Usando EPIDAT 4.2: Según referencia ⁽²²⁾

Datos:

Tamaño de la población: 1.200
 Proporción esperada: 40,600%
 Nivel de confianza: 95,0%
 Efecto de diseño: 1,0

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
5,000	284

Se necesitó una muestra de 284 pacientes que se realizaron ecografía con evaluación de Hígado y Vías Biliares en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de EsSalud- Trujillo en el periodo 2019-2020.

3.5 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
Litiasis vesicular	Cualitativa	Nominal	Dx de Litiasis Vesicular en informe de Ecografía abdominal	SI
				NO
Severidad de Hígado graso no alcohólico	Cualitativa	Ordinal	Dx de Hígado graso por ecografía abdominal. Antecedente de habito no alcohólico	Grado 1 Grado 2 Grado 3
COVARIABLES				
Edad	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	18- 50 años
				>50 años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	Femenino
				Masculino
Síndrome Metabólico	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	Si
				No
IMC	Cualitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos	Peso normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad: ≥30
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	Si
				No

3.6 Definiciones operacionales:

Litiasis Vesicular:

El diagnóstico se determinó al verificar en el informe ecográfico a nivel del CSD la presencia de una o más imágenes hiperecogénicas con sombra acústica posterior dentro de la vesícula biliar ^(25,26)

Severidad de Hígado Graso no alcohólico:

Categorizar la cantidad de grasa en el parénquima hepático, mediante estudio ecográfico ⁽²⁷⁾

- **HGNA Grado 1:** Ligero incremento de la ecogenicidad hepática respecto a la corteza renal, leve atenuación del haz de profundidad y ligera visualización de las paredes de los vasos portales y el diafragma.
- **HGNA Grado 2:** Aumento difuso de la ecogenicidad hepática respecto a la corteza renal, y moderada atenuación del haz de profundidad con ligera borrosidad de las paredes de los vasos portales específicamente de sus ramas periféricas.
- **HGNA Grado 3:** Incremento súbito de la ecogenicidad hepática, mayor atenuación del haz de profundidad con severa borrosidad de los vasos portales incluidas ramas principales, sin diferenciación del diafragma.

Edad:

Se dividió en dos grupos etarios de acuerdo a la edad: 18-50 años y > 50 años

Sexo:

Característica biológica que permite diferenciar al ser humano en hombre o mujer.

Síndrome metabólico:

Paciente debió cumplir ≥ 3 de los siguientes criterios según NCEP-ATP III modificado ⁽²⁸⁾

1. Perímetro de cintura: Varones ≥ 102 cm Mujeres ≥ 88 cm
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl; o en tratamiento farmacológico actualmente
3. HDL-C < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres; o en tratamiento farmacológico actualmente
4. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o uso de medicamentos para la HTA
5. Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o uso de medicamentos para la hiperglicemia.

IMC:

Se obtuvo como resultado de la relación del Peso (Kg) sobre Talla (m^2) ⁽²⁹⁾

Diabetes Mellitus:

Trastorno metabólico caracterizado por un incremento de la glucosa plasmática debido a la resistencia periférica de la insulina. El diagnóstico se identificó por medio de historia clínica de cada paciente ⁽³⁰⁾

3.7 Procedimiento

1. Se procedió a pedir autorización a la red de investigación científica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, para el acceso a las ecografías abdominales e historias clínicas virtuales desde la computadora del servicio de Diagnóstico por imágenes en el periodo 2019-2020.
2. Posteriormente se solicitó en archivos las Historias clínicas en físico de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, completando aquellos datos sobre información básica, laboratorial y hallazgos ecográficos que no fueron encontrados en la computadora del servicio de

diagnóstico por imágenes. Los datos recogidos fueron transcritos a fichas previamente diseñadas, mismas que formaron parte de nuestro instrumento de recolección de datos (ANEXO 1)

3. Se continuo con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar nuestro tamaño muestral
4. Los datos recopilados de la ficha de recolección fueron ingresados a una matriz de datos en el Microsoft Excel, luego importados al paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 26 para su respectivo procesamiento.

3.8 Plan de análisis de datos

El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico: IBM Statistical Package for the Social Sciences SPSS V 26.0.

- **Estadística Descriptiva:**

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes.

- **Estadística Analítica:**

La prueba Chi- cuadrado determinó la significancia estadística entre las variables cualitativas de estudio, las asociaciones se consideraron significativas si la posibilidad de error fuese menos al 5% ($p < 0,05$).

También se obtuvo un residuo estandarizado, considerando asociación entre los niveles de ambas variables si el residuo es mayor a 1,96 caso contrario no lo hay.

3.9 Consideraciones éticas

Nuestro estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por tratarse de un estudio transversal los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes fueron de forma anónima, por lo cual se tomó en cuenta las declaraciones de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) y la ley general de la salud ^(31,32)

IV. RESULTADOS

El presente estudio contó con una muestra de 284 pacientes, quienes se realizaron ecografías con evaluación de hígado y vías biliares en el servicio de diagnóstico por imágenes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2019-2020. Del total de la muestra, 102 pacientes (35.9%) tuvieron litiasis vesicular y 182 pacientes (64.1%) no presentaron esta patología. Por otro lado, 187 pacientes (65.9%) tuvieron hígado graso no alcohólico, y los otros 97 pacientes (22.5%) no lo presentaron. Así mismo, del grupo que presentó Hígado graso no alcohólico, 113 tuvieron un HGNA grado 1, de los cuales 36 presentaron Litiasis vesicular y 77 restantes no lo hicieron. Del grupo de pacientes que tuvieron un HGNA grado 2, solo 32 presentaron litiasis vesicular y 39 de ellos no la presentaron. Finalmente, solo 3 pacientes tuvieron HGNA grado 3, de los cuales solo 1 paciente presentó Litiasis vesicular y los otros 2 restantes no presentaron esta patología. (Tabla N°1)

En el análisis de los residuos estandarizados entre los grados de severidad del hígado graso no alcohólico y litiasis vesicular, podemos apreciar que ninguno de los residuos estandarizados fue mayor en valor absoluto a 1,96 por lo tanto podemos afirmar que ninguno de los grados de severidad del hígado grado no alcohólico estuvo asociado con litiasis vesicular. (Tabla N°2)

Luego de realizar un análisis de las covariables en estudio, las únicas variables que estuvieron asociadas a litiasis vesicular fueron síndrome metabólico y el índice de masa corporal (IMC) por tener un valor $p=0.002$ y $p=0.010$ respectivamente. Podemos apreciar que 102 pacientes (36%) tuvieron síndrome metabólico, de los cuales 49 presentaron litiasis vesicular y 53 de ellos (18.7%) no lo hicieron. Por otro lado, 181

pacientes (64%) no tuvieron síndrome metabólico, pero 53 de ellos (18.7%) si presentaron litiasis vesicular. Con respecto a la categorización del IMC, podemos apreciar que de los 71 pacientes (25%) que tuvieron un IMC normal, 22 de ellos (7.7%) si presentaron litiasis, mientras que de los 112 pacientes (39.4%) que tuvieron sobrepeso solo 32 pacientes (11.3%) presentaron litiasis vesicular y de los 101 pacientes obesos (35.6%), 48 de ellos (16.9%) presentaron cálculos en la vesícula biliar mediante la evaluación ecográfica. (Tabla N°3)

Al realizar un análisis multivariado por medio de una regresión logística múltiple entre las covariables asociadas a litiasis vesicular, obtuvimos que solo el síndrome metabólico se asoció a Litiasis vesicular con un OR ajustado= 2.23 (IC 95% 1.350-3.694; p=0.002). (Tabla N°4)

TABLA N°1: Asociación entre la severidad del hígado graso no alcohólico y litiasis vesicular en pacientes atendidos en el servicio de diagnóstico por imágenes del hospital Víctor Lazarte Echeagaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020.

Severidad de hígado graso no alcohólico	Litiasis vesicular				Total	
	Si		No			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Sin HGNA	33	11.6%	64	22.5%	97	34.2%
Grado 1	36	12.7%	77	27.1%	113	39.8%
Grado 2	32	11.3%	39	13.7%	71	25.0%
Grado 3	1	0.4%	2	0.7%	3	1.1%
Total	102	35.9%	182	64.1%	284	100.0%

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud, Trujillo – Ficha de recolección de datos
 X^2 de Pearson = 3,554 p = 0,314

La prueba estadística X^2 de Pearson nos induce a concluir que no existen razones suficientes al nivel del 5% ($p > 0,05$) para afirmar que la severidad del Hígado graso no alcohólico está asociado a Litiasis vesicular.

TABLA N°2: Asociación entre la severidad del hígado graso no alcohólico y litiasis vesicular según niveles de ambas variables.

Severidad de hígado graso no alcohólico		Litiasis vesicular		Total
		Si	No	
Sin HGNA	Frecuencia	33	64	97
	Residuo estandarizado	-0.31	0.23	
Grado 1	Frecuencia	36	77	113
	Residuo estandarizado	-0.72	0.54	
Grado 2	Frecuencia	32	39	71
	Residuo estandarizado	1.3	-1.0	
Grado 3	Frecuencia	1	2	3
	Residuo estandarizado	-0.07	0.06	
Total		102	182	284

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud, Trujillo – Ficha de recolección de datos

Ninguno de los residuos estandarizados fue mayor en valor absoluto a 1,96, por lo que podemos afirmar que ninguno de los grados de severidad del hígado graso no alcohólico tiene asociación con litiasis vesicular.

TABLA N° 3: Asociación de covariables con litiasis vesicular en pacientes atendidos en el servicio de diagnóstico por imágenes del hospital Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Trujillo en el periodo 2019-2020.

Covariables	Litiasis vesicular				Total	p		
	Si		No					
	Frecuencia	%	Frecuencia	%				
Edad	> 50	65	22.9%	95	33.5%	160	56.3%	0.060
	18 – 50	37	13.0%	87	30.6%	124	43.7%	
Sexo	Femenino	63	22.2%	114	40.1%	177	62.3%	0.884
	Masculino	39	13.7%	68	23.9%	107	37.7%	
Síndrome metabólico	Si	49	17.3%	53	18.7%	102	36.0%	0.002
	No	53	18.7%	128	45.2%	181	64.0%	
IMC	Normal	22	7.7%	49	17.3%	71	25.0%	0.010
	Sobrepeso	32	11.3%	80	28.2%	112	39.4%	
	Obesidad	48	16.9%	53	18.7%	101	35.6%	
Diabetes Mellitus	Si	29	10.2%	42	14.8%	71	25.0%	0.317
	No	73	25.7%	140	49.3%	213	75.0%	
Total		102	35.9%	182	64.1%	284	100.0%	

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud, Trujillo – Ficha de recolección de datos

TABLA N°4: Análisis multivariado de las covariables asociadas a Litiasis vesicular

Factores	B	Error estándar	Wald	Gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad > 50	0.456	0.267	2.911	1	0.088	1.578	0.934	2.666
Sexo Femenino	0.105	0.273	0.147	1	0.701	1.110	0.650	1.896
Síndrome metabólico	0.571	0.294	3.776	1	0.052	1.771	0.995	3.152
IMC			4.624	2	0.099			
Sobrepeso	-0.123	0.338	0.132	1	0.716	0.884	0.456	1.715
Obesidad	0.523	0.353	2.194	1	0.139	1.688	0.844	3.374
Diabetes Mellitus	-0.076	0.314	0.059	1	0.808	0.927	0.501	1.715
Constante	-1.255	0.387	10.523	1	0.001	0.285		

Factores	B	Error estándar	Wald	Gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad > 50	0.430	0.262	2.695	1	0.101	1.537	0.920	2.567
Síndrome metabólico	0.553	0.281	3.864	1	0.049	1.738	1.002	3.016
IMC			4.488	2	0.106			
Sobrepeso	-0.123	0.336	0.133	1	0.716	0.885	0.458	1.710
Obesidad	0.511	0.351	2.125	1	0.145	1.667	0.838	3.316
Constante	-1.182	0.314	14.128	1	0.000	0.307		

Factores	B	Error estándar	Wald	GI	P	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Síndrome metabólico	0.803	0.257	9.783	1	0.002	2.233	1.350	3.694
Constante	-0.882	0.163	29.140	1	0.000	0.414		

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud, Trujillo – Ficha de recolección de datos

V. DISCUSIÓN

La prevalencia de Hígado graso no alcohólico ha aumentado continuamente en las últimas décadas y se ha convertido en una enfermedad común, por tanto, los médicos se encuentran con mayor frecuencia con pacientes con esta patología; además, la esteatosis hepática no alcohólica es clínicamente relevante para el desarrollo de enfermedades extrahepáticas como la enfermedad vesicular calculosa ⁽⁸⁾. Si bien es cierto, la biopsia se ha establecido como prueba estándar para el diagnóstico de Hígado graso, podría reservarse para aquellos pacientes que presentan factores metabólicos asociados y que han sido previamente evaluados por medio de un estudio ecográfico, ya que es un método no invasivo y accesible ⁽²⁰⁾. Por ende, se buscó por medio de una evaluación ecográfica determinar la asociación entre severidad Hígado graso no alcohólico y litiasis vesicular.

Nuestro estudio tuvo una muestra de 284 pacientes, de los cuales 187 (65.9%) presentaron cambios ecográficos asociados a hígado graso no alcohólico y 102 (35.9%) presentaron cálculos biliares. Nuestra prevalencia estimada para hígado graso no alcohólico supera a las indicadas por otros informes, lo cual podría explicarse en base a que nuestra población suele tener una dieta con alto contenido de calorías, lo que se traduce en mayores niveles de lípidos y glucosa en sangre, así como un mayor índice de masa corporal (IMC) ⁽³³⁾. Al asociar severidad del hígado graso no alcohólico con litiasis vesicular, encontramos que, del total de la muestra, 113 tuvieron un HGNA grado 1, de los cuales 36 presentaron litiasis vesicular; del grupo que tuvieron un HGNA grado 2, solo 32 presentaron litiasis vesicular; mientras que aquellos que tuvieron un HGNA grado 3 solo uno de ellos presentó cálculos biliares, con un valor $p=0,314$. Así mismo, en el análisis de residuos estandarizados para

severidad de HGNA, ninguno de los grados de HGNA mostró asociación con litiasis vesicular. Estos resultados difieren con los obtenidos por Kim et al. ya que los pacientes que presentaron Litiasis vesicular tuvieron frecuencias más altas de Hígado graso no alcohólico grado 2 y 3 con un $p < 0.001$ ⁽²²⁾. Así mismo, Cavero en un estudio de casos y controles, encontró que los grados II – III del hígado graso no alcohólico tienen 4,36 veces más riesgo de tener litiasis vesicular respecto a los grados 0 - I⁽²³⁾. La diferencia entre los resultados de estos estudios con el nuestro, podría radicar en el mayor tamaño muestral, así como el periodo de tiempo que emplearon para sus investigaciones. Así mismo, se ha reportado que ambas enfermedades comparten ciertos factores metabólico como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, por lo cual el hígado graso no alcohólico podría estar implicado solo indirectamente con la presencia de Litiasis vesicular⁽⁶⁾

Por otro lado, se ha determinado que una edad avanzada se asociada a un mayor riesgo de cálculos biliares, probablemente se deba a que a mayor edad mayor secreción de colesterol por el hígado y menor síntesis de ácidos biliares lo que condiciona a una bilis sobresaturada⁽¹⁶⁾. Nuestro estudio, mostró que los pacientes mayores de 50 años se asociaron a una mayor prevalencia de litiasis vesicular (22.9%) respecto a los que tuvieron menos edad (13%), sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.06$). Estos resultados difieren con los encontrados por Zhu et al. en un estudio de casos y controles donde consideran que una edad > 50 años si es un factor de riesgo para presentar cálculos biliares⁽³⁴⁾

El sexo como factor asociado a Litiasis vesicular aún sigue siendo controversial. Esto se debe a la diferente composición que puede presentar los cálculos biliares según la población de estudio⁽³⁵⁾ Por otra parte, se ha señalado que el efecto estrogénico, hace que las mujeres tengan casi el doble de probabilidad que los hombres de formar

cálculos biliares de colesterol ⁽¹⁶⁾ Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre el sexo y litiasis vesicular ($p=0.88$)

Por otro lado, encontramos asociación entre el síndrome metabólico y litiasis vesicular ($p=0.002$). Estos resultados tienen concordancia con los de Zhu et al, que luego de 6 años de seguimiento concluyen que la incidencia de litiasis fue mayor en aquellos sujetos que padecían de síndrome metabólico (RR=1.25 IC 95% 1.06-1.49; $p=0.0097$). No obstante, Sepehrimanesh et al, no encontraron asociación entre ambas variables ($p=0.873$), sin embargo, al analizar cada uno de los componentes del síndrome metabólico se halló que una mayor circunferencia abdominal está asociada con la presencia de cálculos biliares ($p=0.013$) ⁽³⁶⁾

Así mismo, se reportó que, los pacientes con litiasis vesicular tuvieron un mayor índice de masa corporal, donde la obesidad se asoció a una mayor frecuencia con esta patología. Nuestros resultados coinciden con lo encontrado por Zhu et al, quienes consideraron como punto de corte un IMC ≥ 25 para diferenciar a los obesos del grupo con peso normal, concluyendo que por 1 kg/m^2 agregado, el riesgo para desarrollar cálculos biliares fue mayor (OR:1.07 IC 95% 1.06 -1.09; $p=0.00$) ⁽³⁴⁾

En un estado de diabetes o prediabetes puede haber mayor posibilidad de presencia de cálculos biliares por un estado de insulinoresistencia, lo cual coincide con los hallazgos de Li et al, quienes encontraron que el grupo de mujeres con Diabetes mellitus tuvieron un mayor riesgo de presentar litiasis vesicular que aquellas que no tuvieron Diabetes (AOR=3.066 IC 95% 1.563 - 6.013) ⁽¹⁵⁾ Sin embargo, nuestros resultados no presentaron una asociación significativa entre ambas variables ($p=0.317$)

Dentro de las limitaciones, considerando que el diseño del estudio fue un transversal analítico, y realizándose una encuesta recolectada en hojas de recolección obtenida de una muestra en un solo hospital, por lo que es posible incurrir en el sesgo de información debido a una limitada muestra hacia un grupo con esta afectación. Así mismo, la dificultad de responder preguntas y al corto tiempo que se tuvo con las historias clínicas, alargó el proceso de recolección de datos siendo importante recalcar que el contexto que se vive de acuerdo a la pandemia por COVID-19 ha contribuido a esto.

Se debe de tener en cuenta que nuestros hallazgos ecográficos fueron descritos por varios médicos asistentes del servicio de Diagnóstico por Imágenes por lo que sería posible incurrir a un sesgo en la interpretación ecográfica de la severidad del Hígado graso no alcohólico, por ser operador dependiente.

VI. CONCLUSIONES

- ✓ La severidad del hígado graso no alcohólico no se asoció a Litiasis vesicular
- ✓ La prevalencia de Hígado graso no alcohólico fue de 24.4% en pacientes con Litiasis vesicular, mientras que en aquellos que no presentaron Litiasis vesicular fue 41.5%
- ✓ Se determinó que el padecer síndrome metabólico y tener un IMC ≥ 30 kg/m² fueron factores que se asociaron significativamente a Litiasis vesicular.
- ✓ La edad, el sexo y diabetes mellitus tipo 2 no presentaron significancia estadística, por lo que se concluye que no son factores asociados a Litiasis vesicular.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar nuevos estudios prospectivos en una mayor población, teniendo en cuenta que la evaluación de los pacientes debe ser hecha por un mismo médico radiólogo, puesto que los hallazgos ecográficos son subjetivos y así poder obtener resultados con mayor validez científica.
2. Es de vital importancia considerar que la obesidad y el síndrome metabólico son factores prevenibles y modificables asociados tanto para Litiasis vesicular como para hígado graso no alcohólico, puesto que ambas tienen una alta morbimortalidad se debe garantizar un diagnóstico precoz de estos factores y concientizar a los pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chilimuri S, Gaduputi V, Tariq H, Nayudu S, Vakde T, Glandt M, et al. Symptomatic Gallstones in the Young: Changing Trends of the Gallstone Disease-Related Hospitalization in the State of New York: 1996 - 2010. *J Clin Med Res.* febrero de 2017;9(2):117-23.
2. Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs.* agosto de 2016;39(4):297-309.
3. Zhu L, Aili A, Zhang C, Saiding A, Abudureyimu K. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol.* 28 de octubre de 2014;20(40):14942-9.
4. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J-F, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 28 de abril de 2016;2:16024.
5. Grotemeyer K, Lammert F. Gallensteine-Ursachen, Folgen und Therapieoptionen. *Dtsch Med Wochenschr.* noviembre de 2016;141(23):1677-82.
6. Yilmaz Y, Ayyildiz T, Akin H, Colak Y, Ozturk O, Senates E, et al. Gallstone Disease Does Not Predict Liver Histology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver.* mayo de 2014;8(3):313-7.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* julio de 2016;64(1):73-84.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* enero de 2018;15(1):11-20.
9. Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Rafie N, Hajianfar H. The Effect of Nutrition

- Education Program on Overweight/Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Single-Blind Parallel Randomized Controlled Trial. *Clin Nutr Res.* julio de 2019;8(3):238-46.
10. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* diciembre de 2015;47(12):997-1006.
 11. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol.* 14 de septiembre de 2012; 12:123.
 12. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol.* 28 de abril de 2016;22(16):4079-90.
 13. Jomayvaz F, Shulman G. Diacylglycerol Activation of Protein Kinase C ϵ and Hepatic Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2 de mayo de 2012; 15:574-584.
 14. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol.* 28 de septiembre de 2017;23(36):6571-92.
 15. Li X, Gao P. Fatty liver increases gallstone disease risk in younger Chinese patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 31 de mayo de 2019 [citado 20 de abril de 2021];98(22). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708937/>
 16. Qiao Q-H, Zhu W-H, Yu Y-X, Huang F-F, Chen L-Y. Nonalcoholic fatty liver was associated with asymptomatic gallstones in a Chinese population. *Medicine (Baltimore).* septiembre de 2017;96(38):e7853.
 17. Colak Y, Bozbey G, Erim T, Caklili OT, Ulasoglu C, Senates E, et al. Impaired

Gallbladder Motility and Increased Gallbladder Wall Thickness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* julio de 2016;22(3):470-6.

18. Pirmoazen A, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics.* 2020; 10 (9): 4277-4289.
19. Saadeh S, Younossi Z, Remer E, Gramlich T, Ong J, Hurley M et al. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* septiembre de 2020; 123 (3): 745-50
20. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* enero de 2017;54(1):37-46.
21. Samperio MA, Selvi M, Manzano M, Méndez J, Gil M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. *Aten Primaria.* mayo de 2016;48(5):281-7.
22. Kim Y-K, Kwon O-S, Her KH. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 5 de julio de 2019 [citado 20 de abril de 2021];98(27). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635222/>
23. Cavero G, Alexander E. Esteatosis hepática no alcohólica como factor asociado a litiasis vesicular en pacientes atendidos por consultorio externo de cirugía general en el Hospital de Apoyo II-2 Sullana en el periodo 2014-2018. Universidad Nacional de Piura / UNP [Internet]. 2019 [citado 20 de abril de 2021]; Disponible en: <http://172.16.0.151/handle/UNP/1635>

- 24.** Lee Y-C, Wu J-S, Yang Y-C, Chang C-S, Lu F-H, Chang C-J. Moderate to severe, but not mild, nonalcoholic fatty liver disease associated with increased risk of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol.* agosto de 2014;49(8):1001-6.
- 25.** Liu J, Lin H, Zhang C, Wang L, Wu S, Zhang D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2014;14(1):213.
- 26.** Zhang F-M, Yu C-H, Chen H-T, Shen Z, Hu F-L, Yuan X-P, et al. Helicobacter pylori infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China. *World J Gastroenterol.* 7 de agosto de 2015;21(29):8912-9.
- 27.** Sang JH, Ki NK, Cho JH, Ahn JO, Sunwoo JG. Correlations between metabolic syndrome, serologic factors, and gallstones. *J Phys Ther Sci.* agosto de 2016;28(8):2337-41.
- 28.** Duseja A, Singh S, Saraswat V, Acharya S, Chawla Y, Chowdhury S, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome-Position Paper of the Indian National Association for the Study of the Liver, Endocrine Society of India, Indian College of Cardiology and Indian Society of Gastroenterology. *J Clin Exp Hepatol.* marzo de 2015;5(1):51-68.
- 29.** Organización Mundial de la Salud. 10 Datos sobre la Obesidad [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
- 30.** American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020.* *Diabetes Care.* enero de 2020;43(Supplement 1):S14-3
- 31.** World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 27 de

noviembre de 2013;310(20):2191-4.

- 32.** Ley N° 26.842/1997 Ley General de Salud | SIPI [Internet]. [citado 27 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.sipi.siteal.iipe.unesco.org/normativas/195/ley-ndeg-268421997-ley-general-de-salud>
- 33.** Roman S, Ojeda C, Ramos O, Panduro A. Genome-based nutrition: an intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 28 de marzo de 2015;21(12):3449-61.
- 34.** Zhu L, Aili A, Zhang C, Saiding A, Abudureyimu K. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol.* 28 de octubre de 2014;20(40):14942-9.
- 35.** Zhu Q, Sun X, Ji X, Zhu L, Xu J, Wang C, et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Sci Rep.* 22 de julio de 2016;6:29937.
- 36.** Sepehrimanesh M, Niknam R, Ejtehadi F, Fattahi M, Safarpour A. Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome with Gallstone Disease, South Iran: A Population-Based Study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* mayo de 2020;Volume 13:1449-58.

