

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para optar el Título de Médico Especialista en:
GASTROENTEROLOGÍA

Modalidad: Residencia Médico

TÍTULO:

**EFICACIA DE LA METFORMINA Y VITAMINA E PARA EL TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA MODERADO
EN PACIENTES DEL HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD “VIRGEN DE LA
PUERTA”**

AUTORA:

MC. JOSELYNE ELVIRA VALDERRAMA ASCOY

ASESOR:

Dra. Sandra Reyes Aroca

2019

I. DATOS GENERALES

1. TITULO

Eficacia de la metformina y vitamina E para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Dirección de Segunda Especialidad, Faculta de Medicina, Escuela de Medicina

4. EQUIPO INVESTIGADOR

AUTORA:

JOSELYNE ELVIRA VALDERRAMA ASCOY

Residente de 3er año de Gastroenterología del Hospital II –Chocope, de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESORA

Dra. Sandra Reyes Aroca

5. INSTITUCION DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Provincia de La libertad, la Libertad: Hospital ESSALUD ALTA COMPLEJIDAD “VIRGEN DE LA PUERTA”.

6. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

Fechas de Inicio: 01 de Mayo del 2019

Fecha de Término: 01 de Mayo del 2020

12meses

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

La enfermedad por Hígado Graso no Alcohólica es una de las patologías más comunes actualmente abarca el 25% de la población mundial ya que con el estilo de vida que se lleva y la mala alimentación condiciona a la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Obesidad, Hiperlipidemia y otras, no solo a nivel Mundial sino también en nuestra realidad, Perú y exactamente en Trujillo donde realizaremos el estudio.

Esta enfermedad se convierte en importante ya que con su evolución no puede llevar a enfermedades crónicas como cirrosis hepática, hepatocarcinoma entre otras.

El proyecto se basa en estudios internacionales y nacionales acerca del uso de la Metformina y la vitamina E en el tratamiento de enfermedad por Hígado Graso no Alcohólico, y poder comparar el mejor tratamiento para estos pacientes en nuestra realidad de Trujillo, específicamente en pacientes del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, que padecen de dicha enfermedad, y con ello poder iniciar el mejor tratamiento en cada uno de ellos.

2.1 Planteamiento del problema

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) afecta al 25% de la población adulta mundial, con un rango del 13,5% en África y del 31,8% en Oriente Medio, en Estados Unidos es 24,1% y en América del Sur 30,4%¹.

En el Perú, Reyes S. encontró una prevalencia del 41,1% (2). La NAFLD se asocia estrechamente con una variedad de comorbilidades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión e hipercolesteremia, las cuales incrementan la prevalencia de NAFLD e incluso colocan a los pacientes en mayor riesgo de enfermedad hepática progresiva.².

Como tal, la NAFLD se encuentra actualmente entre las principales etiologías para el carcinoma hepatocelular y una indicación para el trasplante hepático en Estados Unidos³.

No existe un medicamento aprobado por la Asociación de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de NAFLD, sin embargo, se han evaluado diversas estrategias de tratamiento, que van desde programas de ejercicios, dietas hipocalóricas hasta el uso de medicamentos como: las tiazolidinedionas, pioglitazona, metformina, agentes hipolipemiantes y antioxidantes.⁴

La metformina es un antiherglicemiante oral con múltiples usos, que nos ayudará a disminuir los niveles de glicemia, se realizaron estudios acerca del uso de metformina por un espacio de 12 meses en las cuales se evidenció disminución de las aminotransferasas y la esteatosis hepática en pacientes no diabéticos con NASH.

La vitamina E desde hace algún tiempo se ha propuesto como posible tratamiento para NASH, por su capacidad antioxidante, ya que en esta enfermedad se genera una serie de reacciones metabólicas que generan estrés oxidativo, en los estudios realizados se ha demostrado disminución

de las concentraciones de aminotransferasas y mejoría del grado de fibrosis.

Podemos ver que metformina es de fácil acceso, con más estudios en el campo clínico y bajo costo, por ello no solo sería útil en el tratamiento de DM2, sino también en NASH, beneficiándose los pacientes del hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, hasta el momento se han realizado pocos estudios en el Perú y en Trujillo al respecto, a pesar de que mensualmente se tienen alrededor de 80 pacientes.

Por tal motivo nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Es más eficaz la metformina comparado con la Vitamina E en la disminución del grado de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, en los pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”?

2.2 Antecedentes del problema

Handzlika G, et al⁵ (Polonia, 2019), evaluaron la eficacia de tratamiento de metformina la esteatosis hepática usando ecografía. Fue un estudio clínico aleatorizado que se realizó en 42 pacientes con EHNA. Fueron aleatorizados a tratamiento dietético solo (n = 21) y con la terapia de la dieta y metformina (n = 21). Se usó la ultrasonografía de hígado, considerando las características y parámetros anatómicos después de 3 y 5 meses de terapia. En los resultados se halló que los pacientes tratados con dieta y metformina mejoraron significativamente tras 3 y 5 meses de terapia en comparación con el basal ($p < 0.05$). Concluyeron que la terapia de metformina combinada con tratamiento dietético parece ser eficaz para la reducción de la esteatosis hepática.

Xu R, et al⁶ (China, 2017) realizaron una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos para examinar los efectos de la suplementación con vitamina E para mejorar la histología hepática en la esteatosis hepática no alcohólica. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane hasta octubre de 2014. En comparación

con los controles, administración de suplementos de vitamina E mejoraron significativamente todos los parámetros histológicos, incluyendo esteatosis establecido por ecografía disminuyendo el grado de esteatosis en 62% ($P = 0.0002$), corroborado por la disminución de hepatocitos en globo en 30% e inflamación lobular disminuido en 39%. Este metanálisis indican que la suplementación de vitamina E tuvieron un efecto significativo y positivo en la mejora de la esteatosis, degeneración hepática, inflamación lobulillar y fibrosis en pacientes con EHNA..

Bugianesi E, et al⁷ (Estados Unidos, 2015) realizaron una investigación en donde evalúan el uso de la metformina y la vitamina E en la enfermedad de hígado graso no alcohólico, ellos ejecutaron un ensayo abierto aleatorizado a los paciente con NASH no diabéticos, se administró 2g/d de metformina a 55 pacientes por un espacio de 12 meses, el grupo control se le administró vitamina E 800 UI en 28 pacientes por 12 meses, se midió a través de las medidas de las enzimas hepáticas y ecográficas, resistencia a la insulina, histología. Los niveles de AST y ALT mejoraron en los grupos evaluados, en el grupo de metformina se observó mejor efecto ($p < 0.0001$), mejorando en el 56% y el grupo de Vitamina E con 35%; ($p = 0.0013$). la metformina se asoció con tasas de normalización de las aminotransferasas.

2.3 Justificación

La enfermedad del hígado graso no alcohólica como se ha referido tiene una prevalencia epidémica en todo el mundo y está muy relacionada con la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. Se ha referido también que en la historia natural de la enfermedad puede progresar a fibrosis hepática exponiendo al paciente que la padece a una posibilidad de trasplante hepático o en su defecto a la muerte.

En este escenario es necesario evitar su progresión y se han implementado diferentes estrategias que están relacionadas a dieta, ejercicios y medicamentos, sobre éste último, se han planteado diferentes

terapéuticas que no han sido aprobadas por la FDA, pero es posible plantearlo como alternativas racionales para su tratamiento, y proponer al medicamento eficaz como tratamiento de primera línea para los pacientes que lo padecen.

Evitar la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólica, es un tema relevante en la población, todo tratamiento que disminuya el riesgo de desarrollar carcinoma hepático, es fundamental, de tal manera que los beneficiados serán todos los pacientes que presenten EHGNA.

Dependiendo de los resultados obtenidos en este proyecto, se marcaría una pauta de tratamiento ya que la metformina representaría un fármaco de bajo costo y fácil acceso a la población trujillana es distribuida en los centros de salud de nuestra región concomitantemente la vitamina E como antioxidante evita la oxidación de los ácidos grasos y por ello la activación de la cascada inflamatoria evitando la inflamación crónica hepática que conlleva a fibrosis.

2.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Evaluar la eficacia de la metformina comparado con la Vitamina E en la disminución del grado de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, en los pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Determinar el efecto de la metformina en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica moderada mediante la ecografía.
- Determinar el efecto de la Vitamina E en la reducción del grado de esteatosis hepática no alcohólica moderada mediante la ecografía

2.5 Marco teórico

El NAFLD es cada vez más reconocido como un problema grave de salud pública y es una enfermedad pandémica en todo el mundo, que sigue un comportamiento paralelo con las epidemias de obesidad, diabetes tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico⁸. La prevalencia del NAFLD en población general de Europa y Estados Unidos oscila entre 25% y 30%; pero esta cifra aumenta a 80% y 90% en cohortes seleccionadas de individuos dismetabólicos, es decir en pacientes con obesidad, síndrome metabólico o con DM2.^{8, 9}. Los pacientes con NAFLD tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, así como de mortalidad relacionada con el hígado como el carcinoma hepatocelular asociada al NAFLD, incluso en ausencia de cirrosis,^{10, 11}

La NAFLD comprende un espectro de trastornos hepáticos, que van desde una esteatosis aislada, esteatohepatitis, la esteatonecrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis avanzada y cirrosis,¹²

La mayoría de los sujetos con NAFLD no tienen NASH y no tienen un riesgo significativo de resultados adversos relacionados con el hígado (cirrosis y mortalidad).¹³

La patogenia de la NAFLD no se ha aclarado completamente. La teoría que ha recibido mucho apoyo está relacionada con la resistencia a la insulina como el mecanismo clave que conduce a la esteatosis hepática, y quizás también a la esteatohepatitis.^{14, 15}

Otros han propuesto que se requiere un "segundo golpe" o una lesión oxidativa adicional para manifestar el componente necroinflamatorio de la esteatohepatitis¹⁶. El hierro hepático, las hormonas intestinales, las deficiencias de antioxidantes y las bacterias intestinales se han implicado en la patogénesis de NAFLD.^{17, 18, 19}

La NAFLD, puede ser diagnosticada con estrategias no invasivas o mediante biopsia hepática; el diagnóstico y la estadificación de NAFLD se basan completamente en la biopsia hepática.²⁰ El examen histológico de muestras de tejido hepático es el estándar de oro para cuantificar la esteatosis, diagnosticar NASH y estadificar la fibrosis. La última de estas tres tareas tiene una gran importancia pronóstica, dado que la fibrosis se asocia con resultados relacionados con el hígado a largo plazo y, probablemente, cardiovasculares.^{21,22} Es importante, sin embargo, tener en cuenta que la biopsia hepática tiene limitaciones adicionales, como el costo, la invasividad y la variabilidad del muestreo, que limitan la viabilidad de este procedimiento en todos los pacientes con sospecha de NAFLD y por ende se han desarrollado procedimientos de diagnóstico y estadificación no invasivos alternativos²³.

El ultrasonido es uno de los métodos usados de primera elección para diagnosticar la NAFLD en la atención médica por su costo reducido y alta disponibilidad, como prueba diagnóstica alcanza una sensibilidad que alcanza el 94% y especificidad que llega hasta un 97%, sin embargo esta puede disminuir ante la presencia de obesidad mórbida hasta un 50%. Mientras la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética detectan la esteatosis hepática aunque su sensibilidad en la detección de esteatosis hepática o fibrosis es más baja. Se recomienda en la evaluación del paciente con sospecha de EHGNA, descartar otras causas de esteatosis y de enfermedad hepática crónica.²⁴

Con la Ecografía se evalúa el grado de infiltración de tejido graso de manera difusa en el parénquima hepático, que según Rumack lo clasifica en: Leve cuando existe un escaso incremento de la ecogenicidad en el hígado visualizándose el diafragma de forma normal, así como los límites de vasos intrahepáticos, afectando menos de la tercera parte de hepatocitos. El grado moderado evidencia un incremento difuso de la ecogenicidad, afectando

ligeramente la visualización del diafragma como también los vasos intrahepáticos afectando de un tercio a dos tercios de hepatocitos. El grado severo se expresa por el incremento de ecogenicidad con escasa penetración del segmento posterior del lóbulo derecho del hígado y escasa o nula visualización del diafragma como también de vasos hepáticos, afectando más de dos tercios de hepatocitos²⁵

Un hallazgo que sugiere enfermedad hepática grasaalcohólica más que EHGNA es la relación AST/ALT >2. Otras causas comunes de esteatosis hepática macrovesicular secundaria que se deben descartar son: consumo excesivo de alcohol, hepatitis c (genotipo 3), enfermedad de Wilson, lipodistrofia, nutrición parenteral, inanición, abetalipoproteinemia, fármacos (por ejemplo, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoesteroides). En cambio las causas comunes de esteatosis hepática microvesicular secundaria que se deberán descartar son: síndrome de reye, fármacos (valproato, anti-retrovirales), hígado graso del embarazo, síndrome de HELLP, errores innatos del metabolismo(enfermedad de Wolman, enfermedad por depósitos de éster de colesterol, deficiencia de lecitina-colesterol acetiltransferasa)²⁶

El término "vitamina E" abarca un grupo de ocho moléculas lipofílicas que son sintetizadas por plantas a partir de ácido homogentísico. Incluye cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Los tocoferoles y tocotrienoles se subdividen en formas alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ) basadas en la sustitución metilo e hidroxilo en sus anillos fenólicos (25). Los tocoferoles son formas saturadas de vitamina E, mientras que los tocotrienoles son insaturados y poseen una cadena lateral isoprenoide. El α -tocoferol se considera la forma más abundante en la naturaleza y, en consecuencia, es la más estudiada. Los aceites alimenticios comunes, incluidos el maíz, el maní y el aceite de soja, contienen en gran medida α -tocoferol, a diferencia de los tocotrienoles que son relativamente raros en las fuentes de alimentos

y prevalecen en el salvado de arroz, la cebada, la avena y el aceite de palma²⁶.

La vitamina E ha demostrado su eficacia como compuesto antiinflamatorio y estimulante inmunológico, previene la oxidación de la vitamina A y C; protege los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas del ataque de los radicales libres y protege los glóbulos rojos contra la hemólisis. También ha demostrado cierta eficacia en la protección contra alteraciones hepáticas. A nivel molecular, la vitamina E y algunos de sus metabolitos han demostrado capacidad para regular la señalización celular y modular la transcripción de genes^{27, 28}.

La vitamina E es bien conocida como un eliminador de radicales libres, y se recomienda su utilización para el tratamiento del NASH. Se ha informado que el tratamiento con vitamina E durante 1 año reduce las actividades de las transaminasas séricas, así como la transformación del factor de crecimiento beta1 en pacientes adultos de NASH que eran refractarios a la intervención dietética,^{29, 30}.

La metformina es una droga antidiabética que se posiciona como la terapia de primera línea según la guía de ADA / EASD debido a su bajo costo, el efecto de reducción de peso, el efecto preventivo sobre eventos cardiovasculares y los perfiles de seguridad. La metformina es el agente terapéutico de primera línea en el tratamiento de la DMT2.³¹ La metformina disminuye la grasa corporal y mejora la sensibilidad a la insulina hepática³². La oxidación de los ácidos grasos aumenta y la lipogénesis de novo se reduce secundariamente a la activación de la proteína quinasa sin una mejoría histológica significativa en la esteatosis hepática o la inflamación. En NAFLD sin diabetes, no hay licencia para el uso de metformina.

Desafortunadamente, la metformina no tiene datos con respecto a la mejoría en las enzimas hepáticas y la histología en NASH / NAFLD,

aunque se asocia con una incidencia reducida de complicaciones cardiovasculares y tumores malignos extrahepáticos.³³.

2.6 Hipótesis

La metformina es más eficaz que la Vitamina E en la disminución del grado de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, en los pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.

2.7 Metodología

Población

Estará constituida por los pacientes del Hospital Es Salud Alta Complejidad” Virgen de la Puerta” con diagnóstico ultrasonográfico de NAFLD moderado, divididos en:

GRUPO I -----→ Pacientes con indicación de Metformina 850mg

GRUPO II -----→ Pacientes con indicación de Vitamina E

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de entre 18 y 65 años
2. Pacientes con un diagnóstico probable de NAFLD por ultrasonografía hepática (grados I y II)
3. Pacientes con o sin aumento de los niveles de enzimas hepáticas aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) (por encima de 20 mg / dl para mujeres) y 30 mg / dl para hombres).
4. Consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con antecedentes de consumo de alcohol, Diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, uso de fármacos como estatinas, fibratos, AINEs y aquellos con resultados positivos en pruebas de hepatitis autoinmune y marcadores de virus (antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos para el virus de hepatitis C).
2. Cambio las causas comunes de esteatosis hepática microvesicular secundaria que se deberán descartar son: síndrome de reye, fármacos (valproato, anti-retrovirales), hígado graso del embarazo, síndrome de HELLP, errores innatos del metabolismo(enfermedad de Wolman, enfermedad por depósitos de éster de colesterol, deficiencia de lecitina-colesterol acetiltransferasa)
3. Pacientes que se perdieron durante el seguimiento

Muestra

Unidad de Análisis:

Cada paciente con diagnóstico ultrasonográfico de NAFLD y que cumplan los criterios de selección.

Unidad de Muestreo:

En este caso corresponde a la misma unidad de análisis.

Tamaño muestral:

El tamaño de la muestra fue calculado utilizando la fórmula estadística que compara 2 grupos de estudio (cohortes).

$$n_1 = \frac{\left[(Z\alpha + \bar{Z}\beta)^2 + \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

$Z\alpha = 1.645$ para un nivel de significancia al 95%

$Z\beta = 0.84$ para una potencia al 80%

$P1 = 0.56$ Proporción de pacientes que tuvieron mejora en el grupo con tratamiento con Vitamina E⁷

$P2 = 0.45$ Proporción de partos que tuvieron mejora en el grupo con tratamiento con metformina⁷

$P = 0.505$ promedio de ambos grupos ($p1 + p2$)

Remplazando

$$n = \frac{\left[1.645\sqrt{2 * 0.505(1 - 0.505)} + 0.84\sqrt{0.56(1 - 0.56) + 0.45(1 - 0.45)} \right]^2}{(0.56 - 0.45)^2}$$

$$n = \frac{\left[1.645\sqrt{0.49} + 0.84\sqrt{0.25 + 0.24} \right]^2}{0.01}$$

$$n = \frac{[1.16 + 0.588]^2}{0.01}$$

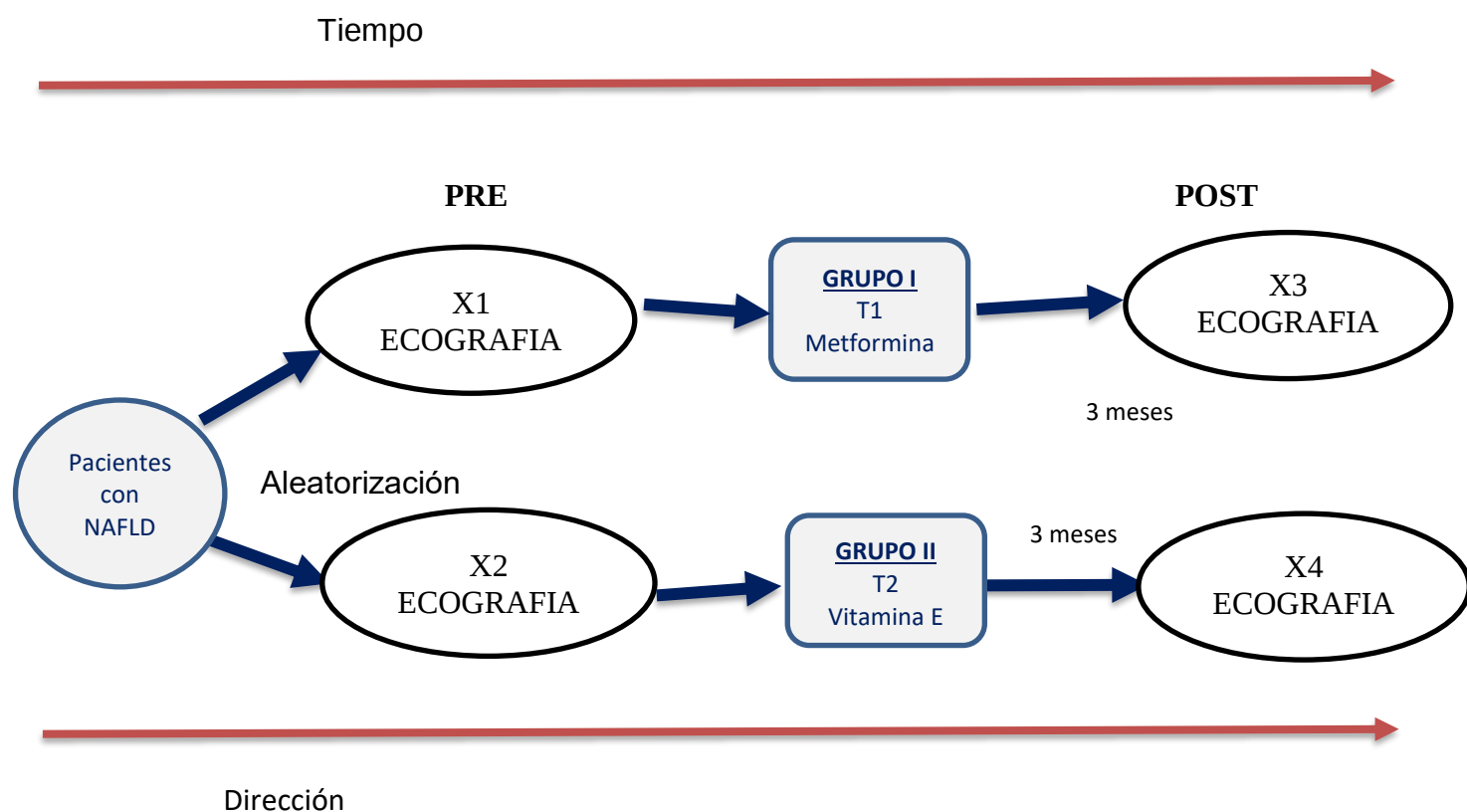
n=31

Grupo 1 : 31 pacientes con NAFLD que recibirá Vitamina E

Grupo 2 : 31 pacientes con NAFLD que recibirá Metformina

Diseño específico:

Se realizará un Ensayo Clínico Aleatorizado, doble ciego, con pre y post prueba.



VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR ES	INDICE
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	Administración de Tratamiento	Metformina Vitamina E
Eficacia	Cualitativa	Nominal	Disminución del grado de esteatosis hepática de moderado a bajo	Si No

Definición Operacional

Tratamiento con Metformina.- se considerará la administración de 850 mg de dicho producto por vía oral antes del almuerzo por 90 días de manera consecutiva. Si deja de tomar dos o más durante el periodo se eliminará del estudio.

Tratamiento con Vitamina E. se considerará la administración de 400 UI mg de dicho producto por vía oral antes del almuerzo por 90 días de manera consecutiva 400 UI/día. Si deja de tomar dos o más durante el periodo se eliminará del estudio

Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán en el estudio todos los pacientes del hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” y que cumplan los criterios de selección; se solicitará la autorización al Director del Hospital y luego se procederá de la siguiente manera:

1. Verificación los pacientes del grupo I y grupo II, según los criterios de apareamiento En cuanto a la edad el paciente del grupo I tendrá que ser similar al del grupo II con una diferencia no mayor a 5 años. Igualmente el sexo será pareado entre los integrantes ambos grupos siendo el mismo número tanto de hombres como en mujeres en ambos grupos.
2. Se asignará al azar los pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos de estudio y la medición será prueba a doble ciego: Grupo I (Metformina) y Grupo II (Vitamina E).
3. Para los pacientes que recibirán metformina, la dosis será 850 mg, tomarán una tableta al día, luego del desayuno. La administración se iniciará el día 1 y se continuará hasta el día 90 (3 meses). Tanto el paciente como el que administra el medicamento no conocerán que contiene el fármaco.

4. Para los pacientes que recibirán vitamina E la dosis será de 400 UI/día, tomarán una tableta al día, luego del desayuno. La administración se iniciará el día 1 y se continuará hasta el día 90 (3 meses). Tanto el paciente como el que administra el medicamento no conocerán que contiene el fármaco.
5. Antes de iniciar el tratamiento se parearan los grupos de estudio para lo cual se considerará el sexo si uno de del grupo de tratamiento con metformina es varón el del grupo del tratamiento de vitamina E será varón. También se considerará la edad el cual no variaría más de cinco años con su par del otro grupo. Así mismo el índice de masa corporal se situara entre 19 a 25. En cuanto al tratamiento, este será verificado por un familiar el cual se comprometerá a enviar información de la ingesta diariamente vía email o wasap.
6. Los datos se irán colocando en una hoja de recolección de datos por cada paciente y así hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
7. Una vez que se tenga todas las hojas de recolección de datos llenas se procederá a elaborar la base de datos respectiva con la finalidad de proceder a realizar el análisis correspondiente.

Métodos de análisis de datos

El registro de datos que se haya obtenido y colocado en las hojas de recolección serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 25.

Estadística Analítica

En la Estadística Analítica se aplicará Prueba z, con su intervalo de confianza al 95% y de esta manera establecer cual tuvo mayor eficacia en la disminución de la esteatosis hepática de un nivel moderado a un nivel bajo.

Consideraciones éticas

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La información obtenida durante la investigación será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en confidencialidad los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados. Se solicitará consentimiento informado siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (35,36). Seguiremos los artículos 6, 7, 21 y 23 de la declaración de Helsinki; dado que el estudio será realizado en el Perú, seguiremos las recomendaciones dadas por el Instituto Nacional de Salud y del código de ética y deontología del colegio médico.

2.8 BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2018;15(1):11-20.
2. Reyes Aroca S. Prevalencia y factores de riesgo para la enfermedad de hígado graso no alcohólico. 2009 [citado 23 de abril de 2019]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/501>
3. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7.
4. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-92.
5. Handzlika G, Holeckie M, Kozaczkaa J, Kuklab M, Wyskidac K. Evaluation of metformin therapy using controlled attenuation parameter and transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacological Reports* 2019; 71(2): 183-188
6. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3924–3934
7. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2015;100:1082–1090
7. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2017;49(5):471-83.
8. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):221-35.
9. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017;37 Suppl 1:81-4.
 10. Boutari C, Lefkos P, Athyros VG, Karagiannis A, Tziomalos K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease vs. Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathological and Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):214-8.
 11. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5).
 12. Liu K, McCaughan GW. Epidemiology and Etiologic Associations of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Associated HCC. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1061:3-18.
 13. Ekhlasi G, Kolahdouz Mohammadi R, Agah S, Zarrati M, Hosseini AF, Arabshahi SSS, et al. Do symbiotic and Vitamin E supplementation have favorite effects in nonalcoholic fatty liver disease? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2016;21:106.
 14. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017;9(4).
 15. Finck BN. Targeting Metabolism, Insulin Resistance, and Diabetes to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes.* 2018;67(12):2485-93.
 16. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem.* 2007;40(11):776-80.
 17. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2009;18(2):424-32.
 18. Ghoshal UC, Baba CS, Ghoshal U, Alexander G, Misra A,

- Saraswat VA, et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with non-alcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2017;36(5):390-9.
19. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):213-21.
 20. Nocito A, Dahm F, Jochum W, Jang JH, Georgiev P, Bader M, et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):608-18.
 21. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.e10.
 22. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatol Baltim Md*. 2015;61(5):1547-54.
 23. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209-22.
 24. Vallejo A, Peñafiel M, Acuña M. Utilidad de la ecografía en la detección de esteatosis hepática. *Dom. Cien*. 2017; 3(2):684-701
 - 25.- Instituto Mexicano de Seguridad Social. Diagnóstico y Tratamiento de enfermedad hepática Grasa No Alcohólica del Adulto Guía de Referencia Rápida, México. DF. IMSS. 2016
 26. Gee PT. Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E. *Genes Nutr*. 2011;6(1):5-16.
 27. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxid*

Basel Switz. 16 de 2018;7(1).

28. Azzi A. Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med.* 2018;61:92-103.
29. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):362-76.
30. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1183-95.
31. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3777-85.
32. Chen G, Ni Y, Nagata N, Xu L, Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).
33. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096-108.
34. Ford RJ, Fullerton MD, Pinkosky SL, Day EA, Scott JW, Oakhill JS, et al. Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. *Biochem J.* 2015;468(1):125-32.
35. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M, Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* 2017;47(4):266-80.
36. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
37. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.*

2014;81(3):14-8.

38. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–1090.

2.9 CRONOGRAMA

Este estudio constará de las siguientes etapas:

1. Revisión bibliográfica.
2. Elaboración del proyecto.
3. Captación de datos.
4. Procesamiento y análisis de datos.
5. Elaboración del informe final.

DIAGRAMA DE GANT

FASES	2019									RESPONSABLE
	M	J	J	A	S	O	N	D	E	
REVISION BIBLIOGRAFICA										Autor
ELABORACION DEL PROYECTO										Autor, Asesor
CAPTACION DE DATOS										Autor
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS										Autor, estadístico
ELABORACION DEL INFORME FINAL										Autor, Asesor

2.10 PRESUPUESTO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				Nuevos Soles
5.12	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
5.12	Lapiceros	5	2.00	10.00
5.12	Resaltadores	03	10.00	30.00
5.12	Correctores	03	7.00	21.00
5.12	CD	10	3.00	30.00
5.12	Archivadores	10	3.00	30.00
5.12	Perforador	1	4.00	4.00
5.12	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
2.3.2 Servicios				
2.23	INTERNET	100	2.00	200.00
1.11	Movilidad	200	1.00	200.00
2.44	Empastados	10	12	120.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
7.12	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
2.44	Tipeado	70	0.50	100.00
2.44	Impresiones	300	0.30	100.00
			TOTAL	1430.00

ANEXOS

ANEXO 1

EFICACIA DE LA METFORMINA Y VITAMINA E PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Grupo I ()

Grupo II ()

Fecha..... N°.....

- 01. Edad: años
- 02. Peso: kg
- 03. Talla: cm
- 04. IMC:

BASAL

- 05. AST
- 06. ALT
- 07. Glicemia en ayunas
- 08. HDL colesterol
- 09. LDL colesterol
- 10. Triglicéridos
- 11. Grado US

3 MESES

- 12. AST
- 13. ALT
- 14. Glicemia en ayunas
- 15. HDL colesterol
- 16. LDL colesterol
- 17. Triglicéridos
- 18. Grado US

