

Prevalencia De Hígado Graso No Alcohólico En Mujeres con Síndrome Climatérico

Espino F*, Martínez N*, Flaquer A°, Castro D°, Severino D°.

RESUMEN

Antecedentes: El Hígado Graso no Alcohólico se define como un espectro de enfermedades que envuelve de manera consecuente desde una esteatosis no complicada, pasando por una posible esteatohepatitis no alcohólica, hasta una cirrosis de muy mal pronóstico, con posterior fallo hepático. En las últimas décadas se ha estado estudiando y relacionando de manera directa la asociación multifactorial que existe entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico y las mujeres con síndrome climatérico, el cual envuelve la perimenopausia, la menopausia, y la posmenopausia.

Métodos: Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal, de fuente primaria. Se evaluaron 81 mujeres con edades de 35 años en adelante, las cuales fueron seleccionadas mediante un método no probabilístico de tipo intencional, por orden de llegada de las pacientes a la consulta de ginecología del HRUJMBCB. A las mismas se les realizaron pruebas de FSH, LH, Estradiol, Perfil lipídico y sonograma abdominal, posterior al pesaje y cálculo del IMC de éstas.

Resultados: El estudio demostró que la prevalencia de HGNA fue 94% y según el grupo de edades el 17.4% se encontraba entre 35 y 45 años, 43.2% entre 46 y 55 años y el 39.4% restante eran mayores de 55 años. De las pacientes con hígado graso el 27% estaba en normopeso, 40% en sobrepeso y 27% en obesidad mientras que en las pacientes sin hígado graso el 2% estaba en normopeso, y el 4% en sobrepeso, no hubo ninguna mujer sin hígado graso en obesidad. Con respecto al perfil lipídico no existe significancia estadística a excepción del HDL, de las pacientes que tenían HGNA el 70% de las pacientes tenían niveles de 40-59 mg/dl con una P =0.020

Conclusión: La prevalencia de HGNA en mujeres con síndrome climatérico en la población estudiada fue de 94%. No hubo significancia estadística entre esta y las demás variables, excepto con el HD.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico es una patología, que se ha caracterizado por ser un problema de salud pública significativo a nivel mundial en los últimos 20 años, reflejándose esto, según señala Ruhl et al (1), como consecuencia de una elevación en la prevalencia de la misma de un 15-39% en los países del occidente, y de un 9-13% en los países del Este. Se ha acordado definir el Hígado Graso no Alcohólico como un espectro de enfermedades que envuelve de manera consecuente desde una no complicada esteatosis, pasando por una posible esteatohepatitis no alcohólica, hasta una de muy mal pronóstico cirrosis, con posterior fallo hepático.

Por otra parte, una condición relacionada, que afecta a las mujeres de edad media, desde antes del desarrollo de las ciencias médicas, es la menopausia. La misma se ha definido clínicamente como la ausencia de la menstruación por 12 meses seguidos o más. Esta nueva condición en las mujeres, según Nevin et al (2), representa una etapa que dura aproximadamente una 3ra parte de la vida

media de las mujeres en países industrializados; lo cual significa, según Nevin (2), "una convivencia prolongada con las repercusiones biológicas de la misma, ya sean endócrinas, somáticas o psicológicas".

En busca de entender la etiología de la EHGNA y dar explicación a la diferencia en la prevalencia de la misma con respecto al sexo, Park et al (3), realizaron una investigación en el año 2006 en Corea, que buscaba probar que el curso negativo y las complicaciones severas de la enfermedad de HGNA, no está dada únicamente por los factores de riesgo tradicionalmente conocidos en la población coreana como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión arterial, sino que además de estos existen otros factores de igual o mayor trascendencia para el curso negativo de la enfermedad como la edad, el género, la menopausia y medicación con estrógenos. De 1,613 participantes diagnosticados con hígado graso 1,240 no consumían alcohol y no habían tenido hepatitis viral. La prevalencia de HGNA no ajustado y ajustado por edad respectivamente fueron de 18.7% (23% en hombres y 13.7% en mujeres) y 16.1% (21.6% en hombres, 11.2% en mujeres respectivamente). Se asociaron profundamente como factores de riesgo para la

*Docente PUCMM

°Estudiante PUCMM

prevalencia de HGNA: la obesidad, resistencia a insulina, hiperlipidemia, hiperglucemia, y características como: la edad, la menopausia y la medicación con estrógenos en mujeres. Cabe destacar de los resultados de este estudio que la prevalencia de HGNA aumenta con la edad entre las mujeres, mientras que en hombres menores de 50 años fue significativamente mayor que en mujeres [22.6 vs 6.8 %] de la misma edad y la prevalencia no marcó diferencia entre participantes mayores de 50 años [23.6 vs 24.2%]. Estos hallazgos sugieren que el estado posmenopáusico constituye un factor de riesgo potencial para HGNA, proponiendo que la deficiencia de estrógenos en estas mujeres puede jugar un rol en el desarrollo de HGNA.

Una forma de valorar si hay alguna relación entre los estrógenos y el desarrollo de HGNA es medir la enfermedad en mujeres que manejen niveles de estrógenos distintos, Grobe et al [4] buscaron la prevalencia de hígado graso no alcohólico en mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas y con síndrome de ovario poliquístico, en una investigación realizada en México en el año 2010 demostrando que los estrógenos pueden tener un efecto protector en contra del HGNA en mujeres, sus resultados arrojaron que de 197 pacientes, 93(47.2%) tenían HGNA y 104(52%) no tenían HGNA. La prevalencia de HGNA en pre-menopáusicas fue de 32.2%, en posmenopáusica de 57.9% y en mujeres con síndrome de ovario poli-quístico 62%. Hubo una diferencia significativa en los niveles de estradiol y Cortisol entre las mujeres con HGNA y aquellas sin la enfermedad, con niveles elevados de estas hormonas en las pacientes con HGNA. Al evaluar este estudio se puede inferir que importantes cambios fisiológicos ocurren en la mujer posmenopáusica en relación a sus bajos niveles estrogénicos que la condicionan a desarrollar con mayor frecuencia HGNA en relación a las mujeres premenopáusicas. Se recomienda además investigar con estudios de cohorte, para poder dar seguimiento a grupos de pacientes premenopáusica a través del tiempo y determinar sus niveles de Cortisol y estradiol y la progresión de HGNA.

Con el interés de aclarar la relación entre el aumento de la edad, la menopausia y HGNA en las mujeres, Masahide et al [5] en Japón en el año 2012 desarrollaron un estudio longitudinal, utilizando la ultrasonografía abdominal para investigar la relación entre la edad y la

menopausia con el desarrollo de HGNA en las mujeres, se incluyeron 1829 mujeres y 2572 hombres, dentro de la información recolectada se incluyeron informes médicos, factores del estilo de vida y estatus menopáusico. Este estudio arrojó los siguientes resultados, la prevalencia de HGNA aumentó en las mujeres con la edad, mientras en los hombres no se alteró dicha relación. La prevalencia de HGNA en mujeres premenopáusica fue de un 6%, menor que en los hombres que fue un 24%, en las mujeres posmenopáusica fue de un 15%. La incidencia de HGNA fue de un 3.5% (28/802), en las mujeres premenopáusicas fue de 7.5% (4/53), en mujeres menopáusicas 6.1% (24/392) y en mujeres posmenopáusica fue de un 5.3% (11/ 206) en mujeres que estuvieron recibiendo terapia de reemplazo hormonal. En conclusión el envejecimiento se considera un factor de riesgo para el HGNA en mujeres premenopáusica.

Viéndolo desde otra perspectiva, se puede comprobar que la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico ha aumentado no sólo en países en vías de desarrollo sino que en países donde previamente se veía escasa o casi nula aparición del mismo como Corea, se observa un aumento en la frecuencia de la enfermedad. Es por esto que, según Park et al [3] la prevalencia de hígado graso no alcohólico es de un 19% en los coreanos adultos, extrapolando los datos sobre el cambio de estilo de vida hacia uno occidentalizado por parte de la población antes mencionada, es fácil suponer que debido al aumento tan importante de la población obesa en dicha área geográfica, gracias a ese sedentarismo y aumento de ingesta de alimentos, se esperan grandes aumentos no sólo en la prevalencia de hígado graso no alcohólico en la población, sino también en los factores de riesgo como diabetes mellitus e hiperlipidemia, que agravan aún más la condición.

Es por esto que se decide determinar mediante la realización del presente estudio la prevalencia de hígado graso no alcohólico en las mujeres con síndrome climatérico que asisten a la consulta de ginecología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

En la realización de esta investigación se aplicó un estudio descriptivo de tipo transversal, de fuente primaria, en el cual se determinó la

prevalencia de hígado graso no alcohólico en mujeres con síndrome climatérico. La población a estudiar corresponde a mujeres con síndrome climatérico, en edad de 35 años o más que acudían a la consulta de ginecología del Hospital Regional universitario José María Cabral y Báez, en el período Agosto-Octubre del año 2013.

La muestra está determinada para 81 pacientes, con un nivel de confianza de un 95% y un margen de error de un 5%. Esta fue seleccionada mediante un muestreo no probabilístico intencionado con una técnica de asignación en la cual se tomaban 10 pacientes por orden de llegada cada día a la consulta de ginecología del HRUJM CB que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión y aceptaran participar voluntariamente luego de firmar el consentimiento informado

Criterios de inclusión:

Mujeres de 35 años o más que cursen con síndrome climatérico. Considerándose como climatérica mujeres que se encuentren en perimenopausia, menopausia o, posmenopausia. Sabiéndose como perimenopáusica a toda mujer con cambios en el patrón menstrual, en cuanto a la duración del ciclo (más de 7 días de diferencia con lo normal), y ausencia de dos ciclos, relacionados con un intervalo de amenorrea de 60 días o más, además, valores de FSH entre 10-30 pg/ml; menopáusica como la ausencia de menstruación en un período de un año, más signos y síntomas de climaterio y menopáusica quirúrgica cuando se extirpan los ovarios quirúrgicamente.

Se tomó como mujeres postmenopáusicas a las mujeres con 4 años con ausencia de la menstruación, y niveles de FSH mayores de 40pg/ml

Acompañados en algunos casos de dos o más de los síntomas característicos del síndrome climatérico, que son:

- Cambios en los periodos menstruales, Síntomas y signos vasomotores (bochornos o sofocos).
- Alteraciones genitourinarias (disuria e infecciones urinarias a nivel vaginal, sequedad vaginal, dispareunia) e Insomnio.
- Cambios en la piel y en el pelo, Cambios psicológicos (ansiedad, irritabilidad, dificultad para concentrarse) y, otros como ganancia de peso y dolores articulares.

Otro de los criterios es: mujeres que autoricen su participación en el estudio por medio del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

•Mujeres que consuman alcohol >20 g/día, sabiendo que dependiendo de la concentración de alcohol de la bebida, se multiplican los cc de un vaso o copa normal de bebida [aproximadamente 120cc] por el grado del alcohol de la bebida, dividido entre 100, obteniéndose así los gramos de alcohol puros consumidos en un vaso o trago por la persona. Sabiendo que la cerveza posee aproximadamente entre 2.5-8 grados, la sidra entre 3.6-5 grados, el vino de 10-14 grados, vodka de 37.5-42 grados, ron 37-43 grados, tequila y whisky aproximadamente 37-45 grados. De esta manera deducir el consumo diario de alcohol dependiendo de los vasos o tragos consumidos, además del tipo de bebida alcohólica. Todo esto por la asociación existente entre el Hígado graso y el consumo de alcohol.

•Pacientes con otras entidades causales de hígado graso, hepatopatías agudas y diabetes mellitus.

•Toda paciente climatérica que reciben terapia hormonal sustitutiva.

•Pacientes con historia conocida de enfermedad hepática incluida: viral, genética, autoinmune y enfermedad hepática inducida por drogas.

Las variables que se midieron en esta investigación fueron: edad, índice de masa corporal, Perfil lipídico, niveles de estrógeno y, presencia de Hígado graso.

El instrumento de recolección de la información que se empleó en esta investigación fue estratégicamente diseñado y posteriormente validado por la Unidad Técnico Asesora de Investigación (UTAI) de la PUCMM para garantizar tanto la correcta y eficiente recolección de los datos como respetar la integridad y confidencialidad de los mismos.

Antes de realizar el proceso de tesis, se llevó a cabo una prueba piloto donde se incluyeron unas 20 pacientes y encontramos una prevalencia de HGNA de un 99%, a pesar de que no presentamos grandes inconvenientes en este proceso si consideramos el cambio en algunos puntos del

formulario, tales como: cambiar signos en los intervalos de las variables: perfil lipídico, niveles de estrógeno, para garantizar que todos los valores encontrados tuvieran lugar en uno de ellos. Estos cambios fueron valorados y posteriormente validados por la UTAI.

Para el procesamiento de la información obtenida se creó una base de datos en Microsoft Excel 2011 compatible con Microsoft Excel 97-2003, estos se presentarán en tablas y gráficos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0

Para realizar el análisis de los datos se procedió a presentar cuadros que contengan explícitamente los resultados obtenidos, además de recursos gráficos que permitan hacer una representación real de la proporción. Se realizó, para medir la prevalencia de HGNA una distribución de frecuencia.

Tomando en cuenta que todas las variables eran de tipo cualitativa se utilizó la prueba estadística Chi² en todos los cruces con un nivel de confianza de 95% y error estimado de 5%.

Esta investigación fue sometida al comité de bioética (COBE-FACS) de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, se tomaron en cuenta los principios básicos de bioética que emanan del reporte de Belmont, evidenciándose en el respeto a los principios éticos básicos como son el respeto a la persona, el principio de beneficencia y de justicia vital en toda investigación biomédica.

RESULTADOS

La prevalencia de hígado graso no alcohólico en las pacientes con Síndrome Climatérico en las 81 pacientes evaluadas fue de 94%. De este 94% que presentó algún grado de hígado graso, el 15% estaba entre 35 y 45 años, 42% entre 46 y 55 años y el 37% mayores de 55 años; mientras que en las pacientes que no fueron diagnosticadas con hígado graso el 2.4% estaba entre 35 y 45 años, el 1.2% entre 45 y 55 años y el 2.4% mayores de 55 años. Al hacer el cruce de variables el valor de chi cuadrado obtenida fue de 2.256 con un valor de P de 0.324, evidenciándose la no asociación entre estas variables.

Del total de pacientes captadas, el 29% se encontraba en normopeso, 44% en sobrepeso y el 27% en obesidad, pero de las pacientes con hígado graso el 27% estaba en normopeso, 40% en sobrepeso y 27% en obesidad mientras que en las

pacientes sin hígado graso el 2% estaba en normopeso, y el 4% en sobrepeso, no hubo ninguna mujer sin hígado graso en obesidad. Al realizar el cruce de variable la prueba chi cuadrado reporta un valor de 1.988 con un valor de p de 0.370, siendo esto no significativo en la asociación de estas variables.

Según los niveles de estrógenos obtenidos y de las pacientes con hígado graso el 47% tenía niveles de estrógenos entre 0 y 29 pg/ml, 46% entre 30 y 400 pg/ml y el 1% mayor de 400 pg/ml. Por otro lado, en las pacientes sin evidencia de hígado graso el 4% tenía niveles de estrógenos entre 0 y 29 pg/ml, y el 2% entre 30 y 400 pg/ml, ninguna paciente tenía niveles por encima de 400 pg/ml. La prueba estadística chi cuadrado reporta un valor de 0.232 y un valor de p de 0.890, lo que indica que no hay asociación entre la presencia de hígado graso y los niveles de estrógenos.

Al observar la presencia de hígado graso y compararlo con el perfil lipídico se reporta que de las pacientes con hígado graso, 36 pacientes tenían niveles de colesterol menor de 200mg/dl en comparación con 40 con colesterol mayor de 200 mg/dl, 7 pacientes tenían niveles de LDL entre 0 y 99 mg/dl, 33 pacientes entre 100 y 130 mg/dl y 36 pacientes mayor de 130 mg/dl. En cuanto a los niveles de HDL, 18 pacientes tenían sus niveles entre 0 y 39 mg/dl, 57 entre 40 y 59 mg/dl y 1 mayor de 60 mg/dl, por otro lado 53 pacientes tenían niveles de triglicéridos menor de 150 mg/dl y 23 de ellas mayor de 150 mg/dl, como puede observarse en la tabla 1.

Según la prueba estadística realizada, chi cuadrado, según los valores de P no existe ninguna asociación entre las dimensiones de perfil lipídico y la presencia de hígado graso en las pacientes, con excepción del HDL donde sí se muestra asociación.

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en 81 mujeres con síndrome climatérico que asisten a la consulta de ginecología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez la prevalencia de hígado graso no alcohólico fue de 94%. Según el grupo de edades el 17.4% se encontraba entre 35 y 45 años, 43.2% entre 46 y 55 años y el 39.4% restante eran mayores de 55 años, por otro lado de estas pacientes el 27% estaba en normopeso, 40% en sobrepeso y 27% en obesidad. Con respecto al perfil lipídico no existe significancia estadística a excepción del HDL, de las pacientes

que tenían HGNA el 70% de las pacientes tenían niveles de 40-59 mg/dl con una $P=0.020$.

En los últimos años estudios realizados en distintas partes del mundo se han dedicado a estudiar la prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA), motivadas por razones diferentes. Es el caso de Ruhl et al [1], quienes realizaron una investigación para determinar la prevalencia de HGNA tanto en los países del occidente, como en oriente, motivados por el problema de salud pública que representa el mismo. Los mismos utilizaron poblaciones con condiciones similares entre sí, pero con características étnicas diferentes, y dentro de los resultados, los más relevantes fueron una prevalencia de 15-39%, encontrada en países del occidente, y de un 9-13% en los países del oriente. Cabe destacar que se trata de una investigación multicéntrica con una población que triplica la captada en el presente estudio.

Al igual que en las referencias revisadas en esta investigación se asoció la prevalencia de hígado graso no alcohólico con factores que se han observado como predisponentes a la aparición del mismo, y en una población específica (mujeres con síndrome climatérico), dentro de los resultados, se observó, como ya se había mencionado, una prevalencia de HGNA de un 94%. La misma es una cifra alarmante, en comparación con la obtenida por Ruhl et al [1], y Park et al [3]. Sin embargo, esto se puede asociar a la utilización de una población específicamente susceptible al desarrollo de hígado graso, como lo son las mujeres con síndrome climatérico, y al tamaño muestral muy inferior, analizado en el presente trabajo.

Como se menciona anteriormente se ha asociado la influencia de factores de riesgo como el síndrome climatérico, trastornos hormonales y metabólicos en la aparición de hígado graso no alcohólico en mujeres. Es el caso de Omagari et al [6] los cuales al realizar su estudio en una población similar a la de la presente investigación, concluyeron que el porcentaje de grasa corporal es un predictor independiente de hígado graso no alcohólico. En esta investigación fue evaluado también indirectamente el porcentaje de grasa corporal mediante el índice de masa corporal (IMC), mas no fue encontrada asociación estadística. Esto pudo deberse a que la variable medida no es exactamente la misma para comparar los resultados. Esto además pudo haber sido la causa, por la cual se encontraron hallazgos negativos en los resultados obtenidos a partir de la asociación entre la prevalencia del hígado graso y

las alteraciones metabólicas, en comparación a otros trabajos realizados.

Estudios publicados como el realizado por Yatsuji et al [7] afirman que la severidad de la esteatohepatitis no alcohólica aumenta con la edad, que las mujeres jóvenes generalmente no desarrollan esteatohepatitis no alcohólica, predominando las mujeres de más de 55 años, pero en el presente estudio no se pudo observar diferencias significativas en cuanto al grupo de edad, aunque sí se ve que la prevalencia menor se encuentra en las mujeres entre 35 y 45 años, en comparación con un 42% entre 46 y 55 años y un 37% en mayores de 55 años. Es muy probable que si se lleva a cabo un estudio con una población similar al estudio de Yatsuji [193 pacientes japonesas con dos grupos poblacionales <55 años, y >55 años], esta relación sí sea palpable.

Otra variable medida en esta investigación fue el perfil lipídico de la paciente y para comparar los resultados es preciso citar el estudio realizado por Park et al [3], en el cual miden factores de riesgo tradicionalmente conocidos en la población coreana como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión arterial, además de otros factores de igual o mayor trascendencia para el curso negativo de la enfermedad como la edad, el género, la menopausia y medicación con estrógenos. De 1,613 participantes diagnosticados con hígado graso 1,240 no consumían alcohol y no habían tenido hepatitis viral. La prevalencia de HGNA encontrada en el estudio de Park et al fue de 13.7% en mujeres, cifra relativamente baja en comparación con el 94% encontrado en esta investigación.

Cabe destacar de los resultados de este estudio muestran que la prevalencia de HGNA aumenta con la edad entre las mujeres. Y dado estos hallazgos se sugiere que el estado posmenopáusico constituye un factor de riesgo potencial para HGNA, sugiriendo que la deficiencia de estrógenos en estas mujeres puede jugar un rol en el desarrollo de HGNA. Este mismo efecto es el visualizado en el estudio anterior donde se sugiere una muestra mayor en futuras investigaciones con el fin de poder extrapolar los resultados.

Debido a la gran diferencia encontrada en cuanto a la prevalencia de HGNA y la asociación con los factores medidos, se sugiere realizar futuras investigaciones con una población mayor con el fin de conseguir diferencias significativas entre estas variables ya que los estudios comparados poseen

una magnitud poblacional que supera a la del presente estudio.

Tabla 1: Prevalencia de HGNA en mujeres con síndrome climatérico que acuden a la consulta de ginecología del HRUJMBCB según el perfil lipídico.

		Hígado Graso				Total	Valor de P	
		Si		No				
Coolesterol	<200 mg/dl	36	44%	2	3%	38	47%	0.749
	≥200 mg/dl	40	49%	3	4%	43	53%	
LDL	0-99 mg/dl	7	9%	0	0%	7	9%	0.669
	100-130 mg/dl	33	41%	3	3%	36	44%	
	>130 mg/dl	36	44%	2	3%	38	47%	
HDL	0-39 mg/dl	18	22%	0	0%	18	23%	0.020
	40-59 mg/dl	57	70%	4	5%	61	75%	
	≥60 mg/dl	1	1%	1	1%	2	2%	
Triglicéridos	<150mg/dl	53	63%	5	9%	58	72%	0.146
	≥150mg/dl	23	28%	0	0%	23	28%	

Fuente: instrumento de recolección del trabajo Prevalencia De Hígado Graso No Alcohólico en Mujeres con Síndrome Climatérico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. Clin Liver Dis (2004); 501- 519
- Nevin JE, Pharr ME, Preventive care for menopausal woman. Prim Care Clin Office Pract 2002, 29: 583-597.
- Park SH, Jeon WK, Kim H, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et Al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. Journal of Gastroenterology and Hepatology.2006; 21: 138-143.
- Grobe Y, Rodríguez G, Ramos M, Uribe M, Sanchez H. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. Annals of Hepatology 2010 October-December; 9 (4): 402-409.
- Masahide H, Takao K, Akihiro O, Noriyuki T, Michiaki F, Takahiro K. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. World J Gastroenterol 2012 January 21; 18(3): 237-243
- Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JI, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et Al, Fatty liver non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2002; 17: 1098-1105.
- Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Tokushige K, Shiratori K. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology Research 2007; 37: 1034-1043.