

Factores de riesgo de esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis avanzada en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022

Risk Factors for metabolic fatty liver disease with high suspicion of advanced fibrosis in lean patients attended at the Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2022

Gonzalo Miranda Manrique^{1,a}, Herman Vildózola Gonzales^{2,b}

¹ Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

^a Médico especialista en Endocrinología, Doctor en Medicina.

^b Médico especialista en Gastroenterología, Doctor en Medicina, Docente Extraordinario Experto e Investigador.

Recibido: 26/11/2024
Aprobado: 27/02/2025
En línea: 30/03/2025

Contribución de los autores

Gonzalo Francisco Miranda Manrique: Todas las fases del proceso. Herman Vildózola Gonzales: Desarrollo o diseño de metodología, supervisión, validación y escritura.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Miranda Manrique G, Vildózola Gonzales H. Factores de riesgo de esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis avanzada en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022. Rev Gastroenterol Peru. 2025;45(1):16-23. doi: 10.47892/rgp.2025.451.1847

Correspondencia:

Gonzalo Francisco Miranda Manrique
Dirección: Jr. Huiracocha 2005
departamento 701 Jesús María
Teléfono: (+511) 959655844
E-mail: sith1685@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo sociodemográficos, antropométricos, bioquímico- metabólicos, y presencia de comorbilidades asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis avanzada en pacientes delgados comparados con pacientes con sobrepeso u obesidad, atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022. **Materiales y métodos:** La muestra incluyó 160 pacientes, 80 casos y 80 controles de historias clínicas de pacientes atendidos en el Consultorio de Endocrinología. La investigación fue tipo cuantitativo, observacional y analítico de casos y controles. Evaluó variables socio-demográficas, clínicas, bioquímicas y comorbilidades. Se empleó análisis descriptivo. Se aplicó pruebas de Chi cuadrado, cálculo de OR e intervalo de confianza y se realizó un análisis de regresión logística para evaluar variables confusoras. **Resultados:** Sociodemográficos: 77,5% de sexo femenino y 36,3% mayor de 60 años $p < 0,05$. Antropométricos: 52,5% tenían perímetro abdominal anormal. Bioquímico: 83,8% HDL bajo $p < 0,05$ OR 10,6; 68,8% hipercolesterolemia $< 0,05$; 72,5% hipertrigliceridemia $p < 0,05$ OR 1,78; 61,3% HbA1c elevado $p = 0,48$; 86,3% LDL elevado $p > 0,05$ y 93,8%, Ferritina aumentada $p < 0,05$ OR 11,8. Clínico: Síndrome metabólico $p < 0,05$ 1,22 (0,9-1,44) y dentro de las comorbilidades 62,5% presentaron diabetes mellitus $p = 0,26$. Tras el análisis de regresión logística: Ferritina, HDL disminuido e hipertrigliceridemia con valor $p < 0,05$. **Conclusiones:** La ferritina aumentada, HDL disminuido e hipertrigliceridemia influyen en el riesgo de aparición de la disfunción metabólica asociada a esteatosis con alta sospecha de fibrosis avanzada en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Palabras clave: Delgadez, Fibrosis hepática, esteatosis con alta sospecha de fibrosis (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the sociodemographic, anthropometric, biochemical-metabolic risk factors, and presence of comorbidities associated with metabolic hepatic steatosis with high suspicion of advanced fibrosis in thin patients compared to overweight or obese patients, treated at the Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022. **Materials and methods:** The sample included 160 patients, 80 cases and 80 controls from the medical records of patients treated in the Endocrinology Office. The research was quantitative, observational and analytical of cases and controls. It evaluated socio-demographic, clinical, biochemical variables and comorbidities. Descriptive analysis was used. Chi-square tests, calculation of OR, and confidence interval were applied, and logistic regression analysis was performed to evaluate confounding variables. **Results:** Sociodemographic: 77.5% female and 36.3% over 60 years of age $p < 0.05$. Anthropometric: 52.5% had abnormal abdominal circumference. Biochemical: 83.8% HDL low $p < 0.05$ OR 10.6; 68.8% hypercholesterolemia < 0.05 ; 72.5% hypertriglyceridemia $p < 0.05$ OR 1.78; 61.3% elevated HbA1c $p = 0.48$; 86.3% elevated LDL $p > 0.05$ and 93.8% increased ferritin $p < 0.05$ OR 11.8. Clinical: Metabolic syndrome $p < 0.05$ 1.22 (0.9-1.44) and within the comorbidities 62.5% had diabetes mellitus $p = 0.26$. After logistic regression analysis: Ferritin, decreased HDL and hypertriglyceridemia with a value of $p < 0.05$. **Conclusions:** Increased ferritin, decreased HDL, and hypertriglyceridemia influence the risk of developing metabolic dysfunction associated with steatohepatitis with advanced fibrosis in lean patients treated at the Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Keywords: fibrosis, liver; leanness; Steatohepatitis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por esteatosis hepática metabólica (MASLD) es la enfermedad crónica del hígado más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia estimada globalmente de 32,4%, generalmente se considera como la expresión hepática del síndrome metabólico y es más común en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad⁽¹⁾. Por otra parte, la esteatohepatitis metabólica (MASH) se encuentra en el espectro de la enfermedad por MASLD, pero a menudo no se reconoce ni se informa lo suficiente. Aunque la MASLD en individuos no obesos puede ser causada en raras ocasiones por entidades como la toxicidad de los medicamentos, las infecciones y los trastornos genéticos, la causa más común es la metabólica.

Una idea errónea común es que MASLD, que incluye MASH, es exclusivo de personas obesas o con sobrepeso. Esto simplemente no es cierto, ya que los individuos delgados, definidos como aquellos que tienen un índice de masa corporal (IMC) normal basado en puntos de corte específicos étnicos, aún pueden mostrar las características histopatológicas clásicas de la MASH, que incluyen esteatosis, inflamación lobulillar y balonamiento de hepatocitos.

La prevalencia de la MASLD en personas delgadas varía entre las poblaciones. Un extenso estudio de población occidental demostró que aproximadamente el 7% de los individuos delgados tienen evidencia de MASLD. Sin embargo, otros estudios occidentales han observado una prevalencia de hasta el 20%. Los estudios de población asiática han observado rangos similares, pero generalmente muestran una mayor prevalencia de MASLD en forma comparativa⁽²⁻⁴⁾. No obstante, la prevalencia de MASLD en población delgada es menor que la prevalencia de MASLD en población obesa o con sobrepeso, que a menudo se informa que es superior al 25%⁽³⁾.

Un metaanálisis reciente informó una prevalencia general de MASLD del 10,2% y el 15,7% en la población delgada y la población no obesa, respectivamente, mientras que otro estudio compuesto por 155 846 participantes no obesos informó una prevalencia combinada del 14,5% (95% IC 12,3-17,1%). La prevalencia estimada varía ampliamente del 7 al 20% en la población occidental (19,3% en América del Norte; IC del 95% 13,9-26,2) y del 5 al 26% en la población asiática. Este amplio rango podría ser consecuencia de discrepancias en las poblaciones de estudio, las pruebas diagnósticas, el estilo de vida, las culturas dietéticas de poblaciones específicas, y también la heterogeneidad de los datos^(1,2,5,6). Es necesario señalar que el punto de corte del IMC, es diferentes en los mundos occidental y oriental. Según lo establecido por una consulta de expertos de la Organización Mundial de la Salud, un IMC de más de 25 kg/m² se considera el valor de corte para la obesidad en las poblaciones asiáticas. Por lo tanto, el sobrepeso se define como un IMC de 23 a 25 kg/m². En el otro lado del mundo, un IMC de más de 30 kg/m² se considera obesidad en los países occidentales, mientras que entre 25 y 30 kg/m² se considera sobrepeso. Esta inconsistencia entre

los estudios hace que la diferenciación de términos como “no obeso” y “delgado”—según los valores del IMC— es poco práctico. Además, el IMC no es una medida precisa de la adiposidad y la grasa corporal y no tiene en cuenta la composición corporal, particularmente en el caso de la acumulación de grasa visceral^(3,7,8).

Los primeros estudios epidemiológicos que reportaron las tasas iniciales de prevalencia de MASLD en no obesos/delgados se realizaron en poblaciones asiáticas. Mediante ecografía abdominal, Kim *et al.* detectó una prevalencia del 23,4% entre adultos no obesos y no diabéticos que se sometieron a controles de salud en Seúl, Corea. Posteriormente, un estudio de población en Taiwán informó MASLD en el 12,7% de los sujetos no obesos. Muchos estudios asiáticos han informado distintas tasas de prevalencia, utilizando diferentes métodos desde entonces. Por ejemplo, Wei *et al.* emplearon espectroscopia de resonancia magnética de protones (1H MRS) e identificaron MASLD en el 19,3% y el 60,5% de sujetos delgados (IMC inferior a 23) y obesos, respectivamente. Un número menor de estudios occidentales ha descrito MASLD en menos sujetos no obesos/delgados. El mayor estudio epidemiológico sobre MASLD en adultos delgados caucásicos en los EE. UU. analizó los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III (NHANES III) e informó una prevalencia del 7,4% de esteatosis hepática detectada por ecografía en no obesos (IMC < 25 kg/m²), que fue sustancialmente menor en comparación con el 27,7% en personas con sobrepeso/obesidad. Además, un estudio transversal reciente en adolescentes mostró que MASLD en individuos con normopeso podría representar un riesgo en todas las edades⁽⁸⁻¹⁰⁾. Datos de 1482 personas delgadas (IMC inferior al percentil 85) con edades entre 12 y 18 años, que se inscribieron en el NHANES durante los ciclos de 2005 a 2014, encontraron que el 8% de los sujetos tenían sospecha de MASLD (definida por alanina aminotransferasa [ALT] > 22,1 U /L para niñas y > 25,8 U/L para niños). También informaron una tasa más alta de hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina (RI) y lipoproteínas de alta densidad disminuidas entre pacientes delgados con MASLD en comparación con sus contrapartes sin MASLD^(5,6).

MASLD en pacientes delgados comparte muchas características metabólicas con MASLD en pacientes con sobrepeso u obesidad, aunque se ha descrito una menor prevalencia de alteraciones metabólicas. MASLD en pacientes delgados es prevalente en diversos grupos étnicos. Su diagnóstico representa un gran desafío ya que las causas de MASLD en estos pacientes no están claras. Además, se dispone de datos escasos y contradictorios sobre la gravedad del daño hepático y cardiovascular en este grupo de pacientes por los diferentes métodos utilizados para diagnosticar la MASLD^(3,4).

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo sociodemográficos, antropométricos, bioquímico-metabólicos, y presencia de comorbilidades asociados a esteatosis hepática metabólica con alta

sospecha de fibrosis avanzada en pacientes delgados comparados con pacientes con sobrepeso u obesidad, atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo, observacional, analítico de casos y controles, basado en historias clínicas de pacientes con esteatosis hepática que fueron atendidos en el consultorio de Endocrinología del Hospital Dos de Mayo durante el periodo 2012 - 2022, registrados en la base de datos estadística de este hospital. Se establecieron dos grupos, uno de los cuales abarcó a individuos con MASLD delgados y el otro de control que incluyó a individuos con MASLD con un IMC superior a 25 kg/m². La muestra total incluyó 160 pacientes, 80 casos y 80 controles. La elección de la muestra se realizó de manera no probabilística, por conveniencia, y se llevó a cabo un análisis de regresión logística.

Los casos abarcaban a individuos de 18 a 75 años, de IMC inferior a 25 kg/m², con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis y presencia de esteatosis en la ecografía, clasificada como leve, moderada o grave, vinculada a niveles altos de transaminasas. Además, todos los casos contaban con los 3 paneles clínicos con valores de fibrosis hepática avanzada caracterizada por APRI superior a 1,5, FIB 4 superior a 3,25 y un puntaje NALFD superior a 0,67, y/o como resultado de una biopsia hepática positiva.

Los controles incluyeron a pacientes de 18 a 75 años con esteatosis hepática metabólica sin sospecha de fibrosis avanzada con un IMC superior a 25 kg/m², caracterizados por la presencia de esteatosis de acuerdo a ecografías categorizadas como leve, moderado o severa, vinculada a un incremento en los niveles de transaminasas. Adicionalmente, en todos los controles se encontraban los paneles clínicos sin fibrosis hepática avanzada caracterizada por APRI <0,5, FIB 4 <1,45 y NALFD rango < - 1,455, y/o por un resultado negativo de la biopsia hepática. Se incluyó el porcentaje de pacientes con confirmación histológica mediante biopsia hepática, especificando cuántos casos y controles presentaron hallazgos compatibles.

Se consideraron criterios de exclusión: formas secundarias de esteatosis hepática (utilización de amiodarona, glucocorticoide, isoniazida, metrotexato, valproato, tamoxifeno, antirretrovirales, historial de hepatitis B y C, enfermedad de Wilson, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, hipopituitarismo; consumo de alcohol crónico (dos o más bebidas diarias) o más de 20 gramos en mujeres o 30 gramos en hombres) e historial de malignidad.

Se empleó el Odds Ratio (OR) junto con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para medir la fuerza de la asociación entre las variables. Para las variables categóricas, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson con el fin de examinar las relaciones entre ellas, y cuando se obtuvo un valor p menor a 0,05, se realizó una corrección de Yates. En cuanto a las variables numéricas, se seleccionó la

prueba adecuada en función de la normalidad de los datos, eligiendo entre la U de Mann-Whitney o la T de Student. Para controlar posibles variables de confusión, se efectuó un análisis de regresión logística binaria, considerando como significativos aquellos valores p inferiores a 0,05. Los datos fueron procesados utilizando SPSS versión 21 y Excel 2016, y el modelo de regresión logística se optimizó mediante el método de selección de variables Forward (Wald).

Consideraciones éticas

Se respetó la confidencialidad de la información de cada paciente. No hubo contacto directo en este estudio con el paciente, porque sólo trabajamos con pacientes en base a historias clínicas. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se realizó el estudio.

RESULTADOS

En la Tabla 1, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la edad, IMC, perímetro abdominal y niveles de HDL colesterol entre el grupo de casos y el grupo control. No obstante, no hubo diferencias significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HbA1c y LDL.

Factores de riesgo sociodemográficos

En el grupo de pacientes delgados con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis (N=80, 100%), se encontró que el 77,5% eran mujeres, y el 36,3% tenía más

Tabla 1. Características generales de pacientes con IMC normal vs obesidad o sobrepeso (IMC mayor o igual a 25) media y desviación estándar de variables cuantitativas.

	Casos			Controles			p*
	N	Media	SD	N	Media	SD	
Edad	80	57,11	7,10	80	50,44	7,62	0,000†
IMC	80	22,52	1,49	80	30,42	3,46	0,000†
Perímetro abdominal	80	87,16	7,75	80	92,20	5,41	0,000†
HDL	80	34,79	11,41	80	57,31	9,07	0,000†
Colesterol	80	165,95	80,68	80	182,45	48,80	0,12
Triglicéridos	80	208,35	79,54	80	226,86	85,73	0,15
HbA1c	80	6,81	1,59	80	6,87	0,88	0,75
LDL	80	102,65	28,10	80	96,98	24,39	0,17
Biopsia hepática teñida con tinción tricrómica para evaluar el grado de fibrosis	20	F0=4 F1=16		10	F0=4 F1=6		

*ANOVA, †p<0.05: existen diferencias significativas.

Tabla 2. Factores de riesgo sociodemográficos asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Factores de riesgo sociodemográficos	Grupo Casos en delgados N=80		Controles pacientes con sobrepeso u obesidad N=80		Total N=160		p*	OR (95%)
	n	%	n	%	n	%		
Sexo								
Femenino	62	77,5	52	65,0	114	71,3	0,08†	1,85 (0,93, 3,72)
Masculino	18	22,5	28	35,0	46	28,8		
Edad categoría								
Mayor de 60	29	36,3	11	13,8	40	25,0	0,000†	
50 a 59 años	45	56,3	32	40,0	77	48,1		
40 a 49 años	5	6,3	29	36,3	34	21,3		
30 a 39 años	1	1,3	8	10,0	9	5,6		

* Chi cuadrado, †p < 0.001: se encontró una asociación estadísticamente significativa.

de 60 años. La asociación con la edad mayor de 60 años resultó estadísticamente significativa (p<0,05) (Tabla 2).

Factores de riesgo antropométricos

En pacientes delgados con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis, el 52,5% presentó un perímetro abdominal en niveles de riesgo; sin embargo, no se observó una relación estadísticamente significativa (Tabla 3).

Factores de riesgo bioquímicos

En este estudio con 80 pacientes con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis, se encontró que el 83,8% tenía HDL anormal, asociado con un riesgo 5,6 veces mayor de desarrollar la enfermedad. Aunque el 68,8% presentó colesterol elevado y el 77,5% niveles de triglicéridos en riesgo, estas variables no mostraron significancia estadística. El 61,3% tenía HbA1c elevado y el 86,3% LDL en riesgo, también sin asociación significativa.

Un hallazgo clave fue el aumento de ferritina en el 93,8% de los pacientes, lo que incrementó 3,58 veces el riesgo de

esteatosis con alta sospecha de fibrosis metabólica. Estos resultados destacan a la ferritina y el HDL como factores de riesgo relevantes para la enfermedad.

Factores de riesgo clínicos

Dentro de los factores de riesgo clínicos se encontró la presencia de síndrome metabólico según los criterios de ALAD con un nivel de p menor a 0,05, pero con un 1,1 en intervalo de confianza (0,8-1,24).

Comorbilidades

De los 80 pacientes con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis (100%), el 62,5% presentó diabetes mellitus, aunque no se observó una relación estadísticamente significativa (p=0,26) (Tabla 6).

Análisis de regresión logística

El modelo de regresión logística multivariado, utilizando la prueba de Wald, identificó que la ferritina elevada (p<0,001), el HDL disminuido (p<0,001) y la hipertrigliceridemia (p<0,001) influyen significativamente

Tabla 3. Determinar los factores de riesgo antropométricos asociados a esteatosis con alta sospecha de fibrosis metabólica en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Factores de riesgo antropométricos	Grupo				Total N=160		p*	OR (95%)
	Casos N=80		Controles N=80		n	%		
	n	%	n	%				
Perímetro abdominal								
Riesgo	42	52,5	65	81,3	107	66,9	0,000†	0,25 (0,12, 0,52)
Normal	38	47,5	15	18,8	53	33,1		

* Chi cuadrado, †p < 0.001: se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 4. Determinar los factores de riesgo bioquímico-metabólicos asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Factores de riesgo bioquímico-metabólicos	Grupo				Total		p*	OR (95%)
	Casos		Controles		n	%		
	n	%	n	%				
HDL								
Anormal	67	83,8	16	20,0	83	51,9	0,02†	5,6 (4-6,2)
Normal	13	16,3	64	80,0	77	48,1		
Colesterol								
Riesgo	55	68,8	74	92,5	129	80,6	0,01†	1,78 (0,86-2,46)
Normal	25	31,3	6	7,5	31	19,4		
Triglicéridos								
Riesgo	62	77,5	58	72,5	120	75,0	0,01	1,76 (1,37-2,57)
Normal	18	22,5	22	27,5	40	25,0		
Hba1c								
Aumentados	49	61,3	55	27,5	104	65,0	0,48	
Normal	21	26,3	19	23,8	40	25,0		
Disminuidos	10	12,5	6	7,5	16	10,0		
LDL								
Riesgo	69	86,3	70	87,5	139	86,9	0,81	0,89 (0,35-2,24)
Normal	11	13,8	10	12,5	21	13,1		
Ferritina								
Aumentados	75	93,8	9	11,3	84	52,5	0,0000†	3,58 (2,78-4,701)
Normal	5	6,3	71	88,8	76	47,5		

*Chi cuadrado, †p<0.05 se encontró relación estadística.

en el desarrollo de esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Tabla 7).

DISCUSIÓN

Esta investigación evaluó factores de riesgo sociodemográficos, antropométricos, bioquímico-metabólicos, clínicos y comorbilidades en pacientes con esteatosis hepática

metabólica con alta sospecha de fibrosis en personas delgadas atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre 2012 y 2022. La edad superior a 60 años se identificó como un factor de riesgo significativo tanto en personas delgadas con MASLD como en aquellas no delgadas, sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en relación al género. Los resultados coinciden con estudios previos que indican un pico de prevalencia de MASLD en hombres de 50 años y mujeres entre los 60 y 69 años ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Tabla 5. Factores de riesgo clínicos asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

Factores de riesgo clínicos	Grupo				Total		p*	OR (95%)
	Casos		Controles		n	%		
	n	%	n	%				
Síndrome metabólico								
Si	21	26,3	49	61,3	70	43,8	0,01†	1,1 (0,8-1,24)
No	59	73,8	31	38,8	90	56,3		

*Chi cuadrado, †p < 0.001: se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 6. Factores de riesgo en relación a la presencia de comorbilidades asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

	Grupo				Total		p*	OR (95%)
	Casos		Controles		n	%		
	n	%	n	%				
Diabetes mellitus								
Si	50	62,5	57	71,3	107	66,9	0,26†	0,67 (0,34-1,20)
No	30	37,5	23	28,8	53	33,1		

*Chi cuadrado, †p < 0.001: se encontró relación estadística.

En este estudio se analizaron los factores de riesgo antropométricos, centrándose en la circunferencia abdominal según el género, siguiendo las directrices de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). En estas guías, se considera obesidad visceral un perímetro abdominal mayor a 94 cm en hombres y mayor o igual a 88 cm en mujeres⁽¹⁴⁾. Se encontró una mayor correlación entre un IMC superior a 25 y la presencia de obesidad visceral.

En cuanto a los factores clínicos, no se observó una asociación significativa con el síndrome metabólico. La diabetes mellitus fue más frecuente en pacientes delgados, pero sin diferencias significativas en comparación con los no delgados.

Estos hallazgos sugieren que aquellos pacientes con esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis tienen un perfil clínico más favorable, posiblemente debido a un IMC más bajo y la ausencia de obesidad visceral. En contraste, los pacientes no delgados con MASLD (sobrepeso u obesidad) requieren control estricto del peso y de comorbilidades asociadas⁽¹⁵⁾.

También encontramos una asociación significativa entre niveles bajos de HDL, triglicéridos y ferritina elevados en pacientes delgados con esteatosis con alta sospecha de fibrosis metabólica, incluso tras el análisis de regresión logística.

Los triglicéridos altos y el HDL bajo se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática avanzada, lo que resalta su rol independiente en el riesgo de esta enfermedad.

La hipertrigliceridemia ha sido asociada con el avance de la fibrosis hepática en pacientes obesos, y en una población china con IMC <24 kg/m², se encontró que la hipertrigliceridemia era un predictor independiente de MASLD, mediando parcialmente esta relación^(9,10).

Estos resultados destacan la importancia de evaluar los factores de riesgo metabólicos en pacientes delgados con esteatosis hepática metabólica, de forma similar a como se hace en los no delgados, ya que la MASLD está vinculada a la insulinoresistencia y al síndrome metabólico, que favorecen otras comorbilidades⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Asimismo, estos hallazgos son consistentes con estudios previos, como uno realizado en Corea del Sur, que reportó una mayor prevalencia de componentes del síndrome metabólico en pacientes no obesos (IMC <25 kg/m²) con esteatosis hepática metabólica, comparado con pacientes obesos. En ellos se sugiere que diferencias en el tipo de dieta, nivel de actividad física y tabaquismo pueden explicar este fenómeno. Además, investigaciones como las de Lee y col. también encontraron que los pacientes no obesos con esteatosis hepática metabólica presentaban niveles más bajos de HDL-C y mayor prevalencia de síndrome metabólico e hipertensión. Dentro de sus resultados también subrayan la importancia de considerar los estilos de vida y factores genéticos al estudiar estas poblaciones⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Estudios previos han relacionado la ferritina con la progresión de la enfermedad en pacientes delgados⁽²²⁻²⁴⁾. Este marcador regula la homeostasis del hierro y puede predecir alteraciones en el metabolismo de la glucosa, al

Tabla 7. Análisis de regresión logística factores de riesgo asociados a esteatosis hepática metabólica con alta sospecha de fibrosis en pacientes delgados atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2012-2022.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Ferritina aumentada	5,824	1,144	25,937	1	0,000*	338,280	35,965	3181,783
HDL disminuido	4,871	1,158	17,684	1	0,000*	130,443	13,474	1262,870
Hipertrigliceridemia	-4,939	1,466	11,350	1	0,001*	0,007	0,000	0,127
Constant	-4,136	1,025	16,271	1	0,000*	0,016		

estar asociada con la hiperinsulinemia en fases tempranas de la resistencia a la insulina. El hierro, al actuar como catalizador de radicales hidroxilos, contribuye al estrés oxidativo y daño celular, lo que acelera la progresión de enfermedades metabólicas ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Asimismo, la ferritina elevada también se identificó como un factor de riesgo significativo. Nuestro estudio destaca la importancia de evaluar los niveles de ferritina, incluso en pacientes no obesos, debido a que en individuos delgados la ferritina elevada se asocia con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática avanzada y un incremento en la mortalidad cardiovascular.

Además, investigaciones recientes han evidenciado una relación entre niveles elevados de ferritina en personas delgadas y una progresión acelerada de la enfermedad por esteatosis hepática metabólica, además de su vínculo con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina ^(29,30).

Con relación al diseño de este estudio la comparación se basó en la hipótesis de que los pacientes delgados con fibrosis podrían tener factores de riesgo diferentes a los asociados clásicamente con fibrosis en pacientes con sobrepeso u obesidad. Evaluar estas diferencias permitiría identificar marcadores de progresión independientes del IMC como alteraciones en el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina o perfiles hormonales diferentes. Evaluar estas diferencias es importante porque permitiría comprender mejor los mecanismos que predisponen a fibrosis en pacientes sin obesidad, un subgrupo menos estudiado y de creciente interés clínico.

Este enfoque también permite, al identificar marcadores de progresión de la enfermedad hepática independientes del IMC que contribuirían al desarrollo de estrategias de manejo más personalizadas. Sin embargo, también se reconoce importante la posibilidad de realizar estudios futuros que comparen únicamente pacientes fibróticos de ambos grupos (delgados y obesos), lo que podría complementar nuestros hallazgos.

Dentro de las limitaciones del estudio reconocemos que el consumo de alcohol no pudo ser precisado con exactitud en todos los pacientes debido al diseño retrospectivo del estudio. aunque el consumo significativo fue un criterio de exclusión, es posible que algunos pacientes hayan consumido cantidades moderadas, lo que podría situarlos en la categoría metal según la nueva nomenclatura establecida en 2023 ^(25,31). Asimismo, es importante tomar en cuenta que en este estudio la mayoría de los casos fueron definidos mediante criterios no invasivos por lo que los pacientes a los que se le realizaron biopsias hepáticas tuvieron una menor proporción dado que no es procedimiento habitual en nuestro medio. Asimismo, por el diseño de estudio no se pudo realizar un seguimiento a largo plazo de los controles.

A pesar de sus limitaciones, este estudio presenta importantes fortalezas que refuerzan la validez y relevancia de sus hallazgos. Destaca por enfocarse en una población

frecuentemente desatendida, los pacientes delgados, quienes suelen recibir menos atención clínica en el contexto de enfermedades metabólicas y hepáticas debido a una percepción menor de riesgo. Además, al desarrollarse en un hospital nacional de referencia, los resultados reflejan fielmente la práctica clínica cotidiana, aumentando su aplicabilidad en contextos similares.

El uso de marcadores no invasivos validados para evaluar la fibrosis hepática añade rigor metodológico, reduciendo riesgos y facilitando su replicación en otros centros, incluso en entornos con recursos limitados. Asimismo, la recopilación de datos bajo condiciones estándar y el análisis integral de características clínicas y sociodemográficas contribuyen a una mejor comprensión de los factores de riesgo, permitiendo diseñar estrategias de manejo más personalizadas. Estos hallazgos no solo aportan una base sólida para futuras investigaciones, sino que también ofrecen herramientas valiosas para orientar políticas de salud pública más equitativas y basadas en evidencia.

En conclusión, factores como la ferritina elevada, los niveles bajos de HDL y la hipertrigliceridemia aumentan el riesgo de esteatosis hepática con alta sospecha de fibrosis metabólica con fibrosis avanzada en pacientes delgados. Aunque MASLD en personas delgadas y no delgadas tiene diferencias antropométricas, ambas comparten características metabólicas similares ⁽³²⁾. Estos hallazgos ofrecen una mejor comprensión de MASLD en pacientes delgados y pueden ser clave para desarrollar estrategias de manejo adaptadas a esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dyson J, Day C. Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2014;32(5):597-604. doi: 10.1159/000360511.
2. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnec I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4835-45. doi: 10.2147/DDDT.S64877.
3. Golabi P, Paik J, Fukui N, Locklear CT, de Avilla L, Younossi ZM. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin Diabetes.* 2019;37(1):65-72. doi: 10.2337/cd18-0026.
4. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, *et al.* The economic and clinical burden of non-alcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64(5):1577-1586. doi: 10.1002/hep.28785.
5. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, *et al.* Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2166-71. doi: 10.2337/diabetes.27.9.2166.
6. Zarean E, Goujani R, Rahimian G, Ahamdi A. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in southwest Iran: a population-based case-control study. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(3):224-231. doi: 10.5114/ceh.2019.87635.
7. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care.* 2017;40(3):419-430. doi: 10.2337/dc16-1787.
8. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep.* 2019;1(4):329-341. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.08.002.

9. Han X, Kong J, Zhang H, Zhao Y, Zheng Y, Wei C. Triglycerides Mediate the Influence of Body Mass Index on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Non-Obese Chinese Population with Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *Obes Facts*. 2024;17(2):191-200. doi: 10.1159/000536447.
10. Xing J, Guan X, Zhang Q, Chen S, Wu S, Sun X. Triglycerides mediate body mass index and nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Obes Facts*. 2021;14(2):190-6. doi: 10.1159/000514848.
11. Chrysavgis L, Ztriva E, Protopapas A, Tziomalos K, Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(42):6514-6528 doi: 10.3748/wjg.v26.i42.6514.
12. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):474-485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
13. Bambha KM, Dodge JL, Gralla J, Sprague D, Biggins SW. Low, rather than high, body mass index confers increased risk for post-liver transplant death and graft loss: risk modulated by model for end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2015;21(10):1286-1294. doi: 10.1002/lt.24188.
14. González-Chávez A, Gómez-Miranda JE, Elizondo-Argueta S, Rangel-Mejía MP, Sánchez-Zúñiga MJ. Guía de práctica clínica de síndrome metabólico. *Rev ALAD*. 2019;9(5):413.
15. Basaranoglu M. Lean and nonobese MASLD/NASH from a hepatologist's point of view. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(1):93-94. doi: 10.1097/MCG.0000000000001428.
16. Chrysavgis L, Ztriva E, Protopapas A, Tziomalos K, Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: prognosis, outcomes and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(42):6514-6528. doi: 10.3748/wjg.v26.i42.6514.
17. Denkmayr L, Feldman A, Stechemesser L, Eder SK, Zandanell S, Schranz M, *et al*. Lean patients with non-alcoholic fatty liver disease have a severe histological phenotype similar to obese patients. *J Clin Med*. 2018;7(12):562. doi: 10.3390/jcm7120562.
18. Phipps M, Wattacheril J. Non-alcoholic fatty liver disease (MASLD) in non-obese individuals. *Frontline Gastroenterol*. 2019;11(6):478-483. doi: 10.1136/flgastro-2018-101119.
19. Satapathy SK, Jiang Y, Agbim U, Wu C, Bernstein DE, Teperman LW, *et al*. Posttransplant outcome of lean compared with obese nonalcoholic steatohepatitis in the United States: the obesity paradox. *Liver Transpl*. 2020;26(1):68-79. doi: 10.1002/lt.25672.
20. Wattacheril J, Sanyal AJ. Lean MASLD: an underrecognized outlier. *Curr Hepatol Rep*. 2016;15(2):134-139. doi: 10.1007/s11901-016-0302-1.
21. Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis*. 2019;39(1):86-95. doi: 10.1055/s-0038-1677517.
22. Ahadi M, Molooghi K, Masoudifar N, Namdar AB, Vossoughinia H, Farzanehfar M. A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1497-1507. doi:10.1111/jgh.15353.
23. Kim JW, Kim DH, Roh YK, Ju SY, Nam HY, Nam GE, *et al*. Serum Ferritin Levels Are Positively Associated With Metabolically Obese Normal Weight: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2335. doi: 10.1097/MD.0000000000002335.
24. Jiang Y, Zeng J, Chen B. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1508-14. doi: 10.1111/jgh.12580.
25. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, *et al*. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.00000000000052039.
26. Del Campo JA, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):911. doi: 10.3390/ijms19030911.
27. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, Lee SG, Ha TY, Song GW, *et al*. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(8):1341-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07165.x.
28. Kawanaka M, Nishino K, Kawada M, Ishii K, Tanikawa T, Katsumata R, *et al*. Lean nonalcoholic fatty liver disease: Age-dependent differences in pathology, prognosis, and liver-related events. *Hepatol Res*. 2023;53(9):829-843. doi: 10.1111/hepr.13911.
29. Sheu WH, Chen YT, Lee WJ, Wang CW, Lin LY. A relationship between serum ferritin and the insulin resistance syndrome is present in non-diabetic women but not in non-diabetic men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(3):380-5. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01729.x.
30. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, *et al*. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1306-14; quiz 1315. doi: 10.1038/ajg.2015.235.
31. Méndez-Sánchez N, Brouwer WP, Lammert F, Yilmaz Y. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease in healthy weight individuals. *Hepatol Int*. 2024;18(Suppl 2):884-896. doi: 10.1007/s12072-024-10662-w.
32. Njei B, Ameyaw P, Al-Ajlouni Y, Njei LP, Boateng S. Diagnosis and Management of Lean Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(10):e71451. doi:10.7759/cureus.71451.