

**“EFECTO DE LA INGESTA DE ALMUERZOS Y CENAS DE BAJO
ÍNDICE GLICÉMICO DURANTE DOCE SEMANAS SOBRE EL GRADO
DE ESTEATOSIS HEPÁTICA PESQUISADA POR ULTRASONIDO DE
ALTA RESOLUCIÓN, PERFIL LIPÍDICO, TRANSAMINASAS
HEPÁTICAS Y PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE EN
MUJERES DIABÉTICAS TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON
METFORMINA: ESTUDIO PILOTO”**

Seminario de Grado

presentado en conformidad a los requisitos para obtener

el Grado Académico de

“Licenciado en Tecnología Médica con mención en Imagenología y Física Médica”

Sebastián Monsalve Astudillo
Evelyn Roco Gutiérrez

Tesistas Colaboradores Nutrición y Dietética:
Kathleen Priken Figueroa
Constanza Urízar González

Profesor Guía: Claudia Vega Soto
Profesor Co-guía: Claudio Cuellar Fritis
Myriam Pastén Ávalos

2018

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiéramos agradecer a la profesora Claudia Vega que nos permitió integrarnos en su proyecto y al profesor Claudio Cuellar que nos permitió realizar esta tesis de pregrado, al orientarnos académicamente y por tenernos paciencia en la elaboración del escrito resolviendo todas nuestras incertidumbres, contribuyendo a nuestro rol de investigación.

El más profundo agradecimiento para la profesora Myriam Pastén quien nos facilitó su ecógrafo para poder llevar a cabo la investigación y al radiólogo Mauricio Canals por informar todos los estudios radiológicos de nuestras pacientes.

Agradecemos de forma especial a los alumnos tesistas de la carrera de Nutrición y Dietética, Kathleen Priken Figueroa y Constanza Urizar González, por su gran compromiso y participación en el estudio, las cuales contribuyeron activamente en la ejecución de éste, generando una instancia multidisciplinaria entre ambas carreras.

No nos queremos olvidar de todo el personal que ha colaborado directa o indirectamente en este trabajo, gracias a todas aquellas personas que participaron, ya sea en la coordinación de la adquisición de los alimentos e insumos, como en la elaboración y distribución de los tratamientos.

Agradecemos también a todas nuestras pacientes por su constante motivación, compromiso y paciencia desde que se interesaron en formar parte del proyecto hasta la última consulta, cooperando siempre con todo lo solicitado.

A nuestros padres

I. RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) son patologías prevalentes en la población chilena. Se estima que 30-50% de los pacientes diabéticos presentan algún grado de esteatosis. Actualmente no hay un consenso de recomendaciones nutricionales para la esteatosis hepática en sujetos diabéticos, ni existe evidencia suficiente que describa los efectos de dietas de bajo índice glicémico (IG) en esta población sobre los parámetros de control metabólico de ambas patologías concomitantes.

Objetivo: Comparar el efecto de almuerzos y cenas de bajo índice glicémico versus dieta patrón, sobre el grado de esteatosis hepática pesquisada por ecografía, transaminasas hepáticas, proteína C reactiva ultrasensible y el perfil lipídico, en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

Metodología: Estudio experimental piloto, longitudinal y prospectivo que involucró a pacientes con DM2 en tratamiento con Metformina, con una intervención en la dieta de bajo IG (n=5) y la dieta patrón (n=5). Se entregaron almuerzos y cenas cinco días a la semana durante 12 semanas, evaluándose el grado de esteatosis hepática determinada mediante ultrasonografía, y además perfil lipídico, ALT, AST, PCR-us.

Resultados: La evolución del grado de esteatosis hepática no presentó cambios significativos entre el tiempo y tratamientos. Se observó una diferencia significativa para el colesterol total plasmático ($p=0.043$) y el Índice de Castelli ($P=0.043$) en la intervención de bajo IG.

Conclusión: La intervención de bajo IG reduce los niveles de colesterol total y el Índice de Castelli. El grado de esteatosis hepática pesquisada por ultrasonido, las transaminasas hepáticas, PCR-us, triglicéridos, colesterol LDL y HDL no se ven influenciados significativamente con dietas de bajo índice glicémico. El estudio es factible, con cambios en el protocolo.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2; Hígado graso; Esteatosis hepática no alcohólica; Índice glicémico; Dietoterapia; Ecografía abdominal.

II. ABSTRACT

EFFECT OF LOW GLYCEMIC INDEX LUNCHESS AND DINNERS INTAKE ON 12 WEEKS ON THE DEGREE OF LIVER ESTEATOSIS BY HIGH RESOLUTION ULTRASOUND, LIPID PROFILE, HEPATIC TRANSAMINASES AND US-CPR ON WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES UNDER TREATMENT WITH METFORMIN: PILOT STUDY

Introduction: Diabetes mellitus type II and non-alcoholic hepatic steatosis are prevalent pathologies in Chile. It is estimated that between 30 and 50 % of the diabetic patients present some degree of steatosis. Nowadays, there is not an accord of nutritional recommendations to the hepatic steatosis in diabetic people and there is not enough evidence describing diet effects of low glycemic index in this population about the parameters of metabolic control from both concomitants pathologies.

Objective: Compare the effects of lunches and dinners of low glycemic index v/s diet pattern, about the hepatic steatosis degree explored by ultrasound, hepatic transaminases, ultra-sensitive C reactive protein and lipid profile, in women with type II diabetes mellitus under treatment with metformina.

Methodologies: Experimental pilot research, longitudinal and prospective that involved patients with DM2 under treatment with Metformin, with a low glycemic index diet intervention (n=5) and diet pattern (n=5). Lunches and dinners were given five days per week during twelve weeks, evaluating the determined hepatic steatosis degree by ultrasound, further lipid profile, ALT, AST, us CPR.

Results: The evolution of the hepatic steatosis degree did not show relevant changes between time and treatments. It was observed a relevant and meaningful difference to the total plasmatic cholesterol (p=0.043) and Castelli index (p=0.043) in the low glycemic index intervention.

Conclusion: The low glycemic index intervention reduces total cholesterol levels and the Castelli index. The hepatic steatosis degree by ultrasound, the hepatic transaminases, us CPR, triglycerides, LDL and HDL cholesterol are not meaningful influenced by low glycemic index diets. The research is feasible, with changes in the protocol.

Key words: Type II diabetes mellitus; fatty liver; non-alcoholic hepatic steatosis; glycemic index; diet therapy; abdominal ultrasound.

III. ABREVIATURAS

- ADA: Asociación de Diabetes Americana.
- AGA: Asociación Estadounidense de Gastroenterología.
- AGL: Ácidos grasos libres.
- ALT: Alanina aminotransferasa.
- ARFI: Acoustic radiation force impulse.
- AST: Aspartato aminotransferasa.
- BIG: Bajo índice glicémico.
- C: velocidad del sonido.
- CC: Circunferencia de cintura.
- CG: Carga glicémica.
- CHC: Carcinoma hepatocelular.
- CHO: Hidratos de carbono.
- DLP: Dislipidemia.
- DM: Diabetes mellitus.
- DM1: Diabetes mellitus tipo 1.
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
- ECNT: Enfermedad crónica no transmisible.
- ECV: Enfermedad cardiovascular.
- EH: Esteatohepatitis.
- EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica.
- ENS: Encuesta Nacional de Salud.
- ES: Esteatosis simple.
- ERM: Espectroscopia por resonancia magnética.
- ERM-H1: Espectroscopia por resonancia magnética del protón de Hidrogeno.
- ET: Transient elastography. Elastografía transitoria.
- FA: Fosfatasa alcalina.
- FDA: Food and Drug Administration, agencia Estadounidense.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- GRE: Secuencias eco de gradientes.

- HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
- HDL: Lipoproteína de alta densidad.
- Hipot: Hipotiroidismo.
- HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia.
- HTA: Hipertensión arterial.
- IDF: Federación Internacional de Diabetes.
- IG: Índice glicémico.
- IL-6: Interleucina-6.
- IMC: Índice de masa corporal.
- IN: Secuencia en fase.
- IRM: Imágenes de resonancia magnética.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad.
- MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young. Diabetes hereditaria.
- NAFLD: Non Alcoholic Fatty liver disease, Enfermedad hepática grasa no alcohólica.
- NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis, Esteatohepatitis no alcohólica.
- OP: Secuencia fuera de fase.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PCR-us: Proteína C reactiva ultra-sensible.
- PTGO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- RCV: Riesgo cardiovascular.
- RI: Resistencia a la insulina.
- RM: Resonancia magnética.
- ROI: Región de interés.
- SE: Strain elastography. Elastografía por tensión.
- SM: Síndrome metabólico.
- SSVSA: Servicio de Salud Valparaíso San Antonio.
- SW: Speed measurement and imaging. Velocidad e imagen de las ondas de corte.
- TC: Tomografía computada.
- TE: Tiempo de Eco.
- TG: Triglicéridos.
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta.

- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
- UH: Unidades Hounsfield.
- US: Ultrasonido.
- VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.
- Z: Impedancia acústica.
- ρ : Densidad.

IV. ÍNDICE DE CONTENIDOS

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 DIABETES MELLITUS.....	5
2.1.1 Definición.....	5
2.1.2 Clasificación.....	5
2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	6
2.2.1 Definición.....	6
2.2.2 Etiopatogenia.....	6
2.2.3 Diagnóstico y seguimiento.....	7
2.3 ESTEATOSIS HEPÁTICA.....	8
2.3.1 Definición.....	8
2.4 ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.....	9
2.4.1 Definición.....	9
2.4.2 Etiopatogenia.....	9
2.4.3 Manifestaciones clínicas.....	11
2.4.4 Diagnóstico y seguimiento.....	11
2.4.4.1 Biopsia hepática.....	12
2.4.4.2 Estudios de laboratorio.....	13
2.5 IMAGENOLOGÍA.....	17
2.5.1 Tomografía Computada (TC).....	17
2.5.2 Resonancia Magnética (RM).....	19
2.5.2.1 IRM: Secuencia dentro y fuera de fase.....	20
2.5.2.2 Espectroscopía por RM.....	22
2.6 ECOGRAFÍA.....	23
2.6.1 Principios del ultrasonido.....	24
2.6.1.1 Propagación del sonido.....	24
2.6.1.2 Impedancia Acústica.....	26
2.6.1.3 Reflexión.....	26
2.6.1.4 Refracción.....	27

2.6.1.5 Atenuación.....	28
2.6.1.6 Efecto Piezoeléctrico.....	29
2.6.2 Equipo y Formación de imagen.....	29
2.6.3 Calidad de imagen.....	31
2.6.4 Sonoanatomía.....	32
2.6.4.1 Hígado.....	32
2.6.4.2 Vesícula.....	33
2.6.4.3 Riñón.....	34
2.6.4.4 Bazo.....	34
2.6.5 Criterios anatómicos ecográficos de la enfermedad.....	35
2.6.6 Nuevos métodos en ultrasonido.....	39
2.6.6.1 Ultrasonido de contraste.....	39
2.6.6.2 Elastografía.....	39
2.6.6.3 Ratio hepato-renal.....	41
2.7 TRATAMIENTO.....	42
2.7.1 Pérdida de peso y ejercicio.....	43
2.7.2 Dietoterapéutico.....	43
2.7.2.1 Hidratos de carbono (CHO) e Índice glicémico.....	43
2.7.2.2 Antioxidantes.....	48
2.7.3 Fármacos.....	48
2.7.3.1 Fármacos para bajar de peso.....	48
2.7.3.2 Fármacos hipoglucemiantes.....	48
2.7.3.3 Fármacos hipolipemiantes.....	49
2.7.4 Cirugía bariátrica.....	49
CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	51
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	51
3.2 HIPÓTESIS.....	51
3.3 RELEVANCIA.....	51
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS.....	53
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	53
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53

CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS.....	55
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	55
5.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO.....	55
5.2.1 Población objetivo.....	55
5.2.2 Población en estudio.....	55
5.2.3 Lugar de estudio.....	55
5.3 MUESTRA.....	56
5.3.1 Tamaño de la muestra.....	56
5.3.2 Tipo de muestreo.....	56
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	56
5.4.1 Criterios de inclusión.....	56
5.4.2 Criterios de exclusión.....	56
5.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	57
5.6 VARIABLES.....	58
5.6.1 Independiente.....	58
5.6.2 Dependientes.....	58
5.6.3 Controladas.....	60
5.7 FUENTES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	61
5.8 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES.....	62
5.8.1 Protocolo de exploración ecográfico.....	67
5.8.2 Enmascaramiento.....	67
5.8.3 Eventos Adversos.....	68
5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	68
CAPÍTULO 6: RESULTADOS.....	70
6.1 ANÁLISIS DEL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA.....	72
6.2 ANÁLISIS DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CONTROL METABÓLICO.....	73
6.2.1 Transaminasas hepáticas y PCR-us.....	73
6.2.2 Perfil lipídico.....	74
6.2.3 Diferencias en Δ tiempo entre tratamientos.....	77
6.3 ANALISIS DE VARIABLES CONTROLADAS.....	79

6.4 ANÁLISIS DE INGESTA ALIMENTARIA Y ADHERENCIA.....	80
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN.....	82
CAPÍTULO 8: CONCLUSIÓN.....	92
CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA.....	93
CAPÍTULO 10: ANEXOS.....	108
10.1 ANEXO 1: FICHA DE INGRESO.....	108
10.2 ANEXO 2: FICHA DE EVENTOS ADVERSOS.....	110
10.3 ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	111
10.4 ANEXO 4: FRECUENCIA SEMANAL DE ALIMENTACIÓN.....	113
10.5 ANEXO 5: IMÁGENES SISTEMA SELLADO AL VACÍO.....	115
10.6 ANEXO 6: RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS DE INTERVENCIÓN DE BAJO IG Y PATRÓN.....	116
10.7 ANEXO 7: ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE TECNOLOGÍA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.....	117
10.8 ANEXO 8: ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.....	119
10.9 ANEXO 9: IMÁGENES DE ECOGRAFÍA ABDOMINAL (LÓBULO DERECHO Y COMPARATIVA HÍGADO-RIÑÓN).....	121

V. ÍNDICE DE FIGURAS

2.1. “Teoría de múltiples impactos” para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).....	11
2.2. TC abdominal sin contraste, corte transversal que muestra los ROI.....	18
2.3. Esquema en Fase/ Fase Opuesta.....	21
2.4. Imagen representativa de hígado sano/esteatósico en las secuencias en Fase y en Fase Opuesta.....	21
2.5. ERM de la grasa hepática.....	22
2.6. La información necesaria para localizar espacialmente un eco se basa en la medición precisa del tiempo.....	26
2.7. Reflectores especulares y difusos en US.....	27
2.8. Esquema de atenuación/ refracción en el tejido por US.....	28
2.9. Efecto piezoeléctrico en el cristal de cuarzo.....	29
2.10. Relación entre la amplitud del eco reflejado y el brillo en la escala de grises en el monitor.....	30
2.11. Resolución axial y lateral.....	32
2.12. Hígado: Cortes transversales en el hipocondrio derecho.....	33
2.13. Vesícula: Corte longitudinal en el hipocondrio derecho.....	33
2.14. Riñón: Corte longitudinal en el hipocondrio derecho.....	34
2.15. Bazo: Corte longitudinal en el hipocondrio izquierdo.....	35
2.16. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, sugerente de esteatosis hepática grado I.....	37
2.17. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, sugerente de esteatosis hepática grado II.....	38
2.18. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, sugerente de esteatosis hepática grado III.....	38
2.19. Ratio hepato-renal: Corte longitudinal del hipocondrio derecho.....	42
6.1. Diagrama de flujo de la investigación.....	70

VI. ÍNDICE DE TABLAS

2.1. Clasificación histológica del espectro completo de la enfermedad grasa hepática.....	13
2.2. Pruebas químicas comunes de hígado sérico.....	14
2.3. Representación del riesgo del Índice de Castelli.....	17
2.4. Sistema de graduación US para el diagnóstico de hígado graso.....	36
5.1. Variables dependientes.....	59
5.2. Variables controladas.....	60
5.3. Aportes de energía, CHO, fibra e IG de las preparaciones planificadas para intervención patrón.....	64
5.4. Aportes de energía, CHO, fibra e IG de las preparaciones planificadas para intervención de bajo índice glicémico.....	65
5.5. Frecuencia de medición de las variables.....	66
6.1. Descripción de la muestra.....	71
6.2. Tabla de contingencia de la evolución del grado de esteatosis hepática en el tiempo por tratamiento.....	73
6.3. Deltas de las variables dependientes entre principio y fin por tratamiento.....	78
6.4. Evolución mensual de las variables antropométricas en dieta patrón.....	79
6.5. Evolución mensual de las variables antropométricas en dieta BIG.....	79
6.6. Tratamiento farmacológico según dosis y frecuencia por intervención.....	80
6.7. Porcentaje de adherencia a ambos tratamientos.....	81

VII. ÍNDICE DE GRÁFICOS

2.1. Velocidad de propagación en los tejidos.....	25
2.2. Atenuación.....	28
6.1. Frecuencia de comorbilidades en pacientes diabéticas con Dieta Patrón y BIG.....	72
6.2. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la transaminasa hepática AST durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	73
6.3. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la transaminasa hepática ALT durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	74
6.4. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la proteína PCR-us durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	74
6.5. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol Total durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	75
6.6. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Triglicéridos durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	75
6.7. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol HDL durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	76
6.8. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol LDL durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	76
6.9. Relación entre las concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol Total/HDL durante el inicio y fin de cada tratamiento.....	77
6.10. Cantidad de pacientes que presentaron resultados favorables en las variables dependientes al finalizar ambas intervenciones.....	78

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

En el último tiempo se ha marcado una mega tendencia global hacia las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), esto se debe entre otras razones, al aumento de la esperanza de vida y al cambio del estilo de vida de la mayor parte de los países, incluido Chile ⁽¹⁾. Se estima que las ECNT causan alrededor de 38 millones de muertes al año en el mundo, siendo las principales las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, enfermedades respiratorias y la diabetes, en donde tan solo esta última produce 1,5 millones de defunciones al año, de las cuales el 90% de los casos totales de Diabetes Mellitus son de tipo 2 (DM2) ⁽²⁻³⁾. Las consecuencias de las ECNT son tanto humanas, sociales y económicas siendo una carga mayor en aquellas poblaciones pobres y vulnerables. Por esta razón, reducir y controlar las ECNT se ha vuelto una prioridad ⁽²⁾.

A raíz de la creciente importancia de la prevención y promoción de la salud nacen investigaciones sobre la diabetes, Dixon et al. ⁽⁴⁾ establecieron en el 2001 que el 50-75% de los diabéticos tipo 2 tienen Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Además, múltiples estudios mostraron una asociación entre la EHNA y el síndrome metabólico, el cual incluye dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina (RI), siendo éste el más importante para el desarrollo de la EHNA ⁽⁵⁻⁸⁾. La EHNA es una enfermedad silente que puede progresar a cirrosis o incluso a un hepatocarcinoma, por lo que es importante reconocer los factores predisponentes y evitar su evolución hacia formas más graves. Por otro lado, la EHNA también puede agravar la RI descompensando la glucemia y, de esta manera, contribuir a la aparición de DM2 en pacientes sanos y, en pacientes con presencia de DM2, a presentar complicaciones crónicas de esta última como son las patologías cardiovasculares y renales ⁽⁹⁾.

El diagnóstico de EHNA generalmente se da de manera incidental cuando el paciente se realiza exámenes imagenológicos, como la ecografía. Las alteraciones más frecuentes de exámenes sanguíneos en pacientes con presencia de EHNA son elevaciones leves de las transaminasas (Alanina aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST)), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), así como alteraciones en el perfil lipídico. Aún combinando las características clínicas, de imagen y laboratorio, estas carecen de especificidad y sensibilidad suficiente para distinguir entre EHNA y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), donde solo la biopsia es capaz de diferenciar los distintos estadios de la enfermedad

(infiltración grasa, grado de inflamación y fibrosis), por lo cual si existen condiciones de riesgo (DM2, obesidad, distribución central de la grasa, hiperlipidemia) asociadas a estos hallazgos se requerirá de una biopsia hepática ⁽¹⁰⁾.

Sobre el tratamiento de la DM2, existe un amplio conocimiento del manejo médico, el cual considera un cambio en el estilo de vida que incluye ejercicios y una alimentación saludable, que se logra a través de una educación alimentaria dada por un profesional nutricionista capacitado. El control nutricional está enfocado principalmente en la cantidad y calidad de los hidratos de carbono, el cual está directamente relacionado con el índice glicémico (IG) y la carga glicémica (CG). Además del uso de farmacoterapia, se recomienda iniciar con insulinosensibilizadores, como la metformina, para disminuir la RI periférica, ya que tiene bajos efectos secundarios y reducen el riesgo cardiovascular. Si el paciente no lograra un control metabólico adecuado se procede a insulinosecretores, insulina exógena o una combinación de agentes hipoglicemiantes ⁽¹¹⁾.

Se han desarrollado diversas investigaciones sobre el tratamiento de la EHNA, las cuales consideran como blancos principales de la terapia a la RI y el estrés oxidativo. Al igual que el tratamiento para la DM2, los tratamientos dirigidos a la EHNA están compuestos por terapia farmacológica y cambios del estilo de vida, e incluso terapia quirúrgica como la cirugía bariátrica en pacientes que cumplan los criterios para esta ⁽¹²⁾. Dentro de la farmacología existen distintos compuestos que demuestran un grado de mejora de la enfermedad y otros que aún están en experimentación, pero actualmente no existe ningún fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la EHNA ⁽¹³⁾. En cuanto a su manejo nutricional no existe un consenso sobre algún enfoque dietético específico, por lo que distintas investigaciones optan por la reducción de peso y grasa corporal total, utilizando dietas hipocalóricas, hipograsas e hipoglúcidas.

Hasta el momento no existe una dietoterapia ideal para el tratamiento de EHNA y el único estudio que existe de intervención con dietas de bajo índice glicémico, es una revisión de Cochrane que concluye que dietas de bajo índice glicémico contribuirían a disminuir en 0,5% la hemoglobina glicosilada mayor a 4 semanas en sujetos diabéticos, no provocando eventos hipoglucémicos ⁽¹⁴⁾. En Chile no se cuenta con recomendaciones oficiales de IG para el manejo de la DM2 y se desconoce el impacto de estas dietas en la realidad local, considerando origen de los alimentos, hábitos alimentarios y técnicas culinarias; lo cual hace necesario nuevas investigaciones que determinen la eficacia clínica de dietas de bajo IG sobre la EHNA. Además, la investigación médica

ha estado radicada casi exclusivamente en el ámbito de las Universidades, resaltando que se identificaron solamente 7 "ensayos clínicos" hechos en Chile, por autores nacionales entre las publicaciones indexadas por PubMed en los años 2008 y 2009 ⁽¹⁵⁾ lo que denota inexperiencia en los investigadores, por lo tanto es necesario poner a prueba los pasos a realizar en el ensayo.

En la revisión de las publicaciones de la Revista Médica de Chile, se puede observar que un 82% de ellas proviene de instituciones de Santiago y sólo 18% de regiones ⁽¹⁶⁾, por esta escasez de investigaciones a nivel regional y debido a que el tamaño de la población difiere, siendo bastante menor que en Santiago, sumado al porcentaje reducido de la población objetivo y al desconocimiento en la cantidad de los posibles participantes en las distintas localidades, cobra importancia analizar las formas y tiempos de reclutamiento y sus dificultades, así como el porcentaje de potenciales participantes que acceden a ser parte del ensayo.

Las participantes fueron sometidas a la investigación simultáneamente, por lo que se debe evaluar la forma en que se entregará los alimentos de manera óptima, así como, el traslado de los participantes a los lugares de toma de muestras, ecografía y medición de parámetros antropométricos en los tiempos que correspondan.

Además, para el presente estudio se requirió que los participantes entreguen información sobre su consumo dietético diario, volviéndose necesario evaluar la claridad con que se le solicitaron dichos datos y cuán verídicos eran estos, con el fin de obtener una mayor precisión al momento de elaborar los planes alimentarios. Si bien la intervención se realizó con alimentos de consumo dietético habitual para la población, hay distintas variables subjetivas que se aplican a los alimentos por parte de los participantes, por ejemplo, la forma de cocinarlos, el gusto o rechazo por ciertos productos que pueden afectar la aceptación de estos, por lo que se debe evaluar la capacidad y métodos de compensación alimentarios en la dieta y a la vez el rechazo o apego a la misma durante la investigación.

Este estudio tiene como objetivo comparar el efecto de una dieta de bajo índice glicémico versus una dieta patrón sobre las transaminasas hepáticas, la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), el perfil lipídico y el grado de esteatosis hepática mediante un estudio ecográfico en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina a modo de estudio piloto, donde se espera que la dieta de bajo índice glicémico tenga un efecto positivo en el grado de esteatosis hepática pesquisado por ecografía, es decir, que se evidencien mejoras en la ultrasonografía que

den cuenta de una reducción en la grasa hepática, así como que las dietas patrón no empeoren el grado de ésta, también se espera una mejora de los parámetros de control metabólico asociado a esteatosis hepática no alcohólica (perfil lipídico, transaminasas hepáticas y proteína C reactiva ultrasensible).

Igualmente, el presente estudio busca proporcionar datos que servirían de base para un futuro ensayo clínico de gran escala que pretenda la utilización de este tipo de dieta como una herramienta dietoterapéutica en sujetos con DM2 que padezcan esteatosis hepática, contribuyendo al control metabólico y la disminución de complicaciones de las patologías a estudiar.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 Definición

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome de múltiple etiología caracterizado por una hiperglucemia crónica, causada por la deficiencia total o parcial de la secreción de insulina o un defecto en la acción de la misma pudiendo coexistir ambos procesos patológicos. El cuadro se ve acompañado de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y las proteínas, que al mantenerse en el tiempo causan daño y disfunción en varios órganos, especialmente en ojos, nervios, riñones, corazón y vasos sanguíneos ^(17,18).

2.1.2 Clasificación

La clasificación tiene como objetivo identificar las diferencias entre las formas de la enfermedad, para así orientar de mejor forma su terapia ^(17,18).

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): Se caracteriza por la destrucción autoinmune de células β del páncreas, lo cual se traduce en una deficiencia absoluta de insulina.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): Consiste en una disminución progresiva de secreción de insulina asociada a resistencia a la insulina (RI). También se asocia a obesidad e incremento de la grasa visceral.

Diabetes Mellitus Gestacional: Es una disminución de la tolerancia a la glucosa con magnitudes variables, se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Diabetes Mellitus Específica por otras causas: Este grupo incluye una variedad de condiciones poco frecuentes, como por ejemplo, la Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), por fibrosis quística, diabetes inducida por medicamentos, entre otros.

2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

2.2.1 Definición

La DM2, anteriormente conocida como “diabetes no dependiente de insulina” o “diabetes de adultos”, es una enfermedad crónica que abarca individuos que presentan RI y, por lo general, deficiencia relativa de insulina ⁽¹⁷⁾. Las complicaciones crónicas de esta enfermedad tienen un fuerte impacto sobre la morbimortalidad de la población, dentro de las cuales podemos distinguir las lesiones microvasculares y macrovasculares. Ambas pueden ser evitadas por medio de un estricto control glicémico y, en caso de que el grado de complicación sea mayor, para reducir el riesgo de evolución, se requiere un abordaje completo que incluya un control de la hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión ⁽¹⁹⁾.

El año 2014 se estimó una prevalencia de esta patología en 422 millones de adultos a nivel mundial ⁽²⁰⁾, lo cual se resume en un 8,5% de la población adulta. En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010, el 9,4% de la población presenta DM2, siendo mayor en mujeres que en hombres (10,4% y 8,4%, respectivamente). Se describe que cerca del 79% de los diabéticos conoce su enfermedad, no obstante, solo el 34,3% logra un control adecuado ⁽²¹⁾. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima que un 11% de los chilenos entre 20 y 79 años presentan DM2 al año 2015⁽²²⁾.

2.2.2 Etiopatogenia

Como se mencionó anteriormente, la DM2 afecta a las personas que tienen RI con cierta deficiencia en la acción de la misma, la cual se asocia a una disminución en la secreción de la insulina desde las células β del páncreas, resultando en un estado de hiperglicemia crónica, tanto la resistencia como la deficiencia de insulina son descritos actualmente en un contexto de predisposición genética ^(17, 23,24).

Se evidencian 3 etapas en el desarrollo de la DM2 ^(23,25):

- La primera, es la RI de los tejidos periféricos producida por alteraciones ya sea a nivel pre-receptor, receptor o post-receptor de insulina, lo que ocasiona una disminución en la acción de la insulina, hormona encargada de ingresar la glucosa a las células para que sea metabolizada. Así, al verse disminuida la función de la insulina el páncreas secreta una mayor cantidad de la hormona como método compensatorio, generando finalmente un estado de hiperinsulinemia generalmente con normoglicemia.

- La segunda etapa se da con un aumento en la RI en los tejidos periféricos, ocasionando que el mecanismo compensatorio inicial sea insuficiente para poder controlar la homeostasis de la glucosa, produciéndose un estado de hiperinsulinemia e hiperglicemia postprandial.

- La tercera etapa es cuando ya comienza la disminución en la secreción de insulina desde el páncreas, en esta etapa figuran dos factores etiológicos, uno es la disminución en la cantidad de células β por posibles alteraciones en los mecanismos regulatorios de la proliferación celular y la apoptosis, estas alteraciones estarían generadas por lipotoxicidad, glucotoxicidad y estrés oxidativo. El otro factor involucrado es una disfunción intrínseca de la producción y secreción de insulina. Ambos factores poseen vías reguladoras comunes por lo que se describe como un evento multifactorial que dependiendo de las condiciones dadas promueve la reducción de células β o la disfunción de éstas. Finalmente, el descenso en la concentración de insulina en la sangre y la resistencia a la misma en los tejidos periféricos conllevan a un escenario de hiperglicemia crónica.

2.2.3 Diagnóstico y seguimiento

En Chile, el diagnóstico de DM2 es realizado según los siguientes criterios ⁽¹¹⁾:

- Síntomas clásicos (polidipsia, poliuria, polifagia y baja de peso) con medición de la glicemia en cualquier hora del día ≥ 200 mg/dl, independiente del tiempo transcurrido desde el último tiempo de comida.

- Sin síntomas clásicos, con glicemia en ayunas (considerando un período sin ingesta calórica de al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dl, debe ser confirmado con una segunda medición en un día diferente.

- Sin síntomas clásicos, con glicemia ≥ 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO).

La DM2 genera una hiperglucemia sostenida que provoca cambios estructurales y funcionales acumulativos en el endotelio que inducen una disfunción pudiendo llegar a

desarrollarse una aterosclerosis o incluso causar la calcificación de las paredes arteriales ⁽²⁶⁾. Esto desencadenaría un daño a nivel microangiopático como la retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica; y macroangiopático como la enfermedad isquémica del corazón. Por ende es crucial realizar un seguimiento de la enfermedad para la prevención de dichas complicaciones, el gold estándar para este seguimiento es la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) que es un fiel indicador para el control glicémico. Se basa en la hemoglobina transportada por los eritrocitos, los cuales tienen una vida media de 120 días, durante este periodo la hemoglobina sufre un proceso llamado glicosilación el cual consiste en la incorporación de glucosa en su molécula, por lo que a mayores glicemias, mayor será la proporción de HbA1c respecto a la hemoglobina normal. Para realizar la medición en esta prueba se utiliza la subunidad más abundante, la A1c, mediante el método de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) ⁽²⁶⁾, sin embargo, en Chile no se utiliza como medio diagnóstico definitivo debido a su alto costo.

Se puede considerar un adecuado control glicémico en diabéticos si la HbA1c es <7%, la glicemia en ayunas entre 80 y 130 mg/dl, o bien si la glicemia postprandial es <180 mg/dl. Estos valores han demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

2.3 ESTEATOSIS HEPÁTICA

2.3.1 Definición

Comúnmente conocida como “Hígado graso”, es una enfermedad causada por el acúmulo de grasa, principalmente triglicéridos, en más del 5% de los hepatocitos, detectada en pacientes alcohólicos crónicos y también en pacientes con síndrome metabólico. Dicho esto, se puede dividir en esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, ambas con apariencia similar tanto micro como macroscópicamente, sin embargo, con una clínica y fisiopatología muy diferente ⁽²⁷⁾. La esteatosis hepática se considera una enfermedad benigna, reversible, pero asintomática que sin tratamiento puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática o incluso a hepatocarcinoma ⁽²⁸⁾.

2.4 ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

2.4.1 Definición

Descrita por primera vez en 1980 por Ludwig et al. ⁽²⁹⁾ en la revista Mayo Clinic al exponer los resultados de 20 pacientes los cuales carecían de un historial de consumo de alcohol, pero que en la biopsia hepática presentaban esteatohepatitis de causa desconocida.

Diversos estudios tales como Dallas Heart Study y Dionysos Study reportaron que el 30% de los adultos en EEUU y el 25% en Italia tienen esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). La prevalencia de EHNA es 30-50% en pacientes con diabetes y mayor al 90% en pacientes con dislipidemia (DLP) ⁽³⁰⁾. Un meta-análisis de Younossi et al ⁽³¹⁾ consideró los últimos 26 años demostrando que la prevalencia global de EHNA es 25,2%, siendo mayor en el Este Medio y Sudamérica. Las comorbilidades metabólicas más comunes asociadas a la patología son dislipidemia (69,16%), obesidad (51,34%), síndrome metabólico (SM) (42,54%), hipertensión arterial (HTA) (39,34%) y DM2 (22,51%). En la última década la prevalencia de EHNA incrementó de 2,8% a 46%, representando el 2008 el 75% de las enfermedades hepáticas crónicas ⁽³²⁾.

2.4.2 Etiopatogenia

La esteatosis hepática no alcohólica es un concepto que engloba a un espectro patológico que tiene como base la acumulación de lípidos en el hepatocito. Se compone por la esteatosis simple (ES), que es la acumulación de lípidos en el 5% o más de los hepatocitos, la esteatohepatitis (EH) en la cual existe injuria celular asociada a la ES, fibrosis y cirrosis hepática con posterior insuficiencia del órgano, aumentando el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular (CHC) asociado a la cirrosis. Esta enfermedad puede presentarse inicialmente con la ES o la EH con distintos grados de fibrosis ⁽³²⁻³⁵⁾. Se desconoce exactamente qué es lo que hace esta diferencia, por lo que el mecanismo fisiopatológico entendido hasta ahora se asocia a una predisposición genética a padecer estados más avanzados de la enfermedad ^(32,36).

Años atrás, la teoría aceptada que explicaba la etiopatogenia era la de los “dos golpes (hits)” ^(36,37).

Primer golpe: Consiste en el aumento de lípidos dentro del hepatocito asociado al aumento de la lipólisis en el tejido graso, lipogénesis hepática y a un alto consumo de ácidos grasos en la dieta. La resistencia a la insulina a nivel de los adipocitos genera una disminución en su efecto

inhibidor sobre la lipólisis, lo que lleva a un aumento de ácidos grasos libres (AGL) y triglicéridos (TG) en la sangre, los cuales son captados a nivel hepático dando comienzo a la ES, este aporte de lípidos en la enfermedad corresponde aproximadamente al 60%. Un 25% es aportado por un aumento en la lipogénesis hepática debido a un estado de hiperinsulinemia secundaria a la RI. El otro 15% sería aportado por la alta ingesta de lípidos en la dieta.

Segundo golpe: Se produce un daño celular en el hígado causado por lipotoxicidad, generando estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial y posterior muerte celular. También existe una activación, originada desde distintos puntos, del sistema inmune y liberación de citoquinas pro-inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

La constante y creciente RI y desregulación del procesamiento de lípidos en el adipocito producen un mal funcionamiento general de la célula, lo que lleva a una alteración en los siguientes procesos: la liberación de adipocinas, las cuales regulan el sistema inmune, y la liberación de citoquinas (TNF- α , TGF- β e Interleucina-6 (IL-6)), función endotelial y vascular, homeostasis de la glucosa, regulación de la insulina y fuentes de energía (adiponectina, resistina y leptina), metabolismo de lípidos y lipoproteínas, transporte de ácidos grasos, corticoides y esteroides sexuales. Esta activación inmune y liberación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas también se produce en el hígado. La acumulación de lípidos en el hepatocito supera los niveles de energía necesarios saturando las mitocondrias, lo cual produce un estado de lipotoxicidad y genera radicales libres oxígeno-reactivos por parte de la mitocondria provocando estrés oxidativo y estrés del retículo endoplásmico, todo esto combinado con la activación inmune y el estado proinflamatorio lleva a la muerte celular en el hígado ^(33,36-37).

Actualmente existe una nueva versión de esta teoría que es llamada “Teoría de múltiples impactos”, en donde no se considera una vía única de generación de la enfermedad a través de la RI, sino, que considera todos los acontecimientos como impactos individuales y que varía de paciente en paciente, los cuales llevarán finalmente al estrés oxidativo, apoptosis y alteraciones de los niveles de adipocinas ^(36,38) (Figura 2.1).

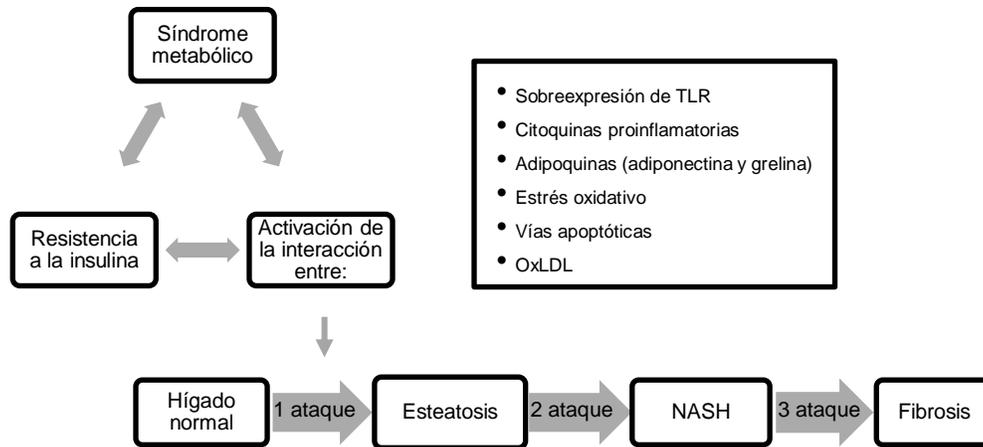


FIGURA 2.1. “Teoría de múltiples impactos” para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). TLR: receptor tipo Toll; OxLDL: Lipoproteína oxidada de baja densidad. Extraído de Labrecque, D. (2012) ⁽³⁹⁾.

2.4.3 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con ES son asintomáticos, pero algunos pueden presentar síntomas leves como fatiga, malestar general o molestia abdominal en el hipocondrio derecho. Mientras que los pacientes diagnosticados con NASH pueden presentar ferritina sérica elevada o hepatomegalia ⁽⁴⁰⁾.

2.4.4 Diagnóstico y seguimiento

En 1990, Powell et al ⁽⁴¹⁾ proponen que para poder categorizar un diagnóstico preciso de EHNA deben exigirse ciertos criterios, la biopsia hepática debe presentar degeneración de la grasa macrovesicular con presencia de inflamación, elevación persistente de las aminotransferasas sin antecedentes de consumo excesivo de alcohol, es decir consumo de elementos tóxicos o ingesta de alcohol menor a 30 g al día en hombres y 20 g al día en mujeres, y descartar infecciones por hepatitis B y C u otro tipo de hepatopatía ^(32,33). Actualmente para diagnosticar EHNA puede reemplazarse la biopsia por alguna técnica de imagen, aunque esta nos aporta un diagnóstico cualitativo de la enfermedad, versus al semicuantitativo análisis histológico de la biopsia.

2.4.4.1 Biopsia hepática

Considerado el Gold Standard para confirmar o rechazar el diagnóstico de EHNA, es el método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad, además provee información para el pronóstico de la enfermedad determinando el grado de respuesta inflamatoria, el estadio, presencia de fibrosis y evaluar otros procesos coexistentes ⁽⁴²⁾. Actualmente es el único medio diagnóstico que permite diferenciar la ES de NASH, pero tiene la desventaja de ser costosa e invasiva, dando la posibilidad de inconvenientes como dolor post-biopsia, infección, hemorragia o fuga biliar, por lo que es imposible utilizarla como método de screening ⁽⁴³⁾.

Los protocolos actuales recomiendan tomar una biopsia de hígado en pacientes diagnosticados con esteatosis con sospecha de NASH y que además padezcan esplenomegalias, citopenias, estudios de hierro anormales, estigmas periféricos de enfermedad hepática crónica y presencia de diabetes u obesidad significativa en pacientes mayores a 45 años ⁽⁴⁴⁾.

El diagnóstico histológico se realizaba a través de la evaluación semicualitativa de Brunt et al. ⁽⁴⁵⁾, que clasificaba la actividad inflamatoria en grados de 0-3 y la fibrosis en estadios de 0-4, pero este sistema solo era aplicable a NASH, sin validez para esteatosis simple o para estudios pediátricos. Por lo que actualmente, se utiliza otro sistema histológico semicuantitativo, uno que permite una evaluación histológica de todo el espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y también puede ser aplicado en pacientes pediátricos (Tabla 2.1) ⁽⁴⁶⁾.

Las limitaciones de la biopsia hepática se encuentran en la gran variedad posible de muestra, proporcionando información de un pequeño fragmento del hígado, pudiendo ser una muestra no representativa del real daño de la enfermedad, además se utilizan fracciones de células y no fracciones de volumen, la muestra es 2D, desestimándose la información de la 3^o dimensión ⁽⁴⁴⁾. Otra limitación es la graduación semicuantitativa subjetiva del porcentaje de hepatocitos que contienen grasa macrovesicular (0-100%), ya que pueden haber diferencias interindividuales y los resultados están ligados a la experiencia del patólogo, resultando en una sobreestimación del contenido graso ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾.

TABLA 2.1. Clasificación histológica del espectro completo de la enfermedad grasa hepática. Modificado de Kleiner et al. ⁽⁴⁶⁾.

ESTEATOSIS	Grado I: (leve)	Afectación de menos del 33% de los hepatocitos.
	Grado II: (moderada)	Afectación del 33-66% de los hepatocitos.
	Grado III: (severa)	Afectación de más del 66% de los hepatocitos.
ESTEATOHEPATITIS (NASH) ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA	Grado I: (leve)	Esteatosis de menos del 66% de los hepatocitos, “balonamiento” de algunos hepatocitos de la zona 3, algún foco inflamatorio e infiltrado polinuclear en el lobulillo e inflamación portal ausente o leve.
	Grado II: (moderada)	Esteatosis de cualquier grado, importante “balonamiento” de los hepatocitos, inflamación portal y lobulillar leve o moderada.
	Grado III (severa)	Esteatosis, “balonamiento” difuso de los hepatocitos, inflamación e infiltrado polinuclear en la zona 3 o región centrolobulillar e inflamación portal.
FIBROSIS	Estadio I:	Fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3.
	Estadio II:	Fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa.
	Estadio III:	Fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis portal focal y puentes de fibrosis.
	Estadio IV:	Cirrosis.

2.4.4.2 Estudios de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, en particular las que evalúan la bioquímica y la excreción hepática, muchas veces tienen sensibilidad y especificidad limitadas. Una combinación de pruebas suele definir mejor la causa y la gravedad de la enfermedad, ya que sólo algunas pruebas evalúan

realmente la función y/o lesión hepática, por lo que se utiliza los algoritmos recomendados por la revisión técnica de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA) ⁽⁴⁹⁾. En la Tabla 2.2 se puede observar el tipo de marcador con su respectiva implicación clínica ⁽⁵⁰⁾.

TABLA 2.2. Pruebas químicas comunes de hígado sérico. Modificado de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA) ⁽⁵⁰⁾.

PRUEBA DE QUÍMICA HEPÁTICA	IMPLICACIÓN CLÍNICA DE LA ANORMALIDAD
ALANINA AMINOTRANSFERASA	Daño hepatocelular
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA	Daño hepatocelular
BILIRRUBINA	Colestasis, conjugación alterada u obstrucción biliar
FOSFATASA ALCALINA	Colestasis, enfermedad infiltrante u obstrucción biliar
TIEMPO DE PROTROMBINA	Función sintética
ALBÚMINA	Función sintética
Γ-GLUTAMILTRANSFERASA	Colestasis u obstrucción biliar
ÁCIDOS BILIARES	Colestasis u obstrucción biliar
5'-NUCLEOTIDASA	Colestasis u obstrucción biliar
LACTATO DESHIDROGENASA	Daño hepatocelular, no específico para enfermedad hepática

- *Aminotransferasas*

La alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) se filtran de las células dañadas, por lo cual estas enzimas se consideran indicadores sensibles de la lesión hepática. El aumento de la concentración de ALT es bastante específico de la lesión hepática. Mientras que la AST se encuentra en el corazón, el músculo esquelético, los riñones y el páncreas, por lo que una elevación de la concentración de AST podría reflejar lesión de uno de estos órganos ⁽⁴⁹⁾. Un cociente entre AST/ALT nos orienta a una patología determinada, siendo normal un rango inferior

a 1, en pacientes con EHNA este cociente es mayor a 1 en la mayoría de los casos, lo cual varía de la patología alcohólica donde su relación es mayor de 2⁽⁵¹⁾.

En el 90% de los pacientes con patología hepática se puede apreciar una leve a moderada elevación de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT o ambas)⁽⁵¹⁾. Pero el 78% de los pacientes con EHNA presenta los niveles de aminotransferasas séricas en niveles normales, demostrando que las enzimas hepáticas no son suficientemente sensibles como biomarcadores de la enfermedad o sus niveles de progresión⁽⁵²⁾, por esta razón cabe destacar que un valor normal de aminotransferasas no excluye el diagnóstico de NAFLD.

Además de las aminotransferasas, los otros marcadores que pueden verse afectados son la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) o ambas, que podrían presentarse por sobre lo normal en algunos pacientes⁽¹⁰⁾.

- *Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-us)*

La PCR es una globulina derivada del hígado la cual tiene una importancia clave como un marcador de la respuesta inmunitaria innata en procesos inflamatorios y en aquellos asociados al síndrome metabólico, en la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y la fibrinólisis deficiente⁽⁵³⁾.

Múltiples estudios sugieren que la existencia de un estado bajo pero persistente de inflamación desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis, a menudo asociada a una complicación cardiovascular (ECV). La PCR-us detecta de manera exacta concentraciones bajas de proteína C reactiva (PCR) que ayudan a predecir el riesgo de que una persona sana padezca ECV⁽⁵³⁻⁵⁴⁾.

La medición de PCR-us como marcador de inflamación hepática posee una utilidad limitada, presentando una baja sensibilidad y especificidad, la cual quedó demostrada en el 2006, por Rodríguez et al.⁽⁵⁵⁾ que además confirma que un incremento en las concentraciones de PCR-us en los sujetos con síndrome metabólico probablemente está más relacionado con la producción de PCR extra hepática.

- *Perfil lipídico*

El perfil lipídico permite verificar los niveles de lípidos en la sangre, el cual incluye triglicéridos, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y colesterol total, el cual es la suma del colesterol presente en las lipoproteínas LDL, HDL y VLDL. Los niveles de colesterol en la sangre y su metabolismo están determinados, en parte, por las características genéticas del individuo y en parte, por factores adquiridos, tales como la dieta, el balance calórico y el nivel de actividad física ⁽⁵⁵⁾.

Un perfil lipídico anormal constituye una condición patológica, que se caracteriza por una alteración del metabolismo lipídico que determina una concentración fuera del rango de normalidad de lípidos y proteínas en la sangre. La dislipidemia es uno de estos trastornos, en el cual se observa un aumento en las concentraciones de triglicéridos y/o colesterol plasmático, o bien un bajo nivel de HDL. La dislipidemia se considera una consecuencia frecuente en diabéticos, también se presenta como un factor de riesgo conocido para enfermedades cardiovasculares, especialmente de la enfermedad coronaria, y para la infiltración grasa hepática, en donde la hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta se asocian con la infiltración grasa, y la alteración en los lípidos con el grado de esteatosis ⁽¹⁷⁾.

Las metas del perfil lipídico esperadas para pacientes diabéticos a niveles plasmáticos son <150 mg/dl colesterol total, >40 mg/dl colesterol HDL, <150 mg/dl de triglicéridos y <100 mg/dl de colesterol LDL ⁽²¹⁾. La principal molécula que controlar es el colesterol LDL, que ha demostrado que ante la hiperglicemia crónica sufre glicosilación aumentando su aterogenicidad, contribuyendo al aumento del riesgo cardiovascular ⁽¹¹⁾, por tanto, la disminución de ésta contribuye de manera positiva a reducir la posibilidad de desarrollar un evento cardiovascular primario o secundario, independiente del nivel basal que se tenía de colesterol ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

- *Índice de Castelli*

La relación colesterol total/HDL o Índice de Castelli es una valoración rápida y sencilla predictor del riesgo de cardiopatía coronaria (Tabla 2.3) ⁽⁵⁹⁾. Se ha descrito como el mejor indicador lipídico en relación directa con el grosor de la capa íntima media carotídea, lo cual se considera como un factor protector ⁽⁶⁰⁾.

$$\text{Índice de Castelli} = \frac{\text{Colesterol total}}{\text{Colesterol HDL}}$$

TABLA 2.3. Representación del riesgo del Índice de Castelli. Modificado del Ministerio de sanidad y consumo de España ⁽⁵⁹⁾.

	Hombres	Mujeres
Riesgo bajo	Inferior a 5 %	Inferior a 4,5 %
Riesgo moderado	5 – 9 %	4,5 – 7%
Riesgo alto	Superior a 9%	Superior a 7%

El Dr. William Castelli, director del Estudio Cardiovascular de Framingham dio origen a este índice al realizar observaciones en que existen individuos con un nivel total de colesterol bajo también podrían estar en riesgo de enfermedad cardiovascular si tienen un bajo nivel de colesterol HDL, o viceversa, individuos con niveles altos de colesterol total pero niveles también altos de colesterol HDL no desarrollan problemas cardiovasculares ya que el exceso de colesterol era eliminado por el cuerpo⁽⁶¹⁾.

2.5 IMAGENOLÓGÍA

Las técnicas de imagen han sido utilizadas como herramientas de primera instancia para la sospecha de NAFLD al ser no invasivas y dar información del estado general del hígado, permitiendo excluir otras patologías hepáticas. Variadas técnicas de imagen pueden detectar la presencia de grasa, pero ninguna es capaz de diferenciar entre ES y EHNA o detectar fibrosis, por lo que aún es necesario buscar nuevas técnicas para el diagnóstico de NAFLD, por el momento por seguridad, disponibilidad y costo la ecotomografía es el examen de elección inicial para detectar o descartar esteatosis hepática ⁽⁶²⁾.

2.5.1 Tomografía Computada (TC)

La tomografía no contrastada permite detectar y cuantificar el grado de esteatosis, basándose en los valores de atenuación del parénquima hepático en unidades Hounsfield (UH), que es la medida de atenuación basada en la interacción física de los rayos x en el tejido. En el parénquima hepático se coloca un ROI (región de interés) el cual marca la densidad, en donde el valor de la

atenuación hepática normal es de 45-65 UH y es en promedio 10 UH mayor que el bazo. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye en 1.6 UH por cada miligramo de triglicéridos depositados en un gramo de tejido hepático, categorizándose como patológico si tiene una atenuación igual o menor a 40 UH y/o si tiene una densidad de 10 UH menor que el bazo (Figura 2.2) ⁽⁶³⁾. Entonces, a medida que el valor de la atenuación grasa es menor que los tejidos blandos, se reduce la atenuación del parénquima hepático, mostrándose hipodenso en casos de esteatosis hepática ⁽⁶⁴⁾.

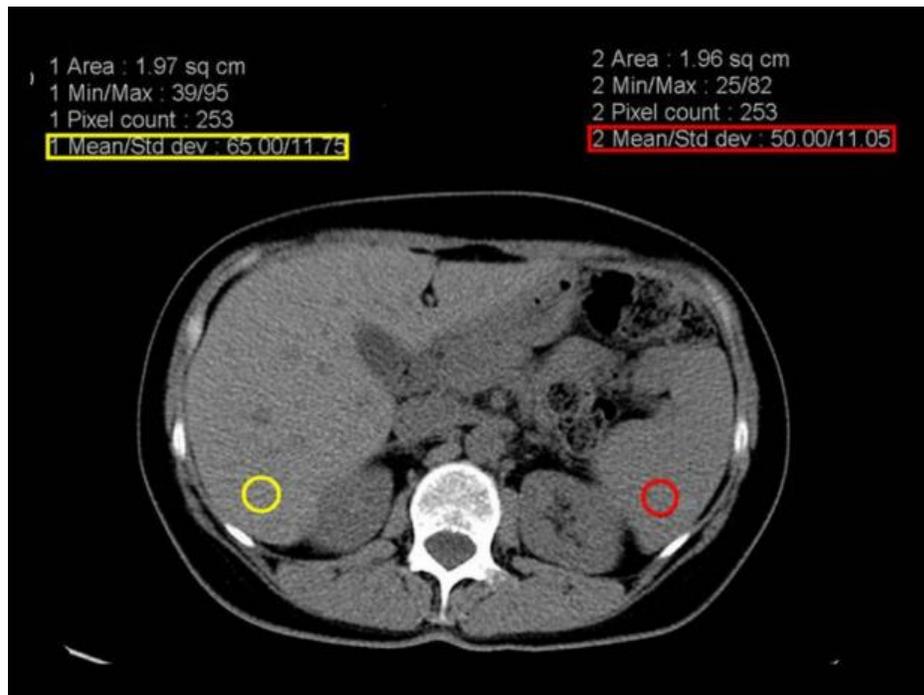


FIGURA 2.2. TC abdominal sin contraste, corte transversal que muestra los ROI. ROI 1 (Amarillo) en el hígado y el ROI 2 (rojo) en el bazo. Pueden observarse los valores de atenuación en la parte superior. ROI 1 (amarillo): 65UH y ROI 2 (rojo): 50UH, Extraído de Ocete, A. (2012) ⁽⁶³⁾.

También puede ser diagnosticada en un protocolo de TC con contraste, en donde la diferencia de atenuación esplénica depende del tiempo transcurrido de la inyección de contraste, y su sensibilidad varía con el tipo de escáner, la velocidad de inyección y el tiempo de las mediciones. Por ejemplo, para un tiempo de 80- 100 segundos la sensibilidad es del 86% y la especificidad de un 87%, con una diferencia esplénica para el diagnóstico de 20.5 UH; mientras que para un tiempo de 100-120 segundos su sensibilidad y especificidad aumenta a un 93%, con una diferencia

esplénica de 18.5 UH. Pero se prefiere usar el protocolo sin contraste ya que se evitan errores potenciales sobre las variedades de atenuaciones posibles asociadas al tiempo y a la inyección ⁽⁶⁵⁾.

Para determinar el grado de esteatosis existen varios índices cuantitativos, siendo los más frecuentes ⁽⁶⁶⁾:

- Índice intrahepático: en el cual se colocan varios ROI en distintos puntos del hígado y se obtiene el promedio de la densidad hística intrahepática.
- Relación de atenuación hígado- bazo: $TC_{H/B}$
- Atenuación esplénica: TC_{H-B}

Siendo H: ROI hepático, B: ROI bazo.

Estas ecuaciones sirven para estimar cuantitativamente el grado de esteatosis teniendo un alto rendimiento en el diagnóstico de esteatosis del 30% o mayor (moderada a severa), pero se considera deficiente para grados leves ⁽⁵⁹⁾. Otra limitación es la gran variedad existente de valores umbrales entre los grados de esteatosis, no habiendo un consenso general, lo que impide su uso universal como método diagnóstico de NAFLD ⁽⁶⁴⁾.

La TC además se puede aplicar para evaluar el engrosamiento del tejido adiposo subcutáneo abdominal y detecta esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, sugiriendo fibrosis avanzada por NAFLD, pero insuficiente para identificar las fases intermedias de fibrosis. Cabe destacar que existen otros factores que pueden afectar la atenuación del hígado en la TC interfiriendo con la evaluación de esteatosis, tales como la presencia de hierro en el hígado y la ingesta de ciertas drogas como la amiodarona ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. Si bien tiene la ventaja de no ser operador dependiente, su baja precisión para detectar esteatosis leve y la utilización de radiación ionizante hacen que no sea factible utilizarlo como método diagnóstico para seguimiento.

2.5.2 Resonancia Magnética (RM)

Es uno de los métodos más sensibles para detectar y cuantificar la NAFLD de forma no invasiva. Tanto las imágenes de resonancia (IRM) que entregan la información anatómica y la espectrometría (ERM) que otorga el componente bioquímico, funcionan bajo el mismo principio físico basado en el movimiento de precesión de las moléculas, principalmente la del átomo de hidrógeno. Así es como en el 2005 Fishbein et al. ⁽⁶⁹⁾ hallaron una buena correlación entre IRM y las biopsias hepáticas en pacientes con NAFLD. La principal ventaja de la RM por sobre la ecografía y la TC, se debe a que puede cuantificar el grado de esteatosis y detecta grados más bajos

de esteatosis (hasta del 3%). Como desventaja es incapaz de diferenciar esteatosis de esteatohepatitis, tiene un alto costo asociado y una menor disponibilidad.

En las secuencias convencionales potenciadas en T1, la grasa se observa hiperintensa en relación con el bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hepática provoca una baja en la intensidad de señal del órgano (se observa hipointenso en relación con su intensidad normal). Y las secuencias convencionales espin eco son poco sensibles para la detección y cuantificación de la grasa hepática. Es por eso que se utiliza el efecto de desplazamiento químico que puede evaluar tanto cualitativa como cuantitativamente la esteatosis hepática mediante secuencias eco de gradiente, por ejemplo, secuencias dentro y fuera de fase. Ajustando diferentes parámetros en estas secuencias de adquisición, se hacen más evidentes las diferencias físicas entre los átomos de hidrógeno del agua y de la grasa en aquellas circunstancias en que ambos componentes compartan el mismo vóxel de la imagen, como suele ocurrir en pacientes con esteatosis hepática ⁽⁷⁰⁾.

2.5.2.1 IRM: Secuencia dentro y fuera de fase:

La secuencia dentro y fuera de fase o Dual eco, fue introducida por Dixon en 1980, es una secuencia eco de gradiente (GRE) que se basa en las distintas frecuencias de precesión de los espines de agua y grasa, obtenidas en una única respiración sostenida donde se adquieren los dos tipos de imágenes: en fase y fuera de fase (Figura 2.3) ⁽⁷⁰⁾.

- Secuencia en fase (IN): Son imágenes en la que los vectores de magnetización se disponen en la misma dirección, es decir los protones de hidrógeno del agua y de la grasa apuntan hacia el mismo lado y por ende la señal se suma, aumentando la intensidad intravoxel.
- Secuencia fuera de fase (OP): o fase opuesta, son imágenes en la que los vectores de magnetización se hallan en direcciones opuestas, los protones de agua y grasa están mirando hacia lados contrarios y por ello la señal se anula, disminuye la intensidad intravoxel.

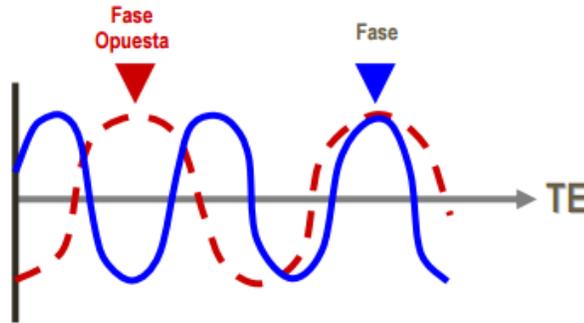


FIGURA 2.3.
Fase Opuesta.

Esquema en Fase/ Oscilación de la señal del agua (rojo) y de la grasa (azul) con la variación del Tiempo de Eco (TE). En Fase Opuesta la separación de la señal del agua (positiva) y de la grasa (negativa) es máxima de forma que se anulan entre sí. En Fase, la señal del agua y de la grasa coinciden absolutamente: las dos son positivas y con la misma intensidad. Extraído de Jiménez. (2015) ⁽⁷⁰⁾.

Si el paciente posee un hígado normal no habrá cambios en la imagen de ambas secuencias, ya que normalmente el hígado no tiene suficientes moléculas de grasa para inducir un cambio. Pero si la cantidad de grasa en el hígado aumenta, en la secuencia fuera de fase el hígado se verá hipointenso, al igual que en TC, se utiliza el bazo como órgano de referencia para identificar esta pérdida de señal, la cual será más intensa en pacientes con esteatosis grasa moderada a grave. Característicamente las imágenes fuera de fase se identifican por un artefacto similar a un borde negro grueso situado en los límites de grasa-agua, el artefacto se ha denominado “efecto de tinta china” (Figura 2.4) ⁽⁷¹⁾.

Esta técnica tiene la ventaja de ser técnicamente simple, se aplica a todo el hígado, es específica, pero tiene la desventaja de no cuantificar la grasa ⁽⁷²⁾.

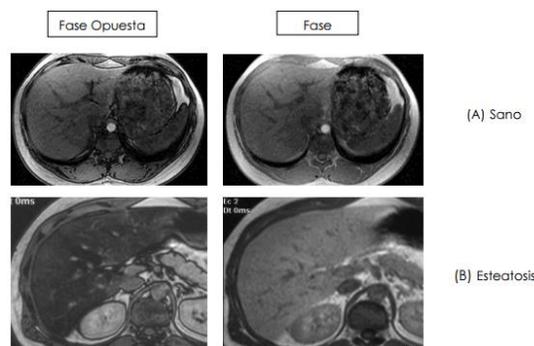


FIGURA 2.4. *Imagen representativa de hígado sano/esteatósico en las secuencias en Fase y en Fase Opuesta. (A) Hígado sano: no hay diferencias en la intensidad de señal del hígado en ambos TE. (B) Hígado con esteatosis difusa: hipointensidad en todo el hígado en Fase Opuesta, con intensidad normal en Fase. Esta diferencia de comportamiento en ambos TE es específica de la esteatosis. Extraído de Jiménez. (2015) ⁽⁷⁰⁾.*

2.5.2.2 Espectroscopía por RM

La espectroscopía por RM del protón de Hidrogeno (ERM-H¹) mide directamente la composición química de los tejidos en base a que cada uno tiene una frecuencia de precesión que puede separarse y medirse en el vóxel de interés, en otras palabras, mide directamente las señales de los protones del grupo acilo de los triglicéridos en los hepatocitos⁽⁷²⁾. Se puede distinguir entre los componentes codificando la información espectral de la señal de RM y haciendo que cada pico corresponda a una frecuencia de precesión determinada. Como indica la figura 2.5, el pico del agua tiene una frecuencia de 4.7 ppm y el pico dominante de la grasa (metileno) es de 1.3 ppm. La altura de cada pico depende de la cantidad de átomos de hidrógeno girando con la frecuencia correspondiente. Al comparar la altura de los picos, la espectroscopía es capaz de cuantificar la proporción de agua y grasa (Figura 2.5)⁽⁶⁴⁾. Para poder cuantificar la fracción de grasa de densidad protónica se calcula:

$$\text{Fracción de grasa} = \frac{\text{Suma de los picos de grasa}}{(\text{suma de picos de grasa} + \text{pico de agua})}$$

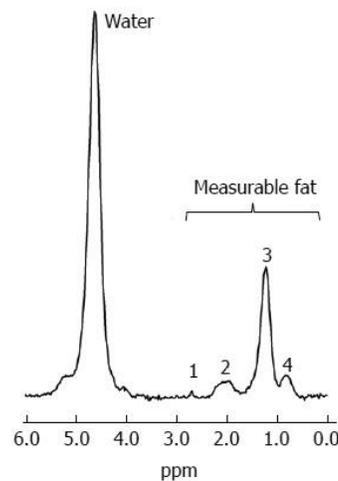


FIGURA 2.5. ERM de la grasa hepática. Los picos de agua y grasa se muestran a diferentes frecuencias; El agua aparece como un solo pico a 4,7 ppm, mientras que la grasa aparece como cuatro picos, incluyendo el pico dominante de metileno (CH₂) a 1,3 ppm (3), una turba de metil (CH₃) a 0,9 ppm (4), un α-olefínico y A - carboxilo a 2,1 ppm (2), y un pico diacílico a 2,75 ppm (1); Las áreas de estos cuatro picos de grasa y el pico de agua se pueden medir por la fracción de grasa. Extraído de Lee et al. (2014)⁽⁶⁴⁾.

La ERM ofrece una evaluación cuantitativa de la infiltración grasa del hígado, determina la concentración absoluta de los lípidos hepáticos y la capacidad de detectar cantidades de grasa tan bajas como 0,5%⁽⁷³⁾. Una alta relación de señal a ruido es innecesaria para la detección de la grasa en el intervalo clínicamente relevante, por lo que es posible obtener espectros adecuado para la evaluación de grasa-agua durante una apnea. Este método evalúa un volumen hepático mucho mayor que el obtenido por biopsia, lo que minimiza los errores de muestreo. Además, la literatura ha demostrado que los resultados obtenidos por la ERM tienen una excelente correlación con el análisis histomorfométrico de las biopsias⁽⁷⁴⁾.

Las limitaciones de los estudios por ERM incluyen que se suelen hacer con técnica univóxel, ya que con la técnica multivóxel se prolonga demasiado el tiempo de adquisición, también requiere experiencia para analizar los datos, y generalmente está disponible sólo en centros académicos, limitando la accesibilidad a maquinas operativas. La calidad de los espectros depende de la uniformidad del campo magnético, los efectos de susceptibilidad de campo magnético pueden estar presentes cerca de los límites de órganos o cuerpos extraños. Sin mencionar que no hay información anatómica⁽⁷⁵⁾.

2.6 ECOGRAFÍA

La ecografía es una de las técnicas de diagnóstico por imagen más comunes, se basa en la interacción física de ondas de ultrasonido (US), mayores a 2 MHz, con los distintos tejidos que conforman el cuerpo humano, estas ondas de ultrasonido son producidas, enviadas y recibidas por un instrumento conectado al equipo llamado transductor, este transductor es manipulado por el operador para obtener las distintas imágenes producidas por el equipo a base de la señal creada por el transductor al recibir las ondas de US reflejadas.

La ecografía abdominal, al igual que la TC y la RM, no es invasiva, pero posee las ventajas de ser inocua al no utilizar radiaciones ionizantes como la TC, obtener imágenes en tiempo real de las distintas estructuras, es económicamente más accesible y posee mayor disponibilidad. Las principales desventajas de esta técnica imagenológica es que está sujeta a variabilidad intra e inter operador y observador, dependiendo mucho de las capacidades de los mismos, el examen también

puede verse ligeramente afectado por las diferencias técnicas entre un equipo y otro, por lo que se dificulta su repetibilidad y reproducibilidad, por último, la calidad del examen puede verse disminuida drásticamente en pacientes obesos, sobre todo en obesos mórbidos ⁽⁷⁶⁾.

Estas desventajas pueden ser controladas, por lo que la ecografía es la técnica escogida para la detección y seguimiento de enfermedades como la esteatosis hepática, en especial cuando el paciente es asintomático, pero presenta enzimas hepáticas elevadas y en pacientes sospechosos de presentar NAFLD.

2.6.1 Principios del ultrasonido

La ecografía es una técnica de diagnóstico por imagen que se basa en la interacción del ultrasonido, mayores a 2 MHz, con los distintos tejidos del cuerpo.

El sonido es una onda mecánica que se propaga a nivel molecular como cambios de presión de manera transversal o longitudinal dependiendo del medio, en su recorrido, las ondas van produciendo alternadamente los fenómenos de rarefacción y compresión sobre las moléculas, al ser trazadas se observa una onda de forma sinusoidal. La distancia entre dos puntos correspondientes (de igual presión) en el trayecto del sonido es la longitud de onda (λ) y el tiempo en que tarda en completarse un ciclo se llama periodo (T) ⁽⁷⁷⁾.

El ultrasonido se caracteriza por estar sobre el rango audible por el humano, la diferencia se produce en su frecuencia, la frecuencia es la cantidad de ciclos completados en 1 segundo, su unidad es el hertzio ($\text{Hz} = \text{s}^{-1}$), donde 1 ciclo en 1 segundo es 1 Hz y es inversamente proporcional al periodo. El humano es capaz de escuchar sonidos con una frecuencia entre los 20 Hz y 20.000 Hz ⁽⁷⁷⁾.

2.6.1.1 Propagación del sonido

La imagen ecográfica se basa en las interacciones que va teniendo la onda a medida que se propaga por el cuerpo, en los líquidos y en el tejido blando el sonido se comporta como onda longitudinal, o sea, que se transmite en la misma dirección en que las moléculas vibran por los cambios de presión. En el cuerpo hay diversos tipos de tejidos los cuales poseen características físicas distintas, por lo cual el sonido tendrá diferentes velocidades al pasar a través de ellos (GRÁFICO 2.1). La velocidad estará determinada principalmente por la resistencia del tejido a la

compresión, la cual a su vez está determinada por su elasticidad y densidad. Dicho esto, la velocidad aumenta al aumentar la rigidez y disminuye al aumentar la densidad ⁽⁷⁷⁾.

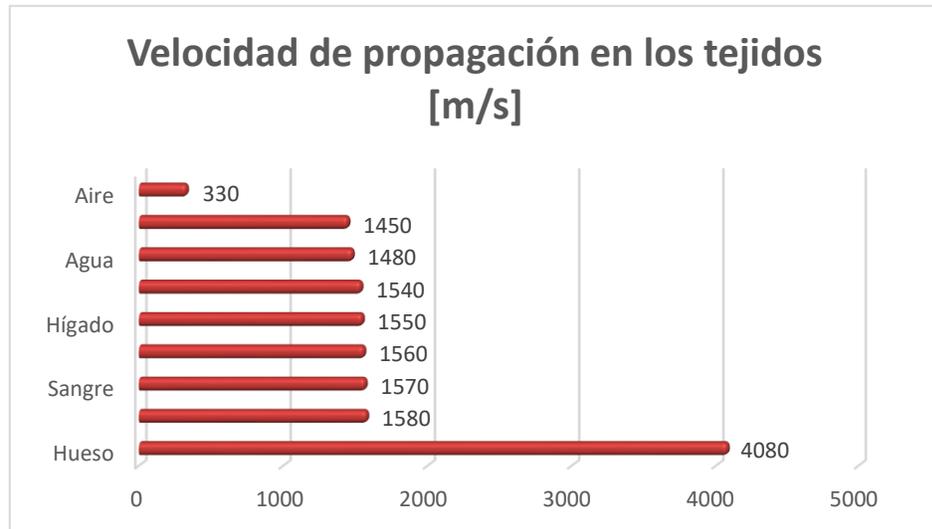


GRÁFICO 2.1. Velocidad de propagación en los tejidos, como se puede apreciar varía según la elasticidad del medio. En ecografía las aplicaciones clínicas se basan en un promedio de estos tejidos, 1540 [m/s]. Extraído de Rumack ⁽⁷⁷⁾.

Para efectos de la ecografía, se asume que la velocidad de propagación en los tejidos blandos es de 1540 m/s, el cual es el promedio de todas las velocidades en los tejidos normales. Si bien esta velocidad funciona para visualizar la mayoría de los tejidos, existen otros como el aire y la grasa que tienen una velocidad mucho menor al promedio, y otros, como el hueso, cuya velocidad es superior, lo cual significa que la representación de estos tejidos puede mostrar errores o artefactos ⁽⁷⁷⁾.

El conocer la velocidad de propagación por los tejidos es importante, ya que permite al equipo calcular la distancia entre la fuente emisora del eco y el transductor, esto mediante la ecuación de la onda (Figura 2.6), para esto se necesita también el tiempo en que se demora la onda en recorrer dicha distancia, el cual es calculado por el equipo midiendo lo que se demora la onda en ir y volver al transductor ⁽⁷⁷⁾.

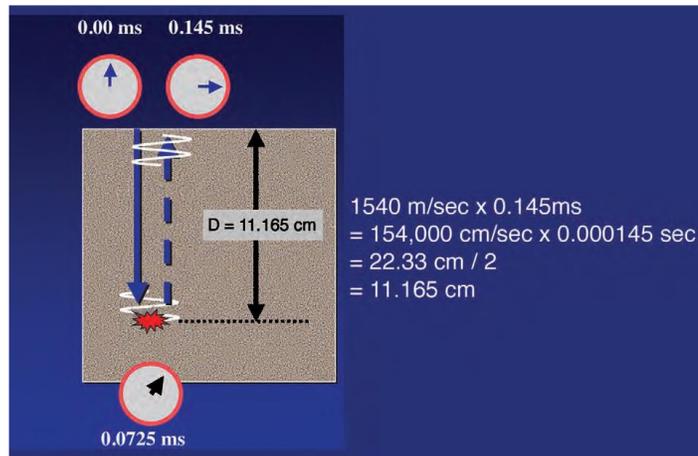


FIGURA 2.6. La información necesaria para localizar espacialmente un eco se basa en la medición precisa del tiempo. En el esquema, el tiempo que tarda el eco en recorrer la distancia entre el transductor y el objeto diana y volver nuevamente es de 0,145 ms. Multiplicando la velocidad del sonido en el tejido (1549 m/s) por el tiempo, se demuestra que el sonido ha recorrido una distancia de 22,33 cm. Por tanto, el objeto diana se encuentra a la mitad de dicha distancia, es decir, a 11,165 cm del transductor. Extraído de Rumack ⁽⁷⁷⁾.

2.6.1.2 Impedancia Acústica

La imagen ecográfica se basa en la representación de los ecos reflejados desde los tejidos en el cuerpo, para que haya reflexión de las ondas debe existir una interfase reflectora. Una interfase existe en la unión de tejidos con distintas propiedades físicas. El grado de reflexión producido por una interfase depende de la diferencia de impedancia acústica (Z) entre los tejidos, mientras mayor sea la diferencia mayor será reflexión de los ecos.

La impedancia acústica está determinada por el producto entre la densidad (ρ) de un material y la velocidad del sonido (c) en el mismo, demostrado en la siguiente ecuación ⁽⁷⁷⁾:

$$Z = \rho c$$

2.6.1.3 Reflexión

La reflexión de las ondas de US dependerá del tamaño y de las propiedades de la interfase reflectora. Así es como se pueden diferenciar dos tipos de reflectores: los reflectores especulares y los reflectores difusos (Figura 2.7) ⁽⁷⁷⁾.

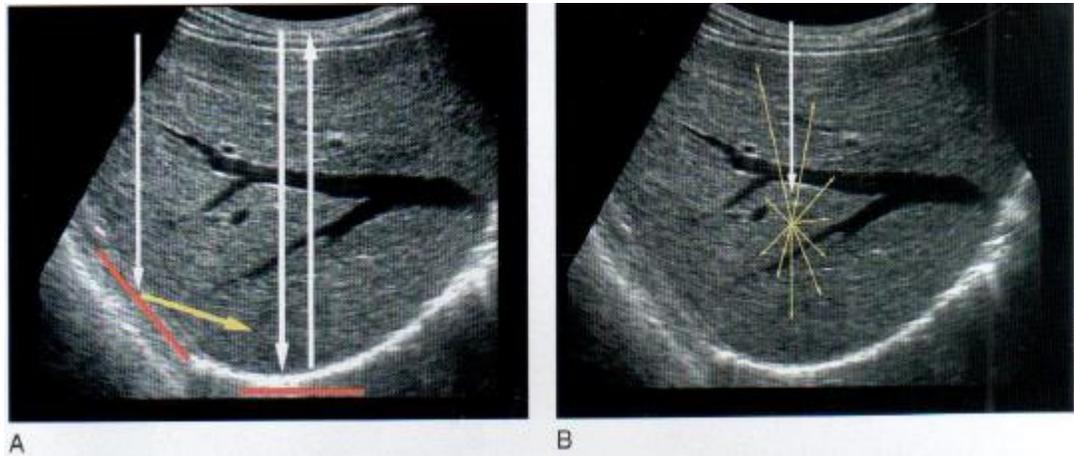


FIGURA 2.7. Reflectores especulares y difusos en US. (A) Reflector especular: El diafragma es una superficie lisa, así que el sonido que choca con el diafragma con un ángulo cercano a 90° es reflejado al transductor provocando un fuerte eco. Cuando el sonido alcanza el diafragma de forma oblicua, la reflexión se aleja del transductor y el eco no se representa (flecha amarilla). (B) Reflector difuso: El parénquima hepático está formado por varias interfaces acústicas pequeñas en comparación con la longitud de onda de sonido empleado para obtener imágenes. Estas interfaces dispersan el sonido en todas direcciones y solo una parte de la energía vuelve al transductor para producir la imagen. Extraído de Rumack⁽⁷⁷⁾.

Los reflectores especulares son aquellos que reflejan el sonido como un espejo, se caracterizan por ser grandes, lisos y de alta impedancia, un ejemplo de ellos es el diafragma; su representación depende del ángulo de insonación entre el transductor y el reflector. Los reflectores difusos reflejan los ecos en todas las direcciones, estos son producidos por interfases de menor tamaño que la longitud de onda del US y producen la mayoría de los ecos. Los reflectores difusos son los que le dan las características ecográficas a los órganos⁽⁷⁷⁾.

2.6.1.4 Refracción

Se produce cuando la onda sonográfica pasa de un medio a otro con distinto índice refractivo, generando un cambio en la dirección y velocidad. Esto favorece a la atenuación de las ondas de US, al contribuir a la pérdida de ondas que no llegan al transductor, favoreciendo también al registro erróneo de la imagen al mostrar una profundidad o localización distinta en la pantalla (Figura 2.8)⁽⁷⁷⁾.

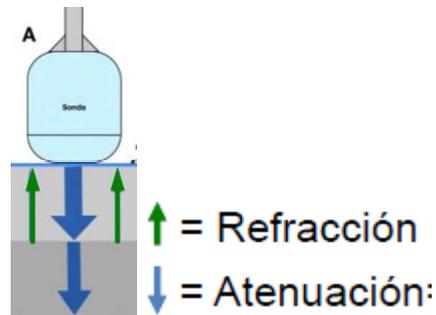


FIGURA 2.8. Esquema de atenuación/ refracción en el tejido por US. Flecha verde: Refracción, asociada con la ecogenicidad y brillo. Flecha azul: Atenuación, relacionada con la penetración y profundidad. Ambos factores afectaran como se aprecia la imagen final. Extraído de Beltrán ⁽⁷⁸⁾.

2.6.1.5 Atenuación

Es el resultado de la absorción de energía por la transferencia de calor, esta es producida por el trabajo generado al atravesar el medio, la reflexión y de la dispersión; depende de la frecuencia de insonación y de la naturaleza del medio, mientras mayor sea la frecuencia mayor atenuación habrá ya que las ondas interactuarán más con el medio. La atenuación influye de gran manera en el examen, puesto que determina la profundidad que las ondas podrán alcanzar, por lo tanto, la profundidad hasta la que se verán los tejidos (GRÁFICO 2.2) ^(77,79).

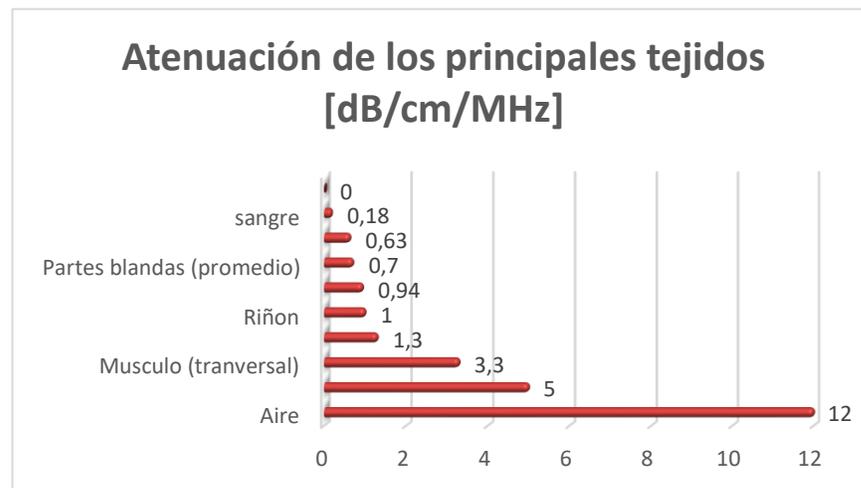


GRÁFICO 2.2. Atenuación. Conforme el tejido atraviesa el tejido, pierde energía por transferencia de energía al tejido mediante calentamiento, reflexión y dispersión. La atenuación está determinada por la frecuencia de insonación y la naturaleza del medio de atenuación. Extraído de Rumack ⁽⁷⁷⁾.

2.6.1.6 Efecto Piezoeléctrico

El fundamento físico de este efecto fue observado por Pierre y Jacques Curie en 1881, y postulado en 1887 bajo el nombre de: “los fenómenos piro y piezoeléctrico, los cuales tienen un origen común: la deformación del cristal”. Este efecto se produce en la superficie de ciertos cristales, cuando se le aplica una tensión mecánica o es sometido a un campo eléctrico. La determinación de las leyes que rigen este fenómeno se concretó al estudiar la compresión del cuarzo (Figura 2.9). Estos cristales carecen de un centro de simetría, por lo que al ejercer una fuerza mecánica sobre ellos se deforman y entran en vibración mecánica provocando que, en su estructura, haya un desequilibrio eléctrico quedando un lado del cristal con carga positiva y otro con carga negativa, generando así una diferencia de potencial que se traduce en una señal eléctrica. Este efecto también se produce a la inversa, al exponer los cristales a una diferencia de potencial (una corriente eléctrica), estos comenzarán a vibrar y producir una fuerza mecánica, en el caso de la ecografía, producen las ondas de ultrasonido ⁽⁷⁷⁾.

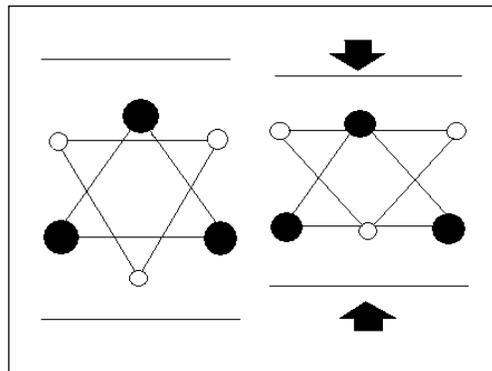


FIGURA 2.9. Efecto piezoeléctrico en el cristal de cuarzo. A la izquierda, el cristal es eléctricamente neutro con un arreglo en estrella de David de 3 Siliconas de carga positiva (círculos negros) y 3 oxígenos de carga negativa (círculos vacíos). Al comprimir el cristal se produce un desequilibrio eléctrico de los extremos; arriba queda negativo (dos negativas, una positiva) y abajo lo contrario. Extraído de Canals ⁽⁸⁰⁾.

2.6.2 Equipo y Formación de imagen

El equipo de ecografía consta de dos partes fundamentales: la unidad de procesamiento con monitor incluido y una sonda o transductor.

La unidad de procesamiento tiene la función de entregar la corriente al transductor para su funcionamiento, analizar la señal obtenida por el transductor y formar la imagen para que sea

desplegada en el monitor. También es desde donde el operador modifica los distintos parámetros para la realización del examen, como la selección del transductor, la frecuencia, tipo de imagen, etc. La sonda es el aparato que el operador utiliza para la exploración ecográfica en el paciente, contiene cristales piezoeléctricos para la producción del haz de ultrasonido. Un transductor es el aparato que transforma un tipo de energía en otra, en el caso de la ecografía se transforma la energía eléctrica en energía mecánica (las ondas de ultrasonido) a través del efecto piezoeléctrico. Esta onda se atenúa como consecuencia de la absorción, se refleja y se refracta a causa de la diferencia de impedancias acústicas (interfase), dependientes de la densidad, que presentan los diferentes tejidos que componen los órganos. La energía reflejada regresa al transductor y produce la vibración del cristal, las vibraciones se transforman en corriente eléctrica por el cristal y después son amplificadas ⁽⁷⁷⁾.

La unidad de procesamiento calcula la amplitud del eco de retorno y el tiempo de transmisión total, que corresponde al tiempo transcurrido entre la aplicación de la corriente eléctrica y la recepción del eco. La amplitud del eco de retorno determinará la escala de grises que debe asignarse (figura 2.10) ⁽⁸¹⁾. Así los ecos con mayor amplitud tendrán mayor brillo y viceversa. Por ejemplo, los haces de ultrasonidos se transmiten muy bien a través de la sangre o los líquidos y apenas son reflejados (ecos débiles y de poca amplitud). Por lo que dichas estructuras se observaran anecoicas o hipocogénicas; en cambio los huesos y el aire reflejan con gran intensidad los ultrasonidos se observaran hiperecogénicos. Por otra parte, el tiempo de transmisión puede calcular la profundidad del tejido reflectante (interfaces), donde, una vez calculados los datos anteriormente mencionados, la unidad de procesamiento genera una imagen que se visualizara en el monitor ⁽⁸¹⁾.

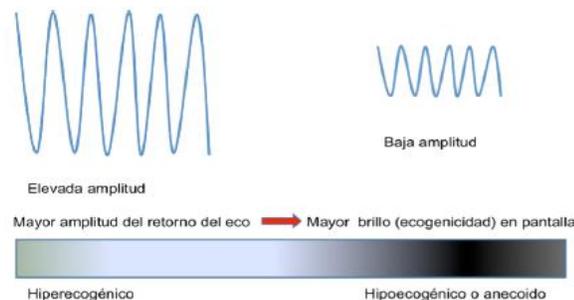


FIGURA 2.10. Relación entre la amplitud del eco reflejado y el brillo en la escala de grises en el monitor. Extraído de García et al ⁽⁸¹⁾.

2.6.3 Calidad de imagen

La calidad de imagen está determinada principalmente por la resolución espacial y la resolución de contraste.

La resolución espacial es aquella distancia mínima entre dos puntos para que estos sean detectados como puntos independientes. En la ecografía existen tres tipos de resolución espacial: la resolución axial, la resolución lateral y la resolución acimutal (Figura 2.11) ⁽⁷⁷⁾.

La resolución axial es aquella que se observa en la dirección de las ondas de US y es la más importante, dependerá de la longitud de la onda que a su vez depende de la frecuencia con las que sean emitidas. La imagen se obtiene mediante las interacciones de las ondas con el medio, el equipo al emitir el ultrasonido lo hace en forma de pulsos de ondas, cada pulso estará conformado aproximadamente de 3 ondas, la longitud total del pulso determinará la máxima resolución posible, por lo que aquellos puntos que tengan una distancia de separación menor a la longitud del pulso no serán observados como puntos independientes ya que no habrá interacción con estos. De este modo, al disminuir la longitud de la onda disminuye la longitud del pulso obteniendo una mejor resolución axial. Para variar la longitud de onda, y así la resolución axial, se modifica la frecuencia, a mayor frecuencia menor será la longitud de la onda, por lo tanto, mejor resolución axial ⁽⁷⁷⁾.

La resolución lateral es aquella que se observa en el plano de la imagen perpendicular al haz de ultrasonido y paralela al transductor, dependerá de la anchura del haz y se modifica con el manejo del foco electrónico, el cual modifica la anchura del mismo en una profundidad determinada (zona focal). La resolución acimutal hace referencia al grosor de corte, mientras menor sea este mejor será la resolución. La resolución acimutal depende del diseño del transductor por lo que no puede ser modificada por el operador. Ambas resoluciones, lateral y acimutal, son menores que la resolución axial ⁽⁷⁷⁾.

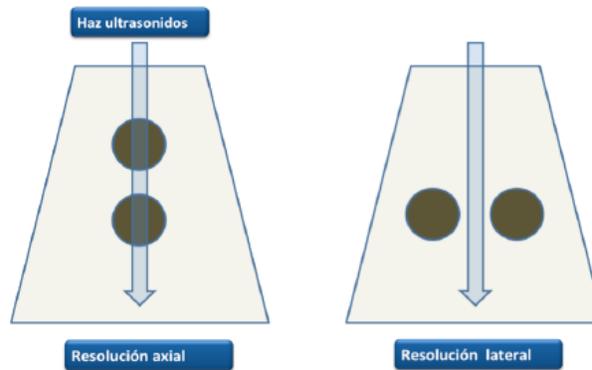


FIGURA 2.11. Resolución axial y lateral. La resolución axial se mejora con una mayor frecuencia del transductor. La resolución lateral mejora estrechando la anchura del pulso en la zona focal. Extraído de García et al ⁽⁸¹⁾.

2.6.4 Sonoanatomía

Para identificar el grado de esteatosis hepática, es fundamental conocer bien la anatomía y las medidas normales de los distintos órganos para poder realizar correcta y detalladamente la exploración, de esta manera conoceremos la normalidad e identificaremos la patología con mayor facilidad. Para esta investigación se utilizará el protocolo de ecografía abdominal enfocada en la exploración del hígado, riñón derecho y bazo, por lo que se hace necesario explicar la normal valoración del hígado y su relación con los órganos próximos a este.

2.6.4.1 Hígado

El hígado es un órgano sólido situado en el hipocondrio derecho, presenta bordes regulares y bien definidos, se divide en 2 lóbulos, derecho e izquierdo y 8 segmentos separados por las venas suprahepáticas. Su longitud es de 13-15 cm aproximadamente, este no debe sobrepasar el límite del polo inferior del riñón derecho. Posee un patrón ecográfico homogéneo con ecos finos en su interior, es de ecogenicidad isoecogénica o ligeramente hiperecogénica con respecto al parénquima del riñón e hipoecogénica ante el bazo.

En el parénquima hepático se debe poder visualizar los vasos suprahepáticos, los cuales se observan como imágenes tubulares anecogénicas que confluyen hacia la vena Cava inferior. De esta misma forma se puede visualizar la vena Porta, la cual además posee la característica de tener paredes ecogénicas, a este nivel su diámetro no debe sobrepasar los 11-12mm. También se deben visualizar formaciones ecogénicas fisiológicas que corresponden a ligamentos y cisuras ⁽⁸²⁾.

Hacia posterior del hígado se puede apreciar una línea hiperecogénica que corresponde al diafragma, el cual se adapta a la forma del hígado.

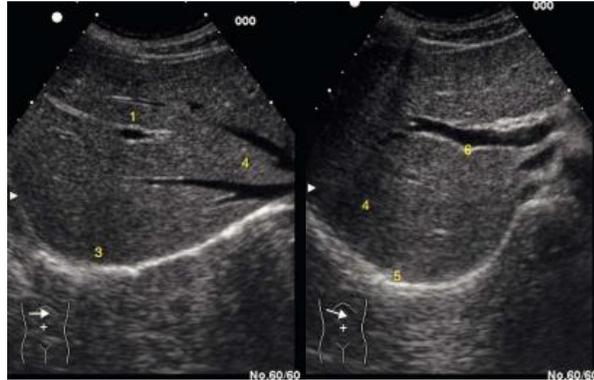


FIGURA 2.12. Hígado: Cortes transversales en el hipocondrio derecho. (A) se observa (1) lóbulo hepático derecho, (3) diafragma, (4) venas suprahepáticas. (B) se observa (4) lóbulo hepático derecho, (5) diafragma, (6) vena porta. Extraído de Salcedo et al. ⁽⁸²⁾.

2.6.4.2 Vesícula

La vesícula es un órgano con forma de pera, dispuesto en el borde inferior del hígado, entre los lóbulos derecho e izquierdo, a nivel de la línea medio clavicular, es de formación anecoica con pared fina ecogénica y, con fondo caudal y cuello craneal y redondeado en los cortes transversales. En su plano longitudinal es de diámetro menor a 8-9 cm y de diámetro transversal de 3-4 cm, su pared debe ser inferior a 3mm con el paciente en ayunas. La vesícula biliar post-prandial se observa contraída, aparece con paredes gruesas y puede oscurecer anomalías presentes en esta.

La vía biliar principal se mide a nivel del hilio hepático y mide alrededor de los 6 mm ⁽⁸²⁾.



FIGURA 2.13. Vesícula: Corte longitudinal en el hipocondrio derecho. Visualizando (1) Vesícula. Extraído de Salcedo et al. ⁽⁸²⁾

2.6.4.3 Riñón

Los riñones son órganos dobles con una forma de “habichuela”, que tienen un contorno liso convexo en anterior posterior y lateral; y cóncavo hacia medial. Situados en la pared abdominal posterior por detrás del peritoneo, a ambos lados de la columna vertebral, el riñón derecho por debajo del lóbulo hepático derecho, en el flanco derecho; mientras el riñón izquierdo se ubica 1 a 2 cm más alto que el riñón derecho, por debajo del bazo, en el flanco izquierdo. El parénquima renal derecho es isoecogénico en relación con el parénquima hepático, mientras que el seno renal es hiperecogénico, debido a las diferencias de impedancia entre las paredes de los vasos y los conductos urinarios, el tejido conectivo y la grasa. Tiene una longitud de 9-12 cm, de 4-6 cm de ancho y 3.5cm de grosor, y el parénquima presenta un grosor normal de unos 1-2 cm ⁽⁸²⁾.



FIGURA 2.14. Riñón: Corte longitudinal en el hipocondrio derecho. Visualizando (1) lóbulo hepático derecho, (2) riñón derecho y (3) diafragma. Extraído de Salcedo et al. ⁽⁸²⁾

2.6.4.4 Bazo

El bazo es un órgano linfático secundario, ricamente vascularizado y drenado al sistema porta hepático, que se ubica en el hipocondrio izquierdo con una longitud de 11-12 cm, 7 cm de ancho y 4 de grosor. Presenta una ecogenicidad similar al hígado, para conseguir una medición correcta del bazo se debe conseguir un corte longitudinal que pase por el hilio del bazo ⁽⁸²⁾.



FIGURA 2.15. Bazo: Corte longitudinal en el hipocondrio izquierdo. Visualizando (1) bazo y (2) diafragma. Extraído de Salcedo et al. ⁽⁸²⁾

2.6.5 Criterios anatómicos ecográficos de la enfermedad

Como se mencionó anteriormente, la ecografía es muy precisa en el diagnóstico de esteatosis moderada y severa, pero casi insensible ante esteatosis leves menores al 33% ⁽⁷⁰⁾, su determinación es cualitativa, siendo un proceso un tanto subjetivo y dependiente del operador.

Las características a evaluar en ultrasonido son ⁽⁶⁵⁾:

- Ecotextura: En la esteatosis se observa un incremento de la ecogenicidad en los ecos de forma fina y condensada en comparación con la ecogenicidad de la corteza renal, dando una imagen de “hígado brillante”.
- Aumento en la atenuación: La acumulación de grasa en el hígado provoca que las ondas de ultrasonido tengan una mayor atenuación, por lo tanto, al haber más grasa mayor será la atenuación y habrá dificultades para observar zonas más profundas del hígado o el diafragma, el cual se encuentra posterior a éste.
- Vasos hepáticos: Pérdida de la visualización de las venas Porta y Hepáticas, provocado por la compresión del parénquima lleno de grasa, al haber más grasa, mayor será la compresión de los vasos, por lo tanto, menor su visualización.

En base a las características antes mencionadas, se llegó a un sistema de graduación entre varios grupos con la finalidad de estandarizar los límites de los grados de esteatosis hepática (Tabla 2.4).

TABLA 2.4: Sistema de graduación US para el diagnóstico de hígado graso. ⁽⁶⁵⁾

Características sonográficas:		
Ecotextura	Normal	El nivel de ecos del parénquima hepático es homogéneo y no hay diferencia de contraste con el riñón.
	Leve	Ligero aumento en el patrón ecogénico del hígado.
	Moderado	Intermedio entre leve y grave
	Grave	Grave discrepancia entre la ecogenicidad aumentada del hígado, comparada con la cortical renal.
Penetración de eco y visibilidad del diafragma	Normal	La estructura hepática está claramente definida desde la superficie del diafragma. Se visualiza claramente el perfil del diafragma.
	Leve	Ligera atenuación del US a través del hígado.
	Moderado	Intermedio entre leve y grave.
	Grave	Marcada atenuación del rayo sónico a través del hígado. No se visualiza el diafragma.
Claridad de la estructura de los vasos	Normal	Visualización clara de las paredes y lúmenes de los vasos.
	Leve	Ligera disminución en la definición de las paredes de las vénulas portales.
	Moderado	Intermedio entre leve y grave.
	Grave	Sólo se observan las principales paredes portales, con ausencia de todas las paredes de las vénulas portales.

Los puntos que se deben delimitar son ⁽⁶⁵⁾:

- Límite de la atenuación posterior de US entre la esteatosis y la fibrosis, ya que ambos se producen ecos brillantes y atenuación hacia posterior. La principal diferencia se hará en que

la fibrosis genera ecos de patrón áspero y gruesos; mientras la esteatosis da un patrón de ecos finos.

- Utilizar solo un tipo de transductor a una frecuencia fija, ya que hay diferencias considerables en la atenuación de las ondas de ultrasonido entre una frecuencia de 3.5 MHz y una de 5MHz o entre distintos transductores, siendo la de mayor frecuencia la más atenuada.

Entonces, queda definido como ⁽⁸³⁻⁸⁷⁾:

- I. Esteatosis leve: Aumento difuso mínimo de ecos finos con visualización normal del hemidiafragma y de los vasos intrahepáticos (Figura 2.16).

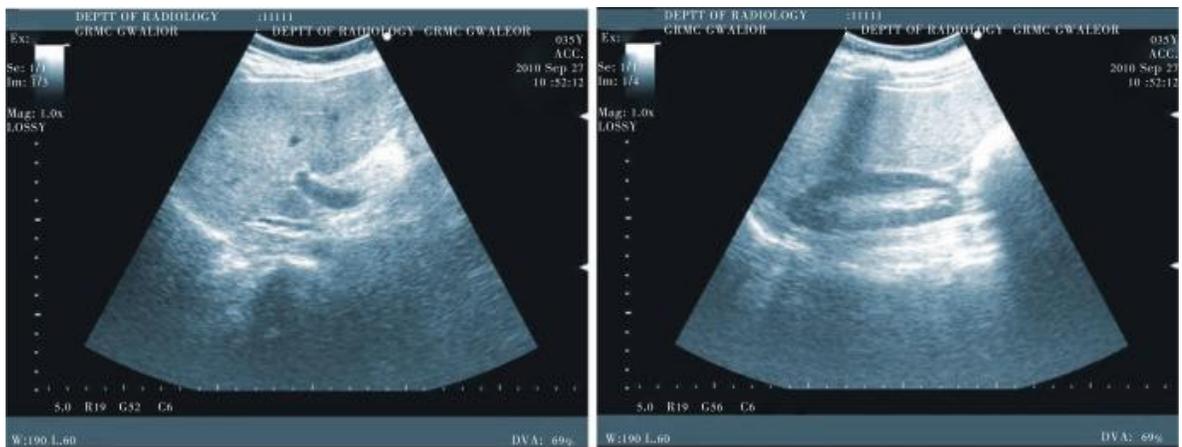


FIGURA 2.16. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, que denotan un aumento en la ecogenicidad del hígado sugerente de esteatosis hepática grado I o leve. Extraído de Uttareshvar et al. ⁽⁸⁴⁾

- II. Esteatosis moderada: Aumento moderado de ecos finos, con visualización ligeramente deteriorada de los vasos intrahepáticos y disminución de la reflectividad del hemidiafragma (figura 2.17).

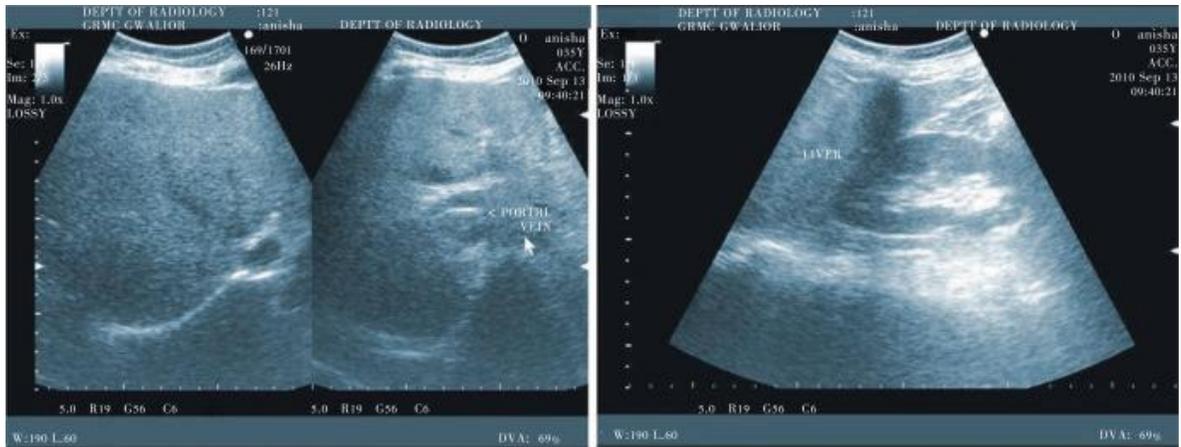


FIGURA 2.17. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, que denotan un aumento en la ecogenicidad del hígado con difuminación de los márgenes de la vena porta en sus ramas periféricas y ligera atenuación en profundidad, sugerente de esteatosis hepática grado II o moderada. Extraído de Uttareshvar et al. (84)

- III. Esteatosis severa: Incremento marcado de ecos finos. Mala o sin visualización de los vasos hepáticos y hemidiafragma, sin visualización del lóbulo derecho posterior por mala penetración debido a la atenuación en profundidad (figura 2.18).

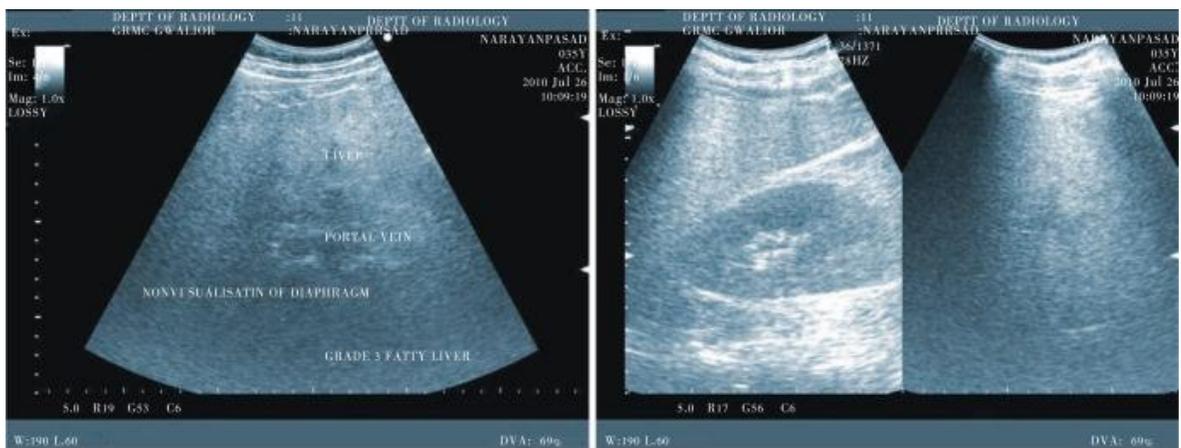


FIGURA 2.18. Cortes transversal y longitudinal en el hipocondrio derecho, que denotan un aumento en la ecogenicidad del hígado, sin visualización de la vena porta, sin visualización del diafragma y perdida de atenuación en profundidad sugerente de esteatosis hepática grado III o severa. Extraído de Uttareshvar et al. (84)

Además, se debe evaluar ⁽⁶⁵⁾:

- Los límites hepáticos, si son siempre regulares y bien definidos.
- Si existen signos indirectos de hepatomegalia.

- Evaluación lóbulo caudado para descartar cirrosis inicial.
- Existencia de otras lesiones hepáticas descubiertas incidentalmente.

2.6.6 Nuevos métodos en ultrasonido

Como se ha demostrado, aún se busca un método ideal para el diagnóstico de NALFD, por lo que se siguen desarrollando nuevas ideas que permitan diferenciar de una EHNA y detectar el grado de fibrosis por medios de imagen. Dentro de la ecografía los avances que se han hecho en este campo son los siguientes.

2.6.6.1 Ultrasonido de contraste

Moriyasu et al. ⁽⁸⁸⁾ describieron la utilidad del ultrasonido de contraste con Levovist intravenoso, medio de contraste utilizado en ecocardiografía y en urosonografía. Se evaluaron los cambios en la acumulación de microburbujas en el hígado a los 5, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 min post inyección, así como también se midió la intensidad de señal del ROI sobre las imágenes de contraste y se estimó la acumulación y la decreciente cantidad de microburbujas utilizando las curvas de intensidad en el tiempo.

Se estudiaron 15 casos con esteatohepatitis no alcohólica, 8 con esteatohepatitis alcohólica, 45 con hígado graso no alcohólico, 10 con hepatitis C crónica y 10 voluntarios sanos. Los resultados obtenidos demostraron que la mayor intensidad de contraste del ultrasonido estuvo deprimida y hubo desaparición de las microburbujas más rápidamente en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, por lo que estos cambios se correlacionaron con el grado de fibrosis centrilobular y perisinusoidal, más no a la esteatosis en el estudio histológico. Se concluye que este tipo de estudio de contraste permite el diagnóstico diferencial entre la NASH y otras las enfermedades que provocan esteatosis y fibrosis.

2.6.6.2 Elastografía:

La elastografía es una herramienta diagnóstica relativamente nueva que entrega información sobre la rigidez de los tejidos, definiendo la rigidez como la resistencia de los tejidos a la deformación provocada por una fuerza externa. Un concepto complementario es la elasticidad, la cual es la capacidad de los tejidos a recuperar su forma inicial luego de una deformación. Desde su

implementación en el 2003, la elastografía ha sido incluida en los equipos de ultrasonido convencionales.

Existen tres técnicas para el análisis de la rigidez de los tejidos mediante elastografía. La primera es por compresión manual, la cual se realiza mediante la compresión de la zona en estudio con la sonda de ultrasonido (compresión externa) o usando el movimiento y deformación provocada por estructuras del cuerpo como el corazón (compresión interna), luego el equipo analizará la deformación y el cambio de volumen de la región; la segunda es a través de un impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI: Acoustic radiation force impulse) en el cual se envían ondas de sonido desde la sonda que posteriormente son retrodispersadas y analizadas por el equipo; y por último por vibración mecánica externa ⁽⁸⁹⁾.

La imagen por elastografía se forma a partir de dos aproximaciones físicas distintas: imagen por tensión (strain rate imaging) e imagen por ondas de corte (shear waves imaging). La imagen por tensión se forma a partir del análisis del desplazamiento relativo del tejido provocado por una deformación la cual puede ser estática o dinámica, este tipo de imagen se caracteriza por entregar información cualitativa. En cuanto a la imagen por ondas de corte, que incluye la elastografía ARFI y por vibración mecánica externa, esta se genera por la producción, rastreo y detección de las ondas de corte, con lo cual se calcula la velocidad de propagación en los tejidos y finalmente calcular la rigidez de los tejidos de manera indirecta, ya que esta varía según la rigidez de los mismos. La imagen por ondas de corte se caracteriza por entregar información cuantitativa de alta resolución sobre la elasticidad de los tejidos ⁽⁹⁰⁾.

A partir de estos dos principios de formación de imagen se han desarrollado distintos métodos de realizar el estudio, estos son ⁽⁸⁹⁾:

1. Elastografía por tensión (SE: Strain elastography): Se usa el desplazamiento de los tejidos por la compresión con la sonda. Como la compresión sólo puede ser conocida de manera subjetiva por el operador, el equipo solo muestra la tensión de los tejidos, por lo tanto, este tipo de imagen es cualitativo. Sin embargo, se han desarrollado métodos pseudo-cuantitativos como por ejemplo el *strain ratio*, el cual calcula la proporción entre la tensión del tejido sano y el tejido evaluado.
2. Elastografía transitoria (ET: Transient elastography): Se usa un pistón externo montado en una sonda, el cual vibra controladamente, genera y evalúa ondas de corte a un punto focal determinado. Es el método más desarrollado hasta ahora y se utiliza el equipo

especializado FibroScan™ (Siemens), el cual no muestra una imagen ecográfica en modo B.

3. Elastografía ARFI: Se utilizan pulsos de fuerza de radiación acústica que deforman los tejidos en una región definida. Se utiliza en los equipos convencionales de ecografía, la sonda primero envía el pulso de ondas de corte, el cual es seguido por un pulso de ultrasonidos para la producción de una imagen ecográfica junto con la información de la elastografía, así se pueden observar diferencias intrínsecas de los tejidos en la pantalla.
4. Medición de la velocidad de las ondas de corte e imagen (SW speed measurement and imaging): Utilizando el principio del ARFI, se generan ondas de corte excitatorias en un punto determinado previamente, luego se mide la propagación centrífuga de las ondas de corte desde dicho punto.

- *La elastografía en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)*

La elastografía transitoria utilizando el FibroScan™ es el método que más se ha desarrollado durante los últimos años, esta muestra una gran sensibilidad y especificidad en la evaluación de grados altos de fibrosis (mayor a 3), con una exactitud moderada en grado 2 de fibrosis o más⁽⁸⁹⁾.

El resto de los métodos de elastografía han mostrado resultados prometedores. Con una gran correlación entre la velocidad media usando ARFI y la severidad del grado de fibrosis, esta no es considerada inferior a la elastografía transitoria⁽⁸⁹⁾. Sin embargo, la elastografía presenta distintas desventajas, las cuales pueden variar dependiendo del método utilizado, por ejemplo, la elastografía transitoria se ve afectada por la ascitis y altos niveles de aminotransferasas no así por el grado de esteatosis hepática. En cambio, la elastografía ARFI se ve afectada por la esteatosis hepática severa y los altos niveles de aminotransferasas, sin embargo, se puede realizar sin problemas en pacientes con ascitis⁽⁹⁰⁾.

2.6.6.3 Ratio hepato-renal:

El índice ecográfico hepato-renal o ratio hepato-renal es un método no invasivo sensible para la cuantificación de esteatosis. Borges et al.⁽⁹¹⁾ definieron al Ratio hepato-renal como un análisis del histograma ecográfico de brillo, es decir una representación gráfica de la intensidad del eco, donde se obtienen valores numéricos según ecogenicidad del hígado y corteza renal (Figura 2.19). Webb et al.⁽⁹²⁾ recogieron los archivos de 111 pacientes con enfermedad hepática crónica que se

realizaron biopsia hepática. Estos autores encontraron una correlación significativa entre la biopsia y el ratio hepato-renal ($r = 0,82$), además observaron que la relación hepato-renal ecográfica (HRR) utilizando histogramas, puede cuantificar el grado de esteatosis con precisión, permitiendo diagnosticar pequeñas cantidades de grasa del hígado que se perdería por la ecografía convencional. En este estudio, los puntos de corte utilizados para determinar cada grado de esteatosis con el Ratio hepato-renal demostraron tener una sensibilidad y especificidad desde el 90%, destacándose la sensibilidad en la esteatosis leve la cual fue de un 100%. Por último, hay que destacar que sus resultados son reproducibles, independientes del operador y pueden servir como una herramienta eficaz para seguir pacientes con esteatosis y evaluar la eficacia de nuevas técnicas de tratamiento.

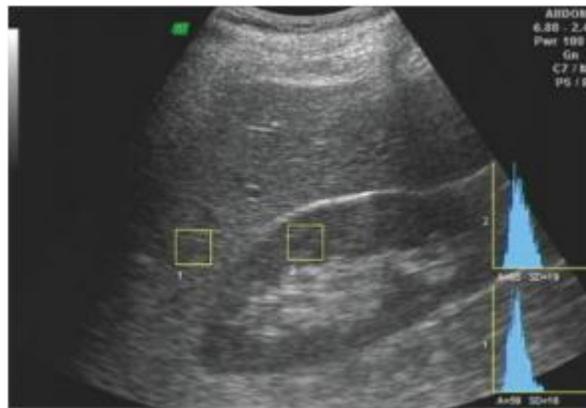


FIGURA 2.19. Ratio hepato-renal: Corte longitudinal del hipocondrio derecho, se muestra los ROI 1,2 x 1,2 cm, localizadas en el parénquima hepático (1) y renal (2) con sus respectivos histogramas. Los gráficos muestran en el eje X el nivel de brillo y en el eje Y los números de píxeles. Extraído de Borges et al. ⁽⁹¹⁾

2.7 TRATAMIENTO

Actualmente no hay una terapia probada y eficaz para NAFLD, es recomendable la modificación de factores de riesgo, como obesidad, hiperlipidemia y diabetes. Utilizando como primera medida terapéutica la modificación del estilo de vida. Estas medidas son recomendadas a todos los pacientes con NAFLD, tengan o no sobrepeso ⁽²⁷⁾.

2.7.1 Pérdida de peso y ejercicio

La pérdida de peso de un 5-10% basal es el único tratamiento que se ha podido observar un beneficio clínico real ⁽⁹³⁾. La literatura ha demostrado mejoría en aminotransferasas hepáticas, histología, niveles séricos de insulina y mejoría en esteatosis e inflamación, pero no de fibrosis hepática ⁽⁹³⁻⁹⁴⁾, siendo mayor el cambio histológico en pacientes que pierden entre el 7-10% del peso inicial. Esta baja de peso debe ser gradual, Andersen et al. ⁽⁹⁵⁾, en 1991 demostraron por medio de un estudio prospectivo que una pérdida de 0,5kg/semana es ideal, dado que reducciones mayores a 1,6kg/semana pueden generar mayor inflamación y fibrosis.

El ejercicio físico sin reducción del peso también tiene un efecto beneficioso sobre la esteatosis produciendo disminución del contenido graso del hígado y mejoría de la resistencia periférica a la insulina ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾. Las recomendaciones son de treinta minutos de ejercicio físico aeróbico moderado a intenso, tres a cinco veces por semana ⁽⁹⁸⁾. Como recomendación, la actividad física moderada a intensa es beneficiosa dado el bajo costo de la medida y los beneficios tanto en insulino-resistencia como en la mejoría de la esteatosis hepática.

2.7.2 Dietoterapéutico

La dietoterapia es el tratamiento nutricional para el paciente, es junto con el ejercicio, crucial dentro de la modificación del estilo de vida. Se basa en mejorar las necesidades nutricionales de cada persona, pero adaptadas a los requisitos de la enfermedad, lo cual deberá ser supervisado por un nutricionista, que además monitoreará y controlará el peso.

En cuanto al tratamiento de esteatosis hepática se ha demostrado que los hidratos de carbono son útiles para disminuir el grado de esta enfermedad, además de tener un impacto en la diabetes mellitus tipos 2 ⁽⁹⁹⁾.

2.7.2.1 Hidratos de carbono (CHO) e Índice glicémico.

Los hidratos de carbono (CHO), también llamados carbohidratos, glúcidos o azúcares, aportan energía, ahorran proteínas, evitan la creación de cuerpos cetónicos y forman parte del tejido conectivo y el nervioso. Se clasifican en dos grupos ⁽¹⁰⁰⁾:

Simple: En el que encontramos a los monosacáridos, que son la unidad básica de los CHO (glucosa, fructuosa y galactosa) y a los disacáridos, que se componen de dos monosacáridos (sacarosa, lactosa, maltosa).

Complejos: o polisacáridos, compuestos por múltiples monosacáridos. Entre los cuales hay dos grandes grupos, el almidón, que es la reserva energética de los vegetales, y el glucógeno.

Una forma de evaluar la calidad de los CHO de la dieta es a través del índice glicémico (IG). Éste se define como “el área bajo la curva de la respuesta glicémica postprandial de un determinado alimento, expresado como un porcentaje del área de la glicemia que se obtuvo después de la ingesta de la misma cantidad de CHO como glucosa o como pan”. Así, agrupa los alimentos en función del aumento de la glicemia post prandial que generen ⁽⁹⁹⁾ y se clasifica como alto (IG $\geq 70\%$), medio (IG 56-69%) y bajo (IG $\leq 55\%$) ⁽¹⁰⁰⁾.

Entre las recomendaciones nutricionales dadas por el Minsal, en la guía clínica de Diabetes Mellitus tipo 2 ⁽¹¹⁾, una dieta patrón debe ser una dieta basada principalmente en verduras, frutas, cereales y leguminosas, que evite el consumo excesivo de grasas y aceites, especialmente las grasas saturadas, en el que se consuma de preferencia productos lácteos descremados, aves sin piel y carnes magras, en el cual se aumente el consumo de pescado a un mínimo de dos veces por semana, que se modere el consumo de vísceras, yema de huevo y frituras. Debe mantener una ingesta calórica que guarde relación con el gasto energético, en especial en aquellos individuos con sobrepeso u obesidad, se debe reducir el consumo de alimentos de alto contenido calórico, además de disminuir el consumo de alimentos procesados y aquellos con alto contenido de sodio, por lo que se debe reducir la cantidad de sal que utiliza en la preparación de los alimentos. Además, en el año 2014, Pincheira et al. ⁽¹⁰¹⁾ realizaron un estudio acerca de la calidad de hidratos de carbono de la dieta y su efecto sobre el control metabólico de la Diabetes Tipo 2, donde se calculó el aporte de CHO de la dieta, el índice glicémico y la carga glicémica de los alimentos de la pirámide alimentaria chilena, la cual arrojó que el IG promedio de las dietas analizadas fue de 74,9 % \pm 11,3 %, por lo que se puede decir que las comidas típicas chilenas están categorizadas en un rango de alto índice glicémico.

Las técnicas culinarias a las que sometemos los alimentos modifican la proporción de almidones de velocidad de digestión rápida, lenta y resistente. Así cuando el producto se parte, pica o muele, se acelera la velocidad de digestión enzimática debido a que habrá una mayor superficie de contacto entre las enzimas y los almidones ⁽¹⁰²⁾. Las técnicas de cocción, especialmente en agua, producen la gelatinización de los almidones disminuyendo significativamente el tiempo que las enzimas demoran en desdoblarlos y prepararlos para su absorción intestinal. Por el contrario, el

enfriamiento de almidones gelatinizados produce el fenómeno de la retrogradación, con lo cual una parte de ellos se vuelve resistente provocando una menor incidencia en la respuesta glicémica ⁽¹⁰³⁾.

También, la adición de grasas y proteínas a alimentos que aportan almidones, disminuyen la velocidad de digestión enzimática. Por ejemplo, una papa cocida que tiene la mayoría de sus almidones gelatinizados, provoca curvas glicémicas altas al poco tiempo de ser ingerida seguida de una caída abrupta de la curva. Si a la misma papa cocida se le adiciona aceite o leche para hacer un puré la curva se suaviza, tanto en su peak como en su caída ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾.

La fibra también es considerada por su efecto en las glicemias, pues alimentos que la contienen de manera natural (frutas, verduras, cereales y legumbres), tienen un efecto menos exagerado en las glicemias postprandiales, lo cual se ve favorecido manteniendo la cáscara de los alimentos vegetales pudiendo generar un menor peak, lo cual va en beneficio de una reducción en las fluctuaciones de la glucosa postprandial, contribuyendo a un mejor control glicémico y reducir el colesterol LDL, también provoca efectos variables en los triglicéridos ⁽¹¹⁾.

En la guía clínica chilena de DM2 y en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se describe que el índice glicémico de una preparación se relaciona con la reducción de la hiperglicemia postprandial a medida que se disminuye la cantidad de hidratos de carbono disponibles por tiempo de comida, considerando la calidad de los carbohidratos ^(11,24).

- *Impacto de la calidad de los hidratos de carbono (CHO) sobre el control metabólico de EHNA y DM2*

El consumo regular de comidas de alto IG, comparadas con dietas de bajo IG, controladas en energía y nutrientes, demostró contribuir a la elevación en la producción de glucosa sanguínea, insulina, mayor excreción de péptido C y concentración de hemoglobina glicosilada, que en promedio continuaban elevadas por 24 horas. Además, perjudican la función de las células β pancreáticas, debido a la constante elevación de glucosa sanguínea y altos niveles de ácidos grasos libres, generando glucotoxicidad y lipotoxicidad, respectivamente ⁽¹⁰⁶⁾.

Una alimentación de bajo índice glicémico en pacientes con DM2, disminuye considerablemente los niveles de hemoglobina glicosilada, además reduce los niveles de colesterol LDL y TG, siendo aún mayor este efecto cuando la dieta es alta en fibra dietética soluble, la cual se ha demostrado que 2-10 g/día contribuyen al control glicémico y a reducir el colesterol LDL en 5-10% ⁽¹⁰⁷⁾.

Ludwig ⁽¹⁰⁶⁾ el año 2002, propuso las vías metabólicas hipotéticas mediante las cuales preparaciones de alto IG podían afectar el metabolismo de la glucosa, independiente del efecto sobre el peso corporal. Basado en estudios experimentales en animales y humanos, señala que una elevada curva glicémica post prandial produciría un aumento del estrés oxidativo afectando directamente la funcionalidad de la célula β -pancreática (glucotoxicidad). Además, expresa que la hiperinsulinemia post prandial por sí sola también podría sobre estimular la célula β , afectando su funcionamiento. Finalmente señala que, la caída abrupta de la glicemia observada tras un peak rápido en la curva glicémica como consecuencia de la ingesta de un alimento de alto IG, provocaría la secreción de hormonas de contrarregulación similar al mecanismo de ayuno, aumentando los ácidos grasos libres en plasma que afectarían tanto a la célula β como al receptor de insulina (lipotoxicidad).

La glucotoxicidad postprandial estimularía la expresión de genes pro-inflamatorios a través de mecanismos epigenéticos que responden a determinadas ingestas dietéticas, en este caso, a través de la metilación de histonas que promueven la expresión de genes inflamatorios que están relacionados con la formación de radicales libres a nivel mitocondrial ⁽¹⁰⁸⁾. El estado pro-inflamatorio presente en sujetos con DM2 estimularía aún más la resistencia a la insulina y la pérdida de la función secretora de las células β del páncreas. Además, se ha descrito como una de las causas del desarrollo de complicaciones vasculares, por lo tanto, regular este estado a través de la dieta sería una medida dietética recomendable para estos sujetos ⁽¹⁰⁹⁾.

Existe un mínimo de estudios de intervención dietética que correlacionan el IG con la esteatosis hepática. Dentro de ellos, el de Utzschneider et al. ⁽¹¹⁰⁾ demostró que una dieta de bajo IG asociada a baja cantidad de grasas y ácidos grasos saturados dietarios tuvo una leve, pero significativa disminución de la cantidad de grasa en hígado, mejora del perfil lipídico y reducción de la glucosa en ayunas después de 4 semanas en pacientes adultos mayores no diabéticos y con HbA1c < 6,4%. Este estudio también especifica que a mayor grado de esteatosis hepática más notorio serán los cambios posteriores a la intervención ⁽⁹⁹⁾.

- *Recomendaciones actuales de cantidad y calidad de CHO en diabetes mellitus tipo 2:*

El contenido de CHO en la dieta es determinante en la glicemia postprandial y la respuesta insulínica, así como la cantidad, calidad y velocidad de digestión de ellos, influyen en los niveles glicémicos y lipídicos.

Según el último consenso de la ADA, no hay una proporción ideal de macronutrientes en relación con el volumen calórico total para adultos con DM2, por lo que se recomienda que debe ser individualizada (Evidencia B) ⁽¹¹¹⁾. No obstante, algunos organismos de salud internacionales recomiendan en sujetos adultos DM2 una distribución de 45-65% de CHO, <35% de lípidos y proteínas por diferencia (~15-20%) de la ingesta calórica diaria ⁽¹¹²⁾.

La ingesta de CHO debe ser a partir de granos enteros, verduras, frutas, legumbres y productos lácteos, con énfasis en los alimentos altos en fibra y de baja carga glicémica ⁽¹⁴⁾. La ingesta de cereales enteros reduce el riesgo de mortalidad y enfermedades cardiovasculares en DM2 ⁽¹¹³⁾.

- *Recomendaciones de calidad y cantidad de CHO en esteatosis hepática:*

Si bien no existe un consenso a nivel nacional, a nivel internacional para esteatosis hepática se recomienda el consumo de 45-65% de la energía total diaria en hidratos de carbono, 20-35% de lípidos enfatizando en la calidad de ellos y del 16-17% de proteínas, en pacientes con esteatosis hepática ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾. Estas recomendaciones concuerdan con las dirigidas a diabetes mellitus tipo 2 nombradas recientemente.

Un bajo IG se ha asociado con mejor perfil lipídico y concentraciones más bajas de PCR en personas con sobrepeso y obesidad. En personas con DM2, una dieta de bajo IG versus una de alto IG ha demostrado reducir la velocidad de absorción de glucosa intestinal y, en el periodo tardío postprandial, disminuye la hiperglicemia, hiperinsulinemia y los ácidos grasos libres. A mayor índice glicémico, es mayor la prevalencia de esteatosis hepática de mayor severidad ⁽¹¹⁶⁾.

Es de importancia considerar el IG teórico aislado de los alimentos, así como también la composición química de los alimentos locales, la estación y grado de gelatinización del almidón. Se debiera relacionar además las técnicas culinarias de las preparaciones habituales y los hábitos alimentarios de la población chilena, para finalmente dilucidar su influencia en los parámetros de control metabólico de ambas patologías concomitantes.

2.7.2.2 Antioxidantes

Los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Considerando que la inflamación y el estrés oxidativo son hallazgos de la NAFLD, se ha comprobado que su administración exógena (vitaminas C y E) disminuye el estrés oxidativo en los hepatocitos esteatósicos y las aminotransferasas de pacientes con NASH ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾. Como consecuencia de este efecto se produce mejoría histológica hepática tanto de la actividad necroinflamatoria como de la fibrosis.

La recomendación actual es el uso de vitamina E en aquellos adultos no diabéticos con EHNA demostrado por biopsia que no responden a cambios en el estilo de vida y que tienen enfermedad avanzada en estado previo a la cirrosis hepática ⁽¹¹⁹⁾.

2.7.3 Fármacos

Existen diversos fármacos que se utilizan en el tratamiento de la NAFLD, dentro de los cuales encontramos a los fármacos para bajar de peso, los hipoglucemiantes e hipolipemiantes, entre otros.

2.7.3.1 Fármacos para bajar de peso

Se utilizan por su asociación a pérdida de peso o reducción del apetito. El Orlistat, es el más utilizado, el cual es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal y de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Se ha comprobado que Orlistat se asocia a pérdida de peso a corto plazo, con mejoría de los niveles de AST, ALT e histología hepática ⁽¹²⁰⁾. Sin embargo, no se recomiendan por su potencial hepatotóxico y por ser precursor de aumento del riesgo cardiovascular ⁽¹²¹⁾.

2.7.3.2 Fármacos hipoglucemiantes

Los agentes hipoglucemiantes reducen los niveles de glucosa en sangre, por lo que se suelen utilizar en el tratamiento de la diabetes mellitus. Encontramos dos grupos:

- Biguanidas: Reducen la producción de glucosa por parte del hígado y aumentan su captación en los tejidos periféricos, incluyendo el músculo esquelético. La más frecuente es la Metformina, la cual es utilizada en pacientes con sobrepeso, ya que reduce los niveles de glucosa, triglicéridos y LDL, ayudando a la pérdida de peso y a la prevención de enfermedades cardiovasculares asociadas a diabetes. No se recomienda metformina para el tratamiento de la NAFLD, sin embargo, puede ser

utilizado para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en los que adicionalmente reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con esta enfermedad ⁽²⁷⁾.

- Tiazolidinedionas: Son agentes que se unen a los receptores celulares actuando como agonistas selectivos de la insulina, mejorando la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo, por lo que se han utilizado en el tratamiento de pacientes con NASH. La pioglitazona produce mejoría histológica de la esteatosis, inflamación y fibrosis en los pacientes con NASH, pero tras la interrupción del tratamiento podría reaparecer rápidamente la enfermedad ⁽¹²²⁾, por lo que probablemente sea necesario un tratamiento a largo plazo para conseguir beneficio clínicamente importante. Los principales efectos adversos asociados a este tratamiento son el riesgo de enfermedad cardiaca, aumento de riesgo de cáncer vesical y el aumento de peso, por lo cual no se recomienda el uso de pioglitazona en pacientes con NAFLD ⁽²⁷⁾.

2.7.3.3 Fármacos hipolipemiantes

Son fármacos usados para disminuir el colesterol en pacientes con hipercolesterolemia, por lo que se utiliza para el control de la dislipidemia asociada al síndrome metabólico. Los más utilizados son las estatinas y los fibratos. Las estatinas ejercen su acción inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa con disminución del riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular, por lo que se pueden administrar estatinas en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática ⁽¹²³⁾. Mientras los fibratos regulan la inflamación, mejoran el síndrome metabólico, la glucosa y las pruebas hepáticas. Sin embargo, sus efectos sobre la histología del hígado son mínimos ⁽¹²⁴⁾.

2.7.4 Cirugía bariátrica

Es un conjunto de procedimientos quirúrgicos que son una buena alternativa en pacientes con obesidad severa para obtener una reducción de peso mantenida cuando las modificaciones de estilo de vida y el tratamiento farmacológico no han sido efectivas ⁽³¹⁾. Dentro de los tipos de procedimientos restrictivos tenemos a la banda gástrica, balón y gastrectomía en manga y los que generan malabsorción: by-pass gástrico. Reduce la inflamación, la esteatosis y podría incluso revertir el desarrollo de la fibrosis hepática ⁽¹²⁵⁾. Podría disminuir el riesgo cardiovascular, diabetes Mellitus, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia en el largo plazo, en comparación con la baja de peso convencional ⁽¹²⁶⁾.

Aún faltan estudios clínicos aleatorios o cuasialeatorios que nos permitan evaluar los efectos positivos y negativos de la cirugía bariátrica, para ser recomendada como tratamiento primario en EHNA en adultos con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40, pero sí debería considerarse como alternativa ⁽¹²⁷⁾. Además, se debe descartar la presencia de cirrosis hepática preexistente dado que dicho estadio de la enfermedad, con presencia de hipertensión portal, aumenta el riesgo de morbimortalidad de la cirugía. Cabe destacar que la recomendación para la realización de la cirugía debe ser individualizada, evaluada por un comité multidisciplinario con su médico tratante.

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye la ingesta dietas de bajo índice glicémico en comparación con una dieta patrón sobre el grado de esteatosis hepática pesquisada por ultrasonido de alta resolución, perfil lipídico, transaminasas hepáticas y proteína C reactiva ultrasensible en mujeres con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina?

3.2 HIPÓTESIS

La ingesta de almuerzos y cenas de bajo IG durante doce semanas en comparación con una dieta patrón, induce una mejora en el grado de esteatosis hepática y de los parámetros de control metabólico asociados a la esteatosis hepática no alcohólica (Perfil lipídico, transaminasas hepáticas y PCR-us) en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.

3.3 RELEVANCIA

En el año 2014, Chile gastó 21.200 millones de dólares en asistencia sanitaria, siendo un 10,2% destinado solo a diabetes, lo cual significa un promedio de 1.427 dólares por persona con diabetes ⁽¹²⁸⁾. Debido a esto, controlar comorbilidades frecuentes de la diabetes como la esteatosis hepática puede generar una disminución en el gasto público dirigido a la enfermedad gracias a un mejor manejo de la misma.

Dentro de las recomendaciones nutricionales de la esteatosis hepática no se ha evidenciado un consenso en relación a su manejo dietoterapéutico. Algunos estudios han demostrado efectos positivos o nulos empleando sólo dietas hipograsas, mientras que otros incorporan la calidad de los lípidos administrados. Numerosos estudios ^(14, 105, 107,110) han demostrado el efecto de dietas de bajo

IG sobre el control metabólico de la diabetes tipo 2, no obstante, no existen investigaciones que evalúen el efecto de estas dietas sobre ambas patologías.

En relación con lo anteriormente descrito, se requieren estudios con intervención dietética en sujetos diabéticos con esteatosis hepática presente, considerando la composición química de los alimentos locales, las técnicas culinarias y los hábitos alimentarios de la población chilena.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto de almuerzos y cenas de bajo índice glicémico versus dieta patrón, posterior a una intervención nutricional de doce semanas, sobre el grado de esteatosis hepática pesquisada por ecografía, las transaminasas hepáticas, proteína C reactiva ultrasensible y el perfil lipídico, en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el grado de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal, previo, durante y finalizada la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.
2. Describir los resultados de las pruebas bioquímicas hepáticas (ALT, AST y PCR-us) previas y posteriores a la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.
3. Describir los resultados de las pruebas de perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, relación colesterol total/HDL y triglicéridos) previas y posteriores a la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.
4. Comparar la evolución del grado de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal, previas, durante y posteriores a la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.

5. Comparar los resultados de las pruebas bioquímicas hepáticas (ALT, AST y PCR-us) previas y posteriores a la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.
6. Comparar los resultados de las pruebas de perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, relación colesterol total/HDL y triglicéridos) previas y posteriores a la intervención nutricional de doce semanas en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.

CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio piloto, experimental, longitudinal, prospectivo, controlado, randomizado, doble ciego, paralelo.

5.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO

5.2.1 Población objetivo

Mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

5.2.2 Población en estudio

Mujeres de 30 a 65 años con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, que viva y/o trabaje en los sectores aledaños a Playa Ancha o zona centro de Valparaíso.

5.2.3 Lugar de estudio

El centro de investigación es la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso ubicada en Av. Gran Bretaña 1093, Playa Ancha; la cual cuenta con una Sala de Evaluación del Estado Nutricional (E.E.N.) y otra de Consulta Nutricional (CAN), donde se realizará a los participantes de manera formal una consulta nutricional y ecografía abdominal. Además se dispone del Laboratorio de Ciencias de los Alimentos en donde se elaborará y distribuirá la alimentación durante 12 semanas.

La toma de muestra y el análisis de los indicadores bioquímicos se realizarán en el laboratorio ACLIN ® (acreditado) de la Comuna de Valparaíso.

5.3 MUESTRA

5.3.1 Tamaño de la muestra

La muestra final fue de un $n=10$, no se realizó un cálculo formal de la muestra ya que no es necesario para los estudios piloto ⁽¹²⁹⁾.

5.3.2 Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.4.1 Criterios de Inclusión:

1. Diabético tipo 2 en tratamiento con metformina
2. Sexo Femenino.
3. Edad entre 30 y 65 años.
4. IMC entre 22,5-29,9 Kg/m²

5.4.2 Criterios de Exclusión:

1. Mujeres en tratamiento de insulinosectores o insulina.
2. Pacientes con nefropatía diabética, retinopatía, ERC, ACV.
3. Sujetos con hipotiroidismo sin tratamiento.
4. Individuos con alergias o intolerancias alimentarias
5. Mujeres que presenten una ingesta ≥ 20 g de alcohol al día cuantificada a través de encuesta de frecuencia de consumo.
6. Pacientes con hepatitis, cirrosis hepática o cáncer hepático previamente diagnosticados.

5.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La difusión del estudio para captar participantes se realizó mediante entrega de folletos en la vía pública, así como la colocación del mismo en un mural de información pública del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Jean et Marie Thierry, contando con la autorización correspondiente, y por último a través de grupos públicos en redes sociales, aceptando a toda persona que quisiera participar y cumpliera los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionó la muestra por conveniencia, considerando mujeres que vivan y/o trabajen en las cercanías del sector de Playa Ancha o zona centro de Valparaíso que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Durante el periodo de reclutamiento se contactaron 58 personas interesadas, de las cuales sólo 9 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Estas 9 participantes fueron enumeradas secuencialmente para identificarlas con caracteres alfa numéricos utilizando el programa Research Randomizer. En donde el 40% de las participantes recibiría una dieta patrón y el 60% de las participantes recibiría la dieta de bajo índice glicémico, esto debido a la posible poca adherencia de la dieta de bajo índice glicémico (BIG).

En el periodo de las primeras consultas, y la primera semana de intervención ocurrió la pérdida de seguimiento de 3 de ellas, 2 de la dieta BIG y una de la dieta patrón, debido a desorden alimenticio, problemas personales y cambio de medicamento (metformina) respectivamente. Por lo que se optó por reclutar nuevamente para obtener un n de al menos 10 mujeres. Al solo encontrar 3 participantes más, se optó por añadir por cuota una décima participante quien no cumplía con todos nuestros criterios de inclusión al tener un $IMC > 29,9$, lo cual no afectaba de gran manera el estudio, ya que la participante solo presentaba 2 kilos fuera de rango, lo que significaba un IMC de 31.2. Cabe destacar que el criterio de inclusión de un $IMC < 29,9$ era para acotar el rango de participantes hasta pacientes con sobrepeso, ya que en pacientes obesos sería complicado realizar la ecografía abdominal debido a su contextura física, la cual puede afectar la calidad de la imagen y el seguimiento dietético, puesto que los requerimientos nutricionales para mantener constante la variable de control peso en pacientes de este tipo superaban los entregados en ambos tratamientos⁽⁷⁶⁾. De esta forma se volvió a enumerar secuencialmente a las participantes para identificarlas con caracteres alfa numéricos utilizando el programa Research Randomizer.

Las 10 participantes se distribuyeron equitativamente entre la Dieta Patrón y la Dieta BIG.

5.6 VARIABLES

5.6.1 Independiente:

- *Índice Glicémico*

Se considerará el índice glicémico teórico basado en el sitio web de los investigadores Foster-Powell et al. ⁽¹³⁰⁾ de la Universidad de Sydney en el 2008, donde se encuentran valores de índice glicémico de alimentos con su respectiva bibliografía. En este estudio el referente es el pan blanco.

Se clasifica en 3 categorías:

- Bajo: $\leq 55\%$
- Medio: 56-69%
- Alto: $\geq 70\%$

5.6.2 Dependientes:

El estadio de esteatosis hepática mediante US se clasificará en leve, moderado y severo, quedando definido como ⁽¹³¹⁾:

-Hígado normal: Parénquima homogéneo de ecogenicidad similar a la del riñón, estructura conservada y visualización clara de vasos y diafragma.

-Esteatosis leve: Aumento difuso mínimo de ecos finos con visualización normal del hemidiafragma y de los vasos intrahepáticos.

-Esteatosis moderada: Aumento moderado de ecos finos, con visualización ligeramente deteriorada de los vasos intrahepáticos y disminución de la reflectividad del hemidiafragma.

-Esteatosis severa: Incremento marcado de ecos finos. Mala o sin visualización de los vasos hepáticos y hemidiafragma, sin visualización del lóbulo derecho posterior por mala penetración debido a la atenuación en profundidad.

Para las variables bioquímicas se evaluará el perfil lipídico, las transaminasas hepáticas y la proteína C reactiva ultrasensible, las cuales se encuentran detalladas en la Tabla 5.1.

TABLA 5.1. Variables dependientes.

Variable		Categorías	Instrumento/Método
Grado de esteatosis hepática		Leve	Ecografía abdominal utilizando un ecógrafo SonoScape, modelo C6, con un transductor convexo modelo C344 de 2.0-5.0 MHz.
		Moderada	
		Severa	
Perfil lipídico (132)	Triglicéridos	<150 mg/dl	Muestra de sangre venosa mediante métodos enzimáticos colorimétricos a través de ADVIA 1800 Chemistry Systems Siemens.
	Colesterol total	<200 mg/dl	
	HDL-Colesterol	40-60 mg/dl	
	LDL-Colesterol	<130 mg/dl	Determinado de forma indirecta mediante la ecuación de Friedewald: $LDL = \text{Colesterol total} - \left(\text{HDL} + \frac{\text{Triglicéridos}}{5} \right)$
	Relación Colesterol Total/HDL (133)	Riesgo: - Promedio: 3-3.6 - Moderado: 3.7 - 4.6 - Alto: ≥ 4.7	Se establece por medio de la fórmula: $\text{Índice de Castelli} = \frac{\text{Colesterol Total}}{\text{Colesterol HDL}}$
Transaminasas hepáticas (134)	AST	5-15 UI/L	Muestra de sangre venosa analizada por técnica espectrofotométrica a través de ADVIA 1800 Chemistry Systems Siemens.
	ALT	5-19 UI/L	
Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) (135)		≥ 1 mg/L	Muestra de sangre venosa analizada por técnica de inmunonefelometría automatizada a través de BN ProSpec Siemens.

5.6.3 Controladas

Las variables a controlar son tanto antropométricas como conductuales, entre ellas encontramos al índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la ingesta de alcohol, actividad física y adherencia al tratamiento, todas descritas en la Tabla 5.2. Al mantener constantes estas variables, los resultados serán mayormente atribuidos al cambio en la calidad del alimento

(BIG) y no a otro posible efecto ocasionado por las dietas, como sería el caso de la pérdida de peso o por un aumento en la cantidad de ejercicio realizado.

TABLA 5.2. Variables controladas.

Variable	Categorías	Instrumento/Método
Índice de Masa Corporal ⁽¹³²⁾	-Bajo peso: <18,5 -Normal: 18,5-24,9 -Sobrepeso: 25-29,9 -Obesidad: ≥ 30	Se determinó mediante peso y talla. Peso: Se usó una Balanza marca SECA® 700 de precisión 50 g ubicada en superficie plana. Talla: Se utilizó un Tallímetro marca SECA® 220 de precisión 1 cm.
Circunferencia de Cintura (CC) ⁽¹³³⁾	Obesidad abdominal en: Mujeres: ≥ 88 cm	Se utilizó una cinta métrica inextensible de precisión 1 mm. La medición se realiza a la altura del punto que une la cresta iliaca derecha y la línea axilar media del mismo lado. La medición se obtiene en la exhalación del sujeto.
Ingesta de alcohol ⁽¹³⁶⁾	Alcoholismo: ≥ 20 g/d de alcohol	Se determinó alcoholismo a través de la encuesta de frecuencia consumo de alcohol cerrada.

TABLA 5.2. Variables controladas. (Continuación)

Variable	Categorías	Instrumento/Método
Actividad física ⁽¹³⁷⁾	Físicamente activo: Cumple con las recomendaciones. -Físicamente Inactivo: No cumple con recomendaciones.	Determinada según las recomendaciones actuales de actividad física de la Organización Mundial de la Salud, las cuales consideran 150 minutos de actividad física aeróbica moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa cada semana.
Adherencia al tratamiento	<90%: Baja adherencia ≥90%: Alta adherencia	Se calculó mediante la ecuación: $\%Adherencia = \frac{\text{comidas consumidas}}{\text{total de comidas entregadas}} \times 100$

5.7 FUENTES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se cuenta con una ficha de ingreso la cual contiene: Antecedentes personales, anamnesis social, anamnesis clínica, antropometría, hábitos de salud, anamnesis alimentaria, la cual incluye una encuesta registro alimentario de 3 días de la semana y una encuesta de frecuencia de consumo de alcohol (ANEXO 1).

La ecografía será realizada por los tesisistas de Tecnología Médica en la cual se utilizará un ecógrafo SonoScape, modelo C6, con un transductor convexo modelo C344 de 2.0-5.0 MHz, las imágenes adquiridas contendrán los nombres de las pacientes y el número de control. Posteriormente, las imágenes serán almacenadas en la memoria del equipo y descargadas en el servidor de la Clínica Bellolio en Maipú, Santiago, para la validación de la toma de imágenes por parte de la Tecnóloga Médica Miriam Pastén y su posterior análisis por parte del radiólogo Mauricio Canals, el cual solo evaluará las imágenes.

El registro de antropometría realizado por colaboradores de la carrera de Nutrición y dietética se realiza en planilla Excel protegida, de modo tal de que solo ellos puedan ingresar los datos medidos.

Los datos bioquímicos son entregados online por el interfaz de Aclin, los cuales pueden ser descargados únicamente con una clave conocida por el equipo de investigación.

Se confeccionó una ficha con posibles eventos adversos derivados del tratamiento. Mediante entrevista telefónica se registrarán diariamente la existencia o no de estos (ANEXO2).

Una vez terminado el estudio, el grupo de investigadores se compromete a entregar las imágenes ecográficas con su respectivo diagnóstico, además de los resultados de los exámenes bioquímicos a cada una de las pacientes.

5.8 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES

El estudio comprende dos tipos de tratamiento, T1: Dieta patrón y T2: Dieta bajo IG. La aplicación de dos tipos de tratamientos, incluyen almuerzos y cenas, conformados por sus respectivas ensaladas, plato de fondo y postre, elaborados para 5 días a la semana, durante 12 semanas en total. Dichas preparaciones fueron elaboradas en el laboratorio de ciencias de los alimentos de la Facultad de Farmacia dos días a la semana. Los almuerzos y cenas se entregaron dos veces por semana a domicilio o lugar de trabajo utilizando un vehículo particular el cual se encontraba siempre disponible para las entregas. Los envases inocuos o sellados en bolsas al vacío mediante la selladora modelo V2240-051-001 FoodSaver™ marca Oster®, a temperatura de 0-5°C⁽¹³⁸⁾, para asegurar mayor duración y minimizar riesgos.

Para calcular el aporte nutricional entregado en los tratamientos (energía, proteínas, lípidos, CHO, fibra, calidad de ácidos grasos, colesterol dietario e IG) para cada sujeto, se realizó una encuesta de recordatorio de 24 horas de tres días de la semana (dos días de semana y uno de fin de semana). Posterior a su análisis, se decidió descartar estos valores puesto que en comparación con los requerimientos nutricionales de cada participante éstas subestimaban la ingesta real. Por consiguiente, el aporte energético calculado individualmente se realizó de acuerdo con el requerimiento propuesto por el método factorial de Carrasco et al.⁽¹³⁹⁾, considerando su actividad física.

La distribución de macronutrientes se basó en las recomendaciones otorgadas por los diferentes organismos internacionales recopilados en el estudio de Vasilescu ⁽¹¹²⁾, por lo que se utilizó una proporción de calorías totales en cada individuo de 50% CHO, 20% proteínas y 30% lípidos con distribución según ATPIII, es decir, colesterol 200 mg/día, 7% de la energía total de ácidos grasos saturados, 13% monoinsaturados y 10% de poliinsaturados con relación ácidos grasos omega 6 y omega 3 de 5:1, respectivamente ⁽¹³⁰⁾. Además, se entregó un aporte de fibra dietética total de 25 g/día, sin establecer una distribución entre fibra dietética soluble e insoluble.

Los almuerzos y cenas se basan en las recomendaciones de las Guías para una Vida Saludable para la población chilena publicada por el Ministerio de Salud (2013) ⁽¹⁴⁰⁾, considerando una frecuencia de consumo de: cereales 4-5 veces por semana, pan 1 ½ porción diaria, frutas y verduras 3 y 2 porciones, respectivamente (Programa 5 al día), lácteos 3 porciones diarias, pescado 2 veces por semana, carnes 2 veces por semana, legumbres 2 veces por semana y huevo 2-3 veces por semana. Ambos tratamientos contienen el mismo alimento en relación con los platos de fondo, cambiando principalmente el carbohidrato principal en relación con su técnica culinaria de cocción y el porcentaje de fibra contenido. Las ensaladas y postres contienen alimentos que difieren en su IG y cantidad de carbohidratos, aportando la preparación en su totalidad un bajo IG o mediano-alto para el tratamiento patrón. Se ajustan a las necesidades individuales calculadas para cada sujeto acorde a sus requerimientos energéticos y macronutrientes, cubriendo el 70% del volumen calórico total (40% almuerzo y 30% cena). Intervención BIG considera un IG menor al 55%, usando como estándar el alimento pan blanco, y patrón IG >60%.

El diseño de ambos tratamientos fue sometido a análisis sensorial, derivando de este análisis 10 tratamientos con buena aceptación, los cuales fueron aplicados en este estudio (Tabla 5.3-5.4). Las 10 recetas se distribuyeron de acuerdo a una frecuencia de dos semanas y fueron organizadas en función del CHO principal, de manera tal que no se repita diariamente y de la consistencia del plato de fondo, acomodándose los alimentos líquidos en envases herméticos y los alimentos sólidos en bolsas al vacío. (ANEXO 4 y 5).

TABLA 5.3. Aportes de energía, CHO, fibra e IG de las preparaciones planificadas para intervención patrón. Valores expresados en promedio ± desviación estándar. Preparaciones

consideran entrada, plato de fondo y postre. CHO: Hidratos de carbono; Kcal: kilocalorías; g: Gramos; IG: Índice glicémico; instan: instantáneo.

Intervención patrón

Preparación	Energía (Kcal)	CHO disponibles (g)	Fibra (g)	IG (%)
Pescado con papas	576 ± 119	60.2 ± 5.3	6.4 ± 0.9	65 ± 2.7
Lentejas con arroz blanco	516 ± 44	59.4 ± 4.6	14 ± 1.5	61.9 ± 0.7
Budín de pescado	575 ± 22	47.9 ± 4.7	3.3 ± 0.3	73.4 ± 0.2
Carne mechada con puré instan.	609 ± 79	56.8 ± 4.5	6.2 ± 0.7	144.3 ± 31.8
Budín de porotos verdes	599 ± 34	45.2 ± 4.9	12.1 ± 3	79.5 ± 4.8
Carne salteada con arroz blanco	649 ± 21	60.1 ± 4.2	6.1 ± 0.6	99.6 ± 1.4
Fideos con salsa boloñesa	533 ± 47	49.3 ± 4.7	10.2 ± 1.5	67.8 ± 1
Cazuela de albóndigas	487 ± 12	61.2 ± 4.4	11.5 ± 0.7	101.2 ± 28.3
Pollo salteado con pastelera	683 ± 8	61.8 ± 0.7	18.1 ± 0.9	103 ± 0.6
Cazuela de vacuno	561 ± 22	63 ± 2.8	11.9 ± 1	67.2 ± 10.4
Promedio ± desviación estándar	569 ± 64	56.5 ± 6.5	10 ± 4.5	86.3 ± 25.9

TABLA 5.4. Aportes de energía, CHO, fibra e IG de las preparaciones planificadas para intervención de bajo índice glicémico. Valores expresados en promedio \pm desviación estándar. Preparaciones consideran entrada, plato de fondo y postre. CHO: Hidratos de carbono; Kcal: kilocalorías; g: Gramos; IG: Índice glicémico; inte: integral.

Intervención de bajo índice glicémico				
Preparación	Energía (Kcal)	CHO disponibles (g)	Fibra (g)	IG (%)
Pescado con arroz integral	610 \pm 16	61.9 \pm 3.1	10.2 \pm 0.8	40.7 \pm 3.1
Lentejas con arroz integral	438 \pm 32	62.4 \pm 5.1	10.6 \pm 0.5	37.6 \pm 1.4
Flan de pescado	605 \pm 27	48.4 \pm 2.7	5.9 \pm 0.4	41.6 \pm 2.2
Carne mechada con puré natural	631 \pm 26	58.5 \pm 3.4	10.4 \pm 2.2	50.1 \pm 0.7
Flan de porotos verdes	578 \pm 71	46.6 \pm 3.1	10.6 \pm 0.5	45 \pm 2.5
Carne salteada con arroz integral	684 \pm 15	64.5 \pm 3.3	4.7 \pm 0.3	47.4 \pm 0.9
Spaguetti inte. con salsa boloñesa	504 \pm 10	49.7 \pm 1.9	4.5 \pm 0.1	46.8 \pm 0.3
Cazuela de albóndigas	467 \pm 21	62.7 \pm 4.1	9.4 \pm 0.8	47.3 \pm 4.3
Pollo salteado con mix verduras	711 \pm 10	57.7 \pm 1.9	16.5 \pm 0.6	51.1 \pm 0.6
Cazuela de vacuno	618 \pm 32	61.3 \pm 6.4	9.7 \pm 0.7	49 \pm 0.8
Promedio \pm desviación estándar	585 \pm 82	57.4 \pm 6.6	9.2 \pm 3.5	45.6 \pm 4.4

A las participantes que cumplían con los requisitos se les citó a una primera consulta nutricional, la cual contempló la entrega de información al participante en relación con el diseño del estudio, aclaración de dudas, firma de consentimiento informado y formulario de confidencialidad y, finalmente, obtención de los datos descritos anteriormente de la ficha de ingreso, confirmando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión mediante medidas antropométricas y ecografía.

En la segunda consulta se citó a los sujetos entregándoles recomendaciones nutricionales acordes a la rama de estudio que seguirán considerando sus necesidades individuales de energía y CHO (ANEXO 6), con el fin de mantener el peso corporal y no variar el nivel de actividad física habitual durante el tratamiento. Se capacitó respecto a cómo realizar el registro de las porciones en

medidas caseras según el Atlas fotográfico de alimentos y preparaciones típicas chilenas ⁽¹⁴¹⁾ del 2010 debido a que en la encuesta de 3 días (2 días de semana y 1 día de fin de semana) fueron subestimadas, de esta forma se lograría una mejor adherencia y se optimizaría el control de todas las variables para complementar la información en relación a la ingesta dietética diaria.

Posterior a ambas consultas se realizó la toma de muestra de exámenes bioquímicos, con un plazo de tres a cinco días previos al primer día de alimentación.

Cada dos días se realizaron entrevistas telefónicas a cada participante para determinar la cantidad consumida del tratamiento y corroborar el auto-reporte dietético. Además, conocer observaciones en relación a evaluación sensorial de la alimentación entregada e informar en caso de alguna reacción adversa como malestar gastrointestinal (ANEXO 2).

Se les citó mensualmente para control de parámetros antropométricos e imagenológicos.

Finalizada la intervención se realizó nuevamente la toma de exámenes bioquímicos con plazo máximo una semana posterior al último día de alimentación.

Para mejorar la experiencia y así mejorar la disposición y adhesión de los participantes, se les financió el total de los gastos de locomoción utilizados en su traslado a la medición de parámetros antropométricos, ecografía y toma de exámenes bioquímicos.

TABLA 5.5. Frecuencia de medición de las variables

<i>Determinación</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Total</i>
Imagenológica	Ecografía abdominal	Mensual	4 por sujeto
	Peso	Mensual	4 por sujeto
Antropométrica	Talla	Al inicio del estudio	1 por sujeto
	Circunferencia de cintura	Mensual	4 por sujeto
Bioquímicas	Perfil lipídico	Cada 3 meses	2 por sujeto
	AST, ALT	Cada 3 meses	2 por sujeto
	PCR-us	Cada 3 meses	2 por sujeto

El estudio fue aprobado con observaciones por el Comité de Investigación de Tecnología Médica de la Universidad de Valparaíso y aprobado por el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia (ANEXO 7-8).

5.8.1 Protocolo de exploración ecográfica

Como se ha hecho mención la adquisición imagenológica se realizó a través de un ecógrafo marca SonoScape, modelo C6, con un transductor convexo modelo C344 de 2.0-5.0 MHz.

Se utilizó el posicionamiento de estudio de abdomen, en donde el paciente se recuesta en la camilla ubicada al lado derecho del investigador, en posición decúbito supino con los brazos al lado del cuerpo. Se ha estandarizado que para el estudio de patologías del hígado se utilizan 6 proyecciones en el siguiente orden ⁽⁶⁵⁾:

- Lóbulo hepático izquierdo.
- Lóbulo hepático derecho, con visualización de venas suprahepáticas.
- Vena porta, en su eje longitudinal.
- Lecho vesicular.
- Comparativa hígado-riñón.
- Bazo.

5.8.2 Enmascaramiento

Se realizó una randomización de un diseño de doble ciego con el fin probar su vialidad con los recursos humanos y económicos disponibles, la cual se efectuó de la siguiente forma:

Se enumeraron las participantes con caracteres alfanuméricos, las cuales fueron designadas al tratamiento por el programa Research Randomizer.

Los investigadores 1 y 2 (Tesisistas de Tecnología Médica) realizaron la variable dependiente imagenológica conociendo el nombre de la persona, pero desconociendo el tratamiento que consume o el carácter alfanumérico de estas. Además de cooperar en el laboratorio de ciencias de los alimentos en la elaboración de preparaciones y sellado al vacío de estas, sin clasificar los alimentos. También participaron en las entregas domiciliarias de la alimentación.

Los investigadores 3 y 4 (Tesisistas de Nutrición) conocían de forma exclusiva el carácter alfanumérico asignado a cada paciente, además de cumplir el rol de realizar la consejería nutricional mensual, los controles mensuales, las llamadas telefónicas cada dos días para confirmar la ingesta y conocer observaciones asociadas a la dieta, cambiar el rótulo de los envases de cada tratamiento alimentario desde número al nombre del paciente, cocinar los tratamiento, participar en las entregas domiciliarias de la alimentación y finalmente realizar el análisis estadístico.

Por último, el investigador 5 (Estudiantes de Nutrición de tercer año) se encargó de la determinación de variables dependientes antropométricas y su registro, conociendo el nombre, pero no qué tratamiento consume o el carácter alfa numérico de estas.

La variable dependiente imagenológica sobre el grado de esteatosis hepática fue interpretada por el radiólogo Mauricio Canals, mientras que los parámetros bioquímicos fueron determinados por el laboratorio clínico Aclin. Estos resultados al ser realizados por agentes externos a la universidad y no formar parte de los investigadores, desconocían el tratamiento aplicado a cada paciente.

5.8.3 Eventos adversos

En caso de haber hallazgos incidentales en la ecografía o que la participante presente complicaciones como consecuencia de la investigación, se derivará a un médico al que los investigadores informarán previamente con detalles sobre lo sucedido. El profesional respectivo (Médico, Enfermera/o, Nutricionista, etc.) será encargado de informarle a la paciente y se procederá según los protocolos de atención en salud.

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para verificar la efectividad potencial del estudio se aplicaron estadísticos inferenciales para distribuciones no paramétricas.

Los resultados relacionados con identificación de esteatosis hepática se presentaron en sus categorías: leve, moderado y severo. Los resultados cuantitativos fueron presentados como mediana (mínimo-máximo).

Al considerar los resultados obtenidos tras evaluar el grado de esteatosis hepática, se decidió utilizar solo estadística descriptiva.

La comparación del efecto de las variables dependientes (perfil lipídico, PCR-us y transaminasas hepáticas) entre tratamientos y el delta (Δ) entre inicio y fin de las variables por intervención, fueron analizados con el Test de Mann-Whitney. El análisis de las variables entre el tiempo de intervención (inicio y fin) se realizó con el Test de Wilcoxon.

Los datos de antropometría (IMC y CC) y de ingesta alimentaria fueron analizados según el Test de Friedman, seguido por Wilcoxon, en función del tiempo (antes, durante y después de la intervención). Para analizar la significancia entre tratamientos se utilizó el Test de Mann-Whitney.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

De un total de 62 personas evaluadas para participar de la investigación, solo 13 fueron aceptadas, de las cuales, 10 terminaron la intervención en su totalidad cuyos resultados fueron analizados (Figura 6.1).

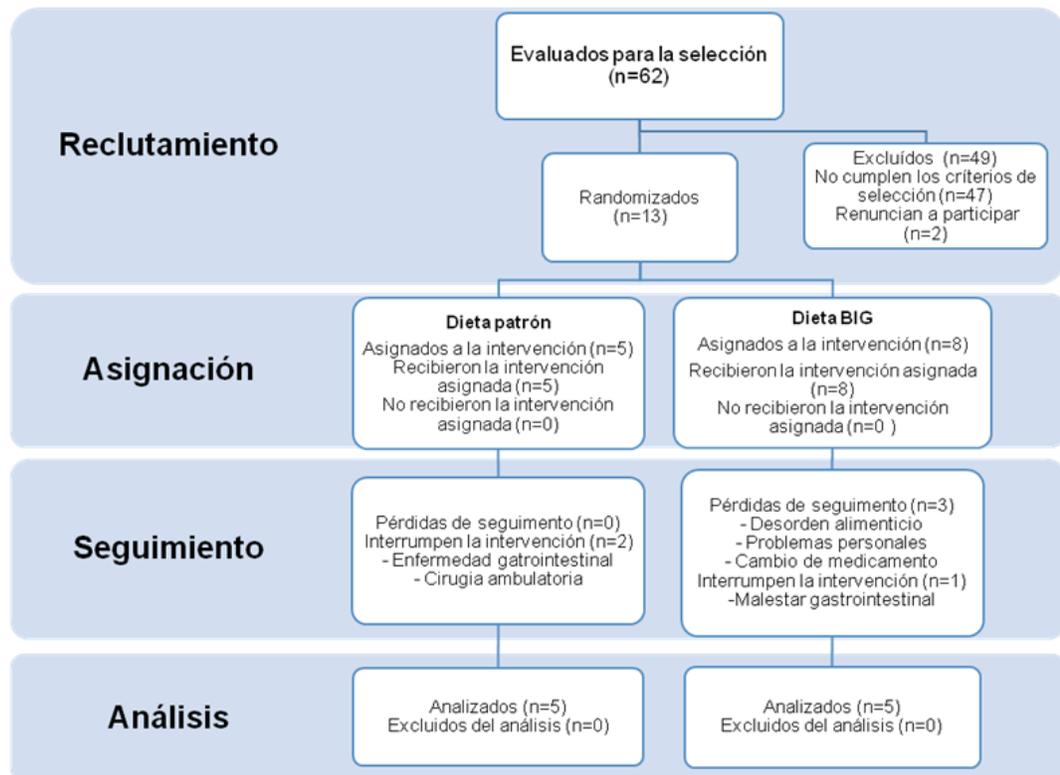


FIGURA 6.1. Diagrama de flujo de la investigación. n: Número de participantes

Siendo éste un estudio piloto, es importante manejar los porcentajes del flujo de participantes, ya que entregarán información útil a considerar para el reclutamiento de alguna investigación principal relacionada. Del 100% de personas contactadas (62), sólo el 24,2% cumplía con los requisitos para poder ser incluidos en el estudio (incluyendo a la participante con un IMC que superaba ligeramente el de los criterios de inclusión y exclusión), de las cuales el 86,6% accedió a participar del mismo. El porcentaje de deserción fue de un 33,3% considerando el n inicial de 9 y

de 23,1% considerando al total de personas aceptadas para la investigación (13). Finalmente, de las 62 personas contactas, sólo el 16,1% participó y completó la intervención.

Durante la intervención se presentaron 3 casos de individuos participantes del estudio a los cuales se les interrumpió el tratamiento, una consistió en la realización de una cirugía ambulatoria programada de baja complejidad, no asociada directamente a un efecto adverso causado por la alimentación, suspendiendo durante 3 días la dieta; los otros dos eventos interrumpidos durante 3 y 4 días, respectivamente, se debieron a molestias gastrointestinales, específicamente meteorismo y estreñimiento causados por alimentos meteorizantes consumidos con menor frecuencia por las pacientes, los cuales fueron reemplazados por otros de similar aporte nutricional e IG. En todos los casos, los días interrumpidos fueron recuperados al final de la intervención.

El total de la muestra que recibió la intervención en su totalidad (n=10) se conformó por mujeres con diagnóstico confirmado de DM2 con tratamiento farmacológico de metformina. Se distribuyeron en cinco y cinco sujetos por Dieta Patrón y Dieta BIG, respectivamente.

De las mujeres, 8/10 presentó sobrepeso, 1/10 obesidad clase I y 1/10 estado nutricional normal. En relación con la actividad física, se mantuvo sin alteraciones en todas las participantes durante la intervención, clasificando solo 2/10 como físicamente activas. De acuerdo con la Encuesta de Frecuencia de Consumo de Alcohol, ninguna ingiere ≥ 20 g/d de alcohol.

Todos los sujetos presentan riesgo cardiovascular según CC (47). La HbA1c se presenta alterada en tres mujeres (valores $\geq 7\%$), las demás registraron valores óptimos. Cinco intervenidas presentaron glicemias en ayuno mayores a 130 mg/dl (valor esperado) (Tabla 6.1).

No se evidenció significancia estadística entre las variables que describen la muestra, presentando similares características entre tratamientos.

TABLA 6.1 Descripción de la muestra

Variablen	Dieta Patrón (n=5)	Dieta BIG (n=5)	p*
Edad (años)	54 (42-61)	54(33-65)	0.916
CC (cm)	98 (88-104)	96 (91-102)	1
IMC (kg/m ²)	28.3 (25.5-31.2)	28.9 (23.1-29)	0.6
HbA1c (%)	6.5 (5.8-13.2)	6.8 (5.5-10.6)	0.754
Glicemia ayunas (mg/dl)	114 (95-285)	119 (89-245)	0.917

Valores expresados como mediana (mínimo-máximo). n: Número de sujetos; BIG: Bajo índice glicémico; CC: Circunferencia de cintura; IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada. * Significancia estadística entre tratamientos según Test Mann-Whitney ($p < 0.05$).

En relación a las comorbilidades (Gráfico 6.1), la más prevalente es la DLP (8/10 mujeres) y se observó 5/10 sujetos con HTA distribuidos en ambos grupos estudiados. El hipotiroidismo presentado por 2/10 pacientes se encuentra controlado y estable (farmacoterapia). Además de ello, una de las pacientes se realizó una cirugía de manga gástrica el 2011.

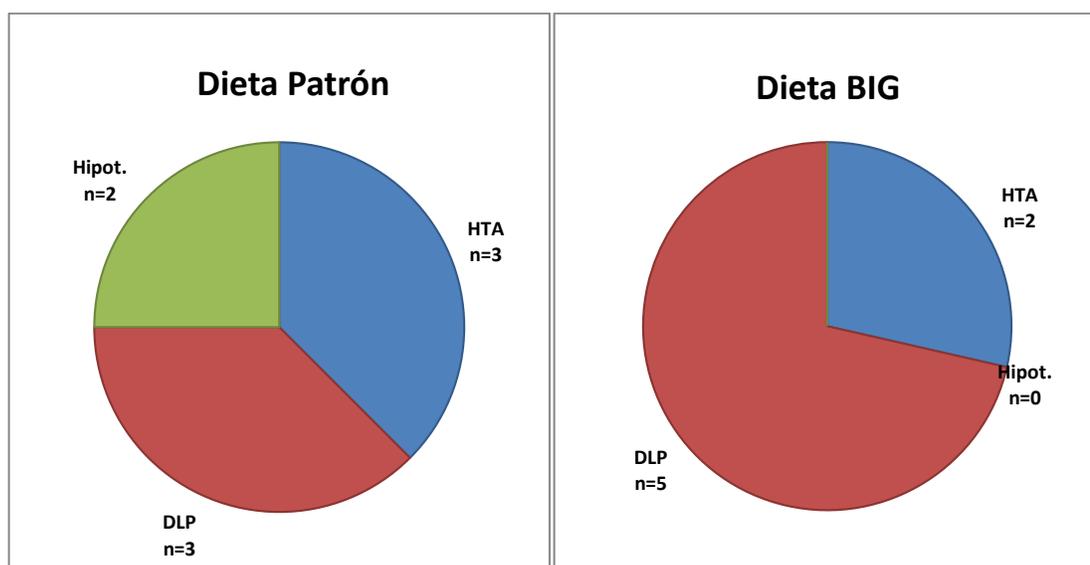


GRÁFICO 6.1. Frecuencia de comorbilidades en pacientes diabéticas con Dieta Patrón y BIG, respectivamente BIG: Bajo índice glicémico; HTA: Hipertensión arterial; DLP: Dislipidemia; Hipot: Hipotiroidismo.

6.1 ANÁLISIS DEL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Según la interpretación radiológica de las ecografías abdominales realizada al finalizar el estudio, no se evidenció cambios en el grado de esteatosis hepática observado mensualmente, por ende, se describe en la Tabla 6.2 solo el inicio y término de los resultados.

El n descrito en la tabla de contingencia por cada clasificación corresponde a la misma persona a través del tiempo, ya que no hubo cambios respecto al grado de esteatosis hepática (ANEXO 9).

TABLA 6.2. Tabla de contingencia de la evolución del grado de esteatosis hepática en el tiempo por tratamiento

Grado esteatosis hepática	Dieta Patrón (n=5)		Dieta BIG (n=5)	
	Inicio	Término	Inicio	Término
Normal	2	2	2	2
Leve	0	0	0	0
Moderado	3	3	2	2
Severo	0	0	1	1

n: Número de pacientes; BIG: Bajo índice glicémico.

6.2 ANÁLISIS DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CONTROL METABÓLICO:

6.2.1 Transaminasas hepáticas y PCR-us

La mediana de las transaminasas hepáticas en ambos tratamientos se encuentra en valores normales, tanto al inicio y fin del estudio. Según el Test de Mann-Whitney, no se observaron diferencias significativas entre el tiempo de intervención (inicio-término), el tratamiento (Dieta patrón y BIG) y entre Δ_{tiempo} de cada grupo (Gráfico 6.2-6.4).

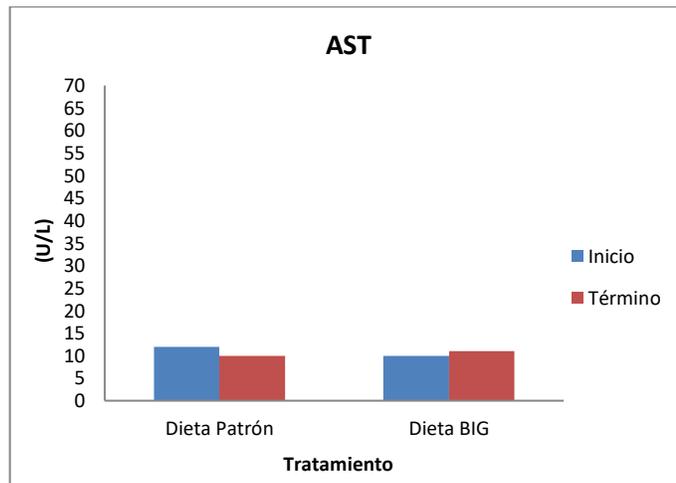


GRÁFICO 6.2. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la transaminasa hepática AST durante el inicio y fin de cada tratamiento. AST: Aspartato aminotransferasa; BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según el Test de Mann-Whitney ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

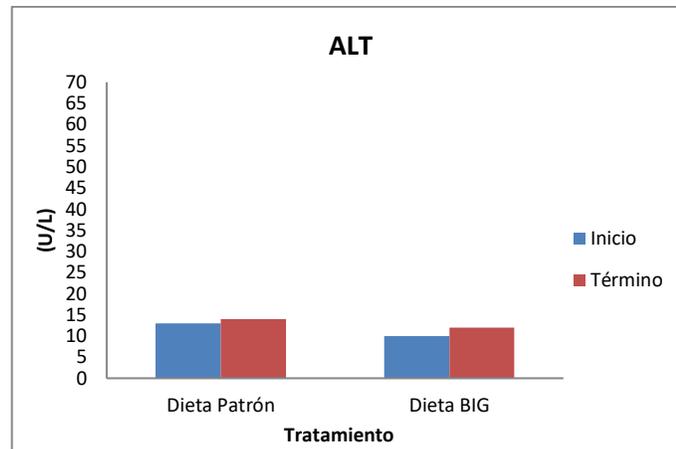


GRÁFICO 6.3. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la transaminasa hepática ALT durante el inicio y fin de cada tratamiento. ALT: Alanina aminotransferasa; BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según el Test de Mann-Whitney ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

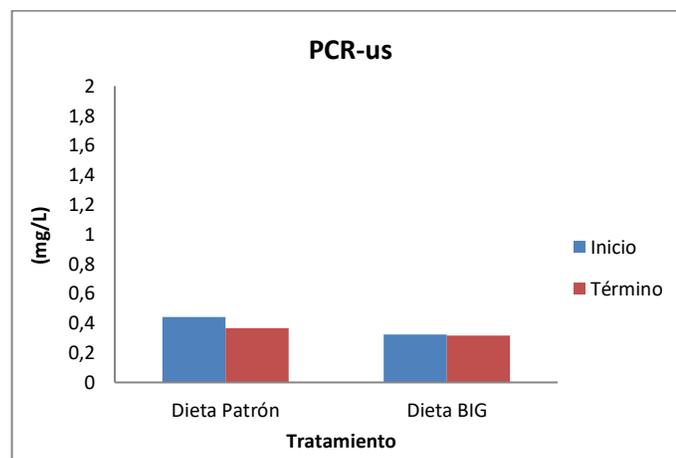
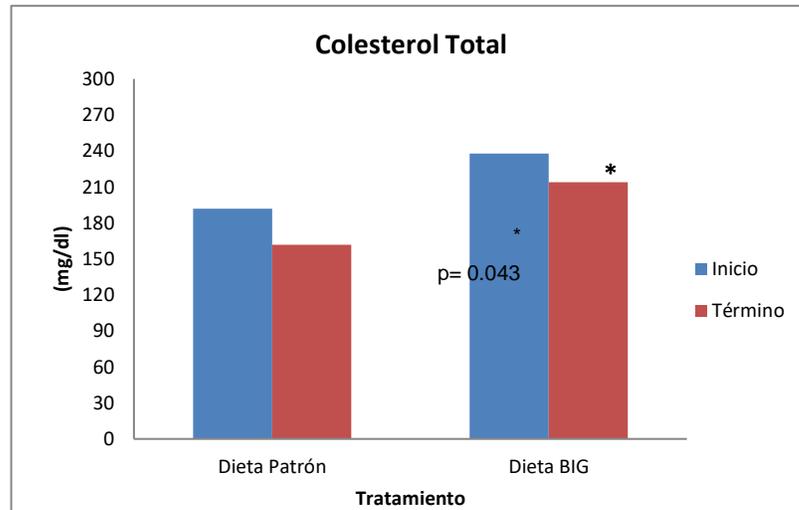


GRÁFICO 6.4. Concentraciones plasmáticas en ayunas de la proteína PCR-us durante el inicio y fin de cada tratamiento. PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible; BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según el Test de Mann-Whitney ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

6.2.2 Perfil lipídico

En la mayoría de las variables estudiadas no se encontró significancia estadística entre el inicio y el término de cada tratamiento (Dieta patrón y BIG) y entre los Δ_{tiempo} por cada grupo

intervenido (Gráfico 6.5 – 6.9). Se obtuvieron cambios significativos en los valores de Colesterol total y en la relación Colesterol total/HDL en el tratamiento de dieta BIG luego del periodo de intervención (Gráfico 6.5 y 6.9).



*GRÁFICO 6.5. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol Total durante el inicio y fin de cada tratamiento. BIG: Dieta bajo índice glicémico; * Significancia estadística entre tiempo de intervención para dieta BIG según Test Wilcoxon ($p < 0.05$).*

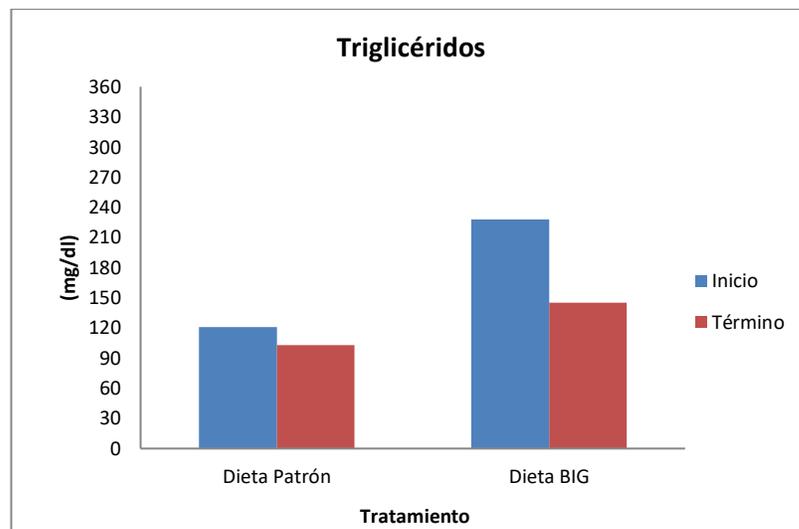


GRÁFICO 6.6. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Triglicéridos durante el inicio y fin de cada tratamiento. BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según Test Wilcoxon ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

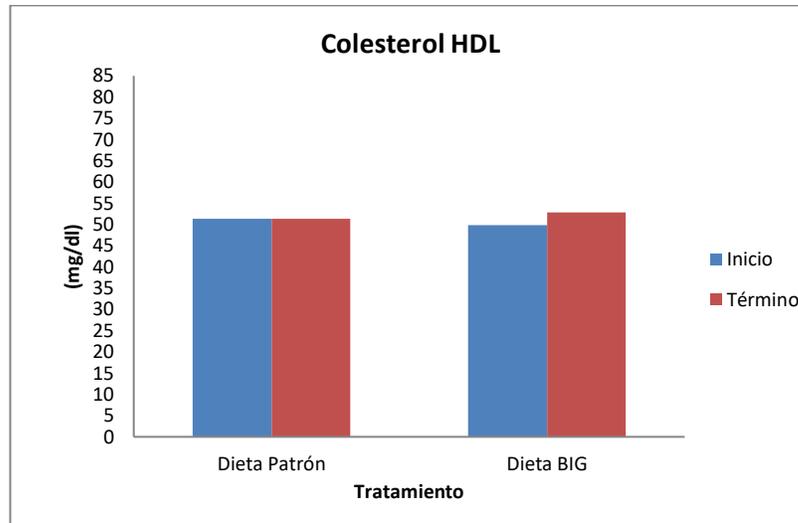


GRÁFICO 6.7. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol HDL durante el inicio y fin de cada tratamiento. HDL: High Density Lipoprotein; BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según Test Wilcoxon ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

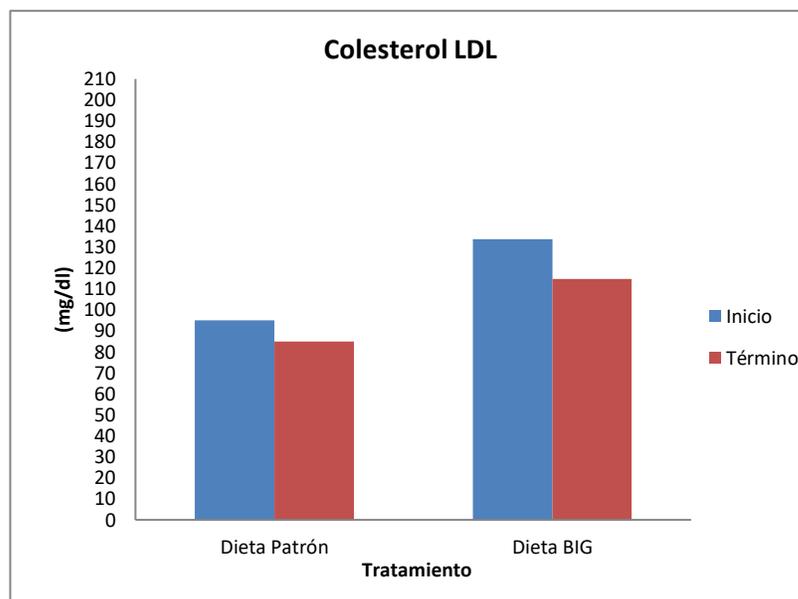


GRÁFICO 6.8. Concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol LDL durante el inicio y fin de cada tratamiento. LDL: Low Density Lipoprotein; BIG: Dieta bajo índice glicémico. Según Test Wilcoxon ($p < 0.05$), no se observaron diferencias significativas para el efecto tiempo y efecto tratamiento.

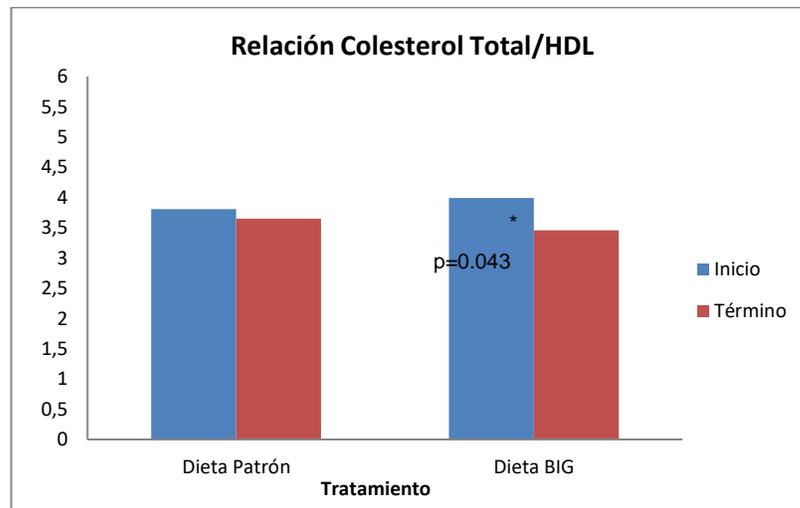


GRÁFICO 6.9. Relación entre las concentraciones plasmáticas en ayunas de Colesterol Total/HDL durante el inicio y fin de cada tratamiento. LDL: Low Density Lipoprotein; BIG: Dieta bajo índice glicémico. * Significancia estadística entre tiempo de intervención para dieta BIG según Test Wilcoxon ($p < 0.05$).

6.2.3 Diferencias en Δ_{tiempo} entre tratamientos

Según el Test de Mann-Whitney ($p < 0.05$), no se aprecia significancia estadística entre las dietas entregadas (según deltas), se puede observar que en la dieta patrón cinco de ocho variables presentaron mejoras luego de la intervención, mientras que en dieta BIG seis de ocho también variaron positivamente (Tabla 6.3).

En ambos tratamientos, 7 de las 8 variables analizadas presentaron mejoras, excepto la transaminasa ALT, la cual para la dieta BIG no presentó cambios.

El total de sujetos en el tratamiento BIG evidenciaron una mejora en Colesterol total y la Relación colesterol total/HDL, lo cual concuerda con los resultados de significancia estadística ($p < 0.05$) en el Test Wilcoxon de la Figura 6.6 y 6.10, siendo el Colesterol total el parámetro que sufrió mayor variación, modificándose en 8 de las 10 intervenidas.

La mediana del número de personas que presentaron mejoras en sus parámetros es 7 (Gráfico 6.10).

TABLA 6.3. Deltas de las variables dependientes entre principio y fin por tratamiento.

Variables	Dieta Patrón (n=5)	Dieta BIG (n=5)	p*
AST (U/L)	2 (-8- 5)	0 (-2 - 3)	0.248
ALT (U/L)	-1 (-9 - 6)	0 (-2 - 0)	0.396
PCR-us (mg/L)	0.062(-0.023 - 0.645)	0.007 (-0.04 - 0.018)	0.076
Col. total (mg/dl)	19 (-35 - 75)	20 (2-26)	0.917
HDL (mg/dl)	-3.7 (-15.6 - 15)	-1 (-6 - 3.6)	0.917
LDL (mg/dl)	10,2 (-40.1 - 63.1)	12.2(-15 - 30.2)	0.917
TG (mg/dl)	18 (-11 - 50)	51 (26 - 113)	0.465
Rel. Col. Total/HDL	-0,08 (-0.26 - 1.32)	0.34 (0.19 - 0.7)	0.602

Valores expresados como mediana (mínimo-máximo). *En negrita los valores que presentan cambios favorables posteriores a la intervención.* n: Número de sujetos. BIG: Bajo índice glicémico; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; PCR-us: Proteína C Reactiva ultrasensible; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein, TG: Triglicéridos; Rel: Relación; Col: Colesterol; * Significancia estadística entre tratamientos según Test Mann-Whitney ($p < 0.05$).

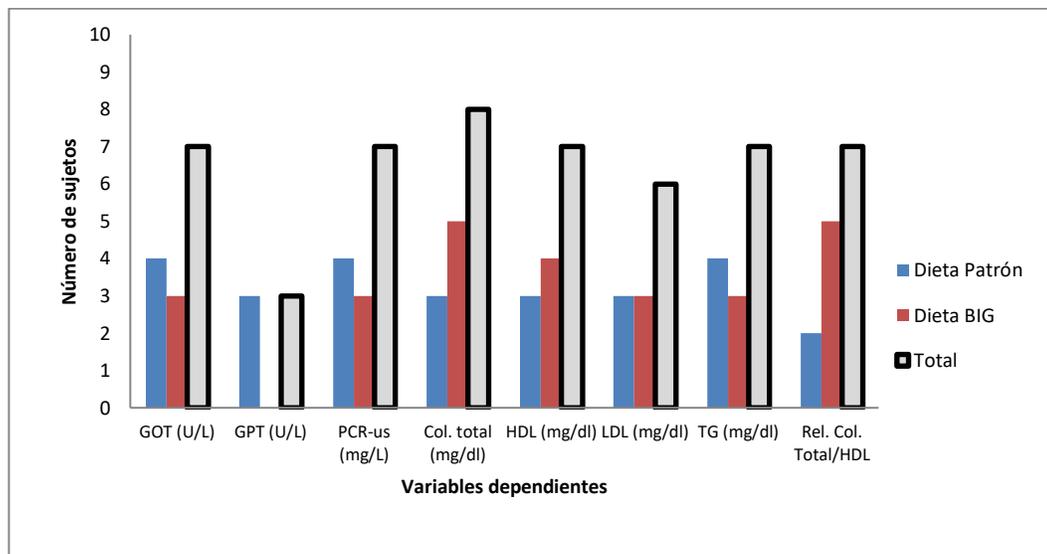


GRÁFICO 6.10. Cantidad de pacientes que presentaron resultados favorables en las variables dependientes al finalizar ambas intervenciones. BIG: Bajo índice glicémico; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; PCR-us: Proteína C Reactiva ultrasensible; Col: Colesterol; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein, TG: Triglicéridos; Rel: Relación.

6.3 ANALISIS DE VARIABLES CONTROLADAS

Según Test de Friedman ($p < 0.05$), no se observaron cambios significativos entre las variables IMC y CC a través del tiempo y entre ambos tratamientos (Tabla 6.4-6.5). Los valores de peso corporal y circunferencia de cintura variaron de 0-4% al finalizar el estudio respecto a los determinados previos a la intervención.

TABLA 6.4. Evolución mensual de las variables antropométricas en dieta patrón

Variables	Dieta Patrón (n=5)				p*
	Inicio	MES 1	MES 2	MES 3	
		98 (88-	99 (89-	97 (92-	0.97
CC (cm)	98 (88-104)	105)	103)	104)	7
IMC(kg/mt ²)	28.3 (25.5-	27.4 (25.9-	27.4(26.3	27.4(26.7	0.17
)	31.2)	30.8)	-30.8)	-31.2)	2

Valores expresados como mediana (mínimo-máximo). n: Número de sujetos; CC: Circunferencia de cintura; IMC: Índice de masa corporal. p*: Significancia estadística entre tiempos según Test de Friedman ($p < 0.05$).

TABLA 6.5. Evolución mensual de las variables antropométricas en dieta BIG

Variables	Dieta BIG (n=5)				p*
	Inicio	Semana 4	Semana 8	Semana 12	
	96 (91-	94 (90-			0.28
CC (cm)	102)	99)	94 (87-99)	94 (88-100)	2
IMC(kg/mt ²)	28.9(23.1	28.1(23.1	25.7 (23.5-	28.5(22.8-	0.89
)	-29)	-29.4)	29.4)	29.7)	2

Valores expresados como mediana (mínimo-máximo). n: Número de sujetos; CC: Circunferencia de cintura; IMC: Índice de masa corporal. p*: Significancia estadística entre tiempos según Test de Friedman ($p < 0.05$).

Durante las 12 semanas de intervención no hubo cambios en la dosis y/o frecuencia de los fármacos declarados inicialmente por las pacientes. Las mujeres con hipotiroidismo lo mantuvieron controlado y estable farmacológicamente (Tabla 6.6).

Tabla 6.6. Tratamiento farmacológico según dosis y frecuencia por intervención

Fármaco	Dosis (mg)	Intervención patrón		Intervención bajo IG	
		Frecuencia		Frecuencia	
		1 vez/día	2 vez/día	1 vez/día	2 vez/día
Metformina (n)	780	-	-	1	-
	850	5	-	2	2
(n) Atorvastatina	10	2	-	-	-
	20	1	-	-	-
(n) Gemfibrozilo	250	-	-	1	-
	50	1	-	-	-
Levotiroxina sódica (n)	75	1	-	-	-
	100	1	-	-	-
Acetilsalicílico ácido (n)	10	-	1	1	-
	50	-	-	-	1
Enalapril (n)					
Losartán (n)					

Dosis y frecuencia se mantuvieron constantes en cada paciente durante la intervención. (n): número de pacientes que utilizan el fármaco. IG: Índice glicémico.

6.4 ANÁLISIS DE INGESTA ALIMENTARIA Y ADHERENCIA:

El cálculo de la adherencia al tratamiento (Tabla 6.7) por cada paciente se realizó mediante la siguiente ecuación:

$$\%Adherencia = \frac{\text{comidas consumidas} *}{\text{total de comidas entregadas}} \times 100$$

No se determinó significancia estadística en relación a la adherencia entre los tratamientos.

TABLA 6.7. Porcentaje de adherencia a ambos tratamientos

Tratamiento

Variable	Dieta Patrón (n=5)	Dieta BIG (n=5)	p*
Adherencia (%)	95 (93-100)	100 (97- 100)	0.058

Valores expresados como mediana (mínimo-máximo). n: Número de sujetos. * Significancia estadística entre tratamientos según Test Mann-Whitney ($p < 0.05$).

Todos los alimentos fueron entregados en su totalidad en los tiempos estimados, así como todas las participantes se presentaron sin inconvenientes a todas las mediciones de parámetros antropométricos, examen ecográfico y a la toma de muestra en el laboratorio indicado.

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que, según los primeros resultados de la ENS 2016-17⁽¹⁴²⁾, afecta al 12,3% de la población chilena, siendo más prevalente en mujeres. Se estima que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en sujetos con DM2 es del 30-50 % ⁽⁵²⁾, sin embargo, en Chile no hay un registro de estas patologías en comorbilidad. El tratamiento dietoterapéutico de la DM2 se encuentra establecido, no obstante, más allá de las recomendaciones para la pérdida de peso, se dispone de pocos datos de estudios dietéticos nutricionales concretos para la esteatosis hepática. Además, la presencia de esteatosis hepática en DM 2 se ha asociado al aumento del riesgo cardiovascular con disfunción diastólica y subendocardial, aumento de la inflamación sistémica y mayor resistencia periférica a la insulina ⁽⁹⁾.

La búsqueda para encontrar una intervención dietética eficiente en pacientes DM2 con EHNA le otorga importancia a este trabajo, en el cual se ha considerado la composición química de los alimentos locales, las técnicas culinarias y los hábitos alimentarios de la población chilena. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue comparar el efecto de almuerzos y cenas de bajo IG versus dieta patrón sobre el grado de esteatosis hepática, transaminasas hepáticas, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y el perfil lipídico de mujeres con DM2 en tratamiento con metformina, lo cual contribuye a dilucidar recomendaciones para el manejo dietoterapéutico de ambas.

La muestra se conformó por 10 mujeres de 30 a 65 años, donde 9 presentaron exceso de peso y 8 un nivel de actividad física sedentaria, lo que ratifica la asociación entre exceso de peso y el riesgo de desarrollar DM2 y EHNA. 8 mujeres presentaron DLP, 5 HTA y 2 hipotiroidismo, estas dos últimas patologías no presentaron variaciones durante el estudio debido a que el tratamiento farmacológico inicial se mantuvo sin cambios hasta finalizada la intervención.

La ecografía fue el método imagenológico elegido para el seguimiento de la esteatosis hepática no alcohólica debido a su gran accesibilidad, fácil implementación y bajo costo. Para disminuir en gran medida el potencial sesgo de la subjetividad implícita de la técnica al ser un

examen operador/observador-dependiente, las ecografías se realizaron con el mismo equipo y las imágenes obtenidas fueron evaluadas por el mismo radiólogo, el cual no tuvo acceso a la identificación de los participantes y si correspondían a uno u otro tipo de dieta. En el presente estudio se observó que 6 de 10 pacientes presentaron algún grado de esteatosis hepática, clasificando 5 mujeres con esteatosis hepática moderada y 1 con severa, las cuales no evidenciaron cambios en el transcurso de las 12 semanas.

La intervención de Lazo et al. ⁽¹⁴³⁾ presentó cambios favorables en el grado de esteatosis medidos por ultrasonografía en DM2 con EHNA luego de una intervención de estilos de vida 12 meses. Asimismo, otros dos estudios demostraron cambios significativos al año de intervención ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁵⁾. La evolución del grado de esteatosis se ha demostrado en diferentes tiempos y técnicas de intervención, sin embargo estos no se apegan a los criterios de inclusión del presente estudio o la variable independiente analizada, por ejemplo, en estos estudios se consideraba la baja de peso como parte de la intervención o un cambio generalizado en el estilo de vida, el cual incluía un mínimo de actividad física y dentro de los criterios de inclusión era de participantes sano, sin DM2 y de sexo masculino.

Los mecanismos que asocian el índice glicémico con la esteatosis hepática no se han esclarecido por completo, pero se puede explicar comprendiendo la teoría de los “múltiples impactos” en la esteatosis hepática, la cual describe que en pacientes con DM2 que ya tienen resistencia a la insulina en el tejido adiposo, poseen una disminución en la inhibición de la lipólisis, conllevando a un aumento de los AGL y TG plasmáticos. A nivel hepático estas sustancias son captadas, junto con la estimulación de la lipogénesis aumentando la grasa hepática. Debido a la saturación de la capacidad oxidativa de las mitocondrias, se forman especies reactivas de oxígeno, que junto con el aumento de las citoquinas pro inflamatorias circulantes asociadas al síndrome metabólico, producen a lo largo del tiempo un estado de lipotoxicidad hepática ^(32, 36-37). Ludwig et al. ⁽¹⁰⁶⁾ en el 2002, explica que dietas de bajo índice glicémico reducen la lipólisis en el tejido adiposo, lo cual produce una menor liberación de ácidos grasos libres al plasma, por ende, existe un menor flujo de éstos hacia el hígado, disminuyendo la cantidad de grasa depositada. En cambio, dietas de alto índice glicémico estimulan la lipólisis y aumentan la hiperglicemia postprandial y por consiguiente mayor depósito de grasa en el hígado.

No existen estudios que evalúen el índice glicémico en pacientes diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática, no obstante algunos estudios evalúan esta variable en pacientes no-diabéticos

con esteatosis hepática, como el de Utzschneider et al. ⁽¹¹⁰⁾ en el 2012, el cual intervino a 20 pacientes no-diabéticos durante 4 semanas, entregando una dieta baja en grasas, baja en grasas saturadas y de bajo índice glicémico, intentando determinar si la grasa de la dieta y el contenido de grasa saturada, alteran la grasa hepática en ausencia de un cambio de peso en una población con sobrepeso y RI, donde se evidenciaron leves cambios en el porcentaje de grasa hepática (determinada por Espectrometría por resonancia magnética o ERM). Estos resultados difirieron de los obtenidos en el presente estudio, sin embargo, se debe considerar que se utilizó un instrumento de medición más sensible y de tipo cuantitativo, y que ambos tratamientos consideraban todos los tiempos de comida, además de que la muestra se constituía por adultos mayores, excluyendo a pacientes con DM2 o hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6,4%. Por otro lado, el estudio de Valueña et al. ⁽¹¹⁶⁾ en el 2006 describieron la relación de pacientes con IR y EH con los carbohidratos totales, la fibra dietética total, IG y la carga glucémica de la dieta. Se aplicaron encuestas de registros de alimentos de 3 días (previa capacitación con un dietista certificado) durante 5 años, donde concluyeron que los pacientes que mantuvieron un bajo índice glicémico dietario sin variaciones en el tiempo, el grado de esteatosis observado fue leve a inexistente. Si bien se estudiaron pacientes con RI y no DM2, por lo que el estudio de Valueña respalda el uso de dietas de bajo IG en pacientes con EH.

Respecto a las pruebas de laboratorio, no se observaron diferencias significativas en las transaminasas hepáticas entre tratamientos y tiempos de intervención. Esto puede deberse a que la mayoría de los valores se encuentran dentro de los rangos de normalidad al inicio y al final del estudio. La aspartato alaninotransferasa (ALT) se encuentra en mayor proporción en el tejido hepático que la transaminasa aspartato aminotransferasa (AST), aunque los niveles plasmáticos levemente elevados de ambas son la anomalía primaria observada en pacientes con EHNA, pueden ser normales en hasta el 78%, por lo tanto, los niveles de éstas no son sensibles para el diagnóstico de hígado graso y su evolución ⁽⁵²⁾.

Si bien la evolución de la PCR-us fue favorable en ambos tratamientos, no hubo diferencias significativas. A pesar de que en el estudio de Yeniova et al. ⁽¹⁴⁶⁾ en el año 2014, se concluyó que la PCR-us puede usarse como un marcador no invasivo de EHNA ya que, al evaluar a 296 pacientes, se encontraron valores de PCR-us más altos en pacientes con EHNA que en el grupo control (0,68 mg / dL frente a 0,34 mg / dL, respectivamente). En el presente estudio, solo un paciente presentó valores superiores a la normalidad.

Un resultado que arroja diferencias significativas es el del colesterol total e Índice de Castelli (relación colesterol total/HDL) ($p=0.043$) para la intervención de bajo índice glicémico, presentando mejoras en la totalidad de este grupo. En la revisión Cochrane de Kelly et al. ⁽¹⁴⁷⁾ en el 2014, se analizaron estudios con una intervención dietética mayor a 12 semanas, relacionando dietas de bajo y alto índice glicémico con factores de riesgo cardiovascular, lo cual demostró finalizado el tratamiento para la dieta de bajo IG que en 16 publicaciones (diez de ellas incluyen sujetos con DM2 y las restantes consideran individuos con exceso de peso, DM1 o ECV) la lipoproteína de alta densidad (HDL) no evidenció cambios significativos, la lipoproteína de baja densidad (LDL) en 14 estudios no presentó variación, de igual manera que en los triglicéridos plasmáticos analizados en 18 estudios. Mientras que el colesterol total evaluado en 17 estudios presentó una reducción significativa, avalando los resultados del presente estudio. Cabe destacar que una de las participantes del grupo con intervención de bajo índice glicémico estaba con tratamiento farmacológico de fibratos, los cuales son utilizados para mejorar los niveles de lípidos en la sangre, sin embargo, la mejora en el colesterol total e índice de Castelli se presentó en todo el grupo de dieta BIG, por lo que en este estudio se concluye que la dieta ayudó a mejorar estos parámetros en esta participante.

El índice de Castelli se ha asociado como el mejor indicador lipídico relacionado al riesgo cardiovascular aterosclerótico, así lo ha demostrado el estudio trasversal de Acevedo et al. ⁽⁶⁰⁾ del año 2012, que buscaba determinar qué indicadores de lípidos son mejores determinantes de la aterosclerosis subclínica, midiendo el grosor de la íntima media entre sujetos sin aterosclerosis demostrada. Evaluaron a 1624 pacientes, determinando que si el índice de Castelli era $>5,1$ tiene entre 1,5 a 2 veces mayor riesgo de presentar aterosclerosis subclínica y placa de ateroma, además de llegar a la conclusión que la relación colesterol total / HDL fue el mejor factor determinante de la aterosclerosis subclínica.

Los mecanismos que asocian el índice glicémico de la dieta con los cambios en las lipoproteínas sanguíneas, no se han dilucidado por completo. Una dieta de bajo índice glicémico contiene alimentos que conservan intacta gran parte de su matriz alimentaria, por técnicas culinarias o por composición química, lo cual, a nivel intestinal posiblemente disminuye la absorción de lípidos dietarios e influye indirectamente en reducir a nivel hepático la producción de lipoproteínas, específicamente lipoproteínas de muy baja densidad energética (VLDL) y por

consecuente menores niveles plasmáticos de lipoproteína de baja densidad (LDL) ⁽¹⁴⁸⁾. En relación a los efectos generados por la fibra dietética para reducir el colesterol plasmático, se describe que la fibra dietética soluble adhiere a su estructura ácidos biliares o colesterol durante la formación de las micelas en el lumen intestinal, reduciendo su absorción, lo cual, en las células hepáticas conlleva a una regulación positiva de los receptores de LDL y, por ende, se elimina mayor cantidad de colesterol LDL. Otro mecanismo descrito es debido a la fermentación de la fibra dietética soluble en el colon, generando ácidos grasos de cadena corta como acetato, butirato y propionato. Este último se ha explicado que inhibe la acción de la enzima β -hidroxi β -metilglutaril coenzima A reductasa, reduciendo la síntesis de los ácidos grasos hepáticos ⁽¹⁰⁶⁾.

En base a las recomendaciones calculadas, la calidad lipídica de los almuerzos y cenas se basó en una distribución de lípidos en razón 0,7:1,3:1 de ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados, respectivamente según ATPIII ⁽¹⁴⁹⁾, la cual no se pudo comparar con la ingesta habitual de las pacientes, debido a que las encuestas dietéticas de 3 días previas a la intervención se encontraban subestimadas.

A pesar de que las recomendaciones nutricionales de ATPIII están enfocadas en disminuir el colesterol LDL para reducir el riesgo cardiovascular en personas con síndrome metabólico, este no presentó cambios significativos, sin embargo, la calidad de los lípidos de la dieta pudo haber incidido en mejorar los parámetros en la mayoría de las pacientes.

Todas las pacientes del estudio presentaron una CC elevada, la cual se asocia con mayor cantidad de tejido adiposo a nivel abdominal. El adipocito, al exceder su capacidad de almacenaje, libera AGL y glicerol hacia órganos externos, lo que genera grasa ectópica, siendo el principal el hígado, el cual normalmente los reesterifica y acumula como triglicéridos; sumado a ello, la hiperglicemia estimula la lipogénesis, factores que desencadenan la esteatosis hepática. Cuando esta acumulación de lípidos se ve excedida, la mitocondria del hepatocito se satura, lo cual genera un estado de lipotoxicidad y aumenta los radicales libres de oxígeno generando estrés oxidativo ^(32, 36, 38). Todos los factores previamente mencionados, junto con las comorbilidades (DLP y HTA), promueven un perfil proinflamatorio conllevando a un riesgo cardiovascular (RCV) elevado, el cual se asocia con la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años ⁽¹²⁷⁾, por lo anterior todas nuestras pacientes presentaron RCV elevado.

Durante la intervención se esperaba que no hubiese cambios en el IMC ni CC, reflejándose en la ausencia de significancia estadística a través del tiempo. Se describe que una variación del

10% del peso corporal puede generar un cambio en el perfil metabólico en pacientes con SM⁽¹⁵⁰⁾, sin embargo, en el presente estudio no excedió el 4%, lo cual no incidió en los resultados bioquímicos sanguíneos observados. En las 12 semanas de intervención se logró controlar la cantidad y calidad de la dieta en relación con los requerimientos calculados, no demostrando variaciones significativas a través del tiempo y entre tratamientos, esto se debió a la alta adherencia obtenida en ambas ramas de estudio.

No se utilizaron las encuestas dietéticas previas a la intervención, puesto que los datos entregados subestimaban el consumo real de las participantes. Esto se ha descrito ampliamente en otros estudios^(110,116), por lo que, al inicio del tratamiento, se capacitó a las pacientes sobre cómo realizar el registro de las porciones en medidas caseras según el Atlas fotográfico de alimentos y preparaciones típicas chilenas⁽¹⁴¹⁾. De esta manera las pacientes registraron los auto-reportes de una forma correcta respecto a la cantidad consumida de almuerzos, cenas y la alimentación restante durante el día, por tres días a la semana mensualmente, como método de control durante el tratamiento, lo cual fue realizado de manera exitosa y fue monitoreado mediante llamadas telefónicas.

De los auto-reportes de las pacientes (que incluían los almuerzos y cenas entregados), se calculó el índice glicémico teórico. Respecto a los resultados obtenidos se pudo observar, al considerar el tratamiento más los otros tiempos de comida, que la rama de bajo IG clasificó como moderado, mientras que la rama patrón se mantuvo en su mismo rango. Sin embargo, al observar solo el IG de almuerzos y cenas obtenido en la intervención de bajo índice glicémico, éste se mantuvo dentro de su clasificación ($\leq 55\%$) y difirió de la patrón. La diferencia descrita en el IG de dieta total puede deberse a los valores obtenidos en los otros tiempos de comida (desayuno, once y colaciones), donde se aprecia que ambas ramas clasifican como alto índice glicémico, lo cual influye en el IG de la dieta total al ser considerado junto con los almuerzos y cenas.

Si bien el tamaño de la muestra era limitado, de las 8 variables bioquímicas estudiadas, presentaron mejoras el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, índice de Castelli, triglicéridos, AST y PCR-us para todos los sujetos. Pese a que las ramas de estudio fueron similares en su composición nutricional entre tratamiento y solo diferían en el índice glicémico, se pueden atribuir estas variaciones a la calidad de CHO que recibieron las pacientes durante la intervención, ya que en la guía del Minsal sobre la DM 2⁽¹¹⁾ se estipula que en muchos casos una dieta con menor

índice glicémico produce una reducción de los niveles de LDL y triglicéridos, solo haciendo mención a estas dos, no mencionando las otras variables estudiadas.

Dentro de las fortalezas del estudio, se destaca que todas las patologías concomitantes (hipertensión arterial e hipotiroidismo) se mantuvieron controladas, no interfiriendo en los resultados obtenidos. Al ser una muestra pequeña, sus características fueron homogéneas, lo cual acota los factores externos que pudiesen incidir en el diseño. Otra ventaja fue que las 10 preparaciones fueron sometidas y perfeccionadas previamente a aceptabilidad, en donde se les evaluó por su apariencia, técnica culinaria y mayor preferencia en cuanto a gustos. Además, consideró alimentos locales, de consumo habitual de la población chilena y las preferencias alimentarias recabadas en la primera consulta, lo cual favoreció la adherencia observada durante el tratamiento. Pese a entregar la alimentación durante cinco días a la semana, no hubo una diferencia significativa en los auto-reportes de fin de semana de las pacientes a lo largo del tratamiento.

Si bien hay otros estudios de intervención de índice glicémico en los diferentes grupos objetivo, estos medían este parámetro asociado a otros factores (fructosa ⁽¹⁵¹⁾, dietas bajas en grasa, bajas en grasa saturada ⁽¹¹⁰⁾, reducción de peso, aumento de actividad física ⁽¹⁵²⁾, etc.), los cuales se lograron mantener controlados, solo variando las dietas en el índice glicémico teórico, siendo una fortaleza de este estudio, al aislar de mejor manera el efecto del índice glicémico.

De las debilidades del estudio, cabe mencionar que no se analizaron en los tratamientos otras variables dietéticas que pudieran incidir, tanto positiva como negativamente, en el grado de esteatosis hepática, tales como la capacidad antioxidante, ingesta de fructosa, contenido de ácidos grasos trans, probióticos, etc., como se describe en el estudio de Fan et al. ⁽¹⁵³⁾.

Debido a que el tamaño muestral fue acotado, por la exigencia de los criterios de inclusión y exclusión, este *n* dificulta la obtención de significancia estadística al analizar los resultados, a pesar de que individualmente los sujetos presentaron cambios relevantes. Por otro lado, otra de las debilidades fue la falta del cálculo experimental del IG, puesto que los análisis se basaron en el IG teórico de los almuerzos y cenas de los otros tiempos de comida descritos en los auto-reportes de las pacientes utilizados como control. Existe dificultad para predecir el IG en los registros dietéticos de los 3 días de la semana (2 días hábiles y 1 de fin de semana), ya que éstos no están diseñados para medir esta variable ⁽¹⁵⁴⁾. El IG como tal presenta limitaciones, puesto que la respuesta glicémica a los alimentos varía individualmente y también puede ser afectado por la combinación de los alimentos consumidos en una preparación y tiempo de comida.

En cuanto a la modalidad imagenológica, como se mencionó antes, la ecografía presenta algunas desventajas inherentes a la técnica con respecto a otras modalidades como la TC o la RM, para futuras investigaciones si se opta por utilizar la ecografía es bueno considerar más estrategias para disminuir la inexactitud de la técnica, como por ejemplo, efectuar más de una revisión de las imágenes en distintos momentos, la selección de pacientes únicamente con grados de esteatosis moderada o severa, así como tiempos de intervención más prolongados que los utilizados en este estudio. Si ha de optarse por otra modalidad para el seguimiento no invasivo en una investigación, la mejor opción es la ERM, si así lo permiten los recursos, ya que se realizan estudios a nivel molecular y de carácter cuantitativo, otorgando una mayor sensibilidad y objetividad a los resultados. Pese a lo anterior, ha de tenerse en cuenta que la ERM no se utiliza en la práctica diaria para el seguimiento de la esteatosis hepática, dado al alto costo del examen y otros inconvenientes inherentes a la técnica como, por ejemplo, que el paciente deba mantenerse inmóvil durante todo el examen y no que no pueda efectuarse en pacientes claustrofóbicos, siendo la ecografía el examen de elección por su bajo costo, tiempo de estudio acotado y por ser un examen que muestra imágenes en tiempo real, siendo su sensibilidad y especificidad aceptables para esta enfermedad.

Se requieren estudios en DM2 que relacionen el índice glicémico teórico con el grado de esteatosis hepática, considerando una mayor muestra y analizando además otros factores dietéticos que pudiesen incidir en estas patologías. Es necesario desarrollar más estudios que ayuden a dilucidar el mecanismo implicado en el efecto del índice glicémico sobre en el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a la viabilidad de un ensayo clínico de mayor envergadura utilizando los procedimientos de esta investigación, se observa que sí es posible la realización de éste, pero con algunas modificaciones:

- El reclutamiento fue una de las mayores dificultades, el cual debe considerarse para la realización de un ensayo clínico con un tamaño muestral adecuado, dado a que, pese que se difundieron afiches informativos en redes sociales, se entregaron los mismos a personas en la vía pública y otros colocados en un mural de información pública del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Jean et Marie Thierry, contando con la autorización correspondiente, no se pudo reclutar un número considerable de individuos participantes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Otro aspecto es el tiempo disponible para realizar este tipo de investigaciones macros,

donde se debe considerar un tiempo más prolongado para el reclutamiento de pacientes e intervención de los mismos, tiempos que no son viables para un estudio de pre-grado como es el caso de esta investigación. Para poder mejorar el reclutamiento se deberán buscar otras formas de difusión masiva que se sumen a las ya utilizadas, así como, con anterioridad empezar un proceso de evaluación para reclutar a través de centros públicos y privados con las autoridades correspondientes, lo cual facilitaría y aumentaría la velocidad de reclutamiento.

- Otros aspectos que aportan a la viabilidad de este estudio fueron el hecho de que el doble ciego y la randomización de la intervención se realizaron sin problemas, sin embargo, debe considerarse tener una población a partir de la cual se puede acceder a la muestra de manera aleatoria y no por conveniencia como fue en el caso de este estudio, requisitos fundamentales para los ensayos clínicos.
- Sobre la adherencia al estudio, dentro de los factores que la facilitaron se encuentra el financiamiento del traslado de las participantes a las dependencias asociadas al estudio para la toma de exámenes y datos antropométricos, lo cual evitó problemas de logística, ya que se coordinó en el horario que más le acomodaba a las participantes; así como la modalidad de entrega de alimentos, pues la alimentación fue distribuida a las pacientes a sus domicilios y/o lugares de trabajo, llegando oportunamente e interfiriendo mínimamente en la vida cotidiana de éstas. Además, aspectos tecnológicos como envío de mails, llamadas telefónicas y mensajería virtual, contribuyeron a tener un mayor control sobre los auto-reportes dietéticos, eventos adversos y opiniones durante el estudio.
- Sobre la intervención, ya que la preparación y distribución de alimentos no presentaron inconvenientes, se puede considerar que ésta abarque todos los tiempos de comida y así controlar de mejor manera el IG total de los participantes, esto si se cuentan con los fondos y personal suficiente para su realización. Una de las razones que favoreció la aceptabilidad fue que no hubo problemas con la adaptabilidad de las dietas en cuanto a los gustos de las participantes o por lo problemas de estreñimiento o meteorismo presentados logrando la aceptación de las participantes.

- En cuanto a los métodos de recolección de datos, como se mencionó antes, las encuestas dietéticas de 3 días de la semana, previas al comienzo del estudio, no se utilizaron para el cálculo de aporte nutricional utilizado en la confección de las dietas, debido a que fueron completadas incorrectamente por las participantes y subestimaban el valor real de la ingesta, por lo que se optó por un cálculo basado en la actividad física. Siendo este, el único inconveniente en este aspecto del estudio, la solución a este problema es capacitar a todas las participantes para realizar el correcto registro de esta encuesta previo a la aplicación de la misma, así como contrastar los resultados con los datos obtenidos que se basan en la actividad física de cada participante según el método factorial de Carrasco et al. ⁽¹³⁸⁾ (método utilizado en esta investigación) para así obtener una máxima aproximación al aporte energético real necesario en las dietas.

Finalizando cabe destacar que, si bien se observó una significancia estadística sólo en las pruebas de colesterol total e índice de Castelli, dado que el tamaño de la muestra es pequeño, la validez de esta información queda restringida a este estudio, no pudiendo inferir estos resultados al resto de la población de interés. Estos resultados pueden variar en un futuro ensayo clínico con un tamaño muestral adecuado, por lo que no es recomendable que sean tomados como absolutos y utilizados como referencia ⁽¹²⁹⁾.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

1. Luego de la intervención no se visualizaron cambios significativos en el grado de esteatosis hepática pesquisada mediante ecografía abdominal entre tratamientos en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
2. En relación al análisis de transaminasas hepáticas y PCR-us, no hubo significancia estadística luego de la intervención y entre tratamientos en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
3. Respecto al perfil lipídico, posterior a las 12 semanas de intervención y para la muestra de este estudio, se demostró significancia estadística en los niveles plasmáticos de colesterol total e Índice de Castelli para la intervención de bajo índice glicémico, en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
4. De acuerdo a los hallazgos del presente estudio, luego de las 12 semanas de intervención, se rechaza la hipótesis planteada para los individuos de este estudio.
5. Los métodos de entrega de alimentos, la presentación y traslado de los pacientes, los procedimientos de enmascaramiento para llevar a cabo el doble ciego y randomización, la aceptación y apego hacia ambas dietas, patrón y de bajo índice glicémico, se consideran viables.
6. El estudio es factible, con cambios en el protocolo de reclutamiento y utilizando un cálculo basado en la actividad física para el aporte nutricional o una capacitación previa de los participantes para el adecuado reporte de ingesta diaria de alimentos.

CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA

1. Fagalde HM, Solar HJ, Guerrero BM, Atalah SE. Factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en funcionarios de una empresa de servicios financieros de la Región Metropolitana. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 [citado 2017 Abr 12]; 133(8): 919-928. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000800008&lng=es.
2. Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Lauer J, Mace C, et al. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. Suiza; OMS [Internet], 2014 [citado 2017 Abr 12]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO_NMH_NVI_15.1_spa.pdf?ua=1&ua=1
3. Organización Panamericana de la Salud. Estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo: reporte técnico.2010. EEUU-México, OPS/OMS [Internet], 2010 [citado 2017 Abr 12]. Reporte técnico; 56: 5-7. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/168243/1/fep003172.pdf?ua=1>
4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* [Internet], 2001[citado 2017 Abr 12]; 121:91-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.25540>
5. Laclé A, Esquivel M, Madrigal M, Alpízar C, Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta Médica Costarricense* 20145617-22 [Internet], 2014 [citado 2017 Abr 21]; vol. 56, núm. 1, pp. 17-22. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43430087004>.
6. Montero T, Pérez M, Alarcón I, Infante M, Angulo O, Winogra R et al. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en autopsias y alteraciones morfológicas metabólicas relacionadas. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2011 Mar [citado 2017 Abr 25]; 40(1): 32-39.

- Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572011000100005&lng=es.
7. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Hepatology* [Internet], 2001 [citado 2017 Abr 21]; 37: 917-923. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/50/8/1844.long>
 8. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Rev Diabetes ADA* [Internet]. 2001 Ago [citado 2017 Abr 21]; 50(8): 1844-1850. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/50/8/1844.long>
 9. Caballería R. Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico. *Diab práct.* 2015; 06(2):57-61
 10. CENETEC. Guía de práctica clínica GPC. Diagnóstico y tratamiento de enfermedad hepática grasa no alcohólica del adulto. Gobierno de la república de México [Internet], 2014 [citado 2017 Nov 6]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-719-14/RR.pdf>
 11. Ministerio de Salud. Guía clínica diabetes mellitus tipo 2. Chile, Gobierno de Chile [Internet], 2010 [citado 2017 Abr 24]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>
 12. Ferrer M, Carvia C, Velasco J, Rico M, Casado M, Belda R et al. Influencia de la cirugía bariátrica en esteatosis hepática no alcohólica. Evaluación histológica. *Rev Cir Esp* [Internet]. 2009 [citado 2017 Abr 24]; 86 (2): 94-100. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-influencia-cirugia-bariatrica-esteatosis-hepatica-S0009739X09002875>
 13. Del Valle S, Piñera M, Sánchez J, Díaz J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. *MEDISAN* [Internet]. 2015 Jul [citado 2017 Abr 26]; 19(7): 886-896. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700009&lng=es.
 14. Diana Thomas, Elizabeth J Elliott. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus [Abstract]. *Bib Cochrane*. 2009 [citado 2017 Abr 24]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006296.pub2/abstract>

15. Valdés G, Armas R, Reyes H. Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2012 Abr [citado 2018 Ene 11]; 140 (4): 484-492. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000400009&lng=es.
16. Stockins F Benjamín. La investigación en salud en Chile. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2000 Dic [citado 2018 Ene 11]; 128(12): 1389-1395. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000001200014&lng=es.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]; 2010 [citado 2017 Abr 27]; 33(1): S62-S69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/>
18. Rojas E, Molina R, Rodríguez C; Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Ven End y Met*. 2012; 10 (1): 7-12.
19. R. Burgos, Peláez R, Joaquim C, Puiggrós Llop C, Chicharro Serrano LL; Diabetes mellitus tipo 2 crónica. *Rev Nutr Hosp*. 2010; 3 (1): 35-45.
20. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Geneva. 2016
21. Ministerio de Salud. *Encuesta Nacional de Salud 2009-2010*. Gobierno de Chile. 2010.
22. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7ma edición, 2015.
23. Carrera C, Martínez M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (1): 78-87.
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care*. 2009; 32: 62-67.
25. Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Clin Condes*. 2009; 20 (5): 565-571.
26. Peterson K, Pavlovich J. What is hemoglobin A1c: An analysis of glycoated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem*. 1998; 44 (9): 1951-8.
27. Castro L, Silva G. Hígado graso no alcohólico. *Rev clin condes*. 2015; 26(5): 600-612.
28. Carrillo R, Muciño J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Fac Med UNAM*. 2011; 54 (1):29-45.
29. Ludwig J, Viffiana TR, McGill DB, Ott, BJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55(7):434-438.

30. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases*, 2010, 28 (1): 155-161.
31. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64: 73-84.
32. Domínguez V, González R, Mendoza J, García L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev. Esp. de Enf. Dig.*, 2013; 105 (7): 409-420.
33. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res.*, 2009; 48: 1-26.
34. Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica del Adulto. Gobierno de México. 2014.
35. Baffy G, Brunt E, Caldwell S. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol*, 2012; 56: 1384-1391.
36. Del Valle S, Piñera M, Sanchez J, Díaz J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. *MEDISAN*, 2015, 19 (7): 886-896.
37. Than N, Newsome P. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2015, 239: 192-202.
38. Castro L, Silva G. Hígado graso no alcohólico. *Rev Méd Clin Condes*, 2015, 26 (5): 600-612.
39. Labrecque, D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organization. USA Government. 2012.
40. Kowdley K, Belt P, Wilson L, Yeh M, Neuschwander-Tetri B, Chalasani N et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55(1):77-85.
41. Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halliday J, Poqwell L. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis a follow up study of forty-two patients for up 21 years. *Rev Hepatology*. 1990; 11(1): 74–80.
42. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings O et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012; 32 (1): 3-13.

43. Romero FP. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)?. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 521-7.
44. Casado M, Carreño R, Lazaro R. La biopsia hepática: Indicaciones, técnica y complicaciones. *RAPD* [Internet]. 2009 [citado 2017 May 2]; 32(4): 286-290. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/rapd.php?capitulo=144>
45. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Tocino BR. La esteatohepatitis no alcohólica: una propuesta para la clasificación y la estadificación de las lesiones histológicas. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
46. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings O et al: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6):1313-1321.
47. El-Badry A, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg*. 2009; 250(5):691-697.
48. Younossi Z, Gramlich T, Liu Y, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol*. 1998; 11(6):560-565
49. Manual MSN [Internet]. Kenilworth, USA; 2016 [actualizado Ene 2017; citado 2017 Nov 7]. Disponible en: <http://www.msmanuals.com/es-cl/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-para-trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-de-laboratorio-para-el-h%C3%ADgado-y-la-ves%C3%ADcula-biliar>
50. Green R, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002; 123 (4): 1367-1384.
51. García M, Zurita A. Transaminasas: Valoración y significación clínica. *Protocolos de la AEP*. Madrid: Ergón. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. SEGHNPAEP [Internet]. 2010 [citado 2017 May 3]; (2):267-75. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
52. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.*, 2012: 145754.
53. Domínguez O, Patiño D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio*. 2008; 14 (1):09-10.

54. Bassuk S, Rifai N, Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29 (8): 439-93.
55. Rodríguez G, Morán S, Gallardo I, Milke P, Guevara L. Evaluación de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de inflamación hepática en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Gastroenterol Méx* [Internet]. 2006 [citado 2017 Nov 7]; 71 (1). Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=14017>
56. MRC/BHF Heart Protection. Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet*. 2003; 361(9374): 2005-2016.
57. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004; 364 (9435): 685-696.
58. Sever P, Poulter N, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J*. 2008; 29 (4): 499-508.
59. Ministerio de sanidad y consumo instituto nacional de gestión sanitaria. Guía del paciente con trastornos lipídicos. España, Gobierno de España [Internet], 2007 [citado 2017 Nov 8]. Disponible en: <http://www.ingesa.mssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/guiaTrastornosLipidicos.pdf>
60. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arnaíz P, Berríos X, et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Méd Chile*. 2012; 140 (1): 969-976.
61. Índice aterogénico o de Castelli [Internet]. Valencia, España. Fundación Vicente Tormo; 2016 [citado 2016 Nov 8], Disponible en: <http://www.fundacionvicentetormo.org/wp-content/uploads/2016/06/%C3%8DNDICE-ATEROG%C3%89NICO-O-DE-CASTELLI.pdf>
62. Zapata R, Sanhueza E, Contreras J, Rollán A. Protocolo: Diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico. *Rev electrónica cient y acad Clín Alemana* [Internet]. 2011 [citado 2017 May 3]; 1(1):13-17.

63. Ocete A, Sarabia F, Rivero D, Sáez M, Bresó L, Fernández C. Valoración del grado de esteatosis hepática por TC comparado biopsia hepática en paciente obeso. Congreso 31 Seram. Granada, España. 2012; 1-12.
64. Seung Soo Lee y Seong Ho Park. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gast* [Internet]. 2014 [citado 2017 May 4]; 20(23): 7392-7402.
65. Charatcharoenwitthaya P, Lindor K. Role of Radiologic Modalities in the Management of Non-alcoholic Steatohepatitis. Volume 11. 1 ed. USA: Mayo Clinic College of Medicine; 2007. p. 37–54.
66. Seong Ho Park, Pyo Nyun Kim, Kyoung Won Kim, Sang Won Lee, Seong Eon Yoon et al. Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment. *Radiology*. 2006; 236(1): 105-112.
67. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES: Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol*. 2012, 22(5):1075-1082.
68. Patrick D, White FE, Adams PC: Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. *Br J Radiol* 1984, 57(679):573-576.
69. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MR I for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis and ultrasound. *Clin Gastroenterol*, 2005; 39: 619–625.
70. Jiménez Agüero, R. Cuantificación y monitorización del hígado graso no alcohólico mediante resonancia magnética [Tesis doctoral]. País Vasco, España: Colecciones Tesis doctorales- Cirugía, radiología y medicina física ADDI EHU, 2015.
71. Santos F, Geovanny Hernández M, Varón Puerta A, Beltrán O, Claudino Botero R, Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Rev Col Gastro*, 2010; 25(4): 373–391.
72. Rasha AlShalan, Murad Aljiffry, Al-Busafi, Peter Metrakos, Mazen Hassanain. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: métodos no invasivos de diagnóstico de la esteatosis hepática. *Arab Saud Gastro*, 2015; 21(2): 64 - 70.
73. Hamilton G, Middleton M, Bydder M, Yokoo T, Schwimmer J, Kono Y et al. Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *JMRI*, 2009; 30(1):145-152.

74. Martínez Rodríguez, J. Cuantificación del contenido de grasa hepática mediante espectroscopía por RM 3T en sujetos con hígado graso no alcohólico. Relación con ecografía y parámetros bioquímicos [Tesis doctoral]. Granada, España. TRD, 2012.
75. Hughes C, Yokoo T, Aganovic L, Robert H, Bydder M, Middleton M, et al. Fatty Liver Disease: MR Imaging Techniques for the Detection and Quantification of Liver Steatosis. *RSNA Radiog.* 2009; 29(1): 231–260.
76. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hindawi Publ Corp.* 2011; 2012(1): 1-12.
77. Rumack C, Wilson S, Charboneau W, Johson J. Diagnóstico Por Ecografía. 4a ed.: Tomo 1. 2014.
78. Beltrán L. Ecografía en esteatosis hepática. [diapositiva]. España: II reunión ecografía clínica; 2014. 37 diapositivas.
79. Walker F. Principios básicos de ecografía. En: Cartwright M, Beekman R, DKR Edición. *Neuromuscular.* Vol. 1, 1 Ed. España: Elsevier; 2012; p 14-37. Ecografía
80. Mauricio Canals L., Miriam Pastén A. Bases físicas del diagnóstico por imágenes. RPI N°: 130465. Capítulo xiii.- ultrasonido Pág. 2-7.
81. García de Casasola G, Torres Macho J. Manual de ecografía clínica [Internet. Vol 1, 1 ed. Madrid, España: SEMI, 2016 [citado 2017 May 17]. Disponible en: <http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros%20de%20Ecograf%C3%ADa/libro100.pdf>
82. Salcedo Jovena I, Segura Graub A, Rodríguez Lorenzo A, Segura Cabral J. Anatomía ecográfica abdominal normal. Sistemática de exploración. *Semergen.* 2014; 40(4):205-210.
83. Bohte A, Van Werven J, Bipat S, Stokrt J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2010; 21(1):87-97.
84. Uttareshvar Mahaling D, Mahesh Basavaraj M, Jagdish Bika A. Comparison of lipid profile in different grades of non-alcoholic fatty liver disease diagnosed on ultrasound. *Asi Pac Jour of trop bio.* 2013; 3 (11): 907-912.
85. Csendes P, Paolinelli P, Busel D, Venturelli V, Rodríguez J. Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev Chil Rad.* 2014; 10 (2): 50-52.

86. Xiaozhou M, Nagaraj-Setty H, Avinash K, Mino-Kenudson M, Hahn P, Dushyant Sahani. Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 2009; 29:1253–1280.
87. Díaz Fondén J, Pereira Despaigne O, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Hodelín Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *Medisan*. 2015; 19(3):345.
88. Moriyasua F, Iijimaa H, Tsuchiyab K, Miyataa Y, Furusakaa A, Miyaharaa T. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hep Res*. 2005; 33 (2): 97-99.
89. Clevert D, D’Onofrio M, Quaia E. Atlas of Elastosonography. 1st ed. Cham, Suiza: Springer; 2017.
90. Sporea I, Sirli R. Hepatic Elastography Using Ultrasound Waves [Internet]. Vol 1. 1st ed. Romania: Bentham Science Publishers; 2012 [citado 2017 Nov 03]. Disponible en:
<http://strtn.org/media/articles/Hepatic%20Elastography%20Using.pdf>
91. Borges V, Diniz A, Cotrim H, Rocha H, Barbosa N. Sonographic Hepatorenal Ratio: A Noninvasive Method to Diagnose Nonalcoholic Steatosis. *Jour clin ultra*. 2012; 41 (1): 18-25.
92. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(4): 909-914.
93. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterología*. 1990; 99(5): 1408-1413.
94. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 1997; 27(1): 103-107.
95. Andersen T, Gluud C, Franzmann M, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991; 12(2): 224-229.
96. Van der Heijden G, Wang Z, Chu Z, Sauer P, Haymond M, Rodriguez L et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity (Silv Spr)*. 2010; 18(2): 384-390.
97. Johnson N, Sachinwalla T, Walton D, Smith K, Armstrong A, Thompson M et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss.

- Hepatology [Internet]. 2009 [citado 2017 May 30]; 50(4): 1105-1112. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23129/full>
98. Thoma C, Day C, Trenell M. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. J Hepatology [Internet]. 2012 [citado 2017 May 30]; 56(1): 255-266. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00509-5/fulltext#s0125](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00509-5/fulltext#s0125)
 99. Jenkins D, Wolever T, Taylor R, Barker H, Fielden H, Baldwin J, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrates exchange. Am J Clin Nutr, 1981, 34: 362-6.
 100. Brand-Miller. Search for glycemic index. The University of Sydney, all rights reserved [Internet]. 2011 [citado 2016 May 9]. Disponible en: www.glycemicindex.com.
 101. Pincheira D, Morgado R, Alviña M, Vega C. Calidad de hidratos de carbono de la dieta y su efecto sobre el control metabólico de la Diabetes Tipo 2. ALAN [Internet]. 2014 [citado 2018 Ene 22]; 64(4): 241-247. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-062220140004000003&lng=es.
 102. Osorio-Diaz P, Bello-Perez L, Sáyago-Ayerdi S, Benítez-Reyes M, Tovar J, Paredes-Lopez O. Effect of processing and storage time on in vitro digestibility and resistant starch content of two bean (Phaseolus Vulgaris L). J Sci Food Agric, 2003, 83: 1283-1288.
 103. Chung H, Lim H, Lim S. Effect of partial gelatinization and retrogradation on the enzymatic digestion of waxy rice starch. J Cereal Sci, 2006, 43: 353-359.
 104. Aguilera JM. Why food microstructure?. J Food Eng, 2005, 67: 3-11.
 105. Shin SI, Kim H, Ha H, Lee S, Moon T. Effect hydrothermal treatment on formation and structural characteristics of slowly digestible non-pasted granular sweet potato starch. Starch-stärke, 2005, 57: 421-430.
 106. Ludwig D. The glycemic index: physiological mechanisms relating to Obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA, 2002, 287: 2414-23.
 107. Brow L, Rosner B, Willett W, Sacks F. Cholesterol lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr, 1999, 69(1): 30-42.

108. Gögebakan O1, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors. *Circulation*, 2011, 124: 2829-38.
109. Goldberg R. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3171-3182.
110. Utzschneider K, Bayer-Carter J, Arbuckle M, Tidwell J, Richards T, Craft S. Beneficial effect of a weight-stable, low fat/low saturated/log glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr*, 2013, 109(6): 1096-1104.
111. American Diabetes Association. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care*, 2014, 37 (1): S120-S143.
112. Vasilescu R. Nutrition therapy in the treatment of Overweight and obese adults with type 2 Diabetes. *Revista Medicală Română*, 2015, 62 (2): 162-174.
113. He M, van Dam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2010, 121: 2162–2168.
114. Rusu E, Enache G, Jinga M, Dragut R, Nan R, Popescu H, et al. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease - a review of literature. *J Med Life*, 2015, 8: 258-262.
115. Kani AH, Alavian SM, Haghghatdoost F, Azadbakht. Diet Macronutrients Composition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review on the Related Documents. *Hepat Mon*, 2014, 14(2): 1-9.
116. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84: 136-142.
117. Harrison S, Torgerson S, Hayashi P, Sala J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(11): 2485-90.
118. Sanyal A, Mofrad P, Contos M, Sargeant C, Luketic V, Sterling R et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gast Hep*. 2004; 2(12): 1107-15.

119. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55(6): 2005-23
120. Arredondo Bruce A, Amores Carraté J, Guerrero Mejías G. Terapias actuales y emergentes en el hígado graso no alcohólico. *AMC* [Internet]. 2010 [citado 2017 Jun 02]; 14(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000100019&lng=es
121. Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri B. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* [Internet]. 2009 [citado 2017 Jun 02]; 49(1):80-86. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22575/full>
122. Lutchman G, Modi A, Kleiner D, Promrat K, Heller T, Ghany M et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2007[citado 2017 Jun 02]; 46(2):424-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21661/full>
123. El-Serag H, Johnson M, Hachem C, Morgana R. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology*. 2009; 136 (5):1601-8.
124. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo J. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008; 40(3): 200-205.
125. Mummadi R, Kasturi K, Chennareddygari S, Sood G. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(12): 1396-402.
126. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 532-40.

127. Chavez-Tapia N, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD007340.
128. Sapunar, J. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Chile. *Rev Med Clin Condes.* 2016; 27 (2): 146-151.
129. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios L et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Medical Research Methodology.* 2010, 10:1.
130. Foster-Powell K, Atkinson F, Brand-Miller. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care.* 2008 Dec; 31(12): 2281–2283.
131. Córdova V, Correa A, Artigas J, De la Torre M, Vargas M. Hígado graso no alcohólico: Su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. *Med Int Mex,* 2009, 25 (3): 217-28.
132. Capelini F, Durazo F. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. *Rev Mex Patol Clin,* 2008, 55: 55-58.
133. Qayyuma D, Chena R, Breimana A, Westphalena B, Yeha K, Jonesb Y, Lua F, Callena P. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best?. *Clin Imaging,* 2009, 33(2): 110–115.
134. World health organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. WHO technical Report Series N° 85. WHO, Geneva, 1995.
135. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998; cap 4.
136. Domínguez V, González R, Mendoza J, García L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev. Esp. de Enf. Dig.,* 2013, 105 (7): 409-420.
137. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones sobre la Actividad Física para la Salud. 2010.
138. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Servicio de Alimentación y Nutrición. Gobierno de Chile. 2005.

139. Carrasco F, Reyes E, Nuñez C, Riedemann K, Rimler O, Sánchez G, Sarrat G. Gasto energético de reposo medido en obesos y no obesos: comparación con la estimación por fórmulas y ecuaciones propuestas para la población chilena. *Rev Méd Chile*, 2002, 130(1): 51-60.
140. Ministerio de Salud. Guías para una Vida Saludable para la población chilena. Gobierno de Chile. 2013.
141. Cerda R, Barrera C, Arena M, Bascuñán C, Jiménez C. Atlas fotográfico de alimentos y preparaciones chilenas. ENCA 2010, Gob. Chile, MINSAL. Santiago, Chile; 2010.
142. Minsal, departamento de Epidemiología. Encuesta nacional de salud 2016-2017. Primeros resultados [Diapositiva]. Santiago: División de Planificación Sanitaria. Nov 2017. 61 Diapositivas. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
143. Lazo M, Solga S, Horska A, Bonekamp S, Diehl A, Brancati F, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2156-63.
144. Huanq M, Greenon J, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(5): 1072-81.
145. Rodríguez A, Borbolla E, Elvirez A. La dieta terapéutica en la esteatosis hepática. *Rev Cubana Aliment Nutr*, 1999, 13(2): 118-22.
146. Yeniova A, Küçükazman M, Ata N, Dal K, Kefeli A, Başıyigit S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato-gastroenterology*, 2014, 61(130): 422-5.
147. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 4.
148. Arguello G, Balboa E, Arrese M, Zanlungo S. Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1852: 1765–1778.
149. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII). 2002.

150. Rodríguez A, Sanchez M, Martinez L. Síndrome Metabólico. *Rev Cubana Endocrinol*, 2002, 13(3).
151. Mager D, Rivera I, Gilmour S, Yap J. The Effect of a Low Fructose and Low Glycemic Index/Load (FRAGILE) Dietary Intervention on Indices of Liver Function, Cardiometabolic Risk Factors, and Body Composition in Children and Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2015, 39 (1): 73-84.
152. Wong V, Chan R, Wong G, Cheung B, Chu W, Yeung D et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*, 2013, 59: 536–542.
153. Fan J, Cao H. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, 28 (4): 81–87.
154. Franz MJ. Diabetes mellitus nutrition therapy: beyond the glycemic index. *Arch Intern Med* 2012, 172: 1660-1661.

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE INGRESO

Antecedentes personales		
Nombre		
Fecha de nacimiento		Edad
Dirección		
Forma de contacto		
Anamnesis social		
Escolaridad		
Ocupación		
Redes de apoyo		
N° de integrantes del grupo familiar		
¿Quién compra y prepara los alimentos en el hogar?		
¿Cuánto gasta en alimentación y que porcentaje corresponde del ingreso familiar?		
Anamnesis clínica		
Antecedentes Mórbidos Familiares		
Antecedentes Clínicos Personales		
Alergias/Intolerancia alimentarias/Preferencias		
Fármacos		
Antropometría		
Peso (Kg):		
Talla (m):		
Circunferencia de Cintura:		
IMC:		
Hábitos		
Tipo de actividad física		

Características y frecuencia de orina y deposiciones	
Drogas	
Alcohol	
Tabaquismo	

Anamnesis Alimentaria de 3 días

Aplíquese para días 1, 2 y 3

Hora y Tiempo de Comida	Preparación	Ingredientes

Encuesta de frecuencia de consumo modificada de alcohol

Tipo	Frecuencia (Veces por día/semana)	Cantidad por vez (g/ml)	Cantidad total (g/ml)

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



Facu

Versión MAYO 2016

Comité de Bioética para la

IMPORTANTE: *El Proyecto de Investigación DIUV 06/13 “Dietas de bajo índice glicémico asociado a parámetros de saciedad y parámetros metabólicos en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulinosensibilizadores” ya fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética de la Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Valparaíso, sin embargo al derivar tesis de él cada una someterá su enfoque y las nuevas variables incluidas (se incluirán en negrita) a aprobación por el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia.*

Estimada:

Le invitamos a participar en un estudio para optar al Título de Pregrado de Nutricionista y Grado Académico de Licenciado en Nutrición y dietética, desarrollado por **Kathleen Priken Figueroa**, RUT 18.299.912-1 y **Constanza Urizar González**, RUT: 18.509.133-3, dirigido por la Nutricionista Claudia Vega Soto, Académica de la Escuela de Nutrición en la Facultad de Farmacia y los alumnos **Evelyn Roco Gutiérrez**, RUT: 17.477.882-5, y **Sebastián Monsalve Astudillo**, RUT: 18.553.131-7, para optar al Grado Académico de Licenciado en Tecnología Médica con mención en Imagenología y Física Médica, dirigidos por los Tecnólogos Médicos Claudio César Cuellar Fritis, RUT: 13.214.059-6, Jefe de mención en Imagenología y Física Médica, y Miriam Nora Pastén Ávalos, RUT 7.065.965-4, Académica de la cátedra de Técnicas Radiológicas IV: Ecografía, ambos pertenecientes a la Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina.

El estudio se titula **“Efecto de la ingesta de alimentos de dietas de bajo índice glicémico sobre el grado de esteatosis hepática pesquisada a través de ultrasonido de alta resolución en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina.”** y su objetivo es contrastar el efecto de una dieta de bajo IG versus una dieta patrón sobre el grado de esteatosis hepática, en mujeres con DM 2 mediante estudio ecográfico.

Su participación es **voluntaria** y puede elegir ser o no ser parte del estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual forma, si usted acepta participar, puede retirarse en cualquier momento que estime conveniente, sin problemas ni sanciones.

Durante el estudio se harán:

1. Evaluación de indicadores bioquímicos (**perfil lipídico y otros analitos**), donde se le realizará una punción venosa y capilar (tiempo: dos horas considerando traslado al laboratorio). Los posibles riesgos de estos procedimientos pueden ser: sangrado excesivo en el lugar de punción debido a la ruptura del tejido, sensación de mareo, formación de hematoma.
2. **Ecografía abdominal, donde se le aplicará un gel conductor a base de agua en la piel para explorar su abdomen con un transductor utilizando ultrasonido. Esta exploración no implica ningún riesgo puesto que no se utilizan radiaciones ionizantes como los rayos x.**

Sus datos serán identificados por medio de caracteres alfa numéricos, de manera que toda la información recopilada al respecto será **estrictamente confidencial**. Asimismo, es importante destacar que su participación es gratuita y ninguno de los miembros del equipo en este estudio recibirá dinero ni compensaciones por ello. El estudio tiene una duración aproximada de 3 meses.

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, RUT _____, con fecha _____, declaro que me ha sido leída y he leído la información proporcionada, he podido aclarar mis dudas y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente para que se utilice la información solicitada anteriormente.

ACEPTO

ANEXO 4. FRECUENCIA SEMANAL DE ALIMENTACIÓN

SEMANA 1									
ALMUERZO									
Lunes		Martes		Miércoles		Jueves		Viernes	
Pescado al jugo		Carne mechada con puré		Pollo		Cazuela		Carne salteada con arroz	
Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG
Mixta (choclo-habas-pimentón)	Apio-Pepino	Repollo morado - zanahoria	Repollo morado - tomate	Apio- betarraga- palta	Apio-palta- tomate	Ensalada mixta (betarraga- zanahoria)	Ensalada mixta (tomate-apio- huevo)	Ensalada Naturista (con porotos verdes y tomate)	Ensalada Naturista (con porotos verdes y tomate)
Pescado al jugo con chips de papas al horno	Pescado al jugo con arroz primavera integral	Puré instantáneo con carne mechada	Puré natural con carne mechada	Pastelera con pollo arvejado	Mix de verduras con pollo al jugo	Cazuela de vacuno	Cazuela de vacuno con arroz integral	Carne salteada con arroz primavera integral	Carne salteada con arroz primavera integral
Yogurt con plátano	Tutti frutti	Flan de berries	Yogurt con manzana- arándanos	Naranja	Avena con leche	Yogurt con naranja	Yogurt con arándanos	Jalea Light	Yogurt diet
CENA									
Budín /Flan de Poroto verde		Fideos con salsa bolognesa		Budín /Flan de Poroto verde		Budín de pescado		Fideos con salsa bolognesa	
Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG
Choclo- zanahoria	Repollo- zanahoria	Habas- zanahoria- palta	Pepino-tomate	Choclo- zanahoria	Repollo- zanahoria	Ensalada mixta (con habas y papas sin cascara)	Ensalada mixta (papas con cascara)	Habas- zanahoria- palta	Pepino-tomate
Budín de porotos verdes	Flan de porotos verdes	Corbatas con salsa bolognesa	Tallarines integrales con salsa bolognesa	Budín de porotos verdes	Flan de porotos verdes	Budín de pescado con pan	Budín de pescado	Corbatas con salsa bolognesa	Tallarines integrales con salsa bolognesa
Kiwi	Manzana con yogurt-avena	Pera cocida con mermelada	Yogurt con manzana	Kiwi	Manzana con yogurt-avena	Arroz con leche	Yogurt- manzana- almendras	Pera cocida con mermelada	Yogurt con manzana

SEMANA 2									
ALMUERZO									
Lunes		Martes		Miércoles		Jueves		Viernes	
Lentejas		Carne mechada con puré		Carne salteada con arroz		Albóndigas		Pollo	
Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG
Tomate-choclo-palta	Tomate a la chilena	Repollo morado - zanahoria	Repollo morado - tomate	Ensalada Naturista (con zanahoria, betarraga y habas)	Ensalada Naturista (con porotos verdes y tomate)	Apio-choclo	Apio-zanahoria	Apio-betarraga-palta	Apio-palta-tomate
Lentejas con arroz blanco	Lentejas con arroz integral	Puré instantáneo con carne mechada	Puré natural con carne mechada	Carne salteada con arroz primavera	Carne salteada con arroz primavera integral	Cazuela de albóndigas con pan	Cazuela de albóndigas	Pastelera con pollo arvejado	Mix de verduras con pollo al jugo
Jalea light con manzana rallada	Muselina de manzana	Flan de berries	Yogurt con manzana-arándanos	Jalea Light	Yogurt diet	Macedonia	Fruta en nubes	Naranja	Avena con leche
CENA									
Budín de pescado		Budín /Flan de Poroto verde		Fideos con salsa bolognesa		Budín de pescado		Fideos con salsa bolognesa	
Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG	Patrón	BIG
Ensalada mixta (habas y papas sin cascara)	Ensalada mixta (papas con cascara)	Choclo-zanahoria	Repollo-zanahoria	Habas-zanahoria-palta	Pepino-tomate	Ensalada mixta (habas y papas sin cascara)	Ensalada mixta (papas con cascara)	Habas-zanahoria-palta	Pepino-tomate
Budín de pescado con pan	Budín de pescado	Budín de porotos verdes	Flan de porotos verdes	Corbatas con salsa bolognesa	Tallarines integrales con salsa bolognesa	Budín de pescado con pan	Budín de pescado	Corbatas con salsa bolognesa	Tallarines integrales con salsa bolognesa
Arroz con leche	Yogurt-manzana-almendras	Kiwi	Manzana con yogurt-avena	Pera cocida con mermelada	Yogurt con manzana	Arroz con leche	Yogurt-manzana-almendras	Pera cocida con mermelada	Yogurt con manzana

ANEXO 5. IMÁGENES SISTEMA SELLADO AL VACÍO

Intervención patrón



Fideos con salsa bolognesa

Intervención de bajo índice glicémico



Spaguetti integral con salsa bolognesa



Pollo con pastelera



Pollo con mix de verduras

Sistema de sellado al vacío



ANEXO 6. RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS DE INTERVENCIÓN DE BAJO IG Y PATRÓN

Recomendaciones intervención de bajo índice glicémico

<p>Recomendaciones en su alimentación</p> <p>Durante el estudio se le entregará almuerzos y cenas, e idealmente debe controlar los demás tiempos de alimentación durante el día (desayuno, onces y colaciones) y los fines de semana.</p> <p>Recomendaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Durante el día debe contemplar al menos 5 tiempos de comida: desayuno, colación, almuerzo, onces y cena. ✓ No deberá dejar más de 3-4 horas sin comer. <p>Consejos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coma alimentos con poca sal y saque el salero de la mesa. 2. Evite el azúcar, dulces, bebidas y jugos azucarados. 3. Cuide su corazón evitando frituras y alimentos como cecina y mayonesa. 4. Coma 5 veces verduras y frutas de diferentes colores, cada día. Prefiera verduras crudas y frutas con cáscara. 5. Para fortalecer sus huesos, consuma 3 veces al día lácteos descremados. 6. Coma pescado al horno, olla o a la plancha dos veces por semana. 7. Consuma legumbres al menos 2 veces por semana, sin mezclarlas con cecinas (chorizos, longanizas, vienesas, etc). Prefiera añadir arroz o fideos integrales. 8. Para mantenerse hidratada, tome 6 a 8 vasos de agua al día. 9. Lea y compare los etiquetados de los alimentos y prefiera los que tengan menos grasas, azúcar y sal. <p>GUÍAS DE ALIMENTACIÓN SANA</p>  <p>DURANTE EL TRATAMIENTO SE ESPERA QUE MANTENGA SU PESO</p>	<p>Ejemplos:</p> <p>Desayuno u onces:</p> <p>Opción 1: Vaso de leche descremada con pan (integral: molde, marraqueta, pan pita, linaza, etc) o galletas integrales (5 unidades), acompañado de 3 cdas de palta, ½ rebanada de jamón de pavo, 1 huevo, 1 rebanada de queso, 1 huevo con tomate, 1 trozo pequeño de pollo, 2 cdas de atún, 1 unidad de tomate o ½ taza de lechuga, etc.</p> <p>Opción 2: Yogurt descremado con ½ taza de cereal (avena, quinoa, linaza, chí, etc.) + 1 puñado de frutos secos (maní, almendras, pistachos, nueces, castañas de cajú, avellanas.)</p> <p>Opción 3: Yogurt descremado con 1 unidad de fruta de la estación + 1 puñado de frutos secos o ½ taza de cereal</p> <p>Colaciones o snacks:</p> <p>Debe considerar una colación cuando se está más de 3-4 horas sin ingerir alimentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 unidad o 1 taza de Fruta: manzana verde, naranja, fufilla, piña, tuna, pera, etc. - 1 puñado de Frutos secos - 1 unidad de Yogurt descremado - 3 unidades Galletas de avena o semillas - 1 unidad de Jalea light - 1 taza de Leche descremada - 5 unidades de Galletas integrales - ½ taza de Semillas (girasol, calabaza) - 1 taza de Tutti fruti <p>Tips para cocinar los fines de semana</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prefiera el arroz pre-frito y no cocido, idealmente que sea integral. ✓ Consuma las pastas con cocción a punto, de preferencia las integrales. ✓ Remoje las papas antes de la cocción para disminuir la cantidad de almidón. ✓ Las carnes deberán ser magras, es decir sin grasa visible. Si la contiene elimínela previamente. • La preparación de su plato debe considerar la mitad de verduras (idealmente crudas en la ensalada), ¼ de acompañamiento (fideos, arroz, papas, cholo, habas, etc.) y ¼ de alimento de origen animal (vacuno, pollo, pavo, cerdo, pescado, huevo) o de origen vegetal, como la soya. • En invierno prefiera preparaciones calientes como budines o tortillas de verduras, legumbres, tomelón, salteados de verduras, etc. • Evite consumir azúcar o alimentos azucarados, esto puede aumentar las glicemias diarias. Reemplácelos por endulzantes. • Si consume cereales, pan, arroz y fideos; prefiera los con sello "proslow", o panes, cereales y arroz integral. • Para aliñar sus ensaladas prefiera aceite de oliva.
---	---

Recomendaciones intervención patrón

<p>Recomendaciones para su alimentación</p> <p>Durante el estudio se le entregarán almuerzos y cenas, e idealmente debe controlar los demás tiempos de alimentación durante el día (desayuno, onces y colaciones) y los fines de semana.</p> <p>✓ Durante el día debe contemplar al menos 5 tiempos de comida: desayuno, colación, almuerzo, onces y cena.</p> <p>✓ No deberá dejar más de 3-4 horas sin comer.</p> <p>Consejos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coma alimentos con poca sal y saque el salero de la mesa. 2. Evite el azúcar, dulces, bebidas y jugos azucarados. 3. Cuide su corazón evitando frituras y alimentos como cecina y mayonesa. 4. Coma 5 veces verduras y frutas de diferentes colores, cada día. 5. Para fortalecer sus huesos, consuma 3 veces al día lácteos descremados. 6. Coma pescado al horno, olla o a la plancha 2 veces por semana. 7. Consuma legumbres al menos 2 veces por semana, sin mezclarlas con cecinas (longaniza, vienesa, choricillo, etc). Prefiera acompañarlos con arroz, fideos o mole. 8. Para mantenerse hidratada, tome 6 a 8 vasos de agua al día. 9. Lea y compare los etiquetados de los alimentos y prefiera los que tengan menos grasas, azúcar y sal. <p>GUÍAS DE ALIMENTACIÓN SANA</p>  <p>DURANTE EL TRATAMIENTO SE ESPERA QUE MANTENGA SU PESO</p>	<p>Ejemplos:</p> <p>Desayuno u onces:</p> <p>Opción 1: Vaso de leche descremada con ½ pan (marraqueta, pan pita, molde) ó galletas de soda o agua light (6 unidades) acompañado de 1 huevo, 2 cdas mermelada sin azúcar, 1 rebanada de queso, 1 huevo con tomate o ½ lámina de jamón de pavo, etc.</p> <p>Opción 2: Yogurt descremado con cereal (½ taza de avena, quinoa, linaza, chí, etc.) + 1 puñado de frutos secos (maní, almendras, pistachos, nueces, castañas de cajú, avellanas.)</p> <p>Opción 3: Yogurt descremado con 1 unidad de frutas de la estación (manzana roja, kiwi, naranja, pera, plátano, etc.) + 1 puñado de frutos secos o ½ taza de cereal.</p> <p>Colaciones o snack: Debe considerar una colación cuando esté más de 3-4 horas sin ingerir alimentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 unidad o 1 taza de fruta - 1 puñado de Frutos secos - 1 taza de Tutti fruti - 1 unidad de Yogurt descremado - 1 taza de Leche descremada - 1 unidad o taza de Jalea light - 3 unidades de Galletas de avena - 1 unidad Baras de cereal artesanal - ½ taza de Semillas (girasol, calabaza, etc) - 6 unidades Galletas de soda o agua. <p>Postres: Arroz con leche, sémola con leche, duraznos en conserva diet, etc.</p> <p>✓ La proporción de su plato debe considerar la mitad de verduras (pueden ser cocidas), ¼ de acompañamiento (fideos, arroz, papas, cholo, habas, etc.) y ¼ de alimento de origen animal (vacuno, pollo, pavo, cerdo, pescado, huevo) o de origen vegetal, como la soya.</p> <p>✓ En invierno prefiera preparaciones calientes como charquicán, budines, legumbres, sopas, etc.</p> <p>✓ Evite consumir azúcar o alimentos azucarados, esto puede aumentar las glicemias diarias. Reemplácelos por endulzantes.</p> <p>✓ Para aliñar sus ensaladas prefiera aceite de oliva.</p>
--	--

ANEXO 7. ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE TECNOLOGÍA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO



ACTA APROBACIÓN PROPUESTA SEMINARIO DE GRADO.

FECHA DE ENVÍO A EVALUACIÓN:

FECHA MÁXIMA PARA ENTREGA DE LA EVALUACIÓN A ESTA COORDINACIÓN:

TÍTULO DE LA PROPUESTA: "Efecto de la ingesta de planes alimentarios de bajo índice glicémico sobre el grado de esteatosis hepática pesquisada a través de ultrasonido de alta resolución, en mujeres diabéticas tipo 2 en tratamiento con metformina"

AUTOR(ES): Tesistas Nutrición y Dietética

Kathleen Priken Figueroa

Constanza Urizar González

Tesistas Tecnología Médica

Sebastián Monsalve Astudillo

Evelyn Roco Gutiérrez

Artículos del Reglamento de Seminario de Grado. Pertinentes para esta evaluación

Artículo 6°

Se podrán considerar como propuestas de Seminario de Grado, entre otras, las siguientes posibilidades:

- a) Proyectos de apoyo a las organizaciones del sector público o privado, la que deberá contar con el respectivo auspicio y/o patrocinio expreso de la misma;
- b) Proyectos de investigación, y
- c) Evaluación de nuevas técnicas o métodos, con el objeto de lograr un dominio de ellos y mostrar su aplicación en la solución de problemas inherentes al quehacer profesional del Tecnólogo Médico.

Artículo 10°

La Comisión de Seminario de Grado analizará la Propuesta, de acuerdo con sus objetivos, alcances, originalidad y magnitud, verificando todos aquellos aspectos que demuestren la pertinencia y coherencia del tema presentado teniendo presente que sean de aquellos señalados en el artículo 6°. Además, si lo estima conveniente, puede citar al estudiante para efectuar cualquier aclaración que sea necesaria. Del mismo modo, la examinará tanto en lo formal, técnico, como en lo ético.

Artículo 11°

La Comisión de Seminario de Grado, ante la Propuesta de Seminario de Grado puede decidir:

- a) Aprobar la Propuesta en los términos presentados;



- b) Aprobar la propuesta con observaciones, las que deben necesariamente corregirse en los términos indicados.
- c) Pedir reformulación de la Propuesta. En este caso, se debe modificar la presentación de acuerdo con las observaciones realizadas por la Comisión y presentarla nuevamente a revisión.
- d) Rechazar el Proyecto. En este caso, los estudiantes deben proponer un nuevo tema, el que se someterá nuevamente a calificación, teniendo en este caso el mismo tiempo para su término que el de los demás alumnos; o, si así lo estiman, presentar una nueva propuesta en el siguiente año académico, el que se ajustará al calendario de Seminarios de Grado de ese año.

La Comisión, en todos los casos anteriores, dispondrá de a lo menos dos semanas, desde la fecha de recepción de las propuestas, para evacuar su decisión, la que será informada a los interesados por medio el Aula Virtual y mediante avisos en los ficheros de la Carrera, la que se entenderá como información oficial, sin perjuicio de la comunicación vía telefónica o por internet.

El retraso de la entrega de la reformulación o el nuevo tema, según lo señalado en las letras b), c) y d) de este artículo, redundará en la demora en el inicio del respectivo Seminario de Grado.

La Propuesta aprobada, constituye el tema de Seminario de Grado y será registrado como inscrito y vigente a nombre de los alumnos autores.

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LA PROPUESTA (Marcar con una x lo que corresponda)

- APROBADA
- APROBADA CON OBSERVACIONES
- REFORMULACION DE LA PROPUESTA (Requiere modificar la propuesta para ser aprobada)
- RECHAZADA (Deberá presentar una propuesta completamente distinta)

ANEXO 8. ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO



CBI – Facultad de Farmacia

ACTA DE EVALUACIÓN 003/2016

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, constituido por Sergio Blaimont, Asesor Jurídico externo y los académicos de la Facultad de Farmacia, Prof. Rafael Jiménez (Presidente del CBI), Prof. Raúl Vinet (Secretario del CBI) y Prof. Marcela Escobar (Miembro del CBI) declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto “EFECTO DE LA INGESTA DE ALIMENTOS DE DIETAS DE BAJO ÍNDICE GLICÉMICO SOBRE EL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA PESQUISADA A TRAVÉS DE ULTRASONIDO DE ALTA RESOLUCIÓN EN MUJERES DIABÉTICAS TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA” presentado por la Srta. Kathleen Priken y Constanza Urizar, alumnas regulares de la carrera de Nutrición y Dietética, y por la Srta. Evelyn Roco y el Sr. Sebastián Monsalve, alumnos regulares de la carrera de Tecnología Médica y dirigida por la Prof. Claudia Vega.

Para su evaluación, el CBI revisó los antecedentes contenidos en la “SOLICITUD PARA LA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRE AL SER HUMANO COMO SUJETO DE INVESTIGACION, EL USO DE MUESTRAS HUMANAS O EL USO DE DATOS PERSONALES” (Versión Julio 2015). La solicitud incluye como anexos los siguientes documentos: (1) Consentimiento Informado, (2) Convenio de Confidencialidad.

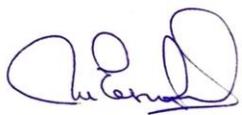
Objetivo del Estudio. El estudio plantea como objetivo general comparar el efecto de una dieta de bajo índice glicémico versus una dieta estándar sobre el grado de esteatosis hepática, en mujeres con DM 2 en tratamiento con metformina.

Metodología. Se trata de un ensayo clínico, experimental, longitudinal, controlado, randomizado, de doble ciego.

Acta CBI 003/2016

- I. El CBI considera que los objetivos del proyecto han sido bien definidos y que la metodología asociada a sus logros se ha establecido adecuadamente.
- II. En la valoración bioética del proyecto, el CBI no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.
- III. Por lo anterior, el CBI de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto.

Firman el Acta los miembros del Comité:



Marcela Escobar



Sergio Blaimont



Raúl Vinet



Rafael Jiménez

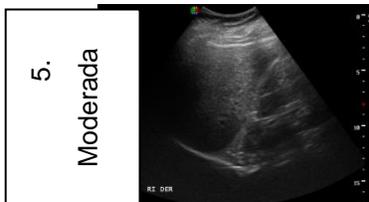
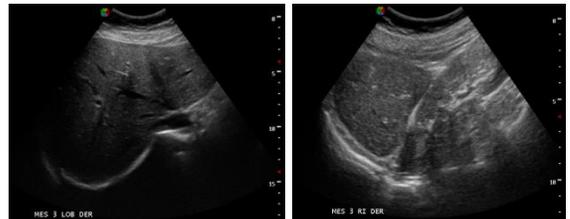
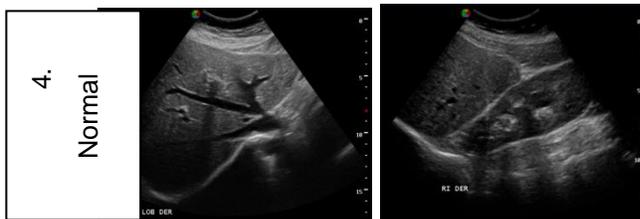
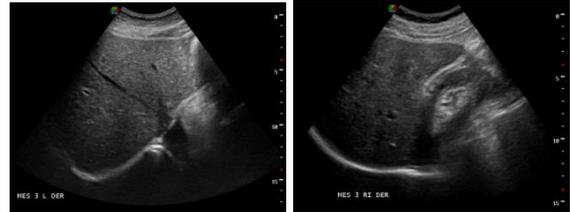
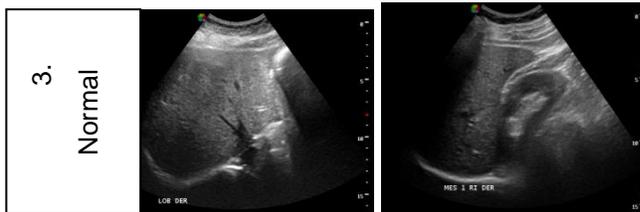
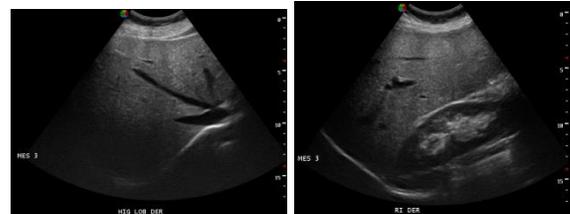
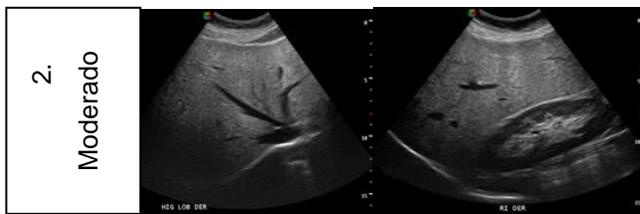
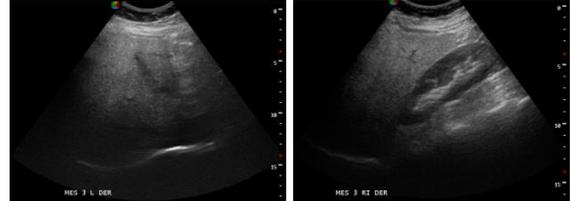
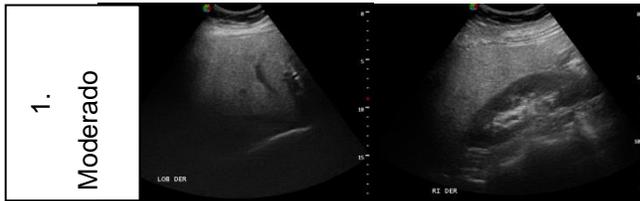
Valparaíso, 06 de julio de 2016

ANEXO 9. IMÁGENES DE ECOGRAFÍA ABDOMINAL (LÓBULO DERECHO Y COMPARATIVA HÍGADO-RIÑÓN)

Intervención patrón

Inicio

Fin



Intervención de bajo índice glicémico

Inicio

Fin

