

TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA



ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO SOBRE LA DEPRIVACIÓN ESTROGÉNICA
COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN
MUJERES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA ENTRE 2021 Y 2024.

Tutor metodológico: Dra. Mónica Terrazo Felipe

Tutor clínico: Dra. Lorena Hidalgo Aguirre

Servicio: Aparato digestivo (hepatología)

Alumno: Berta Martínez García

Hospital: Hospital Universitario Infanta Sofía

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en este camino y han contribuido, de una u otra forma, a la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, a mi madre y a mi hermana, por su apoyo incondicional, su cariño constante y por ser un pilar fundamental en mi vida. Gracias de corazón por no fallarme nunca.

A Javi, por su comprensión, su paciencia infinita y por estar siempre presente en cada momento de esta etapa académica. Gracias por acompañarme con tanta generosidad.

A mis amigas de la carrera, con quienes he compartido lágrimas, esfuerzo y momentos que recordaré siempre con especial cariño. Su compañía ha sido clave para hacer este recorrido más llevadero.

A mi tutora, Lorena por haber despertado en mí un interés por la especialidad y hacer que el hígado se convierta en mi órgano preferido. Su orientación ha sido esencial tanto a nivel académico como personal, y le estoy verdaderamente agradecida por ello.

A todos vosotros, gracias por estar presentes en este proceso y por formar parte de un capítulo tan importante de mi vida.

Índice

1.	RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	1
2.	ABSTRACT AND KEY WORDS	2
3.	INTRODUCCIÓN:.....	3
4.	HIPÓTESIS y OBJETIVOS:	8
5.	METODOLOGÍA:.....	8
6.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:.....	13
7.	RESULTADOS	14
8.	DISCUSIÓN	19
9.	CONCLUSIONES	22

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS: La enfermedad hepática por acumulación de grasa asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) es la principal causa de patología hepática en países desarrollados, cuya principal etiología es el Síndrome Metabólico. Sin embargo, se han propuesto otros factores contribuyentes potenciales, entre ellos, la deprivación estrogénica. Dado el conocido efecto metabólico y hepático de los estrógenos, la hipótesis planteada fue que la deprivación estrogénica podría actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de MASLD.

MATERIALES y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron 63 mujeres con diagnóstico de MASLD en seguimiento en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre 2021 y 2024, agrupándolas según la presencia o no de deprivación estrogénica. Se realizó una recogida de datos seudonimizada a partir de la Historia Clínica y de informes radiológicos. Finalmente, se procedió con un análisis descriptivo y bivariado con el objetivo de evaluar la asociación entre la deprivación estrogénica y la gravedad de MASLD.

RESULTADOS: Entre las 37 mujeres con deprivación estrogénica, 20 (54%) fueron diagnosticadas de MASLD con esteatosis ecográfica de grado III. En contraste, solo 5 (19%) de las 26 mujeres sin deprivación estrogénica lo presentaron en el momento del diagnóstico. Se encontró una asociación significativa entre la deprivación estrogénica y las formas graves de MASLD ($\chi^2(1) = 7,74, p = 0,005$). El riesgo relativo (RR) calculado fue de 2,81 (IC (95%): 1,21–6,52).

CONCLUSIONES: Los hallazgos de este estudio apoyan la hipótesis de que la deprivación estrogénica se asocia con un mayor riesgo de desarrollar MASLD grave. Las mujeres que la presentan podrían tener 2,81 veces más probabilidades de presentar estadios avanzados de la enfermedad. Estos resultados sugieren que la deprivación estrogénica podría considerarse un factor de riesgo independiente en la patogénesis de MASLD.

PALABRAS CLAVE: MASLD, deprivación estrogénica, menopausia, patología hepática, síndrome metabólico.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

BACKGROUND: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is currently the leading cause of liver disease in developed countries. Its principal etiology is metabolic syndrome; however, other potential contributing factors have been proposed, including estrogen deprivation. Given the known metabolic and hepatic effects of estrogens, the hypothesis was that estrogen deprivation may act as a risk factor for the development of severe forms of MASLD.

MATERIALS AND METHODS: We carried through a retrospective cohort study including 63 women diagnosed with MASLD, followed at Infanta Sofía University Hospital between 2021 and 2024. Participants were categorized into two groups based on the presence or absence of estrogen deprivation. Pseudonymized clinical and radiological data were collected from electronic medical records. A descriptive and bivariate analysis were performed to assess the association between estrogen deprivation and MASLD severity.

RESULTS: Among the 37 women with estrogen deprivation, 20 (54%) were diagnosed with MASLD grade III steatosis on ultrasound. In contrast, only 5 (19%) of the 26 women without estrogen deprivation presented with MASLD with grade III steatosis on ultrasound at the time of diagnosis. A significant association between estrogen deprivation and severe MASLD was suggested ($\chi^2(1) = 7,74$, $p = 0,005$) The calculated relative risk (*RR*) was 2,81 (CI (95%): 1,21–6,52).

CONCLUSIONS: The findings of this study support the hypothesis that estrogen deprivation is associated with an increased risk of developing severe MASLD. Women experiencing estrogen deprivation may be 2.81 times more likely to present with advanced stages of the disease. These results suggest that estrogen deprivation could be considered an independent risk factor in the pathogenesis of MASLD.

KEYWORDS: MASLD, estrogen deprivation, menopause, liver disease, metabolic syndrome.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (en adelante EHGNA), o como se conoce comúnmente, hígado graso, se define como un espectro de cambios histopatológicos hepáticos que comienza con una acumulación no inflamatoria de grasa en el interior de los hepatocitos denominada esteatosis. Los cambios a nivel histológico en esta patología consisten en balonización hepatocelular e inflamación lobular. Ésta puede progresar hasta estadios más graves como son la fibrosis hepática, la cirrosis hepática o incluso terminar desarrollando un carcinoma hepatocelular o insuficiencia hepática(1–5). (Figura 1)

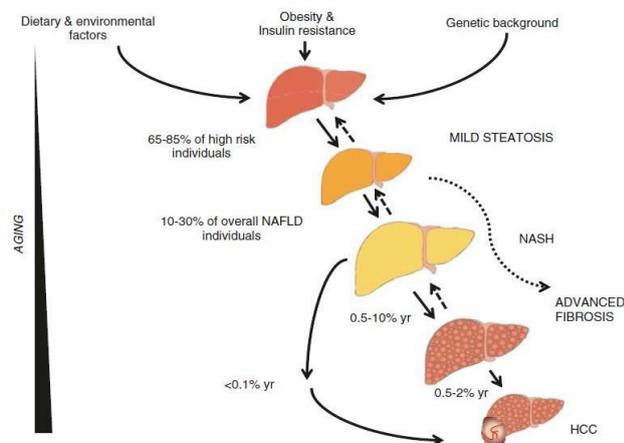


Figura 1: Historia natural de EHGNA (en inglés Non Alcoholic Liver Fatty Disease o NAFLD) (4)

Recientemente la nomenclatura de esta patología ha sufrido unos cambios a nivel global. La EHGNA ha pasado a llamarse *esteatosis hepática metabólica* o en inglés *metabolic associated steatotic liver disease* (en adelante MASLD). Dentro de esta nueva nomenclatura se incluyen pacientes con esteatosis hepática metabólica simple (MASL) o con esteatohepatitis (MASH) además de al menos uno de los 5 factores de riesgo cardiovascular (Dislipemia (DL), Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), tabaquismo y obesidad). Este cambio es útil para diferenciar bien la esteatosis hepática de origen metabólico de cualquier otra causa. Hasta ahora solo se excluía la causa alcohólica, pero además ahora también se excluyen otras causas como la infecciosa, la inducida por fármacos o por enfermedades autoinmunes. Por ello, en este trabajo se reemplazó la nomenclatura anterior por la nueva para referirse exclusivamente a la causa metabólica (6–9). (Figura 2)

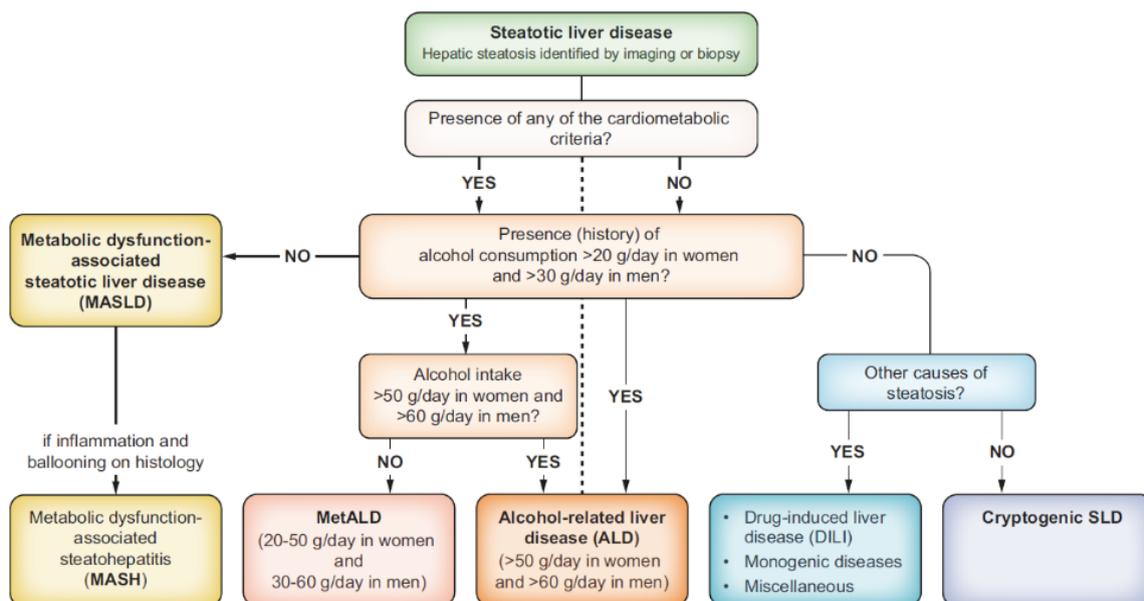


Figura 2: Diagrama de flujo de la nueva clasificación de la Enfermedad hepática esteatótica (MASLD). (1)

La MASLD es la causa más frecuente de patología hepática en países desarrollados, estimándose una prevalencia del 25%. La principal etiología de la enfermedad es el Síndrome metabólico, consistente en un conjunto de cambios patológicos consistentes en dislipemia, obesidad central e HTA, que son responsables de desequilibrios hormonales provocando resistencia insulínica. Ésta última está directamente relacionada con el desarrollo de MASLD (4,10,11). La prevalencia está en ascenso por el aumento de incidencia de síndrome metabólico, incluso en gente cada vez más joven. Esto se debe a una ingesta excesiva de alimentos ricos en grasas y a la falta de ejercicio, que van de la mano de mecanismos genéticos y epigenéticos (11). Además, la MASLD se asocia con un riesgo cardiovascular incrementado, así como de desarrollar enfermedad renal crónica, neoplasias intra o extrahepáticas, además de la evolución natural de la propia enfermedad, ya mencionada (1).

El diagnóstico de la MASLD es relativamente sencillo a pesar de ser una enfermedad con poca manifestación clínica, lo que dificulta su diagnóstico temprano. La presencia de alguno de los factores de riesgo cardiovasculares anteriormente mencionados es imprescindible para poder hablar de MASLD. No obstante, lo que ha resultado ser más útil para valorar la esteatosis a nivel hepático, tanto cualitativa como cuantitativamente, es la medición su severidad mediante pruebas de imagen, siendo las más relevantes la ecografía abdominal y la elastografía por su disponibilidad y seguridad para el paciente. Con la ecografía se compara la ecogenicidad hepática con la del riñón derecho y la del

parénquima esplénico que, en condiciones normales, deberían ser similares. Conforme progresa la enfermedad, se observa una mayor ecogenicidad hepática con respecto a la renal y esplénica, así como una hepatomegalia con alteraciones vasculares hepáticas. Ecográficamente se clasifica la esteatosis hepática en 3 grados. (Figura 3). En este trabajo se usó esta clasificación para hablar de la severidad de la enfermedad y compararla entre las cohortes (12).

Características	Puntuación	Definición
Ecoestructura	0	Normal: La ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal.
	1	Cambio graso leve: Leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal.
Visibilidad del Diafragma	0	Normal: El parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma. El contorno del diafragma es claramente observado.
	1	Cambio graso leve: Atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma.
Estructuras vasculares hepáticas	0	Normal: La pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas.
	1	Cambio graso leve: Leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas.
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre la puntuación 1 y 3.
	3	Cambio graso grave: Solo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas.

Figura 3: Escala de evaluación ecográfica de la esteatosis ecográfica (13)

Los tres grados de esteatosis ecográfica son (13):

- **LEVE o GRADO 1:** 1 a 3 puntos
- **MODERADA o GRADO 2:** 4 a 6 puntos
- **GRAVE o GRADO 3:** 7 a 9 puntos

Para la prevención y el manejo efectivo de esta enfermedad es importante saber cuáles son los

factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo y progresión. La principal causa, ya mencionada, es el Síndrome Metabólico. Pero otras patologías también se asocian con la resistencia a la insulina, y a su vez con la MASLD como es la deprivación estrogénica. En este sentido, algunos estudios proponen que esa deprivación estrogénica, aunque esté relacionada con mecanismos fisiopatológicos demostrados, sea en sí un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la MASLD (10,14–16). Ya sea debida a causas naturales como la menopausia, o a factores exógenos como la extirpación de órganos sexuales femeninos, la deprivación estrogénica es un problema real y frecuente entre las mujeres. Los estrógenos tendrían un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico de forma protectora frente a la acumulación de grasa en el hígado. Los estrógenos tienen receptores específicos en los hepatocitos y su unión a ellos inhibe la lipogénesis y promueve la beta-oxidación de lípidos en el hígado. Puesto que la MASLD consiste en la acumulación hepática de grasa, si hay una disminución de los estrógenos que se unen a sus receptores hepáticos, se verá favorecida la lipogénesis, acumulándose y favoreciendo el desarrollo de la enfermedad (17,18).

En algunos estudios, se sugiere que en mujeres postmenopáusicas aumenta tanto el grado de progresión de la enfermedad como su severidad, en comparación con mujeres no menopáusicas. Esto se debería a que en mujeres postmenopáusicas hay mayor acumulación de grasa visceral provocando cambios en el transporte y metabolismo de lípidos. Además, jugaría un papel importante un gen dependiente de estradiol responsable de expresar enzimas del metabolismo lipídico porque si disminuye el estradiol no se expresa la enzima. Todo ello contribuye a la patogénesis de MASLD y a acelerar su progresión como un círculo vicioso dando insulinoresistencia, estrés oxidativo e inflamación de los hepatocitos (19,20). (Figura 4)

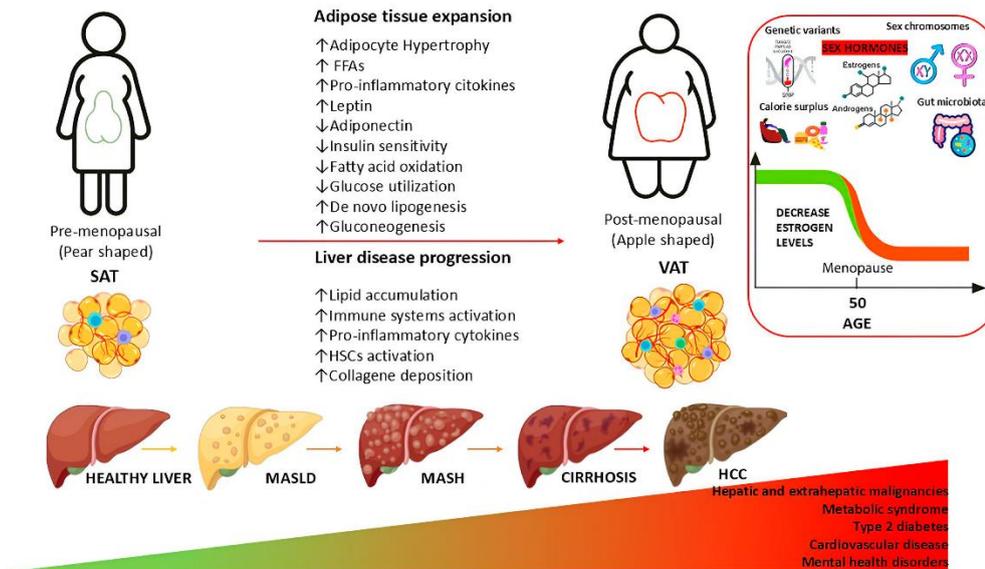


Figura 4: Desarrollo de MASLD en mujeres postmenopáusicas: la interacción entre los cambios hormonales, el aumento de peso, la disfunción metabólica, la genética y trastornos de salud mental. SAT: tejido adiposo subcutáneo; FFAs: ácidos grasos libres; VAT: tejido adiposo visceral; HSCs: células hepáticas estrelladas; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; HCC: carcinoma hepatocelular (20)

Esta relación entre las dos variables se recoge en varios artículos, resumido en un metaanálisis que analizó 587 artículos donde se concluyó que las mujeres menopáusicas tienen 2,4 más probabilidades de desarrollar MASLD que las no menopáusicas ($OR = 2,4$; con un nivel de confianza de 95%). (21) Incluso se demostró un mayor riesgo de fibrosis severa en mujeres con normopeso menopáusicas con MASLD que en mujeres premenopáusicas con MASLD y normopeso. Es decir, no haría falta que una mujer tuviese sobrepeso para desarrollar una fibrosis grave, simplemente la deprivación estrogénica jugaría como mayor factor de riesgo (1). Otros estudios recogen información acerca de mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo en los que se objetivó que las mujeres que lo tomaban tenían menos tasas de desarrollo de MASLD en comparación con las que no lo tomaban ($OR = 0,69$ con un nivel de confianza de 95%) (21).

A pesar de esto, la mayoría de los estudios analizan cuantitativamente el número de mujeres que desarrollan MASLD y no existen tantos datos cualitativos de la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Por eso este estudio pretende plasmarlo de forma que todas las pacientes desarrollan la enfermedad y se busca relacionar entre ellas el grado de severidad de la enfermedad

en el momento del diagnóstico, utilizando el grado ecográfico de esteatosis hepática (12,22). Este estudio pretende incidir en la importancia de esta enfermedad tan prevalente, pero silente en su curso inicial como es la MASLD, con un curso gravísimo si no se diagnostica a tiempo. Incluso se podría plantear un cribado a nivel poblacional en mujeres menopáusicas, ya que si se demuestra que efectivamente tienen más riesgo al tener un curso natural más rápido y severo, en etapas tempranas es una enfermedad reversible con medidas sencillas higiénico dietéticas, pero cuando está avanzada ya se torna irreversible (23).

4. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

HIPÓTESIS: La privación estrogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de MASLD grave.

OBJETIVO PRINCIPAL: comparar el grado de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico en mujeres con MASLD y privación estrogénica y en mujeres con MASLD sin privación estrogénica para establecerlo como factor de riesgo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir la etiología más frecuente de privación estrogénica entre las mujeres que la presentan.
- Describir la edad media de las pacientes según el distinto grado de la enfermedad.
- Estudiar la asociación entre la edad de menopausia con el índice de masa corporal (IMC).
- Estudiar la asociación entre grado de enfermedad y años transcurridos de menopausia hasta el diagnóstico.

5. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio:

Para la respuesta a los objetivos propuestos se ha realizado un estudio epidemiológico analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal de 2 cohortes. Todas las pacientes son mujeres con diagnóstico de MASLD, pero, por un lado, la primera cohorte son las mujeres con privación estrogénica y la enfermedad y por otro lado, las mujeres con la enfermedad y sin privación estrogénica conforman la segunda cohorte.

b. Ámbito y población de estudio:

El ámbito y población de estudio de este trabajo lo conforman mujeres mayores de edad con diagnóstico de MASLD en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) y con seguimiento entre 2021 y 2024.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres
- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de MASLD: es el principal criterio de inclusión
- Diagnóstico en HUIS
- Seguimiento entre 2021 y 2024
- Menopausia
- Ooforectomía
- Histerectomía
- Síndrome metabólico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Otras afecciones hepáticas comórbidas
- Causa alcohólica

TAMAÑO MUESTRAL:

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,8 en un contraste bilateral, se precisaron 37 mujeres sin deprivación estrogénica en el primer grupo y 37 mujeres con deprivación estrogénica en el segundo, para establecer como estadísticamente significativa la diferencia entre las dos proporciones. Para el primer grupo se estimó una proporción de 0,34 y para el segundo grupo de 0,66. El tamaño muestral necesario total era de 74 mujeres para poder establecer una relación entre ambas variables con una precisión del 2% y un nivel de confianza del 95%. Se estimó una tasa de pérdida de seguimiento de 0% (23). (Figura 5)

PROPORCIONES: Dos proporciones independientes

Riesgo Alfa 0.05 Otro

Tipo de contraste Unilateral Bilateral

Poder estadístico 0.80 Otro

Proporción en el Grupo 1	0,34
Proporción en el Grupo 2	0,66
Razón entre el número de sujetos del Grupo 2 respecto del Grupo 1	1
Tasa de sustitución prevista (por defecto es 0)	0

cambia el idioma de los resultados

2024-04-21 13:13:57

Acceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,8 en un contraste bilateral se precisan 37 sujetos en el primer grupo y 37 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0,34 y el grupo 2 de 0,66. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

Figura 5: Captura de pantalla de calculadora de tamaño muestral GRANMO para dos proporciones independientes.

c. Recogida de datos:

Modo de recogida de datos y tipo de base de datos:

En este trabajo se realizó una recogida de datos seudonimizada mediante el acceso a las historias clínicas de las pacientes en seguimiento por MASLD en el HUIS entre 2021 y 2024. Los datos se tomaron del programa informático Selene del HUIS, y se crearon dos bases de datos. La primera contenía datos personales de las pacientes y solo la tutora clínica tuvo acceso a ella. La segunda fue la única a la que tuvo acceso la estudiante y no contenía datos personales de las pacientes ya que se eliminó cualquier dato que pudiera hacer que las mismas fuesen reconocibles. Éstas estaban representadas por un código numérico aleatorio. Los datos sociodemográficos de las pacientes se tomaron de notas de la Historia Clínica, y los datos de pruebas complementarias que confirmaban el diagnóstico de MASLD se tomaron de informes radiológicos de ecografías.

Uso de datos y protección de datos:

El uso de la base de datos se realizó cumpliendo estrictamente con la normativa vigente en materia de protección de datos personales, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) (UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD).

Los datos fueron manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, con acceso restringido y bajo protocolos de confidencialidad establecidos por el comité ético del centro.

d. Variables redactadas:

En este estudio se han analizado múltiples variables con el objetivo de establecer una relación causal entre la deprivación estrogénica y el desarrollo de MASLD grave. Las variables principales del estudio son la deprivación estrogénica (sí o no) y el grado ecográfico de esteatosis hepática (I, II, o III). Se consideraron, por un lado, las variables relacionadas con la enfermedad y sus criterios diagnósticos, y por otro lado, las variables que englobaban los aspectos ginecológicos de las pacientes. (ANEXO II)

Con respecto a las variables relacionadas con la MASLD, podemos clasificarlas en variables sociodemográficas y variables relacionadas con el diagnóstico. Así, como variable sociodemográfica se encuentra la edad al diagnóstico de la enfermedad y para facilitar algunos aspectos del estudio, se separaron las edades medias al diagnóstico para cada grado de la enfermedad, creando tres variables nuevas, una para cada uno. Por otro lado, la variable que caracterizó el diagnóstico final de la MASLD, además de los criterios clínicos, fue el grado ecográfico de esteatosis hepática. Mide el grado cualitativo de la esteatosis hepática mediante ecografía abdominal en mujeres que cumplen criterios para diagnóstico de MASLD y clasifica la enfermedad en 3 grados según la severidad (que conforman las 3 categorías): I o leve, II o moderado y III o grave. Para facilitar ciertos aspectos del estudio, se creó una variable nueva que engloba los 3 grados mencionados en 2, convirtiéndola en una variable dicotómica. Así, los grados leve y moderado se reagruparon en uno denominado “leve-moderado” y el tercer grado se quedó igual como grado “grave”.

Con respecto a las variables relacionadas con el ámbito ginecológico, la variable principal para este estudio fue la presencia o no de deprivación estrogénica, que permitió separar a las pacientes en las dos cohortes de estudio. En relación con la presencia de deprivación estrogénica, se encuentran varias variables que hacen referencia a su etiología: menopausia, ooforectomía e hysterectomía, así como la edad de cirugía ginecológica si presenta alguna de estas dos últimas. Entre las pacientes que presentan menopausia, también se recogieron las variables edad de menarquia y edad de menopausia, para permitirnos conocer exactamente los años de exposición a estrógenos. De esta manera, fue posible crear una variable nueva llamada “Años de menopausia hasta diagnóstico”, que se calculó restando la variable “Edad de menopausia” a la variable “Edad al diagnóstico”, entre las mujeres con menopausia presente. Además, para el cálculo del último objetivo secundario fue necesario crear tres variables nuevas llamadas “años de menopausia al diagnóstico grado I/II/III” en la que se separaron los años de menopausia para cada uno de los grados ecográficos de esteatosis.

Finalmente, fue necesario incluir algunas variables que, aunque no se utilizaron para ningún objetivo, fueron imprescindibles para poder hablar de diagnóstico de MASLD. Sin su presencia, aunque radiológicamente se estableciese la enfermedad (como se explicó anteriormente), no se podría confirmar el diagnóstico. Entre esas variables se encuentran los criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico que son el IMC, el perímetro abdominal en centímetros, la presencia de DM, de DL y de HTA así como las horas de ejercicio a la semana. Por ello, son variables que no se utilizaron en ningún objetivo del estudio (salvo el IMC), pero cuya inclusión fue fundamental ya que forman parte del diagnóstico de la enfermedad. El sexo no se estudió puesto que todas las pacientes incluidas en el estudio fueron mujeres.

e. Análisis estadístico:

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se estructuró en dos fases: descriptivo y bivariado, con el objetivo de caracterizar la muestra, explorar asociaciones y determinar si la deprivación estrogénica se asocia con el desarrollo de MASLD. Así como analizar asociaciones entre variables secundarias con posible influencia en el desarrollo de la misma.

1. Análisis descriptivo

Se describieron tanto la etiología más frecuente de deprivación estrogénica en las mujeres como la edad media al diagnóstico para cada grupo de enfermedad:

- Las variables cualitativas como menopausia, ooforectomía o histerectomía en el estudio descriptivo de la etiología más frecuente de deprivación estrogénica se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

- Las variables cuantitativas como edad al diagnóstico según el grado de la enfermedad se expresaron como media y desviación típica si seguían una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (P25–P75) en caso contrario. Para comprobar la distribución normal se utilizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk. En el caso en que una variable sigue normalidad y la otra no, se asume que no hay normalidad y se utilizan pruebas no paramétricas.

2. Análisis bivariado

Se analizó la asociación entre la variable deprivación estrogénica (sí/no) y el grado ecográfico de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico:

- Para las variables cualitativas, se utilizó el test de Chi-cuadrado y el cálculo del Riesgo Relativo.
- Para las variables cuantitativas, se utilizó la t de Student para muestras independientes en el caso de distribución normal, y la U de Mann-Whitney cuando no se cumplía el supuesto de normalidad. Para conocer la distribución, se utilizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk. En el caso en que una variable sigue normalidad y la otra no, se asume que no hay normalidad y se utilizan pruebas no paramétricas.

Para el objetivo principal, las variables necesarias fueron el “Grado ecográfico de esteatosis hepática” (variable cualitativa politómica) y la “Deprivación estrogénica” (variable cualitativa dicotómica). Para su análisis se realizó el test de Chi-cuadrado y posteriormente el cálculo del Riesgo Relativo. Para poder llevar a cabo este último cálculo fue necesario convertir la variable politómica en dicotómica. Se creó la nueva variable “Clasificación dicotómica de MASLD”, cualitativa dicotómica, en la que se reagrupan las categorías “grado I” y “grado II” de la variable anterior en “clasificación leve-moderada” y la categoría “grado III” se convierte en “clasificación grave”.

Para el primer objetivo secundario, las variables necesarias fueron “Menopausia”, “Ooforectomía” e “Histerectomía”. Al tratarse de un análisis descriptivo de variables cualitativas se resumieron mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas.

Para el segundo objetivo secundario, las variables necesarias fueron “Edad al diagnóstico” y “Grado ecográfico de esteatosis hepática”. Se llevó a cabo mediante el cálculo de la media y desviación típica en caso de seguir normalidad, y como mediana y rango intercuartílico (25-75) en caso contrario, para cada grupo de enfermedad.

Para el tercer objetivo secundario, las variables necesarias fueron “Años de menopausia” e “IMC”. Al tratarse de dos variables cuantitativas, se llevó a cabo el test de correlación de Spearman.

Para el cuarto objetivo secundario, las variables necesarias fueron “Años de menopausia al diagnóstico grado I/II/III” y “Grado ecográfico de esteatosis hepática”. Tras confirmar normalidad para cada una de ellas, se realizó el test ANOVA para datos independientes.

3.Generalidades

El análisis se realizó con el programa JAMOVI y se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Además, para poder llevar a cabo el estudio, éste tuvo que pasar por una aprobación por parte del comité de ética del HUIS, resolución con fecha del 29 de octubre de 2024.

El uso de la base de datos se realizó cumpliendo estrictamente con la normativa vigente en materia de protección de datos personales, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) (UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD).

Los datos fueron manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, con acceso restringido y bajo protocolos de confidencialidad establecidos por el comité ético del centro.

7. RESULTADOS

OBJETIVO PRINCIPAL: comparar grado de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico en mujeres con y sin deprivación estrogénica y diagnóstico de MASLD para definirlo como factor de riesgo.

El estudio inicial requería 74 mujeres, pero no fue posible encontrar en las historias clínicas a todas las pacientes necesarias que cumplieren criterios de inclusión de la cohorte sin deprivación estrogénica. Por ello, finalmente, se incluyeron en el estudio 63 personas en total; 26 mujeres con diagnóstico de MASLD sin deprivación estrogénica (41,3% del total) y 37 mujeres con diagnóstico de MASLD y deprivación estrogénica (58,7% del total), ambos grupos en seguimiento en el HUIS entre 2021 y 2024. La media de edad al diagnóstico de estas pacientes fue de 51,1 años ($DE = 11,8$). Esas pacientes se separaron en dos cohortes según presentasen o no deprivación estrogénica: 37 de ellas sí lo presentaban y 26 no. Para poder estudiar una posible relación entre estas dos variables se comparó el grado ecográfico de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico en cada una de las cohortes. Se observó que entre las 37 mujeres con deprivación estrogénica, 20 (54% de ese grupo), tenían un grado III de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico mientras que de las 26 mujeres sin deprivación estrogénica, únicamente 5 (19% de ese grupo) tenían un grado III de esteatosis hepática en el momento del diagnóstico. (Tabla 1; Figura 6)

Como se mencionó en el plan de análisis, es necesario realizar el test de Chi cuadrado para analizar estas dos variables cualitativas. No obstante, como no se puede calcular el riesgo relativo con una variable politómica, se transformó esta variable considerando como nuevos valores para la misma, por un lado I y II (grado leve-moderado), y por otro lado, el valor III (grave).

A pesar de no poder calcular el riesgo relativo con la variable original, se calculó de todas maneras el Chi cuadrado para ver si existía alguna diferencia clara entre el uso de 2 o 3 categorías en la variable. La asociación entre la deprivación estrogénica y el desarrollo de MASLD severo fue estadísticamente significativo ($\chi^2(1) = 8,87, p = 0,012$). Esta asociación se observa retomando los porcentajes de pacientes de cada grupo antes mencionados. El hecho de que más de la mitad de las mujeres con deprivación presentaran un grado severo de esteatosis, frente a menos de una quinta parte en el grupo sin deprivación, refuerza la hipótesis de que la deprivación estrogénica puede actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de MASLD.

Una vez se transformó la variable en dicotómica se volvió a calcular el test Chi-cuadrado. ($\chi^2(1) = 7,74, p = 0,005$). Esto demuestra que transformando la variable en dicotómica sigue siendo un valor estadísticamente significativo al seguir siendo menor de 0,05. Además, ahora sí que se ha podido calcular el Riesgo Relativo (RR) para poder establecer una relación causal entre la deprivación estrogénica y el riesgo de desarrollar la forma grave de MASLD. El riesgo relativo (RR) calculado fue de 2,81 (RR = 2,81; IC (95%): 1,21–6,52). Al excluirse el valor de 1 en el intervalo podemos aceptarlo como asociación estadísticamente significativa. Ese valor de RR de 2,81 es mayor de 1 lo que indica que la deprivación estrogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de grado grave de MASLD. Esto significaría que, las mujeres con deprivación estrogénica tienen 2,81 veces más probabilidad de desarrollar MASLD grave que las mujeres que sin deprivación.

Tabla 1: Grado ecográfico de esteatosis hepática según la presencia de deprivación estrogénica.

	GRADO ECOGRÁFICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA			TOTAL
	I	II	III	
SÍ	6 (16,2%)	11(29,7%)	20 (54,1%)	37 (100%)
NO	11 (42,3%)	10(38,5%)	5 (19,2%)	26 (100%)
TOTAL	17 (27%)	21(33,3%)	25 (39,7%)	63 (100%)

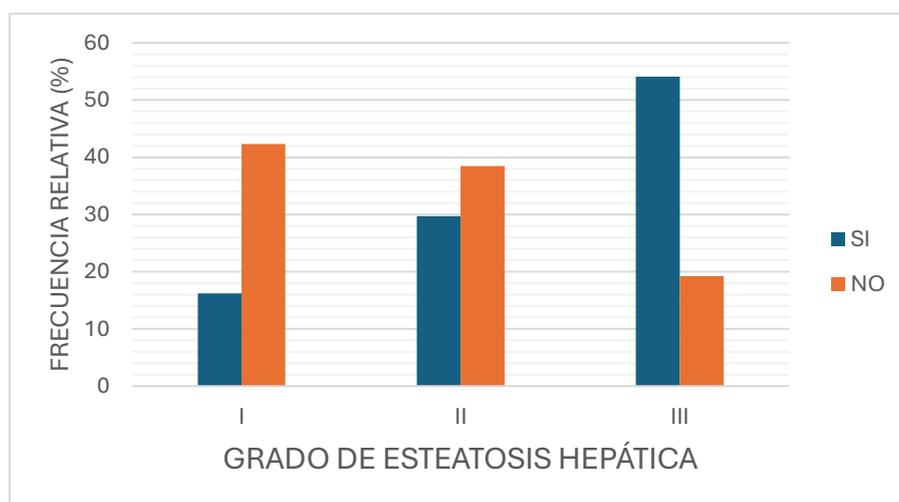


Figura 6: Frecuencias relativas según el grado de esteatosis hepática en función de la presencia de deprivación estrogénica (sí/no).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Descripción de la etiología más frecuente de deprivación estrogénica

Para el primer objetivo secundario es necesario tener únicamente en cuenta las mujeres con deprivación estrogénica. En este estudio, se incluyeron 37 mujeres con ese criterio. Entre ellas, las

variables que se incluyeron como etiologías de esa deprivación estrogénica fueron: menopausia, ooforectomía e histerectomía no excluyentes entre sí. Para poder describir cuál es la etiología más frecuente de la deprivación estrogénica es necesario calcular la frecuencia de cada una de las variables en forma de frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

A partir de los resultados obtenidos mediante tablas de frecuencias, se observa que efectivamente las variables no son excluyentes entre sí, y algunas se superponen en algunas mujeres. Es por ello por lo que se creó una categoría nueva para poder describir con mayor precisión las frecuencias, en la que se combinaron varias variables en caso de superposición. De esta manera, se contabilizaron por separado las mujeres presentando únicamente ooforectomía o histerectomía, y por otro lado las mujeres que presentaban ambas. Se observó una frecuencia de $n = 27$ (73%) para menopausia, $n = 2$ (5,4%) para ooforectomía, $n = 3$ (8,1%) para histerectomía y $n = 5$ (13,5%) para la categoría de ooforectomía e histerectomía combinada. A pesar de ello, se observa una notable mayoría de casos debidos a menopausia en comparación con las otras etiologías, prácticamente representando tres cuartos de los casos de deprivación estrogénica. De forma descriptiva, se observa que la etiología más frecuente de deprivación estrogénica es la menopausia. (Tabla 2; Figura 7)

Tabla 2: Frecuencias de las distintas etiologías de deprivación estrogénica.

	FRECUENCIA ABSOLUTA (n)	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Menopausia	27	73%
Histerectomía + Ooforectomía	5	13,5%
Histerectomía	3	8,1%
Ooforectomía	2	5,4%
TOTAL	37	100%

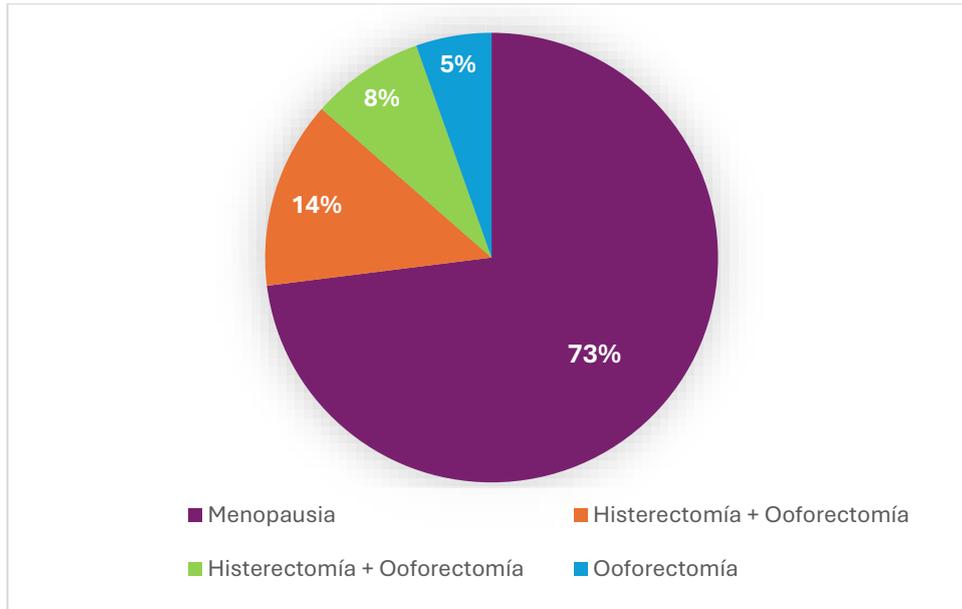


Figura 7: Frecuencias relativas de las etiologías de privación estrogénica

Descripción de la edad media al diagnóstico según el grado de enfermedad:

Para poder realizar el tercer objetivo secundario, primero hubo que separar las edades al diagnóstico para cada grado de la enfermedad (se crearon tres variables nuevas). Con estas tres nuevas variables se comprobó, lo primero, si seguían normalidad. Para ello, se realizó el test de Normalidad de Shapiro-Wilk que da como resultado un valor de p que, si es superior a 0,05, permite asumir normalidad. En este caso, los tres grados de esteatosis presentan un p -valor de Shapiro-Wilk superior a 0,05: para el grado I, $p=0,055$; para el grado II, $p= 0,325$; y para el grado III, $p=0,458$. Así pues, al seguir normalidad, se pueden resumir los resultados en forma de media y desviación estándar. La media de edad del Grado I es de 49 años ($DE = 11,8$), la del Grado II es de 49,6 años ($DE =14,6$) y la del Grado III es de 53,7 años ($DE= 8,87$). (Tabla 3).

De forma descriptiva, se observa que a medida que el grado de la enfermedad es mayor, también lo es, tanto la media como la mediana edad al diagnóstico de cada uno de ellos.

Tabla 3: Descripción en la edad media al diagnóstico según el grado ecográfico de esteatosis hepática.

GRADO ECOGRÁFICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA	P-VALOR DE SHAPIRO-WILK	EDAD MEDIA (media \pm DE)	EDAD MEDIANA
I	0,055	49 ($\pm 11,8$)	47
II	0,325	49,6 ($\pm 14,6$)	52
III	0,458	53,7 ($\pm 8,87$)	54

Estudio de la asociación entre la edad de menopausia con el índice de masa corporal (IMC):

En este caso se observa que la variable “Años de menopausia hasta el diagnóstico” no sigue normalidad ya que la p de Shapiro-Wilk es menor de 0,05 ($p = 0,004$), pero la variable “IMC” sí que sigue normalidad ya que la p es mayor de 0,05 ($p = 0,195$). Aquí, al tratarse de dos variables cuantitativas que no sigue normalidad, se utilizó el Coeficiente de correlación de Spearman.

La correlación de Spearman entre los años de menopausia hasta el diagnóstico y el IMC al diagnóstico no fue estadísticamente significativa ($\rho(34) = 0.271$, $p = 0,110$), por lo que la relación positiva débil observada se debe al azar.

Estudio de la asociación entre grado de enfermedad y años transcurridos de menopausia hasta el diagnóstico

Para este objetivo secundario se utilizó una variable nueva denominada “Años de menopausia hasta diagnóstico”, que se calculó restando la variable “Edad de menopausia” a la variable “Edad al diagnóstico”, entre las mujeres con menopausia presente. Se trata de una variable cuantitativa y se va a comparar con una variable cualitativa “Grado ecográfico de esteatosis hepática”, entonces primero hay que comprobar normalidad, y después decidir qué test analítico utilizar. Para poder comprobar normalidad, hubo que separar los años de menopausia hasta el diagnóstico para cada grado de la enfermedad (se crearon tres variables nuevas), y se calculó el test de normalidad para cada una de ellas.

Para ello, se realizó el test de Normalidad de Shapiro-Wilk que da como resultado un valor de p que, si es superior a 0,05, permite asumir normalidad. En este caso, los años de menopausia para los tres grados de esteatosis presentan un p -valor de Shapiro-Wilk superior a 0,05: para los años de menopausia en el grado I, $p = 0,497$; en el grado II, $p = 0,798$; y en el grado III, $p = 0,236$.

Sigue una distribución normal en los tres grados de esteatosis, por lo que hay que utilizar las pruebas paramétricas. Puesto que se utilizó una variable cuantitativa que sigue normalidad para todos los grupos de enfermedad y una variable cualitativa politómica, y que son independientes, se utilizó la prueba de ANOVA para datos independientes.

No hay una asociación estadísticamente significativas entre los años de menopausia hasta el

diagnóstico y el grado de enfermedad en el momento del diagnóstico ($F(2) = 1,92, p = 0,163$). Esto podría hacernos pensar que los años de menopausia no afectan tanto, y que simplemente la presencia de menopausia es la que va a influir negativamente en el desarrollo de la enfermedad, y no tanto los años que hayan pasado desde su presencia.

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue evaluar si la privación estrogénica se asocia con un mayor riesgo de desarrollar formas graves de MASLD en mujeres. Los resultados obtenidos respaldan esta hipótesis: se observó una prevalencia significativamente mayor de esteatosis hepática grave (grado III) en mujeres con privación estrogénica (54%) frente a aquellas sin ella (19%), con un riesgo relativo estadísticamente significativo de 2,81 ($RR = 2,81$) (IC 95%: 1,21–6,52; $p = 0,005$). Estos hallazgos nos permiten aceptar la hipótesis planteada: la privación estrogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de MASLD grave.

Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos que han señalado el papel protector de los estrógenos frente a la acumulación de grasa hepática. A nivel fisiopatológico, los estrógenos regulan la lipogénesis y la beta-oxidación en los hepatocitos a través de receptores hepáticos específicos. Su disminución, como ocurre en la menopausia o tras ooforectomía, favorece mecanismos como la insulinoresistencia, el estrés oxidativo y la inflamación hepática, todos ellos implicados en la progresión de MASLD (14,15,20). La magnitud del riesgo encontrado en este estudio ($RR = 2,81$) es incluso superior al reportado en metaanálisis previos, que señalaba un Odds ratio de 2,4 ($OR = 2,4$) en mujeres menopáusicas (18,21). Esta diferencia podría explicarse por variaciones metodológicas, como el enfoque centrado en la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, en lugar de su mera presencia. Esas pequeñas variaciones del riesgo también podrían deberse a variaciones en las características de las muestras de pacientes estudiadas.

Además de establecer una relación directa entre ambas variables, la literatura describe que la privación estrogénica es también un factor indirecto de desarrollo de MASLD. La primera causa de mortalidad en estas pacientes son las enfermedades cardiovasculares, y la menopausia también está relacionada con un mayor riesgo de estas enfermedades, lo que retroalimenta positivamente el riesgo de desarrollo de MASLD. (16) El establecimiento de esta relación permite hacer hincapié en el

diagnóstico precoz de la enfermedad en mujeres menopáusicas para tratar los factores cardiovasculares que actúan tanto como causa, como consecuencia de la MASLD.

Respecto a los objetivos secundarios, se identificó la menopausia como la principal etiología de privación estrogénica (73%), seguida por procedimientos quirúrgicos como la histerectomía y la ooforectomía. Esto pone de manifiesto la relevancia de los cambios hormonales naturales en la evolución hepática femenina. Sin embargo, ni los años transcurridos desde la menopausia ni su relación con el IMC mostraron una asociación significativa con el grado de la enfermedad. Este hallazgo sugiere que el riesgo no estaría relacionado con una exposición prolongada a la privación estrogénica, sino con su mera presencia. Asimismo, aunque en este estudio observamos que la principal etiología de privación estrogénica es la menopausia, la literatura científica también tiene estudios acerca de otras patologías de desajuste estrogénico como es el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ). (24) En dicho estudio en concreto se observó una mayor prevalencia de MASLD en mujeres tanto postmenopáusicas como con SOPQ que en mujeres premenopáusicas, lo que permitiría extrapolar los resultados de este estudio a otras causas de privación estrogénica.

Por otra parte, se observó una tendencia creciente de la edad media al diagnóstico según el grado de severidad de MASLD, lo que podría reflejar una progresión temporal de la enfermedad, pero también podría estar condicionada por un mayor retraso diagnóstico en mujeres con mayor edad o menor acceso a controles preventivos. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y requiere ser investigada en estudios longitudinales. (25)

Parece un poco contradictorio observar que, cuanto mayor es la edad al diagnóstico mayor es también el grado de severidad de MASLD, y por otro lado, no encontrar una asociación significativa con los años de menopausia, ya que, normalmente, a mayor edad, más años de menopausia debería haber. Pero esto no tiene por qué ser necesariamente así. Por ejemplo, en el caso de dos mujeres diagnosticadas de MASLD con 65 años con la misma gravedad en el grado de esteatosis ecográfica, una puede llevar 15 años de menopausia y otra 25. Así, observamos que la presencia de menopausia es la que ejerce como mayor factor de riesgo simplemente con su presencia y no los años de menopausia, porque aunque aumente el grado de la enfermedad con la edad, los años de menopausia de cada mujer serán diferentes. Se podría plantear entonces que depende también del resto de factores de riesgo ya mencionados que agraven la enfermedad, en los que se podría hacer

hincapié en cuanto se presentase menopausia para evitar un desarrollo más grave de la enfermedad.

Durante la investigación se encontraron algunos problemas, pero no impidieron realizar el estudio. Primero, hubo una disponibilidad limitada a la hora de recopilar los datos de la historia clínica y los datos epidemiológicos ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, solo se pudo trabajar con lo preexistente. No se pudieron hallar todas las pacientes necesarias para la muestra en la cohorte de pacientes sin deprivación estrogénica con la enfermedad por falta de existencia en la base de datos del hospital: en vez de contar con 37 mujeres sin deprivación estrogénica se incluyeron 26. El hecho de tener dificultad para encontrar suficientes pacientes con diagnóstico de MASLD sin deprivación estrogénica podía darnos una idea de que efectivamente los estrógenos resultan un factor protector para el desarrollo de la enfermedad.

Además, otro problema encontrado durante la investigación fue que, al tratarse de un estudio retrospectivo y trabajar con datos preexistentes, algunas variables necesarias para el diagnóstico de la enfermedad, pero no imprescindibles, no se encontraban en la historia de las pacientes. Este fue el caso, por ejemplo, de las variables “horas de ejercicio al día” o “perímetro abdominal”, que no estaban recogidas en la Historia Clínica. Otras variables necesarias para establecer el diagnóstico de la enfermedad como presencia de dislipemia, HTA, IMC elevado o criterios ecográficos sí que estaban recogidas para todas las pacientes, pudiendo establecer el diagnóstico y permitiendo trabajar con los datos existentes.

Con respecto a los factores de confusión, existía la posibilidad de que otros factores como la dieta, el estilo de vida o las comorbilidades no hepáticas pudieran influir en el desarrollo de la MASLD de manera que pudieran sesgar los resultados hacia una asociación falsa, o atenuar una asociación real. Por ello, esos factores se tuvieron en cuenta en todas las pacientes para que no supusieran tanta limitación. Se excluyeron otras patologías hepáticas comórbidas como infecciones, enfermedades autoinmunes o tóxicos para intentar aislar lo máximo posible el efecto específico de la deprivación estrogénica en el hígado. Finalmente, la variación biológica condicionó la respuesta individual a la deprivación estrogénica haciendo que pudiera variar significativamente entre diferentes personas, lo que dificulta generalizar los resultados de los estudios.

Este estudio puede resultar útil a nivel de práctica clínica ya que, como se mencionó en la

introducción, si se aceptaba la hipótesis podría resultar útil tener en cuenta esta enfermedad de forma precoz en las pacientes presentando el factor de riesgo. Efectivamente se ha podido aceptar la hipótesis y se establece que la deprivación estrogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de MASLD grave. A nivel de práctica clínica, esto podría justificar la implementación de estrategias de cribado en mujeres menopáusicas o con antecedentes de cirugía ginecológica, con el fin de identificar precozmente formas más leves y reversibles de la enfermedad que aún podrían beneficiarse de intervenciones higiénico-dietéticas. De esta manera, se trataría de forma directa la enfermedad, así como otros factores agravantes de la misma, como son la dislipemia, la diabetes, la HTA o el IMC.

A partir de estos resultados, se plantea que en un futuro se puedan realizar estudios enfocados a comparar mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en caso de menopausia precoz (ya sea por fallo ovárico precoz o por cirugía ginecológica) y mujeres sin esa sustitución de estrógenos. De esta manera, se analizaría una posible protección de cara al desarrollo de MASLD en aquellas en tratamiento, y se podría plantear el riesgo y beneficio de utilizar THS en estas mujeres como factor protector de MASLD.

9. CONCLUSIONES

Finalmente, tras haber realizado el trabajo, podemos responder a la pregunta de investigación concluyendo que efectivamente la deprivación estrogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de MASLD con un riesgo aumentado de 2,81 veces con respecto a no presentarlo. Además, según los resultados obtenidos, la etiología más frecuente de deprivación estrogénica es la menopausia, pero podemos plantear que no depende tanto del número de años de menopausia, sino que basta simplemente con presentarla, no es un riesgo acumulativo. Se puede concluir también que la edad media al diagnóstico aumenta conforme lo hace el grado de enfermedad, dependiendo además de otros factores de riesgo aparte de la deprivación estrogénica. No obstante, estos resultados deben considerarse con cautela debido tanto al diseño del estudio como al reducido tamaño muestral, lo que impide realizar afirmaciones en términos de “causas”.

Esta conclusión, si fuese confirmada en futuros estudios, permitiría proponer, como se mencionó al principio del trabajo, un posible cribado las mujeres presentando deprivación estrogénica. Se podría realizar una prueba de imagen que sirviese como test de cribado para fomentar un diagnóstico precoz de la enfermedad cuando aún estuviese en un estadio leve y reversible.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* septiembre de 2024;81(3):492-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
2. Kang JS, editor. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease - New Insight and Glance Into Disease Pathogenesis* [Internet]. IntechOpen; 2023 [citado 14 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/11716> DOI: 10.5772/intechopen.100998
3. Robeva R, Mladenović D, Vesković M, Hrnčić D, Bjekić-Macut J, Stanojlović O, et al. The interplay between metabolic dysregulations and non-alcoholic fatty liver disease in women after menopause. *Maturitas.* septiembre de 2021;151:22-30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.012
4. Pafili K, Paschou SA, Armeni E, Polyzos SA, Goulis DG, Lambrinouadaki I. Non-alcoholic fatty liver disease through the female lifespan: the role of sex hormones. *J Endocrinol Invest.* 18 de marzo de 2022;45(9):1609-23. DOI: 10.1007/s40618-022-01766-x
5. Bugianesi E, editor. *Non-alcoholic fatty liver disease: a 360-degree overview.* Cham, Switzerland: Springer; 2020.
6. Castro-Narro GE, Rinella ME. La nueva nomenclatura de esteatosis hepática. ¡No más NAFLD! *Rev Gastroenterol México.* abril de 2024;89(2):312-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2024.02.005
7. Rinella ME, Sookoian S. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. *J Lipid Res.* enero de 2024;65(1):100485. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100485
8. Canivet CM, Boursier J, Loomba R. New Nomenclature for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Understanding Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Metabolic Dysfunction- and Alcohol-Associated Liver Disease, and Their Implications in Clinical Practice. *Semin Liver Dis.* febrero de 2024;44(01):035-42. DOI: 10.1055/s-0044-1785196
9. Gastaldelli A, Newsome PN. NAFLD vs MASLD (Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease)—Why the Need for a Change of Nomenclature? *J Clin Endocrinol Metab.* 19 de febrero de 2025;dgaf094. DOI: 10.1210/clinem/dgaf094
10. Vinay Kumar, Abul Kabbas, John C. Aster. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 10º. Elsevier; 2021. 1392 p.
11. María Carolina Fragozo Ramos. Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Med Lab.* marzo de 2022;26(1):47-62. DOI: 10.36384/01232576.559
12. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* enero de 2017;54(1):37-46. DOI: 10.1016/j.raem.2016.12.001
13. Sahuquillo Martínez A, Ramírez Manent JI, Torres Moreno MP, Solera Albero J, Tárraga López PJ. La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *J Negat No Posit Results.* 9 de febrero de 2020;(Próxima Publicación):392-427. DOI: 10.19230/jonnpr.3261

14. Kur P, Kolasa-Wołoskiuk A, Misiakiewicz-Has K, Wiszniewska B. Sex Hormone-Dependent Physiology and Diseases of Liver. *Int J Environ Res Public Health*. 11 de abril de 2020;17(8):2620. DOI: 10.3390/ijerph17082620
15. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors: Obesity, insulin resistance and diabetes: role of oestrogen. *Acta Physiol*. septiembre de 2011;203(1):259-69. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02237.x
16. Polyzos SA, Goulis DG. Menopause and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Maturitas*. agosto de 2024;186:108024. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108024
17. Zuo Q, Park NH, Lee JK, Santaliz-Casiano A, Madak-Erdogan Z. Navigating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Exploring the roles of estrogens, pharmacological and medical interventions, and life style. *Steroids*. marzo de 2024;203:109330. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109330
18. DiStefano JK. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*. 1 de octubre de 2020;161(10):bqaa134. DOI: 10.1210/endocr/bqaa134
19. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 8 de octubre de 2022;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954
20. Milani I, Chinucci M, Leonetti F, Capoccia D. MASLD: Prevalence, Mechanisms, and Sex-Based Therapies in Postmenopausal Women. *Biomedicines*. 2 de abril de 2025;13(4):855. DOI: 10.3390/biomedicines13040855
21. Jaroenlapnopparat A, Charoenngam N, Ponvilawan B, Mariano M, Thongpiya J, Yingchoncharoen P. Menopause is associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. marzo de 2023;30(3):348-54. DOI: 10.1097/GME.0000000000002133
22. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women. *Womens Health*. marzo de 2009;5(2):191-203. DOI: 10.2217/17455057.5.2.191
23. Ryu S, Suh BS, Chang Y, Kwon MJ, Yun KE, Jung HS, et al. Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. julio de 2015;190:65-70. DOI : 10.1016/j.ejogrb.2015.04.017
24. Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol*. octubre de 2010;9(4):402-9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31616-3
25. Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S, Dao C, Khan V, Ali H, et al. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. enero de 2021;19(1):61-71.e15. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.067

ANEXOS:

- I. Resolución positiva de la comisión de investigación:



INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 29 DE OCTUBRE DE 2024

TÍTULO: Estudio de cohortes retrospectivo sobre la deprivación estrogénica como factor de riesgo en el desarrollo de esteatosis hepática en mujeres en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre 2021 y 2024

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lorena Hidalgo Aguirre

INVESTIGADOR COLABORADOR UEM: Berta García Martínez

SERVICIO O UNIDAD: Aparato Digestivo

CLASIFICACIÓN: No-EPA

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.



Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Presidente de la Comisión de Investigación



Olga M. Reillo Sánchez
Secretaria de la Comisión de Investigación

II. Tabla de variables:

VARIABLES	CATEGORÍA O UNIDAD	TIPO DE VARIABLE
Relacionadas con MASLD:		
Ejercicio	Horas por semana	Cuantitativa continua
Perímetro abdominal	Centímetros	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal (IMC)	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Diabetes Mellitus (DM)	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Dislipemia (DL)	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Hipertensión arterial (HTA)	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Grado ecográfico de esteatosis hepática	Número de grado o severidad	Cualitativa nominal politómica
Clasificación dicotómica de MASLD	Grado cualitativo de enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica
Edad al diagnóstico	Años	Cuantitativa continua
Edad al diagnóstico según el grado de MASLD	Años	Cuantitativa continua
Relacionadas con ámbito ginecológico:		
Deprivación estrogénica (variable principal)	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica (puede ser de diversa etiología).
Menopausia	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Ooforectomía	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Histerectomía	Presenta/no presenta	Cualitativa nominal dicotómica
Edad de cirugía	Años	Cuantitativa continua (Si presenta alguna de las variables anteriores, especificar edad con la que se sometieron a la cirugía porque es la edad de deprivación estrogénica).

Edad de menarquia	Años	Cuantitativa continua
Edad de menopausia	Años	Cuantitativa continua
Años de menopausia	Años	Cuantitativa continua
Años de menopausia según el grado de MASLD	Años	Cuantitativa continua