

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL


Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención

**“CARACTERIZACIÓN DEL ESTRÉS PSICOSOCIAL EN PACIENTES
CON ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN
METABOLICA (MASLD). ESTUDIO PILOTO.”**

Alumno/a: Paula Andrea González Sandoval

Tutor/a: Dra. Carol Beltrán Muñoz

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del Dr. Carol Beltrán Muñoz, sobre una línea horizontal.

 Dra. Carol Beltrán Muñoz, PhD
Rut: 14.404.074-0
Investigador Principal Laboratorio
Inmunogastroenterología
Hospital Clínico U. de Chile

Firma

Fecha: 02 de febrero de 2024

Santiago, 18 de marzo de 2024

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

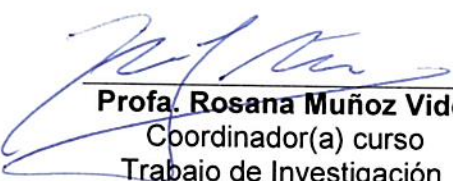
La Srta. **Paula Andrea González Sandoval**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Bioanálisis Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el décimo semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **“CARACTERIZACIÓN DEL ESTRÉS PSICOSOCIAL EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABOLICA (MASLD). ESTUDIO PILOTO”**, dirigida por la **Dra. Caroll Beltrán Muñoz**, Académica del Departamento de Medicina Interna Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: el **Dr. Alejandro Escobar**, Académico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y el **Dr. Fabien Magne**, Académico del Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 Dr. Alejandro Escobar,	6.37	25%
Corrector 2 Dr. Dr. Fabien Magne	7.00	25%
Tutor(es) Guía:		
Evaluación intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	7.00	25%
Nota final tesis profesional	6.84	

En consecuencia la estudiante **Paula Andrea González Sandoval** aprueba satisfactoriamente la asignatura.


Profa. Rosana Muñoz Videla
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación


Prof. Hernán Torres
PEC curso
Trabajo de Investigación

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).....	4
Fisiopatología del MASLD	6
Fibrosis como marcador de progresión en MASLD.....	8
Impacto del estrés psicosocial en el desarrollo de fibrosis.....	10
Perspectivas de estudio del estrés crónico	12
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	14
MÉTODO DE INVESTIGACIÓN	16
Reclutamiento de pacientes	16
Caracterización de pacientes	17
Análisis estadístico	19
RESULTADOS	20
Caracterización (OE 1)	20
Correlación entre estrés psicológico y fibrosis (OE 2).....	26
Correlación entre estrés psicológico y otras variables (OE 3)	27
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN	34
Limitaciones del estudio.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	42
Tablas suplementarias.....	42
Encuestas	45
Consentimiento informado	54
Aprobación del comité de ética.....	62

RESUMEN

La esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic associated steatotic liver disease*) es una patología multifactorial considerada la causa más común de enfermedad hepática crónica. Su progresión conduce al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Múltiples investigaciones han evidenciado una asociación entre estrés psicosocial, el daño hepático, y la prevalencia de MASLD. Los estudios de esta asociación en Chile son escasos, así como aquellos que abarcan su relación con el grado de fibrosis.

Objetivo: El presente estudio busca evaluar en pacientes con MASLD el grado de estrés psicosocial y su subsecuente asociación con el estadio de fibrosis hepática. **Método:** Se desarrolló un estudio piloto en pacientes con MASLD reclutados desde el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universidad de Chile. Se evaluó los parámetros psicosociales de estrés, tales como ansiedad, depresión, afrontamiento, rasgos de personalidad y calidad de vida, por medio de encuestas validadas de autoreporte. Los niveles de fibrosis fueron estudiados mediante elastografía hepática. Se realizó un análisis descriptivo y un análisis de comparaciones y correlaciones de las distintas variables, mediante las pruebas de Pearson, Spearman y Fisher. Se consideraron diferencias estadísticas con un valor $p < 0,05$.

Resultados: Se reclutaron 13 pacientes en el estudio, de los cuales 11 reportaron algún nivel de estrés, 5 de ellos estrés frecuente y ansiedad, y un paciente con depresión; a la vez, se observaron altos puntajes de autoeficacia percibida. No se observó una correlación significativa entre estrés percibido y fibrosis significativa, pero sí entre fibrosis y autoeficacia. Sólo 4 pacientes tuvieron buena percepción de su salud mental y se observó un predominio del rasgo de emocionalidad y correlaciones significativas de éste con edad, IMC, ansiedad y depresión. **Conclusión:** Una parte importante de nuestra población de estudio presenta estrés psicológico y elevada autoeficacia, siendo ésta última correlacionada significativamente con el grado de fibrosis hepática.

Palabras claves: MASLD, Estrés Psicosocial, Estrés crónico, Depresión, Ansiedad, Fibrosis.

INTRODUCCIÓN

ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METÁBOLICA (MASLD)

La esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) o enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) como era conocida anteriormente, es una enfermedad multifactorial considerada como la causa más común de enfermedad hepática crónica y comprende un espectro de distintas condiciones patológicas como esteatosis hepática simple, esteatohepatitis (MASH) y estados de fibrosis avanzada[1]. El desarrollo de fibrosis durante la progresión de la enfermedad pueden conducir a patologías más severas como cirrosis hepática y hepatocarcinoma (HCC). En cuanto a prevalencia, MASLD ha reportado una tasa de aproximadamente 25% en la población mundial, donde Sudamérica lidera con un 30,45% según el estudio de Younessi et al[2]. En Chile es la causa principal de trasplante hepático y se estima que cerca del 29,7% de las causas de cirrosis son por esta enfermedad[3].

Las guías clínicas actuales definen MASLD como la evidencia de esteatosis hepática mayor al 5% por medio de biopsia o imágenes, con el cumplimiento de alguno de los criterios cardiometabólicos indicados en la tabla 1 y ausencia de causas secundarias de esteatohepatitis tales como, consumo de alcohol significativo (≥ 210 g/semana para hombres y ≥ 140 g/semana para mujeres), daño hepático asociado a medicamentos (DILI), trastornos hereditarios monogénicos u otras enfermedades hepáticas. La nueva nomenclatura de MASLD realiza la diferenciación de 2 nuevos subgrupos denominados MetALD (pacientes MASLD con un consumo mayor de alcohol de 30-60 g/día en hombres y 20-50 g/día en mujeres) y esteatohepatitis criptogénica (esteatosis que no cumple con ningún criterio etiológico)[4].

Tabla 1. Criterios cardiometabólicos para el diagnóstico de MASLD (paciente adulto)

1. IMC >25 kg/m² o perímetro de la cintura >94 cm (hombres) / 80 cm (mujeres)
2. Glucosa sérica en ayuno ≥ 100 mg/dL o glucosa post-prandial (2 hrs) ≥ 140 mg/dL o HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L) o tener diagnóstico de DM2 o estar en tratamiento para DM2
3. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o estar bajo algún tratamiento farmacológico antihipertensivo.
4. Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL o estar bajo tratamiento hipolipemiante
5. HDL-colesterol plasmático ≤ 40 mg/dL (hombres) y ≤ 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento hipolipemiante.

La progresión de la enfermedad a esteatohepatitis se determina por la presencia de esteatosis hepática mayor al 5%, con inflamación e injuria hepatocelular (ballooning) en presencia o ausencia de fibrosis. Se define además la etapa de fibrosis avanzada como aquellas categorizadas en F3-F4[5,6].

El gold standard para el diagnóstico de MASLD es la biopsia hepática, la cual es una técnica considerada invasiva que permite visualizar las características tisulares del hígado y cuantificar los niveles de esteatosis y fibrosis. Posee una tasa de reacciones adversas cercana al 1%, las cuales incluyen dolor, bacteremia transitoria, pneumotórax y sangrado que pueden variar desde hematomas asintomáticos a hemorragia intraperitoneal. El análisis cuantitativo realizado mediante biopsia se basa en una pequeña muestra de tejido, por lo que podría no ser completamente representativa en casos donde la distribución de lípidos en el hígado sea muy heterogénea. Esto constituye una desventaja importante del método en el estudio de la enfermedad de hígado graso no alcohólico considerando que es una patología caracterizada por una distribución de lípidos heterogénea en el órgano. Debido a las complicaciones mencionadas anteriormente, el diagnóstico de rutina de la enfermedad suele realizarse por técnicas de imagen, tales como ultrasonido abdominal, elastografía por FibroScan o resonancia magnética[7-9].

FISIOPATOLOGÍA DEL MASLD.

Los mecanismos fisiopatológicos de la progresión en MASLD aún no han sido identificados claramente. Hace varios años se proponía la hipótesis de “Doble hit”, donde se postulaban 2 procesos claves. El primero correspondería al desarrollo de esteatosis por una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos mediada por la presencia de resistencia a la insulina. El segundo proceso clave sería gatillado por el efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres acumulados en los hepatocitos y su acción, activando procesos moleculares como disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Estos procesos desencadenarían posteriormente un proceso necroinflamatorio, donde la respuesta de muerte celular y la liberación de una serie de moléculas proinflamatorias (como DAMPS, TNF- γ , IL 1 β e IL 18) serían claves en la activación y reclutamiento de células de la inmunidad innata en el tejido y el posterior desarrollo de inflamación y fibrogénesis características de las etapas más avanzadas de la enfermedad[10].

En años posteriores, se confirmó que esta hipótesis no es suficiente para explicar todos los casos y las vías moleculares que se han visto asociadas a la enfermedad. En investigaciones posteriores se ha evidenciado que el desbalance del transporte de grasas en el hígado podría verse afectado por múltiples mecanismos independientes, los cuales podrían aumentar el riesgo de padecer MASLD y de progresar a estados más avanzados. Estos factores han dado paso a la hipótesis de “Multiple hits”, donde destacan:

1. Factores metabólicos, como resistencia a la insulina o mediadores inflamatorios del tejido adiposo.
2. Factores dietéticos, los cuales promuevan el transporte y almacenamiento de lípidos en el hígado, excediendo la capacidad de almacenamiento de éste y el posterior efecto lipotóxico en el tejido.

3. Factores asociados a la microbiota intestinal donde una disbiosis intestinal podría llevar a la liberación de elementos proinflamatorios (cómo antígenos u otros componentes inmunitarios) en la circulación portal y al hígado.
4. Factores genéticos y epigenéticos, cómo la presencia del polimorfismo del gen PNPLA3 (patatin like phospholipase domain-containing protein 3), que codifica para una enzima multifuncional que efectúa una acción lipogénica en el hígado.

Estos factores (independientemente o interconectados) podrían dar cuenta de un desbalance oxidativo en el tejido y la activación del proceso necroinflamatorio clave en la progresión de la enfermedad[11-13].

Ya en etapas más avanzadas de la enfermedad, se puede observar el desarrollo de fibrosis por una acumulación neta de matriz extracelular. Este proceso profibrogénico se da principalmente debido a las células estrelladas (HSC), las cuales son células mesenquimales que componen cerca del 10% del tejido hepático y se ubican entre los hepatocitos y las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) en el espacio perisinusoidal (o espacio de Disse). Este espacio favorece el intercambio de sustancias desde la vena porta hacia el parénquima hepático y la vena central y en él se llevan a cabo procesos de comunicación celular mediante mediadores solubles y citoquinas entre distintas células (como hepatocitos, HSC, LSEC, células de Kupffer, progenitores hepáticos, células inmunes infiltradas y fibras nerviosas).

El rol fibrogénico de las HSC está dado por tener la capacidad de secretar una serie de moléculas que componen la matriz extracelular, las que incluyen Laminina, Proteoglicano y colágeno tipo IV. En condiciones normales, las HSCs se encuentran en un fenotipo quiescente no proliferativo (qHSC), sin embargo, ante distintos estímulos (cómo pérdida de células hepáticas, inflamación y alteraciones metabólicas), las qHSs son activadas y sufren un proceso de transdiferenciación a un fenotipo tipo myofibroblasto (aHSC) con características proliferativas, contráctiles, inflamatorias y quimiotácticas. La activación de las HSC se puede

iniciar por múltiples vías de señalización incluyendo vías asociadas a la respuesta inmune innata (TLR, LPS, DAMPs), citoquinas, entre otras. Al activarse las HSC, el patrón de secreción de colágeno cambia y se libera principalmente colágeno tipo I y III, los cuáles se encuentran abundantemente en los tejidos fibróticos. La producción aumentada de elementos de la matriz extracelular por parte de las aHSCs conlleva a una acumulación de ésta en el tejido hepático y el desarrollo de fibrosis[10,14].

El proceso de fibrogénesis hepática en MASH (*Metabolic associated steatohepatitis*) se lleva a cabo en 2 procesos denominados iniciación y perpetuación. La iniciación se refiere a los eventos tempranos que hacen que las células respondan a múltiples señales extracelulares gatillando la transdiferenciación de las qHSC a su fenotipo activado. La perpetuación se refiere a los eventos que amplifican este fenotipo activado, donde las aHSC pueden responder a una gran cantidad de citoquinas y factores de crecimiento, dando como resultado una mayor proliferación, contractibilidad, y fibrogénesis, así como una mayor activación de las vías proinflamatorias[10,14]. La producción de fibrosis hepática es clave en la progresión a patologías más severas como cirrosis hepática y hepatocarcinoma, y constituye, además, el principal predictor de mortalidad y riesgo de trasplante de hígado en pacientes con MASLD[3,15].

FIBROSIS COMO MARCADOR DE PROGRESIÓN EN MASLD.

Como se mencionó anteriormente, la técnica gold standard para el diagnóstico de MASLD es la biopsia hepática, que permite detectar y cuantificar el nivel de esteatosis y fibrosis hepática. Sin embargo, debido a su naturaleza invasiva, complicaciones y limitaciones, es recomendada únicamente en aquellos casos en que la obtención de ésta pudiese modificar el manejo del paciente (ante sospecha de otra causa de enfermedad hepática crónica o de cirrosis, o al ser

parte de ensayos terapéuticos). El estudio de fibrosis en los pacientes se realiza principalmente mediante técnicas no invasivas que incluyen un enfoque fisiológico (biomarcadores) y un enfoque físico (técnicas de imagen)[16].

En el enfoque fisiológico existen distintos marcadores serológicos para el estudio de fibrosis hepática, tales como bilirrubina, albumina, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas, ALT/AST ratio, APRI (AST/Platelet ratio), apolipoproteína A1, α 2-macroglobulina y GGT. Para mejorar la sensibilidad de estas pruebas y su uso predictivo se han desarrollado análisis multiparamétricos para fibrosis hepática que incorporan marcadores serológicos y características clínicas. En estos análisis o mediciones podemos encontrar al FIB-4, NAFLD fibrosis score, eLIFT, Forns Score, Fibrotest, Fibrometer, Enhanced liver Fibrosis ELF.

En contraparte, en el enfoque físico las principales técnicas recomendadas para el estudio de fibrosis en pacientes MASLD son pruebas de elastografía que miden la rigidez del tejido hepático, que incluyen el ultrasonido con ondas de corte, la elastografía transitoria (FibroScan) y la elastografía por resonancia magnética (RM)[16-18]. Las distintas técnicas por imágenes incorporan softwares que permiten la obtención de las determinaciones y su interpretación correspondiente acerca del nivel de fibrosis y esteatosis en el hígado. El uso de un sistema de puntos o estratificación del nivel de fibrosis hepática en estos softwares, permite categorizar a los pacientes con MASLD en 4 estadios: (F0) ausencia de fibrosis; (F1) fibrosis leve; (F2) fibrosis moderada; (F3) fibrosis grave ; (F4) cirrosis. En estados iniciales de la enfermedad, los niveles de fibrosis pueden encontrarse entre los estados F0 y F1 (ausencia de fibrosis o fibrosis leve sin relevancia clínica), sin embargo, a medida que esta progresa, los niveles de fibrosis pueden aumentar. Aquellos pacientes con niveles de fibrosis elevados (F2-F3) tienen alto riesgo de progresar a cirrosis (F4)[19].

IMPACTO DEL ESTRÉS PSICOSOCIAL EN EL DESARROLLO DE FIBROSIS.

Retomando la naturaleza multifactorial de MASLD, estudios en animales y humanos han demostrado que varios tipos de estresores sociales podrían conducir a un incremento (transitorio o permanente) de la actividad proinflamatoria, siendo por lo tanto el estrés social, un factor de riesgo para enfermedad crónicas poco estudiado[20].

Se define estrés psicosocial como la respuesta ante condiciones donde la demanda ambiental excede la capacidad regulatoria natural del organismo, en particular, a situaciones que incluyen impredecibilidad y falta de control[21]. Esta respuesta incluye un amplio espectro de reacciones, tanto biológicas como conductuales, las cuales se llevan a cabo por medio de dos vías: 1) El eje Hipotalamo-Hipofisis-Adrenal (HPA) y 2) El sistema simpático medular (SAM). Estas vías conducen a un aumento de los niveles de cortisol, catecolaminas y citoquinas proinflamatorias[22].

La activación del eje HPA contempla la liberación de la hormona liberadora de corticotropinas (CRH) por parte del hipotálamo y su efecto en la glándula pituitaria estimulando la liberación de la hormona corticotropina. Esta última hace su efecto en las glándulas supraadrenales para aumentar los niveles de cortisol en sangre. La unión del cortisol a su receptor (GCr) induce la expresión de distintos genes asociados al metabolismo de glucosa y lípidos en el tejido hepático, entre otros efectos. En contraparte, la activación del SAM contempla la estimulación de una vía nerviosa extensa que regula, junto con el sistema parasimpático, la actividad de distintos órganos y tejidos, como corazón, músculo esquelético, pulmones, intestino, hígado, entre otros. La activación de ambas vías ante una exposición a estrés crónico se ha visto asociada a cambios metabólicos en el hígado, así como a un estado proinflamatorio y al desarrollo de enfermedades hepáticas crónicas (como hepatitis virales, cirrosis hepática y hepatocarcinoma); evidenciando así que, el estrés psicosocial *per se* podría exagerar la

respuesta inflamatoria y fibrótica en el hígado cirrótico, existiendo así una correlación positiva entre estrés psicosocial y daño hepático[23-25]. Particularmente, en MASLD, un estudio realizado por Kang et al. describió una correlación positiva entre estrés psicosocial y prevalencia de la enfermedad[22]. Sumando a esto, otro estudio realizado en oficiales de policía en China evidencio que la presencia de MASLD fue mayor en oficiales de tráfico que en los otros tipos de oficiales de policía incluidos en la investigación, destacando los factores estresantes a los que se ven expuestos los policías de trafico, como el ruido, la polución del aire, entre otros. Esta investigación identificó al estrés ocupacional y niveles de tensión personal moderados y altos como factores de riesgo independientes para MASLD, en comparación con estrés ocupacional y tensión personal bajos, que parecían desempeñar un papel protector[26]. Otros estudios han reportado una asociación entre distrés psicológico y aumento significativo de la mortalidad por enfermedad hepática, así como una correlación positiva entre depresión/ ansiedad y la prevalencia y gravedad en MASLD[27-30].

Los mecanismos neuroinmunológicos que pudiesen estar involucrados en esta relación no se conocen con precisión. La presencia de fibras aminérgicas y peptidérgicas en la innervación del hígado se han descrito desde el lóbulo hepático hasta el espacio de Disse, estando en contacto estrecho con hepatocitos y HSC, lo cual sugiere un control autonómico directo del flujo sanguíneo sinusoidal y del metabolismo hepatocelular[31].

En adición a esto se han descrito distintos receptores noradrenérgicos en hepatocitos, conlangiocitos, paredes de vasos portales, células de Kupffer y HSC. En un hígado saludable, la acción conjunta de estos receptores mediada por nervios simpáticos mantiene el equilibrio de múltiples mecanismos de señalización, promoviendo la homeostasis metabólica del hígado[32].

La inervación del hígado por fibras simpáticas surge del sistema simpático medular en su región intermediolateral. Por medio de la vía del nervio esplácnico, las fibras simpáticas surgen de la médula hasta los ganglios torácicos superiores y posteriormente hacia los ganglios celiáco y mesentérico superior, donde se unen a las fibras parasimpáticas e ingresan al hígado por el hilio formando fibras nerviosas principales, ubicadas en mayor número cerca de los conductos biliares intrahepáticos y de la arteria hepática. Posteriormente, se da origen a los plexos nerviosos periarteriales los cuales tienen una estructura fina similar a una red de araña que rodean a las triadas hepáticas. Las fibras más delgadas se extienden por el espacio perisinosoidal pudiendo ingresar de forma decreciente hasta la zona centrolobular del parénquima hepático[31,32].

El predominio del tono simpático en pacientes con MASLD parece conducir a esteatosis hepática, inflamación, fibrosis y alteraciones hemodinámicas. Este rol profibrótico estaría dado por la estimulación de los nervios simpáticos y su acción en las HSC, activándolas y promoviendo su transdiferenciación al fenotipo tipo myofibroblasto. Por el contrario, la activación de las vías nerviosas parasimpáticas podría inducir una regresión de la esteatosis y fibrosis hepática[32]. A pesar de que existen estudios que apoyan estas conexiones entre el sistema nervioso y el hígado, las vías celulares y moleculares que median la comunicación neuroinmune en MASLD no han sido completamente delucidadas.

PERSPECTIVAS DE ESTUDIO DEL ESTRÉS CRÓNICO.

Distintos métodos de medición son utilizados en salud. En cuanto a las mediciones de factores psicosociales se requieren instrumentos complejos debido al análisis de la percepción subjetiva de las personas. Una de las herramientas mas útiles para medir estos factores psicosociales en la población son las encuestas de salud. Para la medición de estrés existen

diferentes encuestas, las que tienen como propósito medir el grado en el cual los individuos valoran o estiman situación vividas durante un tiempo definido como “estresantes” y el grado en que la persona ha percibido control o descontrol en estas[33]. La exposición a estrés crónica percibida como “distrés emocional” contempla un desbalance cognitivo de las emociones positivas y negativas, inclinando la balanza al incremento de emociones negativas. Esta disregulación emocional consiste en un estado marcado por sentimientos como tristeza, inseguridad, confusión y preocupación en intensidad variable y pueden llegar a desencadenar trastornos psicológicos más severos como depresión y ansiedad[34]. Incluir el análisis de estos trastornos psicológicos en el estudio del estrés crónico constituye una herramienta para evaluar el impacto emocional y psicológico en el individuo frente a los estresores a los que se ve expuesto. Por otra parte, otro enfoque psicológico de interés en el estudio del estrés social son las conductas desarrolladas por el individuo para hacer frente a las situaciones estresantes. Ya en 1989 el psicólogo David Tobin creó una encuesta con el fin de evaluar los comportamientos y habilidades cognitivas que los individuos utilizan para hacer frente a las demandas internas y ambientales que se perciven como “estresantes”. Esta encuesta, denominada “Coping Strategy Inventory”, permite identificar 8 estrategias principales, las cuales son resolución del problema, reestructuración cognitiva, apoyo social, expresión emocional, evitación de problemas, pensamiento desiderativo, retirada social y autocrítica[35].

En 2022, un estudio evaluó la relación entre las estrategias de afrontamiento y los síntomas de depresión en pacientes con MASLD. Este estudio indicó que además de presentar una mayor tasa de comorbilidades y mayores niveles de fibrosis, los pacientes MASLD con estrategias de enfrentamiento “inadaptativo” cursarían además con más síntomas de depresión y menor autoeficacia[36]. Esta investigación pone de manifiesto la importancia de incluir este tipo de enfoque de afrontamiento en el estudio del estrés crónico y su relación con la enfermedad. Profundizando aún más, las conductas desarrolladas por el individuo están en

estrecha relación con los rasgos de personalidad que esté posea. Un individuo podría tener una mayor tendencia al uso de determinadas estrategias de afrontamiento, así como una mayor o menor vulnerabilidad psicológica ante la exposición crónica a estrés dependiendo de los rasgos de personalidad que presente. Esto ha sido estudiado por Ansari et al. quién reportó una asociación entre los rasgos de personalidad y las estrategias de regulación emocional, con la calidad de vida en personas con depresión[37].

Considerando la complejidad del concepto del “Estrés social”, la incorporación del estudio de los trastornos de ansiedad y depresión, así como de las estrategias de afrontamiento y rasgos de personalidad, son herramientas que permiten realizar una caracterización psicosocial profunda de las personas y comprender de mejor manera el impacto completo que el estrés pudiese tener en pacientes con enfermedades crónicas como MASLD.

RELEVANCIA DEL ESTUDIO

La literatura científica proporciona evidencias sobre la relación que existe entre la presencia de estrés psicosocial y prevalencia de MASLD, así como con el desarrollo de fibrosis en enfermedades hepáticas crónicas y estrés. La relación anato-histológica de las células hepáticas, inmunes y nerviosas en el hígado sugieren una comunicación estrecha entre los mecanismos nerviosos de respuesta al estrés y la función hepática. La literatura actual reconoce el rol fibrogénico de las células estrelladas, sin embargo se desconocen los mecanismos moleculares detallados que gatillarían el desarrollo de fibrosis ante la exposición a estrés crónico.

El presente estudio se encuentra en el marco de un proyecto de investigación del laboratorio de Inmunogastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) (Temas Libres 2022), el cual busca estudiar los mecanismos por los cuales, la respuesta neuroinmune

frente a la exposición a estrés psicosocial pudiese promover mecanismos inflamatorios y fibróticos en pacientes MASLD. El estudio que será expuesto a continuación corresponde a la etapa inicial de la investigación mencionada y corresponde a un estudio piloto, transversal exploratorio donde se realizará una caracterización demográfica y psicosocial de una muestra de pacientes con MASLD y se evaluará la asociación entre estrés percibido y fibrosis de forma exploratoria.

HIPÓTESIS

Los pacientes con MASLD poseen un elevado estrés psicosocial, lo que se asocia a un mayor grado de fibrosis hepática.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar en pacientes con MASLD el grado de estrés psicosocial y su subsecuente asociación al estadio de fibrosis hepática.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE):

1. Evaluar la presencia de estrés psicosocial y sus determinantes psicológicos en pacientes con MASLD
2. Evaluar la correlación entre estrés psicológico y fibrosis en pacientes con MASLD.
3. Estudiar posibles asociaciones entre el estrés psicológico y las distintas variables físicas de pacientes con MASLD

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes.

El estudio se realizó en pacientes reclutados desde el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), los cuáles fueron diagnosticados con MASLD por biopsia hepática o imágenes, y cuya última biopsia fue en los últimos 5 años, de acuerdo a los criterios indicados por Arab et al. para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esteatohepatitis (*MASH-Metabolic Associated Steatohepatitis*)[38]. Los pacientes estaban en un rango etario de 29 a 73 años de ambos sexos, con previa firma de consentimiento informado. Se excluyeron de participar en esta investigación pacientes con antecedentes de consumo crónico de alcohol mayor a 140 y 210 gr/alcohol por semana en hombres y mujeres respectivamente; Antecedentes de otras enfermedades hepáticas (Hepatitis por Virus VHC o B, cirrosis alcohólica, entre otras); Enfermedades autoinmunes; Cirugía digestiva previa (excepto apendicetomía y colecistectomía); Diabetes no controlada (HbA1c >9.5%) dentro de los 60 días antes del reclutamiento; Inmunodeficiencias (VIH); Uso de inmunosupresores; Embarazo; Uso de drogas asociadas con el desarrollo de MASLD (amiodarona, metotrexato y otros fármacos hepatotóxicos) o de tratamiento que mejoran el MASH como vitamina E, pioglitazona; Antecedente de neoplasias en los últimos 5 años.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron citados a una reunión presencial en el hospital para informarles de forma verbal y escrita los objetivos y procedimientos de la investigación. Los pacientes que aceptaron participar del estudio, con su firma de consentimiento informado correspondiente, fueron inscritos en la plataforma RedCap® donde se registraron sus datos personales, información física y antecedentes médicos.

Caracterización demográfica.

Los datos personales y médicos de los pacientes fueron ingresados a la plataforma Redcap®, en donde se registró el número de registro, índice de masa corporal (IMC), edad, sexo, comorbilidades, medicamentos en consumo, nivel de actividad física (en función del cuestionario internacional de actividad física – versión corta (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*) con el cálculo del puntaje MET (múltiplos de la tasa metabólica en reposo) y la posterior clasificación en grupos (inactivo, minimamente activo y altamente activo HEPA–Health Enhancing Physical Activity). También se incluyó la información de consumo de alcohol y tabaco en los últimos 12 meses y, dosis y frecuencia en caso de declarar consumo, así como el consumo de drogas, cafeína y suplementos o multivitamínicos. Estos datos fueron considerados como variables de interés para el estudio de correlaciones entre variables físicas y psicosociales. Los datos obtenidos se expresaron en base al número de pacientes que cumplía con determinada característica y el porcentaje correspondiente del total de pacientes en la mayoría de las variables estudiadas, y para los datos de IMC, edad, MET total, número de comorbilidades y promedio de consumo de alcohol diario se expresó el rango de los datos y la mediana.

Caracterización psicosocial.

Luego del ingreso del paciente a la plataforma, cada paciente recibió vía e-mail 5 encuestas validadas de autoreporte cuyas respuestas quedarán registradas de forma automática en la plataforma RedCap. Las encuestas enviadas corresponden a las versiones en español de la escala de percepción de estrés (PSS14 – Perceived Stress Scale)[39], la encuesta hospitalaria para ansiedad y depresión (HADS – Hospitalary Anxiety Depression Scale) [40], el inventario de estrategias de afrontamiento (CSI – Coping Strategy Inventory) [41], el inventario de personalidad HEXACO[42] y el cuestionario de salud SF-36[43] para la evaluación de calidad

de vida. Los puntajes de la PSS-14 van de 0 a 56 y para su análisis se utilizaron los puntos de corte propuestos por Santamaría et al. que corresponden a estrés escaso= 0-14; poco frecuente= 15-28; frecuente= 29-42; muy frecuente= 43-56[44]. Para un estudio más profundo se incorporó la estimación de las subescalas de la encuesta PSS mencionadas por Hewitt et al. correspondientes a distrés percibido y autoeficacia percibida, las cuales se obtienen sumando los puntajes de los ítems positivos y negativos respectivamente. Cada uno de estos ítems puede ser evaluado en un rango de 0 a 28 puntos[45].

La evaluación de ansiedad y depresión se realizó con los puntos de corte propuestos por Zigmond et al. que corresponden a 0-7 para “No caso”, 8-10 para “Caso probable” y 11-21 para “Caso” en ambos trastornos[46], y en cuanto a la CSI, los puntajes de cada una de las estrategias evaluadas pueden ir de 0 a 20 puntos. El análisis de estos datos se realizó en base a las medianas de cada estrategia. Para el estudio de los rasgos de personalidad también se utilizaron las medianas de cada rasgo, los cuales pueden tener una puntuación de 0 a 5,0.

Finalmente, la evaluación de calidad de vida hecha con el SF-36 evalúa 8 ítems referentes a la percepción del propio individuo acerca de su salud física y mental. Los puntajes para cada ítem se calculan de forma que den valores en un rango de 0-100, donde el valor 0 corresponde a “Peor percepción de salud”, y el valor 100 a “Mejor percepción de salud”. Esta encuesta está estandarizada para que el valor 50 sirva de punto de corte para diferenciar una buena percepción del estado salud (>50) de una mala percepción del estado de salud” (<50) en relación a la media de la población de referencia[47].

Evaluación de los niveles de fibrosis.

La determinación de los niveles de fibrosis de los pacientes se realizó el mismo día de la primera cita presencial y se llevó a cabo por medio de una elastografía hepática por FibroScan® con la clasificación internacional del grado de avance del daño hepático (F0-

F4)[48. Los valores de referencia utilizados fueron: F0-F1 < 6,43 kPa, F2 = [6,43 - 9,54] kPa, F3 = [9,54 - 11,34] kPa, F4 > 11,34 kPa.

Para aquellos pacientes que no tenían antecedentes de daño hepático crónico se realizaron además elastografía hepática por ultrasonido usando el software ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) para el análisis de los datos y elastografía hepática por resonancia magnética, con el propósito de dar más precisión a la clasificación del nivel de fibrosis en los pacientes y visualizar características morfológicas en el hígado. En la elastografía por ultrasonido se realizaron 10 mediciones utilizando la técnica de ondas de corte. La rigidez hepática se estimó en kilopascales (kPa) y el software indicó para cada Kpa, el nivel comparativo de fibrosis de la escala metavir. En cuanto a la elastografía por resonancia magnética, se realizó en un resonador de 1.5T marca Siemens (Erlangen, Alemania), modelo Aera de 64 canales de RF. Los valores de rigidez hepática obtenidos en todas las técnicas de imágenes se dicotomizaron para determinar la presencia o ausencia de fibrosis, estableciendo los grupos F1/F2-F4. Todas las determinaciones mencionadas en la sección de “Métodos” se realizaron con formato doble ciego en los servicio de Gastroenterología e Imagenología HCUCH, y no tuvieron ningún costo para los participantes del estudio.

Análisis de resultados

Para el estudio de los antecedentes personales y médicos de los pacientes reclutados, se realizó un análisis descriptivo de las variables incluyendo la frecuencia de cada característica, así como el rango y mediana de las variables IMC, edad, MET y consumo de alcohol reportado. Los datos de todas las variables se sometieron a una prueba de normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk (ver Tabla suplementaria 1). Los análisis de correlación entre las distintas variables se realizaron por medio de las pruebas de Pearson y Spearman,

dependiendo de si las variables en cuestión tenían una distribución paramétrica o no. En último lugar, se realizó un análisis de relación entre las diferentes variables cualitativas con la presencia o ausencia de fibrosis significativa, así como con el nivel de estrés percibido por medio de la prueba de Fisher. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software GraphPad de Prism, bajo los ajustes de un intervalo de confianza del 95% (CI:0,95) y un nivel de significancia de $p < 0,05$ (* $p < 0,05$; ** $p > 0,01$).

RESULTADOS

OE1: Evaluar la presencia de estrés psicosocial y sus determinantes psicológicos en pacientes con MASLD.

1.1 Caracterización demográfica.

La caracterización realizada en este estudio se encuentra resumida en la tabla 2. De un total de 13 pacientes, 11 de ellos fueron mujeres (85%) mientras que sólo 2 fueron hombres (15%). El rango etario se distribuyó entre los 29 – 73 años, con una mediana de 58 años. De estos 13 pacientes, 9 (63%) presentaba al menos 1 comorbilidad, siendo las más frecuentes Diabetes Mellitus (38%) e hipertensión arterial (31%). Por el contrario, 4 pacientes no presentaban ninguna comorbilidad. Dentro de los fármacos que los participantes del estudio reportaron consumir, se encuentran Esomeprazol, antihipertensivos, antihiperglicemiantes, vasodilatadores, levotiroxina, antibióticos (1 caso para tratamiento de SIBO), sedantes (1 caso correspondiente a sopiclona), anticonceptivos y anticoagulantes, además del consumo de vitaminas y suplementos como Centrum, Cictracal, Folifer, biotina, entre otros.

De los 13 pacientes incluidos en el estudio, sólo 1 indicó tener un diagnóstico de trastorno ansioso, para el cual consumía escitalopram recetado por psiquiatra. De los 12 restantes, 6 pacientes (46%) indicaron haber realizado algún tipo de psicoterapia en algún momento de su

vida, aunque ninguno de ellos se encontraba en tratamiento o consumiendo algún psicofármaco en la actualidad.

Tabla 2. Caracterización demográfica de los participantes (n=13)

	Mediana / Porcentaje	Rango/N°
Edad (años)	58	[29-73]
Sexo		
Maculino	15%	2
Femenino	85%	11
Pacientes con comorbilidades	69%	9
DM	38%	5
HTA	31%	4
IR	23%	3
DL	23%	3
Htir	15%	2
ECV	8%	1
ECR	0%	
DIETA	31%	4
Consumo de fármacos	69%	9
Pacientes en psicoterapia	0%	
Consumo de psicofármacos	8%	1 (<i>escitalopram</i>)
IMC	28,5	[22,5 - 35,4]
DIETA		
Baja en grasas	31%	4
Mediterránea	15%	2
Sin restricciones	54%	7
Actividad física (IPAQ)		
Inactivo	46%	6
Minimamente activo	23%	3
HEPA	31%	4
Consumo de alcohol (<12 meses)	38%	5
Consumo promedio (gr/semana)		
Hombres	0	
Mujeres	2.0	[0.6 - 13.2]
Consumo de tabaco	15%	2
Consumo de drogas	8%	1 (<i>marihuana</i>)
Tiempo desde diagnostico (años)	2,8%	[0.5-18.5]
Presencia de Fibrosis (F2-F4)	54%	7

En cuanto al consumo de tabaco, alcohol y drogas, 5 pacientes (38%) refirieron haber consumido alcohol en los últimos 12 meses, de los cuales el consumo en gramos/semana se encontraba en un rango desde 0.6 a 13,2 con una mediana de 2,0. En adición, 2 pacientes

(15%) refirieron haber consumido tabaco en los últimos 12 años, y sólo 1 paciente (8%) indicó haber consumido algún tipo de droga la cual consistía en marihuana.)

En la evaluación del nivel de actividad física se obtuvieron valores de MET que van desde 0 a 5.537 con una mediana de 2.856. Al agrupar a los pacientes en las categorías de Inactivo, Mínimamente activo y HEPA se obtuvo un número de 6 (46%), 3 (3%) y 4 (31%) pacientes en cada categoría respectivamente.

El rango de tiempo desde que estos 13 pacientes fueron diagnosticados de MASLD va desde 0,5 a 18,5 años, con una mediana de 2,8 años y 5 de ellos (38%) tenían antecedentes de daño hepático crónico (DHC) en su ficha clínica, en base a exámenes previos de imágenes como FibroScan o ecografía abdominal.

1.2 Caracterización psicosocial.

Los resultados de la caracterización psicológica se resume en la tabla 3. En cuanto a los niveles de estrés percibido, se obtuvieron puntajes en un rango de 13 a 42 puntos, con una mediana de 21. Del total de pacientes, 2 (15%) fueron clasificados en el grupo de estrés escaso, 6 (46%) en estrés poco frecuente, 5 (38%) en estrés frecuente y ningún paciente en estrés muy frecuente. Los resultados para distrés percibido arrojaron un rango de 7-23 y una mediana de 15, mientras que para autoeficacia percibida se obtuvo un rango de 9 a 27 y una mediana de 19.

Los resultados para la encuesta HDAS indicaron que 5 pacientes (38%) cumplían con el puntaje necesario para ser categorizados como “caso” para el trastorno de ansiedad y 1 paciente (8%) para depresión, mientras que 3 (23%) y 2 (15%) pacientes tenían un puntaje

que los categorizaba como “caso probable” . En contraste, 5 (38%) y 10 (77%) pacientes fueron los categorizados como “no caso” para los trastornos de ansiedad y depresión.

En cuanto a las estrategias de afrontamiento del estrés, las medianas obtenidas de la muestra de pacientes para cada estrategia de afrontamiento se muestran en la Tabla 3. Las estrategias adaptativas que tuvieron una puntuación general mayor corresponden a resolución del problema, donde se obtuvo una mediana de 12 seguida de reestructuración cognitiva con una mediana de 9, mientras que para las estrategias inadaptativas pensamiento desiderativo fue la que obtuvo una mayor puntuación general, con una mediana de 12 seguida de retirada social con una mediana de 10.

Tabla 3. Caracterización psicosocial de los participantes				
Encuesta PSS-14	Mediana (rango)	E. Escaso	E. poco frecuente	E. frecuente
Estrés percibido	21 (13-42)	2	6	5
Distrés percibido	15 (7-23)	-	-	-
Autoeficacia percibida	19 (9-27)	-	-	-
HDAS	Mediana	Caso	Caso Probable	No caso
Ansiedad	8 (3-16)	5	3	5
Depresión	4 (0-13)	1	2	10
Estrategias de afrontamiento (CSI)	Mediana	Rango		
Resolución de problemas	12	1 a 20		
Expresión emocional	7	3 a 16		
Apoyo social	7	0 a 18		
Reestructuración cognitiva	9	5 a 16		
Autocrítica	6	0 a 15		
Pensamiento desiderativo	12	3 a 15		
Evitación de problemas	8	3 a 16		
Retirada social	10	1 a 15		
HEXACO	Mediana	Rango		
Honestidad-Humildad	3,8	2,9 a 4,5		
Emocionalidad	3,7	2,7 a 4,8		
Extroversión	3,6	1,9 a 4,6		
Cordialidad	3,2	2,1 a 4,1		
Minuciosidad	3,6	1,3 a 4,4		
Apertura a la experiencia	3,3	2 a 4,2		
SF-36	Mediana	Rango		
Salud general	56,66	37,5 a 70,83		
Función física	85	35 a 100		
Rol físico	25	0 a 100		
Dolor corporal	77,5	55 a 100		
Función social	75	37,5 a 100		
Rol emocional	0	0 a 100		
Vitalidad	55	35 a 65		
Salud mental	40	36 a 56		
CSF	58,5	47,7 a 69,2		
CSM	44,3	32,67 a 69,5		
Item de transición	60			

Al analizar los rasgos de personalidad predominantes en esta muestra de 13 pacientes con la encuesta HEXACO, se observa que el rasgo de honestidad-humildad (mediana de 3.8) y emocionalidad (mediana de 3,7) fueron los más predominantes en esta muestra de pacientes, seguidos de extroversión y minuciosidad .

En último lugar, en cuanto al nivel de calidad de vida de los participantes del estudio, los resultados reportan una mediana para los componentes de salud física y mental de 58,5 y 44,3 respectivamente. Las medianas para cada ítem se resumen en la tabla 3. Para cada uno de los 8 ítems primarios de la encuesta se calculó la frecuencia de valores mayores a 50 y que puntuaban por lo tanto como un “buen” estado para determinado ítem. Para salud física, 9 pacientes (75%) tienen un puntaje mayor a 50 para “salud general”, 11 (92%) para “función física”, 4 (33%) para “rol físico” y 9 (75%) para “dolor corporal”. Al calcular el componente CSF, 11 pacientes (92%) puntuaron sobre 50 indicando tener en promedio una “buena salud física”. En cuanto a los ítems de salud mental, 10 pacientes (83%) tienen un puntaje mayor a 50 para “función social”, 4 (33%) para “rol emocional”, 9 (75%) para “vitalidad” y 2 (17%) para “salud mental”. Al calcular el componente CSM, 5 pacientes puntuaron sobre 50 indicando tener en promedio una “buena salud mental”. Finalmente, el ítem de transición que evaluó el estado general de salud en comparación al año anterior tuvo una mediana de 60, donde 7 pacientes (54%) tuvieron un puntaje mayor a 50.

1.3 Caracterización de la fibrosis.

Los resultados de la elastografía hepática por FibroScan presentaron valores de Kpa en un rango de 4,4 a 23,0 Kpa con una mediana de 8,7Kpa. Un número de 6 (46%) pacientes no presentaban fibrosis significativa siendo clasificados como F0-F1 en la escala metavir según

su valor de Kpa. Por otro lado, 7 pacientes (54%) presentaron niveles de fibrosis significativa desde F2 a F4. De los pacientes que no tenían antecedentes de daño hepático crónico (DHC), quienes eran un número de 7, las elastografías por ultrasonido y por resonancia magnética confirmaron resultados similares a los del FibroScan. En 2 de estos pacientes los 3 exámenes indicaron niveles de fibrosis significativa y signos morfológicos de hepatomegalia, DHC y un caso de cortocircuitos portasistémicos. En los otros casos no se reportó fibrosis significativa ni signos morfológicos de inflamación o daño hepático en cualquiera de las 3 elastografías.

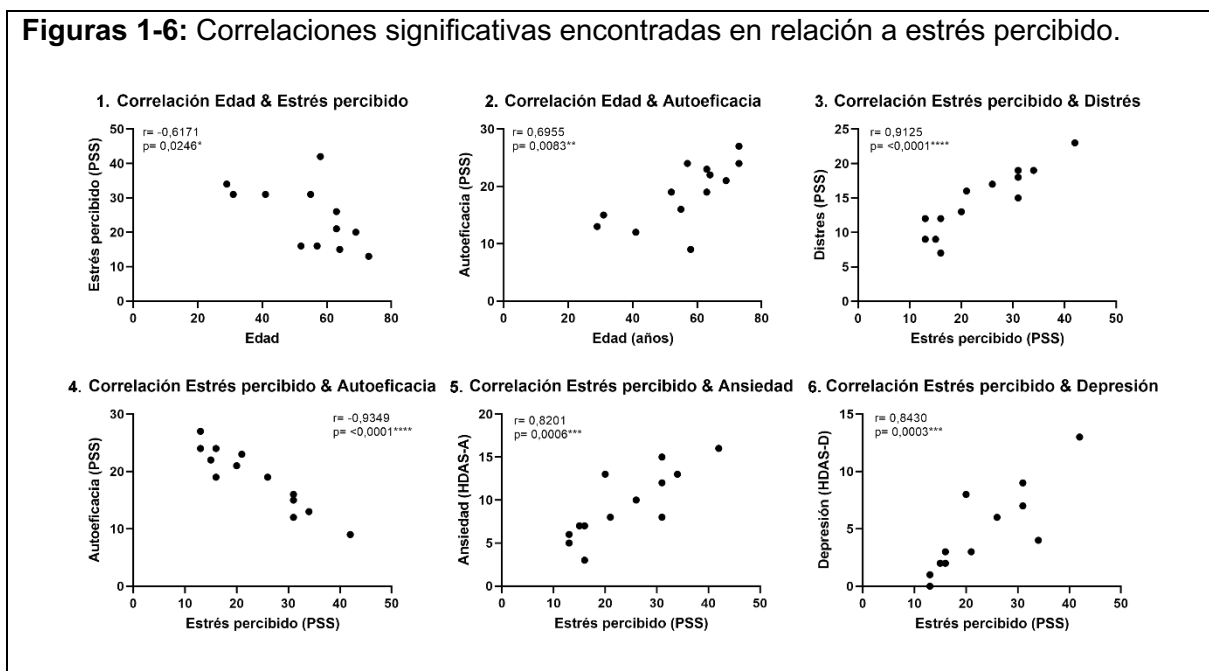
OE2: Evaluación de la correlación entre estrés psicológico y fibrosis en pacientes con MASLD.

La tabla suplementaria 2 muestra la matriz de correlaciones entre las 38 variables físicas y psicosociales estudiadas.

Al analizar las variables de estrés percibido, presencia de fibrosis y rigidez hepática, se observaron ciertas correlaciones significativas. En primer lugar, edad mostró una correlación negativa con estrés ($r = -0,617$, $p = 0,024^*$) y con autoeficacia ($r = 0,6955$, $p = 0,008^{**}$). A su vez, la variable estrés presentó una correlación negativa con autoeficacia ($r = -0,934$, $p = 0,0001^{**}$) y positiva con las variables distrés ($r = 0,912$, $p = 0,0001^{**}$), ansiedad ($r = 0,820$, $p = 0,0006^*$) y depresión ($r = 0,843$, $p = 0,0003^{**}$). Las variables ansiedad y depresión mostraron una correlación positiva con distrés ($(r = 0,759$, $p = 0,003^{**})$, $(r = 0,753$, $p = 0,003^{**})$) y negativa con autoeficacia ($(r = -0,757$, $p = 0,003^{**})$, $(r = -0,802$, $p = 0,001^{**})$). Por otra parte, los puntajes de autoeficacia mostraron una correlación positiva con la presencia de fibrosis significativa ($r = 0,578$, $p = 0,046^*$)

No se observaron correlaciones significativas entre las variables estrés percibido, distrés percibido, ansiedad y depresión, con las variables de rigidez hepática (kPa) y presencia de fibrosis significativa.

Figuras 1-6: Correlaciones significativas encontradas en relación a estrés percibido.

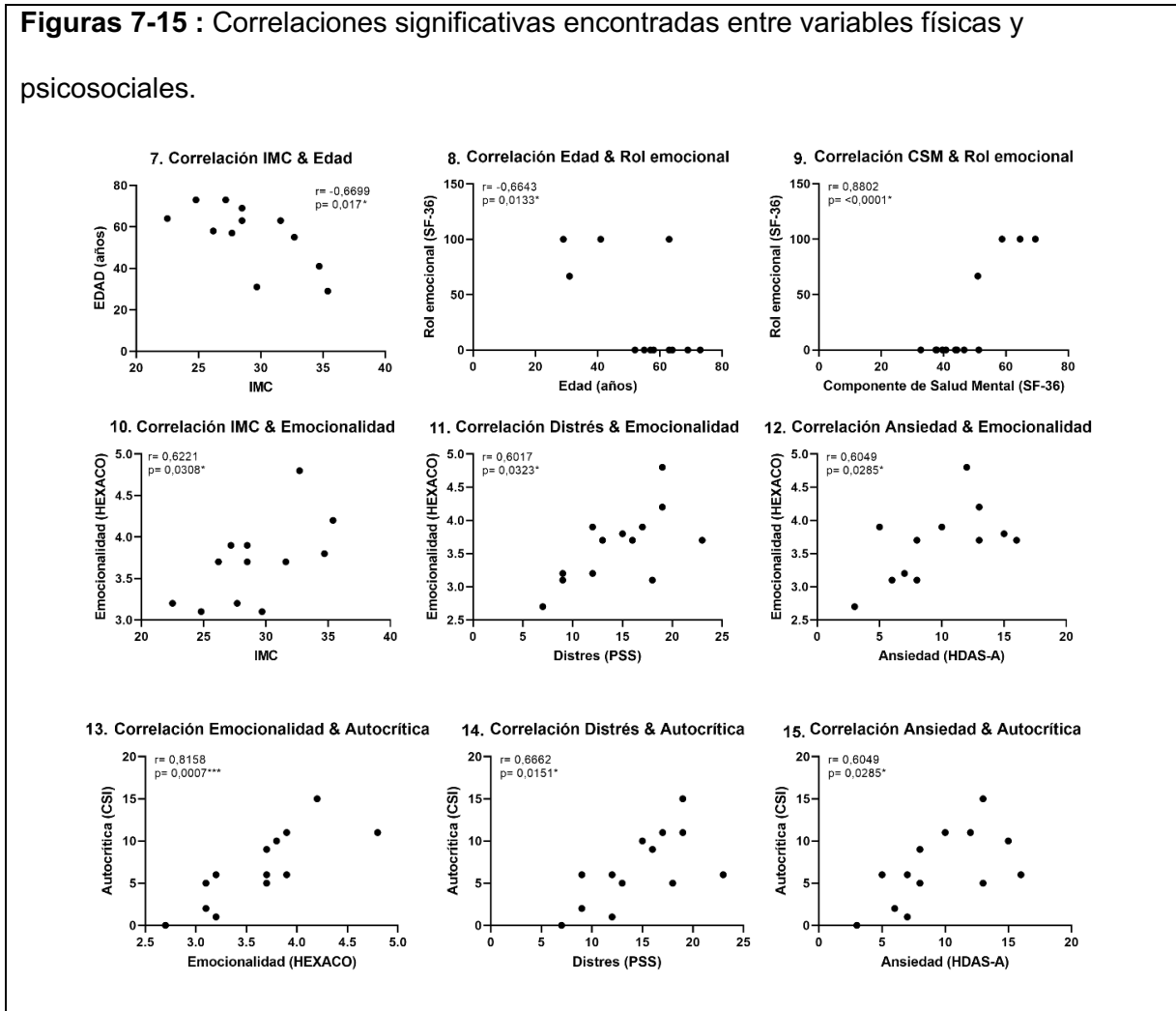


OE3: Evaluar la asociación entre el estrés psicológico y las distintas variables físicas de pacientes con MASLD

Se observó una correlación negativa significativa entre edad e IMC ($r = -0,669$ $p = 0,017^*$), así como entre edad y rol emocional ($r = -0,573$ $p = 0,045^*$), mientras que IMC, distrés y ansiedad se correlacionaron positivamente con emocionalidad ($(r=0,622$ $p=0,030^*)$, $(r=0,601$ $p=0,032^*)$ y $(r = 0,605$ $p = 0,028^*)$ respectivamente). Además, el distrés se correlacionó positivamente con el número de estrategias de afrontamiento inadaptativo usadas por los participantes ($r = 0,677$

p= 0,011*). Las variables ansiedad y depresión se correlacionaron negativamente con vitalidad (r= -0,752 p= 0,003**), (r= -0,643 p= 0,017*).

Figuras 7-15 : Correlaciones significativas encontradas entre variables físicas y psicosociales.



Otras correlaciones entre las variables psicosociales que fueron significativas corresponden a las correlaciones positivas entre emocionalidad y autocrítica ($r=0,815$ $p=0,0007^{**}$), el componente de salud mental (CSM) y rol emocional ($r=0,778$ $p<0,0028^*$), el componente de salud física y rol físico ($r=0,654$ $p=0,015^*$) y en último lugar, la variable rigidez hepática indicó una correlación negativa significativa con función física ($r= -0,629$ $p= 0,023^*$).

En cuanto a los análisis con el test de Fisher, todas las asociaciones indicaron resultados estadísticamente no significativos debido al bajo número muestral, con excepción de la asociación entre puntaje de componente de salud física (CSF) de mejor salud (>50) y peor salud (<50) versus el nivel de estrés percibido (bajo, moderado o alto) ($p=0,0048^*$).

DISCUSIÓN

Este estudio piloto, realizado en un número de pacientes reducido, reclutó un mayor porcentaje de mujeres, donde la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 50 y 60 años. Se observó la presencia de comorbilidades metabólicas asociadas a MASLD, como Diabetes Mellitus tipo 2 o resistencia a insulina, hipertensión arterial y dislipidemia, en un número importante de los pacientes, así como sobrepeso. Estos resultados son congruentes con la actual definición de MASLD, en base a los criterios cardiometabólicos indicados en la Tabla 1. Del total, 12 pacientes (92,3%) cumplen con algunos de estos criterios metabólicos, mientras que sólo 1 solo caso no pudo ser clasificado en otra patología hepática; por lo que surge la interrogante de si este pudiera ser un caso asociado a esteatosis hepática criptogénica.

Psicosocialmente, la mayoría de los pacientes reportó algún nivel de estrés, en un rango entre poco frecuente y frecuente. Cinco pacientes fueron clasificados como “caso” para ansiedad según HADS, todos ellos incluidos en la categoría de estrés frecuente. En cuanto a las estrategias de afrontamiento que obtuvieron mayores puntajes, tanto en las adaptativas como las inadaptativas, predominaron aquellas enfocadas al problema, por sobre las estrategias enfocadas a la emoción. Adicionalmente, la mediana para honestidad-humildad y emocionalidad fue mayor en comparación a los demás rasgos. El predominio del rasgo emocionalidad es contrario al indicado por García et al. donde se realizó una comparación de

los rasgos de personalidad en indicó que los rasgos de personalidad más 18 países, los rasgos predominantes en el contexto nacional (n=400) fueron honestidad-humildad y minuciosidad; contrario a nuestro estudio, el rasgo emocionalidad fue el menos prevalente[42].

Por otro lado, en la muestra de pacientes de este estudio, sólo 2 pacientes son hombres y ambos tenían los puntajes más bajos en emocionalidad, estos resultados pueden ser explicados por el mismo estudio de Garcia, donde estudiaron además las diferencias entre géneros para cada rasgo de personalidad. En honestidad-humildad, emocionalidad y apertura a la experiencia las mujeres obtenían puntajes mayores, significativa diferencia de los otros rasgos. Adicionalmente, reportaron que el rasgo emocionalidad tenía un tamaño de efecto mayor a todos los demás rasgos en cuanto a las diferencias entre género[42].

Finalmente, con los resultados de la evaluación de la calidad de vida se pudo observar que 12 pacientes (93%) tuvieron una puntuación para el componente de salud física general (CSF), mayor a al punto de corte de 50. El componente CSF evalúa si la persona se percibe a sí misma como sana y el grado en que esta percepción de su salud impacta en sus vida diaria así como en sus actividades cotidianas. De esta forma, la mayoría de los pacientes obtuvieron una valoración de este componente como “buena”, principalmente en los ítems función física y dolor corporal, sin embargo, las puntuaciones en el ítem rol físico reflejan que a la vez, suelen tener problemas en su trabajo o actividades diarias a causa de su salud física siempre o muy frecuentemente. En caso contrario, en el componente de salud mental general (CSM), sólo 4 pacientes obtuvieron una puntuación mayor a 50, por lo que hubo una tendencia en estos pacientes a reportar una peor percepción de su condición mental, sobre todo en los ítems de rol emocional y salud mental que consideran si las personas pueden llevar a cabo o no sus actividades diarias y laborales debido a problemas emocionales, así como la frecuencia de los sentimientos de felicidad, tranquilidad y calma, versus los sentimientos de angustia y

depresión[47]. De esta forma se observa un predominio en los pacientes a tener pensamientos de angustia con mayor frecuencia, y que sus problemas emocionales impacten en su rutina.

En cuanto a las asociaciones y tendencias evaluadas en este estudio, no se observó una correlación significativa entre las variables estrés con rigidez hepática o con la presencia de fibrosis, aunque si observó una correlación significativa entre autoeficacia con rigidez hepática, así cómo con la presencia de fibrosis. Dada la naturaleza asintomática de la enfermedad y su diagnóstico secundario a otras patologías o intervenciones que estarían dentro de los criterios de exclusión el número de pacientes reclutados en este estudio fue limitado, por lo tanto, es necesario analizar esta asociación en un número más grande de la población así como en pacientes con estadios de fibrosis en un mayor rango para obtener resultados más certeros.

El subfactor de autoeficacia (PSS-14) hace referencia a la percepción de cada persona en cuanto a su capacidad para afrontar las situaciones percibidas como estresantes. Los niveles de estrés y autoeficacia muestran una correlación negativa significativa y se observa una correlación positiva entre estrés y distrés; esta asociaciones han sido reportadas en otros estudios[39,49]. Adicionalmente la relación entre el nivel de estrés percibido y el componente de salud física (CSF) mostró una relación significativa por el test de Fisher, lo que indicaría que en esta muestra de pacientes, el nivel de estrés pudiese estar asociado al modo en que los pacientes perciben su salud física, o viceversa, la percepción diaria de la salud física de los pacientes pudiese ser un factor que influyese en el nivel o manejo del estrés.

Otras correlaciones significativas que se obtuvieron en el estudio corresponden a aquellas relacionadas al aspecto emocional en los pacientes, donde la edad se correlacionó positivamente con el rol emocional y estos a su vez, se correlacionaron positivamente con el componente CSM, lo que indica que los pacientes de mayor edad de esta muestra tenían una mejor percepción de estado de salud mental y se sentían menos limitados en sus actividades diarias debido a factores emocionales, en comparación con los pacientes de menor edad. Por

otra lado, el IMC se asoció negativamente con la edad y positivamente con emocionalidad. De forma similar, distrés mostró una correlación positiva con emocionalidad y con el número de estrategias de inadapativas utilizadas en los pacientes. Los puntajes para ansiedad y depresión también mostraron una correlación positiva con el rasgo de emocionalidad, lo cuál también fue reportado por Torres et al. donde observaron en una muestra de 166 pacientes que al correlacionar los síntomas depresivos con los distintos rasgos de personalidad de la encuesta estos eran más marcados en el rasgo neurotismo (en la encuesta NEO-FFI) así como en su simil en la encuesta HEXACO (emocionalidad)[50]. Adicionalmente, los puntaje de ansiedad y depresión se correlacionaron positivamente con las estrategias de autocrítica y retirada social respectivamente. En base a esto, Orzechowska et al. y Kramp et al. indicaron en sus estudios que la presencia de depresión y ansiedad se asociaba principalmente al uso de estilos de afrontamiento evitativos y a estilos de afrontamiento centrados en el problema, y, a medida que aumentaba la sintomatología de los trastornos, las estrategias de afrontamiento se mostraban cada vez menos adaptativas[51,52]. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del enfoque de personalidad y afrontamiento en el manejo del componente psicosocial de los pacientes con enfermedades crónicas/metabólicas, considerando que existe una alta prevalencia de trastornos de estrés, ansiedad y depresión en estos pacientes, así como en pacientes MASLD. Ante esto surge la interrogante acerca de los mecanismos biológicos por los cuales el estrés psicosocial podría impactar en el avance de MASLD.

Un tipo de exposición al estrés que ha cobrado importancia en los últimos años, corresponde al estrés en la vida temprana (*ELS-Early Life Stress*). Estos estímulos en etapas tempranas del desarrollo han demostrado tener un impacto importante en la predisposición a desarrollar una serie de condiciones tales cómo obesidad y diabetes. En el caso de MASLD, un estudio reciente demostró cambios epigeneticos a nivel del gen que codifica la molécula Cd36

hepática, en ratones expuestos a separación materna neonatal, un modelo de un estrés en edad temprana (ELS)[54]. Esta molécula se encuentra en la membrana de un variado número de células, como adipocitos, hepatocitos, macrófagos, entre otras; su función hepática está asociada al metabolismo de lípidos e inflamación[55]. Otro estudio realizado en ratones con un modelo de estrés psicológico crónico usando el método de estrés crónico impredecible evidenció que, ratones expuestos a estrés crónico tenían una respuesta inflamatoria mayor en comparación a ratones control normales, así como en ratones con fibrosis (inducida por CC14) expuestos a estrés crónico en comparación a los ratones control con solo fibrosis. Los investigadores proponen una posible superposición del efecto que puede ejercer el estrés crónico en hígado, así como en intestino, donde el punto de interconexión entre ambos efectos se vería asociado a una traslocación bacteriana intestinal[56]. Estos estudios ponen de manifiesto la importancia del factor de riesgo “Estrés psicosocial” en el desarrollo y progresión de MASLD, y la relevancia de afrontar este con un enfoque terapéutico adecuado, como el uso de psicoterapias para la reducción del estrés psicosocial como manejo terapéutico de esta enfermedad.

En la actualidad, el manejo para MASLD consiste solamente en las recomendaciones de hábitos de vida saludable (principalmente dieta y ejercicio) y la disminución del peso, sin embargo, en cuanto a intervenciones psicosociales, no existen en la actualidad enfoques terapéuticos de reducción del estrés en pacientes con enfermedades crónicas como MASLD, sino que las intervenciones psicológicas que se reportan en la literatura se limitan solamente al ámbito de la investigación y no se han incorporado a la clínica. Entre estas intervenciones, podemos encontrar las intervenciones “mind-body”, en las cuales se incluyen mindfulness, yoga, shri-yoku, entre otras; e intervenciones psicológicas como la terapia cognitiva conductual (CBT), terapia de aceptación y compromiso (ACT), el Biofeedback, entrenamiento de regulación emocional, entrenamiento de construcción de Resiliencia, inoculación de estrés,

psicología positiva, hipnosis y terapias autogénicas han reportado tener un efecto reductor del estrés en pacientes con enfermedades crónicas. Otros enfoques intervencionales descritos en la literatura para la reducción del estrés son las terapias sensoriales (aromaterapia, musicoterapia, greenery, etc) y religiosas[61-65].

CONCLUSIONES

La caracterización de esta muestra de pacientes es concordante a los criterios diagnósticos de la nueva nomenclatura de MASLD, con un predominio de pacientes con sobrepeso y comorbilidades metabólicas. A su vez, la evaluación psicosocial de estos pacientes indicó, que si bien el nivel de depresión no fue elevado, la mayoría de estos podían ser clasificados en alguna de las categorías de estrés poco frecuente o frecuente vs la ausencia de este, así como bajo las categorías de caso o caso probable de ansiedad. De forma similar los resultados de la encuesta de calidad de vida indican un fuerte impacto emocional en las actividades diarias de estos pacientes y una percepción general de no tener una salud mental optima.

Los resultados de este estudio piloto son insuficientes para sustentar la hipótesis planteada, respecto a que mayores niveles de estrés se asocian con niveles de fibrosis mayores. Esto se debe al escaso numero de pacientes reclutados, por lo que es necesario continuar explorando esta asociación con un mayor reclutamiento de pacientes, asi como observar el impacto de estas variables psicológicas en la progresión de la enfermedad y la forma de afrontamiento al estrés. Este enfoque biopsicosocial ha sido escasamente estudiado en pacientes con esta patología, sobre todo en el contexto nacional, por lo que su inclusión en los enfoques clínicos a futuro podría enriquecer la prevención y manejo de MASLD.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio piloto busca contribuir a la comprensión inicial del impacto del estrés social y otros factores psicosociales en la severidad de MASLD. Sin embargo, es crucial reconocer y abordar las limitaciones que podrían influir en la interpretación de los resultados. En primer lugar, la muestra utilizada en este estudio se vio limitada a un número reducido de pacientes, lo cual dificulta la generalización de los resultados a la población en general. Otra limitación presente en este estudio corresponde a un sesgo en la selección de pacientes. Dada la naturaleza asintomática del MASLD, siendo su manifestación clínica observada en estados avanzados, la selección de pacientes con cirrosis fue excluida, limitando el número de pacientes a reclutar en la consulta médica y el estudio de la correlación con fibrosis en este estadio más avanzado de compromiso hepático. Esta limitación fue necesaria para obtener una muestra homogénea de pacientes, pero podría influir en la extrapolación de los resultados a toda la población de pacientes con MASLD.

Finalmente, las diferencias en cuanto al periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de estos pacientes constituye una limitación importante. Esta variable temporal no fue incluida en este estudio, considerando que la progresión de la enfermedad en los pacientes es heterogénea. Esta variabilidad puede impactar en la comprensión de la dinámica temporal de la relación entre el estrés social y la severidad de NAFLD. A pesar de estas limitaciones, este estudio proporciona una base valiosa para futuras investigaciones y destaca la necesidad de abordar estas cuestiones en estudios subsiguientes, considerando muestras más amplias y representativas, así como la variable temporal en la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engin, A., Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Exp Med Biol*, 2017. 960: p. 443-467.
2. Younossi, Z.M., Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*, 2019. 70(3): p. 531-544.
3. Uribe M., M., G. González G., and N. Paravic R., Trasplante hepático en Chile: pasado, presente y futuro. *Revista de cirugía*, 2020. 72: p. 482-491.
4. Rinella, M.E et al., A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 2023. 78(6):p 1966-1986.
5. Chalasani, N., et al., The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 328-357.
6. Cusi, K., et al., American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*, 2022. 28(5): p. 528-562.
7. Zhou, F., A. Stueck, and M. McLeod, Liver biopsy complication rates in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Can Liver J*, 2022. 5(2): p. 106-112.
8. Schwenzer, N.F., et al., Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*, 2009. 51(3): p. 433-45.
9. Lapadat, A.M., et al., Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life*, 2017. 10(1): p. 19-26.
10. Kumar, S., et al., Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021. 176: p. 113869.
11. Buzzetti, E., M. Pinzani, and E.A. Tsochatzis, The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 2016. 65(8): p. 1038-48.
12. Bessone, F., M.V. Razori, and M.G. Roma, Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*, 2019. 76(1): p. 99-128.

13. Tilg, H., T.E. Adolph, and A.R. Moschen, Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology*, 2021. 73(2): p. 833-842.
14. Tsuchida, T. and S.L. Friedman, Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017. 14(7): p. 397-411.
15. Arab, J.P., Resumen ejecutivo: Enfermedad por hígado graso no alcohólico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2: Postura conjunta de la Asociación Chilena de Hepatología (ACHHEP) y la Sociedad Chilena de Diabetología (SOCHIDIAB). *Rev Med Chile*, 2021. 149: p.1360-1371
16. Boursier, J., et al., Non-invasive diagnosis and follow-up of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022. 46(1): p. 101769.
17. Alkhoury, N. and A.J. McCullough, Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012. 8(10): p. 661-8.
18. Di Mauro, S., et al., Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(21).
19. Brattain, L.J., et al., Objective Liver Fibrosis Estimation from Shear Wave Elastography. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018. 2018: p. 1-5.
20. Eisenberger N.I., In Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2017. 42; p. 242–253.
21. Koolhaas, J.M., et al., Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. 35(5): p. 1291-301.
22. Kang, D., et al., Perceived stress and non-alcoholic fatty liver disease in apparently healthy men and women. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 38.
23. Vere, C.C., et al., Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(24): p. 2980-6.
24. Joung, J.Y., et al., A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav*, 2019. 9(3): p. e01235.
25. Yi, C.X., et al., The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 2010. 1802(4): p. 416-31.
26. Li, C., et al., Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease with occupational stress in

- Chinese policemen: A 4-year cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(46): p. e5359
27. Russ, T.C., et al., Association Between Psychological Distress and Liver Disease Mortality: A Meta-analysis of Individual Study Participants. *Gastroenterology*, 2015. 148(5): p. 958-966 e4.
28. Weinstein, A.A., et al., Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics*, 2011. 52(2): p. 127-32.
29. Youssef, N.A., et al., Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 2013. 33(7): p. 1062-70.
30. Jung, J.Y., et al., Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Depression in Korean General Population. *J Korean Med Sci*, 2019. 34(30): p. e199.
31. Saxena, R., Got nerve? Autonomic innervation of the human liver. *Virchows Arch*, 2020. 477(3): p. 383-384.
32. Adori, M., et al., Hepatic Innervations and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*, 2023. 43(2): p. 149-162.
33. Cohen, S., T. Kamarck, and R. Mermelstein, A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, 1983. 24(4): p. 385-96.
34. Moscoso, M.S., El estudio científico del estrés crónico en neurociencias y psicooncología. *Persona*, 2014. 17(017): p. 53-70.
35. Tobin, D.L., et al., The hierarchical factor structure of the coping strategies inventory. *Cognitive Therapy and Research*, 1989. 13(4): p. 343-361.
36. Funuyet-Salas, J., et al., Vitality, mental health and role-physical mediate the influence of coping on depressive symptoms and self-efficacy in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *J Psychosom Res*, 2022. 162: p. 111045.
37. Ansari Mahabadi, M., A. Rafieipour, and K. Abolmaali, The role of HEXACO personality dimensions and emotion regulation in predicting depression. *Social Determinants of Health*, 2021. 7(1): p. 1-9.
38. Arab JP, Dirchwolf M, Alvares-da-Silva MR, Barrera F, Benitez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* , 2020. 19(6):674-90.

39. Carvajal C.C, Estructura factorial de la escala de estrés percibido (PSS) en una muestra de trabajadores chilenos. *Salud & Sociedad*, 2017. 8(3): p. 218-226.
40. Villoria E, Lara L. [Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale for cancer patients]. *Rev Med Chile* 2018; 146 (3): 300-7
41. Cano F.J., Adaptación española del Inventario de Estrategias de Afrontamiento. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2007. 35: p. 29-39.
42. García L.F., Exploring the stability of HEXACO-60 structure and the association of gender, age, and social position with personality traits across 18 countries. *Journal of personality*, 2022. 90(2): p. 256-276.
43. Olivares P., Estado de salud de beneficiarios del sistema de salud de Chile: 2004 -2005. DOCUMENTO DE TRABAJO, Departamento de estudios y desarrollo, 2006.
44. Santamaría K.L., Cronotipo y su relación con el estrés percibido en estudiantes de medicina. *Horizonte sanitario*, 2022. 21(3): p. 469-475.
45. Hewitt P.L., The Perceived Stress Scale: Factor Structure and Relation to Depression Symptoms in a Psychiatric Sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 14:p. 247-257.
46. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983. 67(6): p. 361-70.
47. Snow, KK., Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. 1993
48. Treeprasertsuk S, Bjornsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1219-29.
49. Jorquera-Gutiérrez, R., Guerra-Díaz, F. Análisis psicométrico de la Escala de Estrés Percibido (PSS-14 y PSS-10) en un grupo de docentes de Copiapó, Chile. *Liberabit*, 2023. 29(1), e683.
50. Torres A., Martins A., Santos T., Pereira A. T., Personality traits on persistent depressive disorder. *Health & Health Psychology - icH&Hpsy* 2016.
51. Orzechowska A., et al. Ways of Coping with Stress among Patients with Depressive Disorders.

- J. Clin. Med., 2022 (11):6500.
52. Kramp U., Perfil de resolución de problemas sociales y afrontamiento en ansiosos y depresivos chilenos. *Psicothema*, 2012. 24(4): p. 529-535.
 53. Hegde, A. and R. Mitra, Environment and early life: Decisive factors for stress-resilience and vulnerability. *Int Rev Neurobiol*, 2020. 150: p. 155-185.
 54. Fu, Q., et al., Early-life stress perturbs the epigenetics of Cd36 concurrent with adult onset of NAFLD in mice. *Pediatr Res*, 2023.
 55. Niculite, C.M., A.M. Enciu, and M.E. Hinescu, CD 36: Focus on Epigenetic and Post-Transcriptional Regulation. *Front Genet*, 2019. 10: p. 680.
 56. Xu, M.Y., et al., Brain-gut-liver axis: Chronic psychological stress promotes liver injury and fibrosis via gut in rats. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022. 12: p. 1040749.
 57. Mantovani, A., et al., Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6(11): p. 903-913.
 58. Moscatiello, S., et al., Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic Fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. 19(4): p. 763-70.
 59. Fernandez, T., et al., Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2022. 17(2): p. e0263931.
 60. Mantovani, A. and A. Dalbeni, Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(5).
 61. Pombeiro I, Moura J, Pereira MG, Carvalho E. Stress-Reducing Psychological Interventions as Adjuvant Therapies for Diabetic Chronic Wounds. *Curr Diabetes Rev.*, 2022. 18(3):e060821195361.
 62. Borgi M, Collacchi B, Ortona E, Cirulli F. Stress and coping in women with breast cancer: unravelling the mechanisms to improve resilience. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2020. 119: p. 406-421.
 63. Renna ME, Fresco DM, Mennin DS. Emotion Regulation Therapy and Its Potential Role in the Treatment of Chronic Stress-Related Pathology Across Disorders. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2020. 13;4:2470547020905787.

64. Niederhauser M, Zueger R, Sefidan S, Annen H, Brand S, Sadeghi-Bahmani D. Does Training Motivation Influence Resilience Training Outcome on Chronic Stress? Results from an Interventional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022. 19;19(10):6179.
65. Driscoll, M. A., Edwards, R. R., Becker, W. C., Kaptchuk, T. J., & Kerns, R. D. *Psychological Interventions for the Treatment of Chronic Pain in Adults. Psychological Science in the Public Interest*, 2021. 22(2): p. 52-95.

ANEXOS

Tabla suplementaria 1. Resultados del análisis de distribución paramétrica de los resultados.

Distribución normal de las variables estudiadas (Test de Shapiro-Wilk)			
VARIABLE	¿Distribución normal?	W	P
IMC	Si		
Edad	Si		
Nº enfermedades crónicas	Si		
MET total	No	0,774**	0,0034
Estrés percibido	Si		
Distres percibido	Si		
Autoeficacia percibida	Si		
Ansiedad	Si		
Depresión	Si		
Resolución problemas	Si		
Expresión emocional	Si		
Apoyo social	Si		
Reestructuración cognitiva	Si		
<i>Nº estrategias activas</i>	No	0,787**	0,0048
Autocrítica	Si		
Pensamiento desiderativo	Si		
Evitación problemas	Si		
Retirada social	Si		
<i>Nº estrategias pasivas</i>	Si		
Honestidad-Humildad	Si		
Emocionalidad	Si		
Extroversión	Si		
Cordialidad	Si		
Minuciosidad	Si		
Apertura a la experiencia	Si		
Salud general	Si		
Función física	Si		
Rol físico	No	0,825*	0,014
Dolor corporal	No	0,63**	0,0001
CSF	Si		
Función social	Si		
Rol emocional	No	0,62**	<0,0001
Vitalidad	Si		
Salud mental	Si		
CSM	Si		
<i>Item de transición</i>	No	0,784**	0,0045
Rígidez hepática	No	0,844*	0,024
Fibrosis significativa	No	0,687**	0,0004

Tabla suplementaria 2. Matriz de correlación de variables estudiadas.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1 IMC																			
2 EDAD	-0,670 *																		
3 N° comorbilidades	0,217	0,274																	
4 Puntaje MET	0,055	0,237	0,091																
5 Estrés percibido	0,522	-0,617 *	-0,143	-0,025															
6 Distrés	0,520	-0,427	0,169	0,040	0,912 **														
7 Autoeficacia	-0,477	0,695 **	0,394	0,078	-0,935 **	-0,708 **													
8 Ansiedad	0,501	-0,319	-0,062	0,165	0,820 **	0,759 **	-0,757 **												
9 Depresión	0,282	-0,316	-0,175	0,044	0,843 *	0,753 **	-0,802 **	0,855 **											
10 N° Estrategias adapt	0,307	-0,140	0,092	-0,007	-0,201	-0,276	0,108	-0,226	-0,271										
11 Resolución de problemas	-0,050	-0,295	-0,197	-0,492	-0,081	-0,150	0,009	-0,297	-0,099	0,612 *									
12 Expresión emocional	0,366	-0,095	0,311	0,144	-0,058	-0,144	-0,024	-0,019	-0,164	0,509	0,078								
13 Apoyo social	0,382	-0,053	0,308	0,206	-0,177	-0,208	0,126	-0,157	-0,270	0,822 **	0,333	0,863 **							
14 Reestructuración cogn	-0,158	0,252	0,428	-0,108	-0,357	-0,242	0,407	-0,359	-0,321	0,670 *	0,436	0,083	0,375						
15 N° estrategias inadapt	0,177	0,137	0,450	-0,027	0,478	0,677 *	-0,237	0,549	0,483	-0,220	-0,087	-0,070	-0,129	0,053					
16 Autocrítica	0,722 **	-0,381	0,411	0,098	0,582 *	0,646 *	-0,444	0,605 *	0,303	0,178	-0,163	0,321	0,241	0,120	0,534				
17 Pensamiento desiderativo	0,379	-0,347	0,374	-0,009	0,493	0,611 *	-0,320	0,299	0,370	0,326	0,396	0,302	0,375	0,269	0,614 *	0,599 *			
18 Evitación de problemas	-0,419	0,283	0,136	0,302	-0,473	-0,377	0,490	-0,348	-0,242	0,167	0,207	-0,212	-0,044	0,552	0,016	-0,234	0,023		
19 Retirada social	0,312	-0,409	0,183	-0,142	0,505	0,571 *	-0,377	0,551	0,595 *	-0,392	-0,013	-0,089	-0,257	-0,342	0,772 **	0,263	0,431	-0,044	
20 Honestidad-Humildad	-0,623 *	0,360	-0,215	-0,268	-0,070	-0,130	0,009	-0,154	0,161	-0,340	0,138	-0,146	-0,344	-0,058	-0,216	-0,416	-0,089	0,142	-0,084
21 Emocionalidad	0,622 *	-0,073	0,475	0,377	0,487	0,640 *	-0,285	0,605	0,356	0,260	-0,227	0,175	0,303	0,236	0,512	0,816 **	0,531	-0,159	0,123
22 Extroversión	-0,014	0,247	0,319	0,419	-0,472	-0,394	0,474	-0,487	-0,562 *	0,398	-0,069	0,127	0,287	0,585 *	-0,410	0,067	-0,093	0,563	-0,623 *
23 Cordialidad	-0,489	0,456	-0,545	-0,184	-0,221	-0,288	0,131	-0,060	0,020	-0,331	-0,044	-0,423	-0,462	-0,291	-0,356	-0,460	-0,434	-0,088	-0,257
24 Minuciosidad	-0,197	-0,110	-0,159	0,353	0,122	0,205	-0,033	-0,052	-0,124	-0,203	0,009	-0,301	-0,239	-0,087	-0,028	0,070	0,049	0,267	-0,124
25 Apertura a la experiencia	0,485	-0,240	0,400	0,308	0,061	0,014	-0,092	0,116	-0,108	0,439	-0,221	0,567 *	0,501	0,364	0,109	0,633 *	0,253	0,141	-0,087
26 CSF	-0,034	0,038	-0,061	-0,379	-0,055	-0,266	-0,135	0,028	-0,062	0,115	-0,027	0,326	0,071	0,142	-0,346	0,132	-0,293	-0,148	-0,307
27 Salud general	-0,098	0,298	0,035	0,293	0,193	0,227	-0,137	0,108	0,358	-0,133	-0,104	-0,160	-0,110	0,006	-0,248	-0,168	0,007	0,052	-0,219
28 Función física	-0,280	-0,088	-0,408	-0,175	0,021	-0,177	-0,190	-0,196	-0,107	-0,016	-0,051	0,222	0,053	-0,171	-0,162	-0,149	-0,096	-0,343	-0,255
29 Rol físico	0,203	-0,109	0,179	-0,271	0,036	-0,008	-0,068	0,212	0,047	0,123	0,060	-0,046	-0,124	0,360	0,019	0,401	-0,043	0,267	0,036
30 Dolor corporal	-0,099	0,225	0,596 *	0,002	-0,041	0,024	0,093	-0,054	-0,026	-0,011	-0,115	0,580 *	0,331	0,184	0,137	0,145	0,178	0,012	0,064
31 CSM	0,586 *	-0,581 *	-0,236	-0,301	0,253	0,136	-0,319	0,132	-0,074	-0,072	-0,057	0,119	-0,039	-0,480	-0,114	0,355	0,024	-0,564 *	0,103
32 Función social	-0,289	0,227	-0,409	0,349	-0,128	-0,334	-0,068	-0,024	-0,070	0,264	0,006	0,513	0,471	-0,175	-0,445	-0,236	-0,221	-0,186	-0,464
33 Rol emocional	0,746 **	-0,664 *	0,022	-0,247	0,388	0,344	-0,371	0,306	0,117	-0,134	-0,121	0,014	-0,144	-0,347	0,165	0,545	0,192	-0,349	0,386
34 Vitalidad	-0,269	-0,012	-0,013	-0,657 *	-0,427	-0,372	0,414	-0,753 **	-0,643 *	0,005	0,361	-0,183	-0,143	0,168	-0,301	-0,339	-0,154	-0,068	-0,292
35 Mental	0,019	0,122	0,341	-0,445	0,188	0,360	-0,012	0,046	-0,029	-0,444	-0,251	-0,063	-0,281	-0,200	0,245	0,291	0,128	-0,558 *	0,084
36 Rigidez hepática	-0,119	0,374	0,350	-0,147	-0,371	-0,097	0,556 *	-0,260	-0,306	0,103	0,290	-0,358	-0,102	0,409	0,021	-0,027	0,093	0,363	-0,096
37 Nivel metavir	-0,198	0,449	0,249	0,034	-0,446	-0,196	0,600 *	-0,274	-0,340	0,330	0,308	-0,344	0,047	0,578 *	0,042	-0,051	0,096	0,464	-0,240
38 SF-36 ítem de transición	0,108	0,208	0,150	0,064	-0,371	-0,349	0,338	-0,264	-0,296	0,018	0,037	0,509	0,381	-0,325	-0,357	-0,288	-0,067	-0,153	-0,039

	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
1 IMC																			
2 EDAD																			
3 N° comorbilidades																			
4 Puntaje MET																			
5 Estrés percibido																			
6 Distrés																			
7 Autoeficacia																			
8 Ansiedad																			
9 Depresión																			
10 N° Estrategias adapt																			
11 Resolución de problemas																			
12 Expresión emocional																			
13 Apoyo social																			
14 Reestructuración cogn																			
15 N° estrategias inadapt																			
16 Autocrítica																			
17 Pensamiento desiderativo																			
18 Evitación de problemas																			
19 Retirada social																			
20 Honestidad-Humildad																			
21 Emocionalidad	-0,521																		
22 Extroversión	-0,113	0,126																	
23 Cordialidad	0,540	-0,409	-0,276																
24 Minuciosidad	0,032	0,044	0,299	-0,111															
25 Apertura a la experiencia	-0,458	0,464	0,530	-0,623 *	-0,151														
26 CSF	0,383	-0,171	0,136	0,133	-0,280	0,299													
27 Salud general	0,506	0,118	0,201	0,137	0,207	-0,266	0,033												
28 Función física	0,138	-0,336	-0,205	0,156	-0,199	0,095	0,182	-0,334											
29 Rol físico	0,088	0,154	0,296	-0,069	-0,034	0,361	0,654 *	-0,018	-0,449										
30 Dolor corporal	0,345	0,039	0,154	-0,421	-0,093	0,281	0,430	0,278	-0,031	0,155									
31 CSM	-0,308	-0,018	-0,228	0,089	-0,076	0,139	0,113	-0,492	0,230	0,080	-0,380								
32 Función social	0,161	-0,128	-0,023	0,203	0,006	-0,015	0,227	0,146	0,420	-0,363	0,163	-0,173							
33 Rol emocional	-0,376	0,171	-0,149	-0,144	-0,079	0,302	0,056	-0,428	-0,069	0,325	-0,289	0,880 **	-0,518						
34 Vitalidad	0,162	-0,545	0,091	0,140	0,038	-0,277	0,062	-0,292	0,283	-0,076	-0,085	0,287	-0,304	0,117					
35 Mental	0,212	0,108	-0,260	0,171	-0,031	-0,194	0,149	-0,010	0,128	0,009	0,235	0,366	-0,325	0,313	0,436				
36 Rigidez hepática	0,064	0,116	0,276	0,225	0,196	-0,314	-0,186	0,147	-0,698 **	0,318	-0,151	-0,132	-0,453	-0,027	0,287	0,197			
37 Nivel metavir	-0,148	0,233	0,339	0,214	0,120	-0,191	-0,333	0,011	-0,521	0,146	-0,352	-0,263	-0,284	-0,208	0,160	-0,063	0,878 **		
38 SF-36 ítem de transición	0,199	-0,281	-0,025	0,175	-0,172	-0,165	0,066	0,091	-0,166	-0,162	0,301	0,196	0,308	0,040	0,079	0,114	0,174	-0,047	

ENCUESTA 1. ESCALA DE PERCEPCIÓN DEL ESTRÉS (PSS-14)

Las preguntas de esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el último mes. En cada caso indique cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

ITEMS	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. ¿Con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?					
2. ¿Con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes de su vida?					
3. ¿Con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?					
4. ¿Con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?					
5. ¿Con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?					
6. ¿Con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?					
7. ¿Con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?					
8. ¿Con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?					
9. ¿Con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?					
10. ¿Con qué frecuencia se ha sentido al control de todo?					
11. ¿Con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?					
12. ¿Con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por lograr?					
13. ¿Con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?					
14. ¿Con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?					

ENCUESTA 2. ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESION HOSPITALARIA (HADS)

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada pregunta y seleccione la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

ITEMS	Casi todo el día	Gran parte del día	De vez en cuando	Nunca
1. Me siento tenso o nervioso				
2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre				
3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder				
4. Soy capaz de reirme y ver el lado gracioso de las cosas				
5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones				
6. Me siento alegre				
7. Soy capaz de permanecer sentado, tranquilo y relajado				
8. Me siento lento y torpe				
9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago				
10. He perdido el interés por mi aspecto personal				
11. Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme				
12. Espero las cosas con ilusión				
13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor				
14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión				

ENCUESTA 3. ESCALA DE AFRONTAMIENTO DEL ESTRÉS

Esta encuesta evalúa los tipos de conducta utilizados por el individuo al enfrentar situaciones percibidas como estresantes. Piense en una situación o problema estresante que haya tenido, responda las siguientes afirmaciones según como usted manejó esa situación.

ITEMS	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	Totalmente
1. Luché para resolver el problema					
2. Me culpé a mi mismo					
3. Dejé salir mis sentimientos para reducir el estrés					
4. Deseé que la situación nunca hubiera empezado					
5. Encontré a alguien que escuchó mi problema					
6. Repasé el problema una y otra vez en mi mente y al final vi las cosas de forma diferente					
7. No dejé que me afectara, evité pensar en ello demasiado					
8. Pasé algún tiempo a solas					
9. Me esforcé para resolver los problemas de la situación					
10. Me di cuenta de que era personalmente responsable de mis dificultades y me lo reproché					
11. Expresé mis emociones, lo que sentía					
12. Deseé que la situación no existiera o que de alguna manera terminase.					
13. Hablé con una persona de confianza.					
14. Cambié la forma en que veía la situación para que las cosas no parecieran tan malas.					
15. Traté de olvidar por completo el asunto.					
16. Evité estar con gente.					
17. Hice frente al problema.					
18. Me critiqué por lo ocurrido.					
19. Analicé mis sentimientos y simplemente los dejé salir.					
20. Deseé no encontrarme nunca mas en esta situación.					
21. Dejé que mis amigos me echaran una mano.					
22. Me convencí de que las cosas no eran tan malas como parecían.					

23. Quité importancia a la situación y no quise preocuparme más.					
24. Oculté lo que pensaba y sentía.					
25. Supe lo que había que hacer, así que doblé mis esfuerzos y traté con mas impetu de hacer que las cosas funcionaran.					
26. Me recriminé por permitir que esto ocurriera.					
27. Dejé desahogar mis emociones.					
28. Deseé poder cambiar lo que había sucedido.					
29. Pasé algún tiempo con mis amigos.					
30. Me pregunté qué era realmente importante y descubrí que las cosas no estaban tan mal después de todo.					
31. Me comporté como si nada hubiera pasado.					
32. No dejé que nadie supiera como me sentía.					
33. Mantuve mi postura y luché por lo que quería.					
34. Fue un error mío, a si que tenía que sufrir las consencuencias.					
35. Mis sentimientos eran abrumadores y estallaron.					
36. Me imaginé que cosas podían ser diferentes.					
37. Pedí consejo a un amigo familiar de respeto.					
38. Me fijé en el lado bueno de las cosas.					
39. Evité pensar o hacer nada.					
40. Traté de ocultar mis sentimientos.					

ENCUESTA 4. HEXACO

Test de evaluación de personalidad. Evaluaremos cómo la personalidad se relaciona con la forma en la que el estrés afecta a la persona. Por favor lea cada una de estas afirmaciones y decida en qué medida está de acuerdo o no con ellas.

ITEMS	Muy en desacuerdo	En desacuerdo	Neutral	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1. Me aburriría bastante visitar una galería de arte					
2. Planifico y organizo las cosas con antelación para evitar apuros de última hora					
3. Casi nunca soy rencoroso/a, incluso con personas que me han hecho mucho daño					
4. En general, me siento bastante satisfecho/a conmigo mismo/a					
5. Sentiría miedo si tuviera que viajar en malas condiciones climatológicas.					
6. No usaría halagos para obtener un ascenso o promoción en el trabajo, aunque pensara que podría conseguirlo.					
7. Me interesa conocer la historia y la política de otros países.					
8. A menudo me exijo mucho a mi mismo/a cuando pretendo conseguir un objetivo.					
9. La gente me dice a veces que soy muy crítico con los demás.					
10. Casi nunca expreso mis opiniones en reuniones sociales.					
11. A veces no puedo evitar preocuparme por cosas insignificantes.					
12. Si supiera que nunca sería descubierto, estaría dispuesto a robar un millón de pesos.					
13. Me gustaría crear una obra de arte, como una novela, una canción, o una pintura.					
14. Cuando estoy trabajando en algo, no presto demasiada atención a los pequeños detalles.					
15. A veces la gente me dice que soy muy testarudo/a.					
16. Prefiero trabajos que implican interactuar activamente con otras personas, a otros donde se trabaja solo.					

17. Cuando me ocurre algo doloroso, necesito a alguien que me reconforte.					
18. Tener mucho dinero no es especialmente importante para mí.					
19. Considero que prestar atención a ideas extremas es una pérdida de tiempo.					
20. Tomo decisiones basándome en las sensaciones del momento, más que en una reflexión cuidadosa.					
21. La gente piensa que tengo mal genio.					
22. La mayoría de los días, me siento feliz y optimista.					
23. Siento ganas de llorar cuando veo llorar a otras personas.					
24. Creo que merezco mayor respeto que la mayoría de la gente.					
25. Si pudiera, me gustaría ir a un concierto de música clásica.					
26. Cuando estoy trabajando, a veces tengo dificultades porque soy desorganizado/a.					
27. Mi actitud hacia la gente que me ha tratado mal es la de "perdonar y olvidar".					
28. Me parece que soy una persona impopular.					
29. Cuando hay algún peligro físico, soy muy miedoso/a					
30. Si quiero algo de alguien, me reiré de sus chistes aunque no tengan gracia.					
31. Realmente nunca he disfrutado consultando una enciclopedia.					
32. Trabajo sólo lo justo y necesario.					
33. Tiendo a ser indulgente al juzgar a otras personas.					
34. En situaciones sociales, normalmente soy el primero en dar el primer paso.					
35. Me preocupo mucho menos que la mayoría de la gente.					
36. Nunca aceptaría un soborno, aunque fuera mucho dinero					
37. La gente suele decirme que tengo mucha imaginación.					
38. Siempre intento no cometer errores en mi trabajo, aunque me cueste tiempo.					
39. Normalmente soy bastante flexible en mis opiniones cuando la gente está en desacuerdo conmigo.					
40. Lo primero que hago siempre que llego a un sitio nuevo es hacer amigos.					
41. Puedo manejar situaciones difíciles sin necesitar apoyo emocional de nadie.					

42. Disfrutaría muchísimo si fuera propietario/a de bienes lujosos.					
43. Me gusta la gente que tiene opiniones poco convencionales.					
44. Cometo muchos errores porque no pienso antes de actuar.					
45. La mayoría de la gente suele enfadarse más rápidamente que yo.					
46. La mayoría de la gente es más optimista y dinámica de lo que suelo ser yo.					
47. Siento emociones muy fuertes cuando alguien muy cercano a mí se marcha por una larga temporada.					
48. Quiero que la gente sepa que soy una persona importante, de alto estatus.					
49. No me considero una persona artística o creativa.					
50. La gente me dice muchas veces que soy perfeccionista.					
51. Aunque la gente cometa muchos errores, casi nunca les digo algo negativo.					
52. A veces siento que soy una persona despreciable.					
53. Aunque estuviera en una situación de emergencia, no entraría en pánico.					
54. No intentaría agradar a alguien por el simple hecho de conseguir sus favores.					
55. Me parece aburrido hablar sobre filosofía.					
56. Prefiero hacer lo primero que se me ocurra, que ceñirme a un plan.					
57. Cuando la gente me dice que estoy equivocado/a, mi primera reacción es discutir con ellos.					
58. Cuando estoy con un grupo de gente, suelo ser quien habla en nombre del grupo.					
59. No me emociono incluso en situaciones donde la mayoría de las personas se ponen muy sentimentales.					
60. Me sentiría tentado/a utilizar dinero falso, si estuviera seguro/a de que no me van a descubrir.					

ENCUESTA 5. SF-36.

1. En general, usted podría decir que su salud es:	Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
--	------------------	------------------	--------------	----------------	-------------

2. En comparación a un año atrás, como calificaría su salud en general ahora:	Mucho mejor	Algo mejor	Más o menos	Igual	Algo peor	Mucho peor
---	--------------------	-------------------	--------------------	--------------	------------------	-------------------

Las siguientes preguntas son sobre actividades que usted podría hacer en un día cualquiera. ¿Su salud lo limita en estas actividades?	Si, me limita mucho	Sí, me limita poco	No me limita
3. Actividades vigorosas, como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes extremos.			
4. Actividades moderadas, como mover una mesa, usar una aspiradora, jugar fútbol u otra actividad deportiva.			
5. Levantar o cargar mercadería			
6. Subir varias escaleras			
7. Subir una escalera			
8. Agacharse, arrodillarse o gatear			
9. Caminar mas de un kilometro			
10. Caminar varias cuadras			
11. Caminar una cuadra			
12. Bañarse o vestirse solo (a)			

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo o en otras actividades diarias como resultado de su salud física?	Si	No
13. Disminuir la cantidad de tiempo dedicada al trabajo u otras actividades.		
14. Lograr menos de lo que le gustaría.		
15. Estar limitado en el tipo de trabajo o actividad.		
16. Tener dificultad para realizar su trabajo u otras actividades (por ej., que 1 le cueste más)		

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo o en otras actividades diarias como resultado de algún problema emocional? (como sentirse deprimido o ansioso)	Si	No

17. Disminuir la cantidad de tiempo dedicada al trabajo u otras actividades.		
18. Lograr menos de lo que le gustaría.		
19. No trabajar o hacer actividades de forma cuidadosa como siempre		

20. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha interferido su salud física o problemas emocionales con sus actividades sociales normales con familia, amigos, vecinos o grupos?	De ninguna forma	Escasamente	Moderadamente	Más que moderado	Extremadamente
21. ¿Cuanto dolor físico ha tenido durante las últimas 4 semanas?	Nada	Muy leve	Moderado	Severo	Muy severo
22. Durante las últimas 4 semanas, ¿en cuánto ha interferido su dolor con su trabajo normal (incluyendo laboral y doméstico)?	En nada	Escasamente	Moderadamente	Más que moderado	Extremadamente

Estas preguntas son sobre cómo se siente usted y como ha estado su vida durante las últimas 4 semanas. Por favor responda lo más cercanamente a cómo se siente usted.	Siempre	Mayor parte	Gran parte	Algunas veces	Casi Nunca	Nunca
23. ¿Se siente usted lleno de vida?						
24. ¿Es usted una persona nerviosa?						
25. ¿Se ha sentido tan deprimido que nada podría animarlo?						
26. ¿Se ha sentido tranquilo y en paz?						
27. ¿Tiene mucha energía?						
28. ¿Se ha sentido triste y desconsolado?						
29. ¿Se ha sentido preocupado?						
30. ¿Es usted una persona feliz?						
31. ¿Se ha sentido cansado?						

32. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuanto tiempo ha interferido su salud física o problemas emocionales con sus actividades sociales (visitar amigos, parientes, etc)?	Siempre	La mayor parte	Algunas veces	Casi Nunca	Nunca
---	----------------	-----------------------	----------------------	-------------------	--------------

¿Que tan CIERTO o FALSO es cada una de las siguientes afirmaciones para usted?	Muy cierto	Relativamente cierto	No lo sé	Relativamente falso	Falso
33. Parece que me enfermo más que otras personas.					
34. Soy tan saludable como cualquiera que conozco.					
35. Espero que mi salud empeore.					
36. Mi salud es excelente					

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO VERSIÓN 1.3

“PAPEL DE LA RESPUESTA NEURO-INMUNE INDUCIDA POR EL ESTRÉS PSICOLÓGICO EN LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”

Nombre del Investigador: Larissa Viviana Aleman Franco
Institución: Universidad de Chile
Teléfono(s): 952448281
Servicio o Departamento: Laboratorio de Inmunogastroenterología,
Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación titulado: “PAPEL DE LA RESPUESTA NEURO-INMUNE INDUCIDA POR EL ESTRÉS PSICOLÓGICO EN LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”, debido a que su médico tratante le ha diagnosticado hígado graso.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Introducción:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una enfermedad causada por la acumulación de grasa en el hígado. Es una enfermedad muy frecuente en el mundo y en nuestro país y en estados avanzados puede causar daño hepático crónico o la necesidad de trasplante.

Entre los múltiples factores que afectan el desarrollo de la enfermedad hacia estados más severos está la presencia de estrés psicológico crónico en los pacientes.

Esto se debe a que el estrés crónico induce el aumento de mediadores químicos nerviosos, inmunes y endocrinos (hormonas) en la sangre, que favorecen el daño hepático.

Los estudios de esta relación han sido realizados principalmente en animales y las investigaciones en este aspecto en humanos, son escasas.

Nosotros planteamos como hipótesis que los **“Niveles elevados de estrés crónico inducen un aumento de los niveles de marcadores neuroinmune sistémicos (plasma) en pacientes con EHGNA, lo que se correlaciona positivamente con estadíos avanzados de la enfermedad”**.

Este proyecto posee un carácter tremendamente significativo en términos de salud pública en nuestro país, constituyendo uno de los primeros de su tipo.



Objetivos: Esta investigación tiene por objetivo general: **Evaluar la correlación entre los niveles de estrés crónico, los marcadores de activación neuroinmune sistémicos y el grado de severidad de la enfermedad de en pacientes con EHGNA.**

Los Objetivos Especificos son:

Evaluar en los pacientes con EHGNA:

1. **Los niveles de estrés psicológico y su correlación con los niveles de severidad de daño hepático.**
2. **Los niveles de marcadores neuro-inmunes sistémicos y su correlación con los niveles de severidad de daño hepático.**
3. **La correlación entre estrés psicológico, los niveles de marcadores neuro-inmunes sistémicos y la severidad de daño hepático.**

El estudio incluirá a un número total de 20 sujetos, reclutados desde el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar será sometido a los siguientes procedimientos, en dos oportunidades, en un período de 6 meses:

Mediciones

a) Se le pedirá completar cuestionarios para medir el estado de estrés psicológico (Anexo 1), entre ellos están: la escala de Percepción del Estrés (PSS-4), la encuesta de Ansiedad y Depresión (HADS), la escala de Depresión Ansiedad y Estrés-21 (DASS21); el cuestionario de estrategia de enfrentamiento (CSI), test de personalidad HEXACO-60, estas encuestas serán enviadas vía email a través de la plataforma RedCap, servicio custodiado por la Dirección de Innovación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, en un servidor propio. Esta plataforma cuenta con todas las medidas de seguridad y confidencialidad de la información.

b) Se le tomará una muestra de sangre (10 ml), mediante punción venosa, la que será colectada en tubos sin anticoagulantes y con anticoagulantes, para obtener suero y plasma, respectivamente. Las muestras serán guardadas en el congelador (-80°C) hasta ser procesadas simultáneamente. Se medirá en estas muestras marcadores neuroendocrino-inmunes (IL-6, SP, DHEA-S, entre otros).

c) Se le tomará una muestra de pelo, de tamaño pequeña (50 mg, de 2-3 cm), mediante el uso de tijeras, específicamente en la región de la nuca. Las muestras serán colectadas en tubos vacíos y guardadas en el congelador (-80°C) hasta ser procesadas todas simultáneamente. Se medirá en estas muestras los niveles de cortisol, considerado un marcador de estrés.

Versión 1.3 Hospital Clínico Universidad de Chile, Fecha 08.06.23



12-07-2023

Página 2 de 7

- d) Se le realizará una ecografía hepática y una Resonancia magnética hepática, procedimiento no invasivo que se realizará sobre la piel de su abdomen con el objetivo de evaluar la anatomía del hígado y valorar el grado de infiltración grasa (esteatosis hepática).
- e) Se le realizará una Elastografía hepática, la que consiste en un tipo especial de ecografía en la que se usa ultrasonido para valorar el grado de progresión de fibrosis hepática. Se trata de un procedimiento no invasivo, sobre la superficie de su abdomen, sobre la piel, es sencillo y rápido.

Si usted acepta participar en el estudio, se le citará en 2 oportunidades y se repetirán estas dos citas a los 6 meses:

Primera cita: Para la realización de la ecografía hepática y elastografía hepática y para la toma de muestras de pelo y sangre, ,

Segunda cita: para realizar la resonancia magnética.

Luego de seis meses será nuevamente citado dos veces para repetir los procedimientos descritos previamente.

Si usted desea ser citado en una nueva oportunidad, en ella podrá acceder a la entrega de sus resultados de evaluación psicológica. En caso de que durante el estudio se detecte algún indicio de otra enfermedad, en especial algún problema mayor de salud mental como una enfermedad psiquiátrica que no le hayan diagnosticado previamente, se le informará y derivará para una consulta médica con el especialista y posterior tratamiento.

El resultado final del estudio les será compartido vía correo electrónico, en caso que no tenga correo electrónico, se le enviara una carta vía correo convencional.

Riesgos: La elastografía hepática por FibroScans es un examen no invasivo que no conlleva ningún riesgo para el paciente. Ecografía hepática con elastografía es un examen no invasivo que no presenta ningún riesgo para el paciente.

La punción venosa podría implicar un riesgo mínimo como dolor en el sitio de punción, equimosis o hematomas, todos ellos síntomas esperables y transitorios.

La elastografía hepática por resonancia magnética es un examen no invasivo, con bajos riesgos, en el que se debe considerar el uso de implantes o dispositivos médicos metálicos. Sin embargo, la mayoría de los implantes modernos están diseñados para ser compatibles con la resonancia magnética. Es importante que informe sobre cualquier dispositivo médico implantado antes del procedimiento para evaluar la seguridad y tomar las precauciones necesarias, dado que los implantes metálicos no compatibles pueden desplazarse o sobrecalentarse. Algunas personas pueden experimentar ansiedad o claustrofobia al ingresar

al escáner de resonancia magnética debido al espacio confinado del tubo. Si tiene antecedentes de claustrofobia, es importante informarlo al equipo médico antes del procedimiento. Todas estas recomendaciones forman parte de los protocolos de rutina para la toma de imágenes por resonancia magnética.

Costos: Los medicamentos, insumos o técnicas en estudio análisis sanguíneos, análisis cortisol en pelo, ecografía, elastografía y resonancia magnética hepática serán financiados por el equipo de investigación, sin costo alguno para usted durante el desarrollo de este proyecto. Su participación no le representará gastos adicionales.

Beneficios: Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y mejorar los tratamientos de futuros pacientes, su participación en este estudio le traerá la ventaja de haberle realizado un control médico e incrementar el conocimiento de su enfermedad.

Alternativas: Si usted decide no participar en esta investigación, no habrá cambios en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento que se aplica habitualmente por su médico tratante.

Compensación: Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Información adicional: Usted o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

Voluntariedad y Revocación: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador (mediante un formulario de revocación del consentimiento opcional) y a su médico tratante, sin que ello signifique sanciones o pérdida de beneficios en nuestra institución o modificaciones en el tratamiento habitual de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

Complicaciones: Existen bajos riesgos relacionados a la toma de muestra por punción, en caso de requerir asistencia médica será provista por el equipo de investigación. No se consideran las complicaciones propias del curso natural de su enfermedad.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Dra. Larissa Aleman 952448281
Investigador Responsable: Dra. Caroll Beltrán 978987679
EU. Daniela Simian y Rosario Pino Gastroenterología HCUCH: 229788350

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos comunicarse con el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile, Teléfono: 229789008, Email: comiteetica@hcuch.cl, ubicado en Dr. Carlos Lorca Tobar N° 999, 4 Piso Sector D, Comuna de Independencia, Santiago.

Conclusión:

Después de haber leído y comprendido la información de este documento, de haber podido aclarar todas mis dudas, y entendiendo que me puedo retirar cuando lo desee, otorgo mi consentimiento libre, informado y voluntario para participar en el proyecto **“PAPEL DE LA RESPUESTA NEURO-INMUNE INDUCIDA POR EL ESTRÉS PSICOLÓGICO EN LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**,

Nombre del sujeto
Run.

Firma

Fecha y Hora

Nombre del Investigador
Run.

Firma

Fecha y Hora



Nombre del Director o Delegado Firma
Run.

Fecha y Hora

Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).

Nombre del Testigo
Run.

Firma

Fecha y Hora



Revocación del Consentimiento Informado

Yo _____ suscribo REVOCAR voluntariamente el consentimiento firmado anteriormente. Con fecha de hoy..... dando por finalizada mi participación.

Acepto___/No Acepto_____ que los datos y muestras mías en poder del equipo de investigadores del proyecto sean conservadas y usadas bajo estricta confidencialidad con propósitos de investigación.

Nombre del sujeto
Run.

Firma

Fecha y Hora

Nombre del Investigador
Run.

Firma

Fecha y Hora

Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).

Nombre del Testigo
Run.

Firma

Fecha y Hora



APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

Nº 63

Santiago, 07 Noviembre 2022

APROBACIÓN PARA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Prof. Dr. Eduardo Tobar Almonacid, Director General del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, certifica que ha aprobado la realización del proyecto de investigación denominado, "**Papel de la respuesta neuro-inmune inducida por el estrés psicológico en la severidad de la enfermedad de hígado graso no alcohólico**".

Esta solicitud ha sido debidamente discutida y aprobada por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, según consta en el Acta de Aprobación Nº 75 del 02 de noviembre 2022 y será conducido por la Dra. Larissa Aleman Franco, post becada de Medicina Interna. Participa como Investigadora Responsable de proyecto, la Dra. Caroll Beltrán Muñoz, de la Sección de Gastroenterología de nuestro Hospital Clínico.

Dado que se han cumplido los requisitos establecidos para conducir estudios en seres humanos en nuestra Institución, este Estudio Clínico cuenta con la autorización de la Dirección del Hospital para su realización, en los términos que establece el protocolo antes mencionado.

Este documento de aprobación tendrá vigencia hasta finalizar el Estudio Clínico o hasta que la Aprobación Inicial sea revocada.



PROF. DR. EDUARDO TOBAR A.
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

XEN

ACTA DE APROBACIÓN N° 075

Santiago, 02 de noviembre de 2022.

El Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Teresa Massardo Vega. Especialista en Medicina Nuclear. Presidenta
Sr. Mauricio Venegas Santos. Bioquímico. Vicepresidente.
Dra. Aída Verónica Araya Quintanilla. Médico Endocrinóloga. Secretaria de actas.
Dr. Sergio Valenzuela Puchulu. Médico Gineco-Obstetra. Integrante.
Dr. Juan Carlos Prieto Domínguez. Médico Farmacología Clínica. Integrante.
Dra. Ana María Madrid Silva. Gastroenteróloga. Integrante.
Dra. Gloria López Stewart. Médico Endocrinóloga. Integrante.
Dr. Juan Jorge Silva Solís. Médico Cirujano. Integrante.
Dr. Melchor Lemp Miranda. Médico Neurocirujano. Integrante.
Sra. Ginette Zúñiga Navarrete. Miembro de la comunidad.
Sr. Ignacio Figueroa San Martín. Abogado. Integrante.

Ha analizado el Proyecto “**Papel de la respuesta neuro-inmune inducida por el estrés psicológico en la severidad de la enfermedad de hígado graso no alcohólico**”, cuya investigadora principal es la **Dra. Larissa Aleman Franco, post becada de Medicina Interna**. Participa como investigadora responsable de proyecto, la **Dra. Caroll Beltrán Muñoz, de la Sección de Gastroenterología**. El proyecto será desarrollado en esta misma sección del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Para estos efectos se tuvo a la vista los siguientes documentos:

1. Carta solicitud Revisión de Proyecto de investigación.
2. Carta compromiso del Investigador principal.
3. Carta Compromiso de los Coinvestigadores.
4. Hoja especificaciones.
5. Curriculum Vitae de la Investigadora principal.
6. Certificado de título de la Investigadora principal.
7. Formulario de Solicitud de Evaluación de Proyecto de Investigación.
8. Protocolo de estudio.
9. Documento de Consentimiento Informado, Versión 2.0 fechado 25 de octubre de 2022.
10. Escala de Percepción del estrés.

El Proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de las pautas Éticas Internacionales para la investigación Biomédica en Seres humanos CIOMS 2002, de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de ICH y Normativa Nacional Vigente.

a) Carácter de la población estudiada

Terapéutica.

b) Utilidad del Proyecto

Adecuada.

c) Riesgos

Controlados.

d) Beneficios

Adecuados.

e) Confidencialidad del Estudio

La investigadora principal asegura la confidencialidad de todos los datos.

Por lo tanto, el Comité estima que el Estudio propuesto estuvo bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores. El consentimiento informado es adecuado en forma y fondo.

En virtud de las consideraciones anteriores, el Comité otorga la Aprobación Ética del estudio propuesto en sesión ordinaria del 02 de noviembre de 2022, la que se extiende por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha. Se adjunta Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

Se debe tener presente que se debe realizar:

- Envío para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Cambio en los Delegados del Director de la Institución.
- Notificación de reacciones adversas serias o no serias, en que las serias deben ser notificadas en un plazo de 72 horas hábiles de ocurrido el evento.
- Enviar anualmente avances del Proyecto.
- Solicitud de Extensión de plazo de aprobación.
- Enviar Informe Final del Proyecto.

Los ítems mínimos que deben contener los informes semestrales y finales, son los siguientes:

- Cumplimiento de los objetivos.
- Número de Sujetos enrolados.
- Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran.

Saluda atentamente a Ud.



Teresa Massardo Vega
Presidenta del Comité Ético Científico
Hospital Clínico de la Universidad de Chile