

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN - MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE TRABAJO MONOGRÁFICO  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico  
en trabajadores del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón  
Octubre – diciembre 2014. Managua, Nicaragua.**

AUTOR: Bosco M. McNally Guillén  
Residente III año de Medicina Interna

TUTOR: Ulises López Fúnez  
Internista

Managua, 24 de Febrero del 2015



## Dedicatoria

A Dios por darme fuerzas y conocimiento para permitirme lograr metas que en un principio pensé que estaban fuera de mi alcance.

A la mejor consejera del mundo...A mi Madre por todo tu apoyo incondicional, tus palabras de aliento y tus oraciones, esto no hubiese sido posible sin ti.

A mi padre por inspirarme a estudiar medicina y por todo tu apoyo durante esta carrera.



## Agradecimientos

A mi tutor Dr. Ulises López por todo su apoyo, su esfuerzo y paciencia para realizar este trabajo...gracias por enseñarme que al final lo que importa es lo que se aprende sin importar los resultados.

A mis compañeros R3 de residencia por todas las oraciones en grupo que fueron escuchadas.

A mis maestros por orientarme.

A Ingeniera Consuelo Vega y Licda. Zoyla del Carmen Argeñal por apoyarnos .Este estudio no hubiese sido posible sin su apoyo.



## **Opinión del Tutor**

El síndrome metabólico que consiste en un peligroso coctel de factores que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y de diabetes mellitus, ha aumentado exponencialmente en nuestra población. Por lo cual se hace pertinente el diagnóstico certero del mismo.

Se ha evidenciado que el síndrome metabólico causa una alteración generalizada a nivel de diferentes órganos, entre estos el hígado, por lo cual muchos autores han definido el hígado graso no alcohólico como la manifestación hepática del síndrome metabólico, sin embargo en nuestro hospital dicha alteración se ha tomado como un hallazgo poco relevante.

En el presente trabajo del Dr. Bosco M. McNally Guillen, se encontró una asociación entre síndrome metabólico y esteatosis hepática y aún más importante la esteatosis hepática no alcohólica se asoció de manera independiente con alteraciones metabólicas en los trabajadores de nuestro hospital , con esta contribución dicha alteración hepática no debe de ser tomado como un hallazgo benigno.

Por lo cual este estudio hace una importante contribución para el abordaje oportuno de pacientes aparentemente sanos pero que ya presentan alteraciones metabólicas tempranas.

Dr. Ulises López Funes

Médico Internista



## Resumen

La esteatosis hepática no alcohólica se ha convertido en un hallazgo frecuente en nuestra población llegando a ser considerado por muchos médicos como hallazgo poco relevante, sin embargo la literatura médica lo ha definido como la manifestación hepática del síndrome metabólico incluso se ha llegado a proponer como un criterios más para dicho Síndrome que conlleva un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus y de eventos cardiovasculares.

Se llevó acabo un estudio en 70 trabajadores del hospital Roberto Calderón, cuyo objetivo principal fue: Determinar la asociación entre esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico.

Se encontró una asociación entre síndrome metabólico y esteatosis hepática (OR=2), las principales alteraciones encontradas en los trabajadores con síndrome metabólico fueron obesidad central e índice de masa corporal >30.

La Esteatosis Hepática no alcohólica se asoció de manera independiente a alteraciones metabólicas como: Obesidad central e hiperinsulinemia. Considerando a la esteatosis hepática como una manifestación temprana de alteraciones metabólicas.



## Contenido

- I. Introducción/7
- II. Antecedente/9
- III. Justificación/11
- IV. Planteamiento del Problema/12
- V. Objetivos/13
- VI. Marco Teórico/14
- VII. Diseño Metodológico/32
- VIII. Resultados/38
- IX. Discusión y Análisis/40
- X. Conclusiones/43
- XI. Recomendaciones/44
- XII. Tablas y Anexos/45
- XIII. Bibliografía/62



## INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado cuando excede 5% -10% de su peso. Además de dirigir a principales alteraciones histopatológicas, que pueden estar asociados con enzimas hepáticas elevadas y función hepática anormal, que van desde la esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Aunque diagnosticados en todo el mundo, su prevalencia varía, alcanzando aproximadamente el 20% -30% en los países occidentales. En los Estados Unidos, donde el 25% de la población adulta es obeso, la enfermedad se presenta en más de dos tercios de estos individuos y en más de 90% de la clase III de los individuos obesos. Se estima que el 2% a 3% de la población tiene esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Aproximadamente el 74% -90% de los pacientes que se someten a biopsia hepática muestran alteraciones debidas a la acumulación de triglicéridos. La enfermedad es muy prevalente (88,7%) en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, y la probabilidad de desarrollar esteatohepatitis se incrementa en la la obesidad clase III, con un 15% -20% de estos pacientes diagnosticados con EHNA.

Algunos estudios han mostrado un aumento de la prevalencia y mayor incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en personas con hígado graso no alcohólico. Estos estudios han demostrado la esteatosis hepática como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta enfermedad.

El síndrome metabólico (SM), que consiste en la combinación de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, tales como resistencia a la insulina, la grasa abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, y la hipertensión, a menudo se ha asociado con más anomalías graves en el hígado.



## ANTECEDENTES

En 1990 Wanless IR, realizó un estudio de autopsias y análisis de factores de riesgos, en donde encontró esteatohepatitis, esteatosis hepática y la fibrosis hepática en 351 sujetos aparentemente no alcohólicos durante la autopsia, dichos hallazgos se correlacionaron con el grado de obesidad, también encontró otros factores de riesgo como diabetes tipo 2 y terapia con glucosa previo al fallecimiento, todos estos factores de riesgo se asociaron a hiperinsulinemia. Este estudio fue uno de los primeros en asociar la obesidad con el hígado graso no alcohólico.

En 1999 Marchesini y cols. Publicaron en la revista American Journal of medicine, un estudio de 46 pacientes, en los cuales se encontró que aquellos con hígado graso no alcohólico presentaron mayor Resistencia a la insulina [odds ratio (OR) = 15 por ciento de aumento, 95% intervalo de confianza (IC): 3,0-70], mayores niveles de triglicéridos en ayunas (OR = 3,1; IC del 95%: 1.1 a 8.9), hiperglicemia (OR = 4,3 por disminución mmol / l, IC del 95%: 1,6 a 12), y una mayor concentración media de insulina en respuesta a la glucosa oral (OR = 3,0; IC del 95%: 1,5 a 6,2. La exclusión de los sujetos con sobrepeso y obesidad no cambió los resultados.

Concluyeron que la Enfermedad hepática grasa no alcohólica se asocia a resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, incluso en sujetos delgados con tolerancia normal a la glucosa y propusieron que Los factores genéticos que reducen la sensibilidad a la insulina y aumentan los niveles de triglicéridos en suero pueden ser responsables de su desarrollo.





En 1999 Cortez-Pinto H publico un estudio en Clinical Nutrition en el cual busco la prevalencia de diabetes e hipertensión en 30 pacientes con esteatosis hepática , La obesidad estuvo presente en el 80% de los pacientes, la hipertensión en 50% y la diabetes no dependiente de insulina en 33%. Metabolismo de la glucosa fue alterada en 69%, con niveles elevados de insulina en 14 pacientes Hubo una correlación entre la insulina y leptina, ambos de los cuales correlaciona con el índice de masa corporal, la masa grasa y el porcentaje de grasa corporal. Dislipidemia fue encontrado en el 80% de los pacientes: 45% presentó niveles bajos de colesterol lipoproteínas de alta densidad, 58% altos lipoproteínas de baja densidad y el 38% elevó las lipoproteínas de muy baja densidad. Encontrando una fuerte asociación entre el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico.

En 2004 Hae Jin Kim y cols. Evaluaron a 768 pacientes no obesos encontrando 168 de estos con enfermedad hepática no alcohólica (EHNA). EHNA fue un predictor significativo de la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos, incluyendo la hipertrigliceridemia e hiperuricemia. El odds ratio de los trastornos metabólicos en sujetos con EHNA en comparación con aquellos sin EHNA fue mayor en el grupo de peso normal que en el grupo con sobrepeso. El análisis de regresión logística mostró que la circunferencia abdominal, el sexo, el nivel de triglicéridos y la resistencia a la insulina fueron se asociaron de manera independiente con hígado graso no alcohólico en el grupo con peso normal. Por lo tanto tomando en cuenta estos hallazgos concluyo que la Enfermedad



del hígado graso no alcohólico puede ser considerado como un predictor precoz de trastornos metabólicos, sobre todo en la población con peso normal y que está asociada a trastornos metabólicos incluso en personas no diabéticas no obesas.



## JUSTIFICACIÓN

En nuestra población a habido un aumento de las personas con diagnóstico de síndrome metabólico con llevando a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares, por lo cual se hace necesario la identificación temprana de dicha patología, múltiples estudios han asociado la esteatosis hepática no alcohólica como la manifestación hepática del síndrome metabólico, siendo este un potencial criterio para su diagnóstico.

Otros estudios han mencionado a la esteatosis hepática no alcohólica como un hallazgo de alteración metabólica temprana en la población no diabética previo a la aparición del síndrome metabólico.

En nuestro hospital hay una gran población de trabajadores con diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones, que aumentan el ausentismo laboral por descompensaciones de dicha patología provocando un impacto laboral y económico sobre la institución por lo cual considero necesario realizar estudios en pacientes sanos de esta institución para identificar factores de riesgo y tomar medidas preventivas.

Por lo cual este estudio pretende estudiar la relación entre la esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico en los trabajadores del Hospital Roberto Calderón.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la asociación de la esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico en los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez en el segundo semestre del 2014?



---

## OBJETIVOS

### GENERAL:

Determinar la asociación entre síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica en trabajadores del HRCG en el segundo semestre del 2014.

### ESPECÍFICOS:

1. Determinar la presencia del síndrome metabólico.
2. Analizar las alteraciones metabólicas asociadas a esteatosis hepática no alcohólica.
3. Determinar la asociación de síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica.



## MARCO TEÓRICO

### Síndrome metabólico

#### Historia

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial, y obesidad. Desde principios del siglo XX se describieron asociaciones de factores de riesgo. En 1988, Reaven (4) observó que varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia) tendían a estar juntos. Este conjunto lo llamó síndrome X. Reaven y otros postularon posteriormente que la resistencia de insulina es la base del síndrome X (por tanto el síndrome también se ha denominado como síndrome de resistencia de insulina).

El término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos fue introducido por la OMS en 1998. El ATP III usó este término en su informe de 2001, y se convirtió en la definición más utilizada.

La OMS enfatizó el papel central de la resistencia insulínica con evidencias indirectas, como la alteración de la glucosa en ayunas y tras carga y la DM2. Entonces según los criterios de la OMS, para diagnosticar el síndrome metabólico, el paciente debía mostrar marcadores de RI, más dos factores de riesgo adicional, que incluían obesidad {medida por índice de masa corporal (IMC) y/o relación cintura-cadera}, hipertensión, hipertrigliceridemia, nivel de colesterol HDL bajo y microalbuminuria.

En 1999 el EGIR (5) propuso emplear el término síndrome de resistencia a la insulina, más que el de Síndrome metabólico e introdujeron como necesaria la demostración de la Resistencia Insulínica, con medición de niveles plasmáticos de insulina mayores al percentil 75, junto con otros dos factores, que incluyen obesidad central medida por perímetro abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y/o HDL bajo, y estados de prediabetes (alteración de la



glucosa en ayunas y/o intolerancia a los carbohidratos). Una diferencia importante con el grupo de la OMS, es que excluyeron a los pacientes con DM2.

El National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (6), introdujo sus propios criterios para diagnosticar el síndrome metabólico. El panel no hizo necesaria la demostración directa de la Resistencia insulínica, ni obligó la presencia de un factor único para el diagnóstico como los anteriores. Pero en su lugar, estableció la presencia de 3 de 5 factores, que incluían obesidad abdominal medida por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada  $>130/85$  mm Hg (no necesariamente en rango de HTA) y glicemia elevada, incluyendo DM. En la definición original del 2001, el punto de corte de la glicemia para ser criterio de Síndrome metabólico era de 110 mg/dl (6.1 mmol/l), pero en 2004 con la actualización de la ADA (7) se modificó a 100 mg/dl (5.6 mmol/l).

En 2003 la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) modificó los criterios del ATP III, para rescatar el papel central de la resistencia insulínica, y de nuevo denominó al síndrome como síndrome de resistencia a la insulina.

En su propuesta se volvió al criterio necesario de la Resistencia insulínica más cualquiera de varios factores según criterio clínico, es decir, que no se daba un mínimo de criterios por cumplir, sino que dejaba a juicio del médico. Estos criterios incluían sobrepeso-obesidad definido por un IMC  $>25$ , hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada  $\geq 130/85$  mm Hg, glicemia elevada manifestada por Alteraciones de la glucosa en ayunas o intolerancia a los carbohidratos pero no incluyeron la DM y otras características de la resistencia insulínica.

En la posición de la AACE, una vez que se hace el diagnóstico de DM2, no se puede aplicar el término de síndrome de resistencia a la insulina.

En 2005, la Internacional Diabetes Foundation (IDF) publicó sus propios criterios. Este grupo dejó como criterio necesario la obesidad, enfatiza que la mejor medida es el perímetro abdominal, por su alta correlación con la resistencia insulínica. Sumado a dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada  $>130/85$  mm Hg, glicemia  $>100$  mg/dl incluyendo DM. En este documento se reconocen las diferencias étnicas para la obesidad abdominal



En 2005, la American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), publicaron sus criterios. Muy similares a los del ATP III, son prácticos en la clínica, y gran número de estudios han evaluado los criterios del ATP III. Debe cumplir con tres de los cinco criterios: obesidad central por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia o en tratamiento farmacológico, HDL bajo o en tratamiento farmacológico, PA elevada  $\geq 130/85$  ó con anti-hipertensivos, glicemia basal elevada o en tratamiento farmacológico para hiperglicemia. La población con perímetro abdominal limítrofe (hombres entre 94 y 101 cm y mujeres entre 80 y 87 cm) pueden exhibir características de la RI como: DM2 en familiar en primer grado de comienzo en  $< 60$  años, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C reactiva (PCR)  $> 3$  mg/dl, micro albuminuria, glicemia post-carga alterada, apoB elevada.

La FID propuso una nueva definición del síndrome metabólico y propuso como criterio mayor la obesidad central, medida mediante el perímetro de la cintura. Se seleccionaron valores umbrales específicos según etnia basándose en los datos disponibles que vinculan el perímetro de la cintura con otros componentes del síndrome metabólico en distintas poblaciones.

### **Criterios**

***Resistencia a la insulina (RI).*** La RI es un fenómeno fisiopatológico donde se altera la acción biológica de la insulina en los diferentes tejidos de la economía, y provoca una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando el organismo no puede mantener esta respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla la DM2.

La mayoría de personas con síndrome metabólico tienen evidencia de RI pero su demostración en los diferentes criterios existentes no está unificada, en algunos es directa, en otros indirecta y en otros no es obligatoria.

El método más usado para demostrar resistencia a la insulina, es la medición de insulina en ayunas, que se correlaciona bien con la captación de glucosa corporal total («whole-body glucose uptake»), pero puede alterarse por la variabilidad individual en la secreción de insulina. Otras medidas son índices derivados de la insulina en ayunas y la glucosa, como el Homeostasis Model Assessment





(HOMA), el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) y el Insulin Sensitivity Index (ISI). Estos métodos no se usan mucho en la práctica clínica diaria en cambio se utilizan otros indicadores indirectos de RI como la glicemia basal y la glicemia post-carga de glucosa.

### **Hígado Graso no alcohólico(Esteatosis Hepática No Alcohólica)**

El hígado grado es un trastorno reversible del metabolismo debido a una acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos.

El término hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) incluye alteraciones mínimas que van desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis e insuficiencia hepática. Esta enfermedad ha recibido distintas denominaciones incluyendo hepatitis grasa, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética, hepatopatía parecida a la alcohólica, y esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés). 5

La diversidad de términos, asociada a la falta de sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de NAFLD ha dificultado su precisión diagnóstica, así como establecer su incidencia y prevalencia.

En términos prácticos, el HGNA se puede considerar cuando se excluyen otras causas de enfermedad hepática asociadas con el depósito graso como; la hepatitis C crónica, enfermedad hepática secundaria al uso de nutrición parenteral total y la enfermedad de Wilson, así mismo un umbral de ingesta de alcohol <20 gramos por día en mujeres y <30 gramos en los hombres.

Cuando la inflamación y fibrosis están presentes, se convierte en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), donde puede ocurrir la progresión a la enfermedad hepática crónica con fibrosis significativa.

NAFLD se asocia con la obesidad, tolerancia anormal a la glucosa y la dislipidemia, y ha sido descrito como la manifestación hepática del síndrome metabólico.



## **Epidemiología**

Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado la prevalencia de la NAFLD va de 2.8% hasta 25% en la población general. Recientemente se ha publicado una prevalencia promedio de 16%, considerando poblaciones con características demográficas diferentes. Esta prevalencia es mucho mayor en grupos de alto riesgo, alcanzando valores de entre 70-86%, en pacientes obesos y/o diabéticos.

Uno de los elementos que juega un papel protagónico es la obesidad, la cual tiene efectos deletéreos en el pronóstico de otras enfermedades hepáticas distintas a la NAFLD. A pesar de que la obesidad se encuentra comúnmente asociada, no se observa en 100% de los casos.

En diversas cohortes de pacientes obesos la prevalencia de NAFLD varía entre 50 a 90%, observándose una prevalencia mayor en pacientes del género femenino.<sup>14</sup> Se estima que 65% de los pacientes con niveles elevados de alanino-amino-transferasa se pueden explicar por el sobrepeso y obesidad.

De igual manera se ha observado que los pacientes con NASH tienen un consumo más alto de colesterol al día, un consumo menor de grasa poliinsaturada y fibra. Estos datos sin duda son de gran valor para el desarrollo de estrategias de tipo alimentario que disminuyan la prevalencia de la enfermedad incluso en pacientes no obesos.<sup>24</sup>

Tomando en consideración los factores genéticos y ambientales que influyen en la historia natural de la NAFLD, se estima que hasta 0.3% de los pacientes con predisposición genética pueden desarrollar cirrosis hepática

## **Fisiopatología**

La fisiopatología de la NAFLD no ha sido determinada por completo, tomando en consideración los múltiples factores que intervienen en su desarrollo.

Existen cambios muy bien definidos que desencadenan el daño citopático en estos pacientes, tales como la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos,



principalmente en forma de triglicéridos. La patogenia de la EHNA no es bien conocida, aunque muchos de los mecanismos son similares a los de la hepatitis alcohólica. En esta enfermedad pueden distinguirse claramente dos etapas: una en la que sólo existe esteatosis y otra en la que la enfermedad progresa con aparición de cambios necroinflamatorios y fibrosis. En ambas fases de la enfermedad, el depósito de ácidos grasos desempeña un papel fundamental.

La teoría patogénica más aceptada es la que se conoce como teoría de los dos impactos. Por un primer impacto, en el que desempeña un papel fundamental el aumento de la resistencia a la insulina, se produce una acumulación de grasa en los hepatocitos en forma de ácidos grasos libres y triglicéridos, provenientes del tejido adiposo. En algunos pacientes, a consecuencia de un segundo impacto, el aumento de los ácidos grasos en el hígado activaría la b-oxidación microsomal y el citocromo P450, para producir un estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Como consecuencia se activaría la síntesis de TNF- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias y profibrogénicas por parte de las células de Kupffer y de los hepatocitos, para dar lugar a la aparición de los fenómenos necroinflamatorios y fibrosis. En el desarrollo de las lesiones también intervendrían alteraciones mitocondriales que afectarían a la homeostasis del ATP y del colesterol, y, en ocasiones, a la endotoxina de origen intestinal.

Se desconoce el motivo por el cual algunos pacientes desarrollan sólo un hígado graso, mientras que en otros las lesiones progresan esteatohepatitis y cirrosis. En ello pueden intervenir factores genéticos y ambientales.

## **Factores de Riesgo**

Con base en los estudios epidemiológicos se ha observado que los principales factores de riesgo para desarrollar NAFLD guardan relación estrecha con el síndrome de metabólico en especial la resistencia a la insulina y la obesidad.

La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales y diversas alteraciones metabólicas.



La ecografía de la infiltración grasa puede variar dependiendo de la cantidad de grasa y de si los depósitos son difusos o locales. La esteatosis difusa puede ser leve: cuando se presenta un aumento mínimo de la ecogenicidad hepática; con visualización normal del diafragma y del borde de los vasos intrahepáticos, Moderada al presentarse un aumento moderado de la ecogenicidad hepática; ligera pérdida de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma y moderada cuando se presenta un aumento acentuado de la ecogenicidad con mala penetración del segmento posterior del lóbulo derecho del hígado y mala visualización o ninguna de los vasos hepáticos y del diafragma.

Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis, hacia cirrosis y la falla hepática. Los efectos de la obesidad y la consecuente infiltración grasa en el hígado afectan de forma deletérea la evolución de las hepatopatías crónicas y de las hepatopatías terminales.

Una de las consecuencias más importantes de la obesidad es el hiperinsulinismo que se considera uno de los elementos principales en el desarrollo del síndrome metabólico, existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina, incluso de forma independiente al índice de masa corporal, distribución de grasa intraabdominal y obesidad general, aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado.

Existe una relación clínica directa importante entre el número de componentes del síndrome metabólico y el grado de esteatosis hepática.

## **Anatomía Patológica**

En la esteatohepatitis no alcohólica puede observarse el mismo espectro de lesiones que en la hepatopatía alcohólica. La esteatosis es macrovacuolar y cuando se presenta de forma aislada se considera que existe una esteatosis simple.



La esteatosis puede ser ligera y afectar sólo a los hepatocitos de la región perivenular, o hasta prácticamente masiva. El diagnóstico de esteatohepatitis se establece cuando, aparte de la esteatosis, existe inflamación lobulillar de los hepatocitos, hinchazón y edema (balonización) y/o fibrosis.

Los cuerpos hialinos de Mallory no son un requisito para el diagnóstico pero se presentan con mucha frecuencia. También puede observarse degeneración glucogénica de los núcleos. En los infiltrados inflamatorios predominan los neutrófilos, aunque también pueden existir linfocitos y macrófagos.

La fibrosis pericelular, perisinusoidal o periportal se observa en un 40% a 80% de los pacientes con EHNA. La fibrosis es más marcada en la región pericentral y oscila entre septos finos alrededor de la vena centrolobulillar o de grupos de hepatocitos a septos gruesos y puentes de fibrosis que distorsionan la arquitectura hepática. En algunas series, entre el 7% y el 16% de los pacientes tiene una cirrosis en la biopsia inicial. En la fase de cirrosis tanto la esteatosis como los cambios inflamatorios pueden haber desaparecido, por lo que es difícil establecer el diagnóstico etiológico.

Se ha establecido una clasificación del hígado graso no alcohólico de acuerdo con las lesiones histológicas. La esteatosis se clasifica en tres grados según afecte a un 33%, entre el 33% y el 66% o a más del 66% de los hepatocitos, respectivamente. En cuanto a la esteatohepatitis, se ha propuesto un sistema de puntuación que establece el índice de actividad, según el grado de esteatosis (0-3), la inflamación (0-3) y el balonamiento de los hepatocitos (0-2) y el índice de fibrosis (0 ausente, 1 perisinusoidal, 2 perisinusoidal y periportal, 3 puentes de fibrosis, 4 cirrosis) .

## **Cuadro Clínico**

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y en ellos el diagnóstico se efectúa por el hallazgo casual de una hepatomegalia y/o alteraciones de la



biología hepática en el curso de un examen de salud o al consultar por una enfermedad extrahepática.

En los casos en que presentan sintomatología, esta es poco llamativa e inespecífica, y destaca la astenia y las molestias en hipocondrio derecho. En la exploración física, la hepatomegalia es el hallazgo más frecuente y, en general, el único. Sólo los pacientes con una cirrosis pueden presentar estigmas cutáneos y esplenomegalia.

Los exámenes de laboratorio también son poco específicos. En la mayoría de los pacientes existe una moderada elevación de las transaminasas y, a diferencia de lo que ocurre en la hepatopatía alcohólica, el cociente ASAT/ALAT es inferior a 1. También es frecuente una moderada elevación de la fosfatasa alcalina y de la gamma-glutamiltanspeptidasa.

Por el contrario, la bilirrubina, la albúmina y la tasa de protrombina suelen ser normales y sólo se alteran en los pacientes con una cirrosis. Algunos pacientes presentan títulos bajos de anticuerpos

antitulares, especialmente antinucleares. Según la causa, es frecuente la elevación de los lípidos séricos (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia) y la hiperglicemia.

Los pacientes con EHNA pueden tener un aumento del hierro en el hígado que se acompaña de una saturación de la transferrina y de una ferritina sérica elevadas. También algunos autores han descrito una elevada prevalencia de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis.

La ecografía es la técnica de imagen más asequible y eficaz para detectar la esteatosis; permite además efectuar una estimación semicuantitativa de la intensidad de la misma. Sin embargo, la sensibilidad de la ecografía o del resto de técnicas de imagen para detectar la fibrosis asociada a la esteatosis es mucho menor.

Únicamente en la fase de cirrosis puede observarse un hígado irregular o nodular y signos extrahepáticos de hipertensión portal. La tomografía axial no mejora el



rendimiento de la ecografía. La esteatosis suele ser difusa, pero en los casos de esteatosis focal tanto la ecografía como la tomografía axial pueden mostrar cambios que se pueden confundir con lesiones ocupantes de espacio. En estos casos puede ser útil la práctica de una resonancia magnética.

## **Diagnostico**

Aunque la existencia de una esteatohepatitis no alcohólica puede sospecharse por las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y las exploraciones complementarias, el diagnóstico de esta entidad debe basarse en la biopsia hepática. En todos los casos debe excluirse una enfermedad hepática de otra etiología, por lo que, aparte de las pruebas de función hepática, deben solicitarse marcadores virales, anticuerpos antitissulares, ferritina, cupremia, cupruria y ceruloplasmina, a1-antitripsina, función tiroidea y anticuerpos antiendomiso, así como descartar la ingesta de fármacos hepatotóxicos.

La ecografía es la prueba de imagen más indicada debido a su coste y a su fácil aplicabilidad. Como se ha indicado, es muy sensible para detectar esteatosis, pero mucho menos para la detección de fibrosis asociada. La esteatosis también puede objetivarse mediante tomografía axial o resonancia nuclear magnética.

Igualmente debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello es importante la anamnesis del paciente y de sus familiares, valorar los datos de laboratorio que pueden orientar como un volumen corpuscular medio de los hematíes elevado o un cociente ASAT/ALAT superior a 1 y, en casos de duda, efectuar pruebas más específicas como determinaciones seriadas de alcohol en orina o determinación de marcadores séricos como la transferrina deficiente en hidratos de carbono.

La necesidad de practicar una biopsia hepática a todos los pacientes ante la sospecha de una esteatohepatitis no alcohólica es motivo de controversia, especialmente porque el pronóstico en general es bueno, los pacientes están asintomáticos y todavía no existe un tratamiento establecido. La biopsia es necesaria para determinar la presencia y la gravedad de la enfermedad y la



extensión de la fibrosis, lo que permite establecer el pronóstico con mayor precisión. Por otra parte, la biopsia también es necesaria cuando se diseña un estudio controlado para evaluar la eficacia de un tratamiento determinado.

La biopsia hepática es un método cruento que tiene varias limitaciones como son la morbilidad, el coste y el posible error de muestra. Por ello, se está investigando la posibilidad de utilizar métodos no invasivos para el diagnóstico de EHNA y de la fibrosis.

Ninguno de los marcadores séricos ha mostrado, por sí solo, suficiente sensibilidad y/o especificidad, por lo que se han desarrollado varios índices que combinan datos clínicos y analíticos. Estos índices son relativamente complejos y algunos han sido comercializados. Como pruebas de imagen, la elastografía transitoria (FibroScan) es un buen indicador de la fibrosis hepática y puede ser útil en el diagnóstico y en el control.

## **Pronostico**

La historia natural de la EHNA no se conoce de manera precisa ya que existen muy pocos estudios con seguimiento a largo plazo de estos pacientes y con control histológico.

La esteatosis simple tiene un buen pronóstico, dado que las lesiones no suelen progresar. A pesar de la similitud de las lesiones y de la patogenia de las mismas, la esteatohepatitis no alcohólica tiene mejor pronóstico que la hepatitis alcohólica, aunque las lesiones también pueden evolucionar hasta la cirrosis e incluso desarrollar un hepatocarcinoma.

En las primeras series de pacientes en los que se ha efectuado un seguimiento histológico a largo plazo se ha visto que la fibrosis progresa en alrededor de la mitad de los pacientes, y las lesiones permanecen inmodificadas en el resto.

Los factores que se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis son una edad superior a 45 años, el índice de masa corporal,





un cociente ASAT/ALAT superior a 1 y la diabetes tipo 2.

Cada vez existen más evidencias que sugieren que la EHNA es uno de los mayores precursores de la cirrosis criptogenética. Estudios recientes han mostrado que el 70% de los pacientes con una cirrosis criptogenética mayores de 60 años tenían antecedentes de obesidad, diabetes tipo 2 o dislipemia, lo que sugiere que la esteatohepatitis sería la causa de la cirrosis.

Tampoco se conoce bien cuál es la evolución de la cirrosis secundaria a EHNA, aunque un estudio comparativo entre un grupo de pacientes con una cirrosis por EHNA y otro con una cirrosis por virus C mostró que la incidencia de complicaciones y la supervivencia global fue similar en ambos grupos, excepto en el desarrollo de hepatocarcinoma, que fue más frecuente en los pacientes con una cirrosis por virus C. Sin embargo, cada vez se describen más casos de hepatocarcinoma en pacientes con EHNA.

Algunos estudios indican que sólo un 20%-25% de los pacientes con EHNA fallecen a causa de su enfermedad hepática; las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de estos pacientes. Existen evidencias que indican que la EHNA constituye por sí misma un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente del síndrome metabólico.

En la patogenia intervendrían tanto la resistencia a la insulina como la producción y liberación por parte del hígado de factores aterogénicos. Es de destacar que cambios subclínicos como son el engrosamiento de la íntima de las carótidas o la disfunción endotelial ya aparecen en la esteatosis simple. Por tanto, los pacientes con hígado graso no alcohólico deben ser controlados y tratados desde las fases iniciales de la enfermedad.

## **Tratamiento del factor etiológico**



En la actualidad no existe un tratamiento específico para la EHNA y este consiste en tratar el factor etiológico causal y una serie de medidas generales como son evitar el alcohol, ejercicio moderado, dieta equilibrada y evitar los fármacos y la exposición a tóxicos ambientales potencialmente causantes de la enfermedad .

El tratamiento de la obesidad se ha mostrado eficaz tanto en adolescentes como en adultos. En la mayoría de los casos la pérdida progresiva de peso, junto al tratamiento de la diabetes y/o de la dislipemia cuando se asocian a la obesidad, se acompaña de una mejoría de las alteraciones analíticas y de los cambios ecográficos. Es importante el modo de conseguir la pérdida de peso, que debe ser progresiva, mediante ejercicio físico y una dieta equilibrada.

Una pérdida de peso rápida mediante una dieta muy estricta es contraproducente ya que en esta situación se produce una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de un aporte correcto de proteínas y de otros nutrientes esenciales, todo lo cual produce esteatosis y empeoramiento de las lesiones. En muchas ocasiones es difícil conseguir que los pacientes mantengan el peso y lo recuperan a los pocos meses, con lo que reaparecen las lesiones.

Recientemente se han introducido fármacos para reducir el peso, como el orlistat, que es un inhibidor reversible de las lipasas gástrica y pancreática.

Otros fármacos como la sibutramina, antagonista de la adrenalina y la serotonina, y el rimonabant, antagonista del receptor CB1 de los cannabinoides, han sido retirados por sus efectos secundarios.

Estudios piloto con orlistat han mostrado que, además de la pérdida de peso, se produce una mejoría de las transaminasas y una disminución de la esteatosis. El orlistat puede causar molestias abdominales y diarrea.

La colocación de un balón intragástrico produce pérdida de peso y mejoría de las lesiones, aunque estos efectos suelen revertir progresivamente tras la retirada del balón. La cirugía bariátrica es una alternativa terapéutica en los pacientes con obesidad mórbida. En general, tanto las técnicas restrictivas como las



malabsortivas se acompañan de una normalización de las transaminasas, mejoría o desaparición de la esteatosis y mejoría de las lesiones de esteatohepatitis .

## **Tratamiento Farmacológico**

La poca expresividad clínica de la mayoría de los pacientes y la creencia de que el curso de la enfermedad es, en general, benigno han sido la causa de que se hayan efectuado muy pocos estudios terapéuticos en los que la eficacia del tratamiento se haya evaluado de acuerdo a los cambios histológicos.

Además, los estudios efectuados hasta la actualidad han sido estudios piloto, en su mayoría no controlados y con un número reducido de pacientes. Por todo ello, no existe un tratamiento establecido de la EHNA.

Los tratamientos ensayados pueden agruparse en tres grupos de acuerdo con su mecanismo de acción: fármacos que mejoran la resistencia a la insulina, fármacos hipolipemiantes y fármacos con efecto antioxidante y/o hepatoprotector.

Entre los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina se han ensayado biguanidas como la metformina y las tiazolidindionas.

En modelos experimentales se ha observado que la metformina mejora la esteatosis y la inflamación. Varios estudios con pocos pacientes han mostrado que la metformina disminuye la cifra de ASAT, sin que se hayan evaluado posibles cambios en la histología. La troglitazona fue la primera tiazolidindiona ensayada, aunque se retiró tras asociarse con casos de hepatitis grave; recientemente se ha retirado la rosiglitazona por sus efectos cardiovasculares adversos.

La pioglitazona produce una mejoría de la resistencia a la insulina, de la cifra de ALAT y de las lesiones histológicas, y se observa de manera constante como efecto indeseable un aumento significativo de peso.

En los pacientes con alteraciones hepáticas se recomienda utilizar con precaución las estatinas por su posible hepatotoxicidad, aunque generalmente son bien toleradas. A pesar de ello, en la EHNA se han



efectuado estudios piloto con simvastatina, atorvastatina y pravastatina que han mostrado una mejoría analítica y, en algunos casos, histológica.

Otros hipolipemiantes ensayados son el clofibrato, que no ha mostrado ningún efecto beneficioso, y el gemfibrozilo y el probucol, que en un número pequeño de pacientes han mostrado una mejoría significativa de las transaminasas, sin que se evaluaran los cambios histológicos.

En un grupo de adolescentes con esteatohepatitis, la administración de vitamina E en dosis de 400 a 1200 mg/día consiguió una mejoría de las transaminasas. Los posibles efectos beneficiosos del tratamiento durante 1 año con ácido ursodesoxicólico en un primer estudio no han sido corroborados en un estudio posterior más amplio, aunque estudios más recientes han mostrado cierto efecto del ácido ursodesoxicólico cuando se administra a una dosis más elevada que la habitual (25-30 mg/kg). El tratamiento con betaína, un precursor de la S-adenosilmetionina, sustancia esta con efecto hepatoprotector, mostró resultados alentadores en un estudio piloto, lo que no se confirmó en un estudio controlado.

También en estudios piloto se ha observado una mejoría de las transaminasas tras la administración de pentoxifilina. El tratamiento con losartán, un antagonista de la angiotensina II, a siete pacientes con EHNA mostró una mejoría de las transaminasas, de los marcadores séricos de fibrosis y de los niveles de algunas citocinas profibrogénicas. Una de las características comunes de todos los tratamientos farmacológicos ensayados en la EHNA es que la mejoría analítica y/o histológica observada durante el tratamiento desaparece al finalizar el mismo, lo que sugiere que estos pacientes deben ser tratados indefinidamente.

Se ha asociado al consumo de café como un factor benéfico para evitar la fibrosis hepática en estos pacientes.

Se ha observado una disminución en la grasa hepática y en el riesgo de fibrosis en un ensayo clínico realizado con Ácido Obeticholico , aún está pendiente su efecto a largo plazo.



**Obesidad.** La obesidad es el trastorno nutricional más común en los Estados Unidos. La creciente evidencia sugiere que la obesidad inicia una cascada de trastornos incluyendo la hipertensión, la diabetes, la aterosclerosis, y la enfermedad renal crónica, muchos de los cuales son interdependientes. La función renal anormal, causado por el aumento de la reabsorción tubular renal, inicia la expansión de volumen y el aumento de la presión arterial durante el exceso de aumento de peso, y la hipertensión y anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, a su vez, contribuye a la enfermedad renal crónica. La obesidad causa enfermedad cardíaca y vascular a través de mediadores conocidos como la hipertensión, la diabetes tipo II y dislipidemia, pero no hay evidencia de mediadores menos bien caracterizados, como la inflamación crónica y la hipercoagulabilidad. Aunque la obesidad es cada vez más reconocido como un problema de salud grave, todavía hay muchas preguntas sin respuesta acerca de cómo los múltiples trastornos asociados con el exceso de peso interactúan para causar la enfermedad cardiovascular y renal. Además, son pocos los estudios que han examinado si la pérdida de peso sostenida en los sujetos obesos puede revertir estos cambios. La obesidad se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar. La distribución del tejido adiposo, más que a su volumen es muy importante. Existe buena evidencia que asocia la obesidad central o superior al riesgo cardiovascular y metabólico, por su alta relación con grasa peri- visceral. La grasa intra-abdominal o visceral es un factor de riesgo independiente de RI, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión, todos criterios del síndrome metabólico.

El perímetro abdominal se debe interpretar de acuerdo con el origen étnico y geográfico, y aunque no existen estudios directos en hispanos, se ha considerado que deben tener los mismos valores de las personas originarias del sudeste asiático, porque muestran un riesgo similar en los diversos estudios.

Existe controversia sobre el valor adicional del PA sobre el IMC. En los criterios de IFD se considera que todo sujeto con índice corporal por arriba de 30 independientemente de su perímetro abdominal tiene obesidad central.



**Dislipidemia.** La dislipidemia del síndrome metabólico es otra importante característica, que se incluye en todos los criterios planteados hasta el momento. Se considera que la dislipidemia asociada es altamente aterogénica<sup>28</sup> y se caracteriza por:

Hipertrigliceridemia: TG >150 mg/dl

- Colesterol de baja densidad disminuido: HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas
- Aumento de ácidos grasos libres en plasma
- Aumento de apolipoproteína B

Las dos primeras alteraciones se evalúan de rutina en la práctica clínica, pero las otras no, y no se incluyen en los criterios de las diferentes organizaciones; pero, diversos estudios demuestran su relación con el síndrome metabólico y la ECV.

El HDL bajo y los triglicéridos elevados son predictores independientes de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico, La combinación de HDL bajo y glicemia basal elevada ha demostrado ser predictor de enfermedad coronaria.

En adultos sanos con sobrepeso y obesidad, se encontró que los triglicéridos >130 mg/dl y la relación TG/HDL >3 están altamente correlacionados con RI, y alcanzan una sensibilidad y especificidad comparables con los criterios del ATP III para RI.

**Presión arterial.** Actualmente existe amplia evidencia de la asociación lineal del aumento de PA, con el riesgo cardiovascular. Varios estudios relacionan la RI con el aumento de la PA. Desde el ATP III, se tiene como criterio una PA  $\geq 130/85$  mm Hg. Aunque este nivel puede parecer arbitrario, surge de creciente evidencia, que demuestra riesgo cardiovascular desde niveles de PA menores que las requeridas para diagnosticar hipertensión arterial (HTA). El riesgo de ECV comienza desde la PA de 115/75 mm Hg, y con cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica ó 10 mm Hg en la presión diastólica, se dobla el riesgo cardiovascular.



El nivel de 130/85 mm Hg, es el mismo planteado como límite para personas con condiciones patológicas que impliquen alto riesgo como nefropatía, accidente cerebrovascular o coronario previo.

**Glicemia.** La presencia de DM 1 ó 2, aumenta el riesgo de la EVC ampliamente. También existe evidencia que relaciona la intolerancia a los carbohidratos (IC) y la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) con un aumento en el riesgo cardiovascular; aunque el último en menor proporción. En 2003 la American Diabetes Association disminuyó el valor normal de glucosa a 100 mg/dl, y los criterios de SM posteriores adoptaron esta cifra.

La glicemia basal es la variable con el mayor valor predictivo positivo, y su valor entre 110 y 126 mg/dl es altamente predictivo para RI/hiperinsulinemia. Pero este indicador no es tan sensible, por lo que la mayoría de personas con resistencia insulínica / hiperinsulinemia tendrán una glicemia basal <110 mg/dl.

## **OTROS**

**Trombogénesis.** El síndrome metabólico se asocia con un estado protrombótico, aumento del fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El PAI 1 es un marcador de fibrinólisis alterada y aterotrombosis. El aumento del PAI-1 se ha demostrado en pacientes en enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares.

**Inflamación.** Se sabe que el síndrome metabólico es un factor de riesgo para ECV, y por tanto para aterosclerosis. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio, y se asocia con marcadores de inflamación.



## MATERIAL Y MÉTODO

### TIPO DE ESTUDIO:

Se realizará un estudio observacional, analítico, corte transversal.

### POBLACIÓN Y MUESTRA:

El hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez tiene una plantilla de 790 trabajadores activos, incluyendo personal médico, paramédico, mantenimiento, vigilancia, hotelería, administrativo y otros. Una parte de los trabajadores laboran en horarios administrativos, otros realizan actividades en turnos rotatorios de 8, 12 o 24 horas. En el caso de médicos residentes y especialistas, realizan turnos de 24 horas cada 3 a 6 días, como extensión extra de sus actividades establecidas en horarios administrativos.

Se evaluaron aleatoriamente 70 trabajadores. La muestra fue seleccionada por conveniencia. Para poder realizar determinaciones de insulina plasmática se contó con el apoyo del Centro Nacional de Diagnóstico del Ministerio de Salud, quienes proporcionaron un total de 70 pruebas para la medición de insulina sérica y fibrinógeno; motivo por el cual la muestra fue convenientemente de 70 trabajadores. El muestreo se realizó de forma aleatoria. Inicialmente se dispuso del registro de trabajadores del hospital facilitada por el Departamento de Recursos Humanos. Por método digital, en hoja de cálculo en Excel 2013 se realizó aleatorización de los trabajadores.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Trabajadores activos los últimos seis meses hasta el momento del estudio

Ambos sexos

Edades de 17 a más años

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Trabajadores conocidos como diabéticos

Portadores de hepatopatías crónicas de cualquier naturaleza





Portadores de nefropatías crónicas avanzadas

Que no deseen participar en el estudio

Portadores de VIH o con tratamiento Targa (\*)

Portadores de Hemoglobinopatías que reduzcas la vida media eritrocitaria

Transfusiones sanguíneas recientes de menos de tres meses.

UNIDAD DE ANÁLISIS:

Se define síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la IDF 2005

Criterio IDF (2005)

Criterio	IDF (2005)
<b>Principal</b>	Obesidad central: cintura $\geq 90$ cm (V) o $\geq 80$ cm (M)
<b>2 o más criterios</b>	
TA	$\geq 130/85$ mmHg o Tto previo
Glucemia	$\geq 100$ mg/dl o Tto previo
HDLc	$< 40$ mg/dl (V) o $< 50$ mg/dl (M) o Tto previo
TG	$\geq 150$ mg/dl o Tto previo
Diagnóstico	Principal y $\geq 2$ criterios

Se considera la resistencia a la insulina de acuerdo a la fórmula de HOMAIR

$$\text{HOMAIR} = (\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 22,5$$

Valor para resistencia a la insulina, mayor de 2.5.

La recopilación y procesamiento de la información es de fuente primaria y fue llevada a cabo por el un grupo investigador, incluyendo al autor de esta tesis mediante la revisión clínica de los trabajadores seleccionados, la determinación de medidas biométricas, con la extracción sanguínea y posterior evaluación por los profesionales de laboratorio.

Se cumplió con todas las medidas para poder efectuar el estudio con cumplimiento estricto de los procesos requeridos. En el caso de las muestras de laboratorio para determinaciones de elementos biométricos y bioquímicos, se cumplieron las siguientes recomendaciones:



## REALIZACION DE ULTRASONIDO ABDOMINAL

Una vez en el Departamento de imagenología, a todos los pacientes se les realizó una ecografía hepática con equipo General Electric de alta resolución en tiempo real, con la utilización transductor de 3,5 MHz.

Para hacer este examen el paciente acudió al departamento en ayunas de no menos de 6 h, se acostó en decúbito supino y se procedió a realizar la exploración. El ultrasonido siempre fue realizado por la misma persona.

Los criterios ecográficos hepáticos evaluados fueron:

- a) Aumento de la ecogenicidad hepática, respecto al riñón.
- c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma.
- d) Atenuación del sonido.

## CONDICIONES PARA LA TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE:

El día de la cita, cada participante que acudió en ayunas al centro de salud fue recibido por encuestadores y personal de salud, donde se hizo toma de medidas antropométricas necesarias para realizar diagnóstico de SM especialmente. Se les informó de una manera más detallada sobre las características del estudio y aclararon cuantas dudas pudieran surgir.

Las muestras de laboratorio analizadas en el hospital fueron: biometría hemática completa, glucosa, creatinina, TGO, TGP, INR, Colesterol VLDL, LDL, HDL, LDH, Triglicéridos.

En el Centro Nacional de Diagnóstico (CNR) se efectuó el análisis de las siguientes muestras: hemoglobina glucosada, fibrinógeno e insulina plasmática.

## CONDICIONES PARA EL ENVÍO DE LAS MUESTRAS

Muestra de hemoglobina glucosilada A1c

1. Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible



2. Para los análisis de Glicohemoglobina, tomar muestras de sangre total con EDTA K3, en tubos de 4 ml tapón lila, provistos con este anticoagulante.
3. Es indispensable cumplir con la relación muestra-anticoagulante para la obtención de un resultado confiable.
4. Llenar el tubo hasta la marca indicada, terminada la extracción mezclar la muestra gentilmente, ocho veces por inversión.
5. Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado dentro de un lapso no mayor de 12 horas
6. Trasladarlas en termos con refrigerantes de 2-8 ° C y protegidas contra golpes para evitar hemólisis.

#### Muestra de Insulina

1. Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible.
2. Tomar en tubos sin anticoagulante de 4 a 5 ml de sangre venosa.
3. Dejar reposar hasta coagular.
4. Remover el coagulo y extraer el suero por centrifugación.
5. Decantar o trasvasar a otro tubo, utilizando pipeta para evitar interferencias de células rojas.
6. Tapar el tubo.
7. En caso de utilizar tubos con gel separador, no trasvasar la muestra, después de centrifugar.
8. Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado, dentro de un lapso no mayor de 12 horas
9. Trasladar las muestras en termos con refrigerantes de 2-8 ° C .

#### Muestra de fibrinógeno:

10. Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible



11. Para los análisis, tomar muestras de sangre total con EDTA K3, en tubos de 4 ml tapón azul, provistos con este anticoagulante.
12. Es indispensable cumplir con la relación muestra-anticoagulante para la obtención de un resultado confiable.
13. Llenar el tubo hasta la marca indicada, terminada la extracción mezclar la muestra gentilmente, ocho veces por inversión.
14. Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado dentro de un lapso no mayor de 12 horas
15. Trasladarlas en termos con refrigerantes de 2-8 ° C y protegidas contra golpes para evitar hemólisis.

## PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS ESPECIALES

Las muestras serán recibidas en el CNR, donde serán procesadas de la siguiente manera:

A través del Sistema de diagnóstico Roche COBAS INTEGRA ,con Automatización Flexible a través de sus sistemas aislados permitiendo la gestión total y automática de la muestra en procesos post y pre analíticos adaptándose fácilmente a sus necesidades:

1. Insulina sérica: se procesó mediante el test Elecsys que emplea dos anticuerpos monoclonales de interacción específica para la insulina humana, antes del uso, se temperan los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 grados celcius y se colocan en el rotor a la misma temperatura, se realizaron controles de calidad mediante el empleo de preciControl multimarker con una duración total de 18 minutos.
2. Hemoglobina glucosada: tipo Tina quant Hemoglobina A1c Gen 2, la muestra de sangre completa anticuagulada se hemoliza automáticamente por los analizadores COBAS INTEGRA 400/400 con cálculo automático de la concentración de hemoglobina en cada muestra de igual forma realización de controles de calidad.

Valores teóricos de pruebas especiales:

Hb A1c Gen 2 según DCCT/NGSP:

Normal: 4.8%-5,9%



Riesgo de diabetes mellitus: 5.7%-6.4%

Diabetes mellitus: 6.5%

Insulina sérica

Normal: 2.6- 24

Fibrinogeno:

Normal:150-380

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información será registrada en un formulario con las variables de interés y será enviada a una base de datos en programa Microsoft Excel, para su posterior análisis con paquete estadístico SPSS 20 para Windows.

Presentaremos los resultados de las variables continuas con medidas de tendencia central y desviación estándar. Las variables ordinales y nominales serán presentadas en frecuencias y porcentajes. Para evaluar la asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia se realizará análisis estadístico con prueba de chi cuadrado cuadrado de Pearson para estudiar la asociación entre variables categóricas al igual que OR. La correlación entre variables continuas se estimó por el coeficiente de Pearson ajustado por la edad.

Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias observadas (distribución porcentual) y sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95%).

El nivel de significación estadística se estableció en el 5 % (valores de p menores de 0.05).



## Resultados

Se estudiaron un total de 70 pacientes de los cuales el 32 (43.6%) eran hombres y 38 (56.4%) eran mujeres , la media de edad en los hombres fue de 32 años (DE:±11.47) , en las mujeres la media de edad fue 39.5 años (DE: 11.7),se diagnosticó síndrome metabólico en un total de 21 pacientes estudiados de los cuales 5 eran hombres y 17 mujeres , se identificaron un total de 50 pacientes con esteatosis hepática(EH) el sexo en el cual predominó dicho hallazgo fue el sexo masculino con 26(81.25%) casos .

De los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico el que tuvo mayor prevalencia fue la obesidad central encontrándose en un 100% de los diagnosticados (OR=3.6),seguido por la alteración de los niveles de HDL que tuvo una prevalencia del 66.7%(OR=1.4),otras alteraciones que no conforman parte de los criterios de la IDF pero que tuvieron una alta prevalencia en nuestro estudio fueron el IMC mayor de30 (85.7%;OR=2.4) y Esteatosis hepática no alcohólica (81%;OR=2).(ver tabla No 4) .

De los 21 pacientes con síndrome metabólico un total de 17 (80.95%) tenían esteatosis hepática, los niveles de glicemia fueron mayores en el grupo de esteatosis hepática con síndrome metabólico con una media de 106.71mg/dl ( $P<0.05$ ) con relación al grupo de síndrome metabólico sin esteatosis hepática que tuvieron una media de 90.25mg/dl ( $P<0.05$ ), los niveles de alaninoamino transferasa en los pacientes con síndrome metabólico mas EH fue de 32.94mg/dl mientras que en el grupo con síndrome metabólico sin esteatosis fue de 25.5mg/dl ,los valores de aspartatoamino transferasa en el grupo de síndrome metabólico con EH fue de 28.41mg/dl en el grupo de síndrome metabólico sin EH fue de 18mg/dl.

Los niveles de Fibrinógeno fueron levemente mayores en el grupo de síndrome metabólico con esteatosis con  $\bar{x} = 399.76$ mg/dl comparados con el grupo de pacientes con síndrome metabólico sin esteatosis que tuvieron una media de 393.75mg/dl , con relación a los niveles de hemoglobina glucosilada fue mayor en el grupo de síndrome metabólico con esteatosis hepática con  $\bar{x} = 6.22$  mg/dl en comparación con el grupo con síndrome metabólico sin esteatosis con  $\bar{x} = 5.55$  , se encontraron niveles en el índice de masa corporal mayores en el grupo de síndrome metabólico con esteatosis  $\bar{x} = 31.56$ ( $P=<0.05$ ) en comparación con el grupo de pacientes con síndrome metabólico sin esteatosis hepática  $\bar{x} = 26.69$ ( $P=<0.05$ ) , los niveles de ácido úrico fueron levemente mayores en el grupo con síndrome metabólico con esteatosis hepática con  $\bar{x} = 4.96$  con relación al grupo de pacientes con síndrome metabólico sin esteatosis con  $\bar{x} = 3.97$ , se encontraron niveles mayores de triglicéridos en los grupos con esteatosis hepática



independientemente tuviesen síndrome metabólico o no con relación al grupo de pacientes que no presentaron esteatosis hepática (tabla No.1) , no hubo diferencia entre los niveles de colesterol entre los grupos estudiados. Los niveles de HDL fueron menores en el grupo de síndrome metabólico con esteatosis hepática. Tanto los niveles de presión arterial sistólica como diastólica fueron mayores en el grupo de pacientes con síndrome metabólico con esteatosis hepática.

La Esteatosis hepática no alcohólica se asoció de manera independiente a alteraciones metabólicas y antropométricas entre estas se observó que aquellos pacientes con hipertrigliceridemia tenían un riesgo hasta 2.7 veces mayor de presentar esteatosis hepática no alcohólica , la personas obesas presentaron hasta 4.2 veces mayor riesgo que las no obesas de presentar esteatosis hepática , se vio un riesgo hasta 2 veces mayor de la personas con síndrome metabólico de presentar esteatosis hepática.

Se observó que la alteración metabólica que mayormente se asocio a esteatosis hepática fue la hiperinsulinemia(OR:24),otras alteraciones metabólicas que se asociaron con esteatosis hepatica no alcohólica fueron niveles elevados de hemoglobina glucosilada y obesidad central.



## **Discusión de los Resultados**

De los 70 trabajadores del hospital estudiados se identificaron al 30% de estos con síndrome metabólico, con resultados similares a los encontrados en Estados Unidos con un 27% de prevalencia (Beltran-Sanchez,2013) y menores que los encontrados en países asiáticos tales como Singapore, China , Japon y Korea con prevalencias que van desde 8-13% en hombres y 2-18% en mujeres(ShenJ.Goyal,2012; LeeJ,2008), sin embargo en otros países latinoamericanos existe prevalencias similares a las encontradas en nuestro estudio tales como 29.6% en Brazil (de Carvalho 2013) y cifras mayores en otros países centroamericanos con una prevalencia de un 43% en Costa Rica (Williams , 2007), las diferencias encontradas en diferentes estudios ha sido asociado a las diferencias alimentarias pues es ya conocido el beneficio de la dieta mediterránea y DASH para disminuir el riesgo de síndrome metabólico, estos tipos de dietas que son más prevalentes en regiones orientales a diferencia de la dieta occidental caracterizada por una alta ingesta de carbohidratos , sin embargo también se deben de tomar en cuenta las diferencias étnicas de cada región.(Eckel , Síndrome Metabólico , Harrison 18ª edición).

El síndrome metabólico predomino en edades más tempranas en nuestro estudio con relación a la literatura donde reportan el predominio de edad entre los 50-60 años, sin embargo hay estudios norteamericanos con reportes de síndrome metabólico en la niñez, el síndrome metabólico predomino en el sexo femenino , con relación en este hallazgo se ha encontrado en la literatura estudios norteamericanos que no han encontrado ninguna diferencia en el género, pero a diferencia de la literatura brasileña en todo se han reportado resultados similares a los nuestros con relación al género.

Se encontró una asociación entre la presencia de síndrome metabólico y esteatosis hepática, la mayoría de trabajadores con síndrome metabólico tenían esteatosis hepática , sin embargo más de la mitad de los trabajadores que tenían esteatosis hepática no fueron diagnosticados con síndrome metabólico , esto podría explicar la falta de significancia estadística entre síndrome metabólico y esteatosis hepática en este estudio .Tomando en cuenta que se trata de una población sana , podríamos interpretar la esteatosis hepática como alteración temprana previo al síndrome metabólico en aquellos que no cumplían todos los criterios para este diagnóstico.

En la población de trabajadores con síndrome metabólico y esteatosis hepática se encontraron diferencias metabólicas y antropométricas con relación a la población que tenía síndrome metabólico sin esteatosis encontrándose niveles mayores de glicemia, triglicéridos, fibrinógeno, hemoglobina glucosilada, e hipercolesterolemia,





aumento de enzimas hepáticas en los trabajadores con esteatosis hepática, esto concuerda con la literatura donde se ha explicado el mecanismo fisiopatológico por el cual la esteatosis hepática provoca dichas alteraciones metabólicas y un estado procoagulante en los pacientes con síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica.(Tagher,2009 ).

Se observó cifras mayores de Índice de masa corporal, peso y cintura abdominal en los pacientes con síndrome metabólico y esteatosis hepática , múltiples estudios ya han correlacionado estos hallazgos siendo estas alteraciones antropométricas signos de resistencia a insulina principalmente relacionada al aumento de la cintura abdominal, aunque varios estudios han demostrado presencia de síndrome metabólico y esteatosis hepática en pacientes delgados y con medidas de cintura abdominal normal pero esto es dado por un mecanismo fisiopatológico distinto que en los obesos.(Sabio,G.2008)

La prevalencia de los factores asociados a síndrome metabólico varían de un estudio a otro (Hiram Beltrán-Sánchez,2010; Fernanda de Carvalho Vidigal 2013) sin embargo en nuestro estudio los factores que tuvieron mayor prevalencia fueron el aumento del perímetro abdominal (100%), el índice de masa corporal mayor de 30(85.7%) y esteatosis hepática no alcohólica(80.9%), sin embargo el factor con mayor asociación fue la glucosa plasmática  $\geq 100\text{mg}/100\text{ml}$  (OR:11.7).

Debido a la asociación encontrada en nuestro estudio de síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica, consideramos que este hallazgo puede ser utilizado como un criterio más para síndrome metabólico, propuesta que ya se ha planteado en el pasado . (Tarantino, 2013)

Se han realizado varios estudios en los cuales se han encontrado alteraciones metabólicas asociadas de manera independiente a esteatosis hepática no alcohólica en población no diabética, Hae Jin Kim,2004), en nuestro estudio la población con esteatosis hepática no alcohólica se asoció de manera independiente a alteraciones metabólicas (ver tabla 3), las alteraciones que tuvieron mayor asociación fueron Obesidad, Obesidad central, Hiperinsulinemia y elevación de ALT.

Estos hallazgos concuerdan con la literatura donde se determina que la esteatosis hepática no alcohólica es secundario a un estado de hiperinsulinemia la cual fue la alteración metabólica que mayormente se asoció a esteatosis hepática, por lo cual varios estudios han propuesto el diagnostico de esteatosis hepática como sinónimo de hiperinsulinemia principalmente en pacientes no diabéticos (Hamaguchi M,2012).



Se ha descrito un estado procoagulante en los pacientes con esteatosis hepática secundario a la sobreexpresión de genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos y de factores procoagulantes entre estos el fibrinógeno, en nuestro estudio no se encontraron niveles por arriba del valor normal de fibrinógeno en los pacientes que tenían esteatosis hepática no alcohólica, pero si se observaron niveles mayores de fibrinógeno en los trabajadores del hospital con esteatosis que en aquellos que no tenían esteatosis.

Se ha propuesto que el aumento de  $\gamma$ -glutamilttransferasa y de ALT son predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, se ha ocupado el nivel  $>30$  de ALT como diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica con poca validez ya que en el estudio del Corazón en Dallas hasta 79% de los pacientes con esteatosis hepática tenían niveles de ALT en rangos normales en nuestro estudio al menos 54% de los pacientes con esteatosis hepática tenían los niveles de ALT en rangos normales.

A diferencia de la literatura consultada donde se asocia el síndrome metabólico y la esteatosis hepática no alcohólica con hiperuricemia, en esta población estudiada no se encontró ninguna asociación y tanto los pacientes sanos como los enfermos tuvieron niveles normales de ácido úrico.



## **Conclusiones**

- Se encontró una asociación entre Síndrome metabólico y esteatosis hepática, observando que la mayoría de pacientes con síndrome metabólico tenían esteatosis hepática no alcohólica. Dichos hallazgos no fueron estadísticamente significativos debido:
  1. El pequeño tamaño de la muestra, considero que se puede hallar una mayor asociación entre estas entidades si se amplía la muestra.
  2. Más de la mitad de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica no tenían síndrome metabólico.
  3. Es una muestra de una población sana.
- Los principales factores asociados al síndrome metabólico fueron Hiperinsulinemia, Obesidad, Obesidad central y elevación de ALT.
- Los trabajadores que se diagnosticaron con síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica tuvieron mayores alteraciones metabólicas.
- La esteatosis hepática se asoció de manera independiente a alteraciones metabólicas como Obesidad, aumento de la cintura abdominal, Hiperinsulinemia y elevación de los niveles de ALT.
- Los niveles de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.
- La esteatosis hepática no alcohólica es un hallazgo secundario a alteraciones metabólicas tempranas en la población estudiada sin diagnóstico de síndrome metabólico.



## **Recomendaciones**

1. Agregar dentro de los Factores de riesgo para síndrome metabólico, la presencia de esteatosis hepática no alcohólica para lograr un diagnóstico clínico más temprano y establecer medidas terapéuticas más energéticas.
2. Establecer guías diagnósticas y terapéuticas de esteatosis hepática para lograr un abordaje temprano del paciente con riesgo de futuras complicaciones como: Diabetes Mellitus tipo 2 , eventos Cardiovasculares y cirrosis hepática.
3. Diagnosticar a los pacientes con esteatosis hepática como insulinoresistentes para crear mayor conciencia en la población y promover un cambio de estilo de vida.
4. Promover un cambio de estilo de vida y de alimentación en las personas con diagnóstico de esteatosis hepática y síndrome metabólico con valoraciones por parte de Nutrición.
5. Monitorear en atención primaria a aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico y esteatosis hepática.



# ANEXOS



### 1.Tabla Nº 1 Medidas de tendencia central y su relación con síndrome metabólico.

	Con SM n = 21		Sin SM n = 49		Total n = 70	
	$\bar{x}$	$\pm DE$	$\bar{x}$	$\pm DE$	$\bar{x}$	$\pm DE$
Edad en años	39,28	$\pm 10,74$	37,57	$\pm 12,07$	38,09	$\pm 11,63$
IMC m	30,63	$\pm 4,91$	27,73	$\pm 4,84$	28,60	$\pm 5,00$
Perímetro abdominal en cm	98,76	$\pm 13,09$	90,68	$\pm 11,21$	93,10	$\pm 12,29$
Presión arterial sistólica mg/dl	123,80	$\pm 14,65$	118,57	$\pm 16,96$	120,14	$\pm 16,37$
Presión arterial diastólica mm/Hg	76,66	$\pm 8,56$	74,90	$\pm 8,93$	75,43	$\pm 8,79$
Glucosa en ayunas mg/dl	103,57	$\pm 24,10$	88,71	$\pm 10,90$	93,17	$\pm 17,26$
Triglicéridos mg/dl	130,85	$\pm 60,85$	173,57	$\pm 102,06$	160,76	$\pm 93,32$
HDL colesterol	33	$\pm 10,56$	37,78	$\pm 14,21$	36,34	$\pm 13,33$
	<b>NO</b>	<b>%</b>	<b>NO</b>	<b>%</b>	<b>NO</b>	
Sexo femenino	16	76.1	22	44.8	38	
Sexo Masculino	5	23.9	27	55.2	31	



## 2.Tabla Nº 2 Medidas de tendencia central y su relación con síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica .

	Con esteatosis n=50						sin esteatosis n=20					
	con sind. metabólico n= 17			sin sind. metabólico n= 33			con sind. metabólico n= 4			sin sind. metabólico n= 16		
	$\bar{x}$	DE	p	$\bar{x}$	DE	p	$\bar{x}$	DE	P	$\bar{x}$	DE	P
Glucosa	106.71	25.56	0.001	89.97	11.49	0.001	90.25	9.63	0.001	86.13	9.35	0.001
Alt	32.94	21.84	0.55	36.66	20.07	0.55	25.50	13.82	0.55	33.10	38.73	0.55
Ast	28.41	15.24	0.529	28.90	12.03	0.529	18.0	2.70	0.529	28.81	20.35	0.52
Fibrinó.	399.76	75.52	0.001	334.12	71.48	0.001	393.75	73.72	0.001	329.31	60.94	0.001
Hgb	6.22	0.58	<0.05	5.67	0.36	<0.05	5.55	0.110	<0.05	5.58	0.43	<0.05
gluco. HOMA	7.51	5.79	0.19	5.98	6.29	0.19	3.16	1.02	0.19	2.36	2.10	0.19
IMC	31.56	4.89	0.025	28.86	4.45	0.025	26.69	2.71	0.025	25.38	4.88	0.025
Ácido Úrico	4.96	1.37	0.63	4.75	1.67	0.63	3.97	1.99	0.63	4.17	1.90	0.63
Trigli.	142.76	60.91	0.89	188.18	107.56	0.89	80.25	26.0	0.89	143.44	84.94	0.89
Coles.	203.24	51.37	0.89	193.64	36.83	0.89	167.50	19.67	0.89	202.50	36.11	0.89
LDL	80.23	42.18	0.76	80.27	53.13	0.76	80.23	42.18	0.76	87.87	36.57	0.76
HDL	33.0	10.55	0.72	38.42	14.85	0.72	40.50	7.72	0.72	36.43	13.13	0.72
PAS	124	14.62	0.59	118.79	16.34	0.59	120.00	16.32	0.59	118.13	18.69	0.59
PAD	77	8.480	0.39	75.45	8.32	0.39	75.00	10.00	0.39	73.75	10.24	0.39

Fuente: Instrumento de recolección de información.



Esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico en trabajadores del HRCG  
**Tabla N° 3 Medidas de tendencia central de criterios clásicos según IDF de SM y su relación con esteatosis hepática no alcohólica de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón**

	con esteatosis n 50				sin esteatosis n 20				total n 70			
	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Máx.	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Max.	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Max.
Edad en años	39.70	11.7	24	62	34.0	10.6	24	60	38.09	11.6	24	62
IMC	29.78	4.7	18	41	25.6	4.5	18.67	38.10	28.6	5	18	41
perímetro abdominal	96.45	12.4	67	124	84.7	6.9	69	98	93.1	12.2	67	124
PAS	120.8	15.8	90	180	118.5	17.8	100	180	120.1	16.3	90	180
presión arterial diastólica mm/Hg	76	8.3	60	90	74.0	9.9	60	100	75.4	8.7	60	100
glucosa en ayunas	95.6	19.0	74	189	86.95	9.3	68	103	93.1	17.2	68	189
triglicéridos	172.7	96.1	50	479	130.80	80.4	43	402	160.7	93.3	43	479
HDL colesterol	35.9	13.8	12	75	37.2	12.1	15	61	36.3	13.3	12	75
LDL colesterol	80.2	49.2	10	200	83.9	35.1	35	147	81.3	45.4	10	200
Peso	81.8	15.9	47.7	118	66.2	10	49	85	77.3	16.1	47.7	118
		<b>NO</b>	<b>%</b>			<b>NO</b>	<b>%</b>			<b>NO</b>	<b>%</b>	
Sexo masculino		26	81.25			6	18.75			32	100	
Sexo femenino		24	63.15			14	36.85			38	100	

**Fuente: Instrumento de recolección de información.**





**Tabla Nº 4 Medidas de tendencia central de otros marcadores de alteración metabólica y su relación con esteatosis hepática no alcohólica de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón.**

	con esteatosis n 50				sin esteatosis n 20				total n 70			
	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Max.	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Max.	$\bar{x}$	DE	Mínimo	Max.
Ácido úrico	4.8	1.5	1.2	8.7	4.1	1.8	1.6	9.1	4.6	1.6	1.2	9.1
fibrinógeno	356.4	78.6	184	534	342.2	67	221	503	352.3	5	18	41
Ast	28.7	13	14	66	26.6	18.6	13	87	28.1	14.7	13	87
Alt	35.4	20.5	10	96	31.5	34.9	5.7	169	34.3	25.2	5.7	169
HGB.gluco.	5.8	8.3	60	90	5.5	0.38	4.8	6.6	5.7	0.49	4.8	7.5
HOMA	6.5	6.1	0.92	31.5	2.5	1.9	0.64	9.2	5.3	5.5	0.64	31.5

**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



**Tabla Nº 5 Alteraciones Metabólicas y su asociación con esteatosis hepática no alcohólica de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón.**

	Esteatosis Hepática			
	$\bar{x}$	%	p	OR
Hipertrigliceridemia	27	54	0.69	2.7
Fibrinógeno elevado	22	44	0.45	0.6
Obesidad	26	52	<0.05	4.2
síndrome metabólico	17	34	0.248	2
Hiperinsulinemia	48	96	<0.05	24
Obesidad central	50	100	<0.05	3.6
HGB Glicosilada elevada	5	10	0.5	2.1
Hipercolesterolemia	23	46	0.68	1.2
Hiperglicemia	15	30	0.78	3.8
ALT mayor de 30	23	46	<0.05	3.4

**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



**Tabla Nº 6 Asociación de los Criterios de IDF con Síndrome metabólico.**

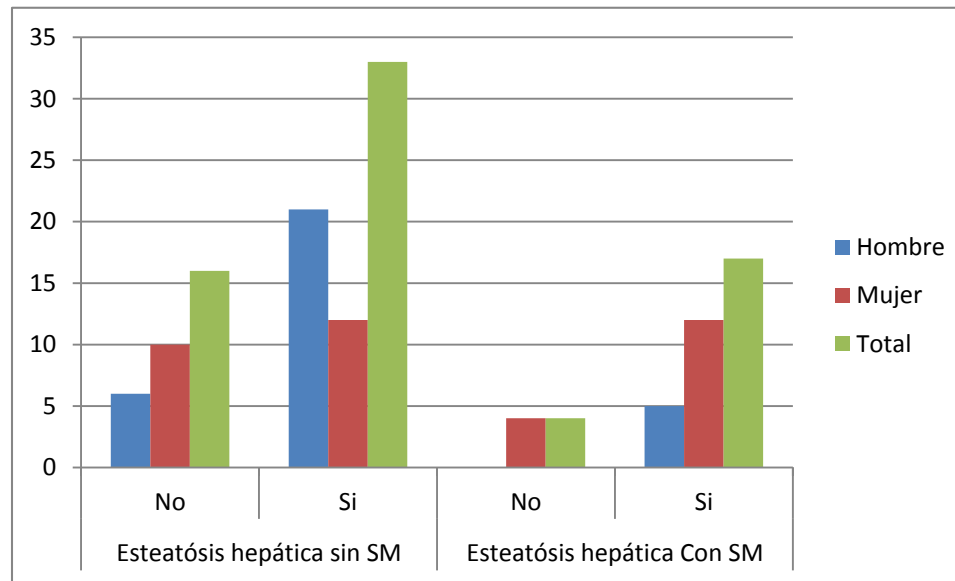
**Síndrome Metabólico n = 21**

	$\bar{x}$	%	P	OR
IMC >30	18	85.7	0.2	2.4(0.6-9.4)
Obesidad central	21	100	<0.05	3.6(1.2-10.7)
Presión arterial sistólica mm/Hg	8	38.1	<0.05	0.16(0.47-0.54)
Presión arterial diastólica mm/Hg	13	61.9	<0.05	1.5(1.2-10.7)
Glucosa en ayunas >100mg/dl	12	57.1	<0.05	11.7(3.3-41.6)
Triglicéridos >150 mg/dl	6	28.6	<0.05	1.9(0.9-3.9)
HDL colesterol alterado	14	66.7	<0.05	1.4(0.7-2.86)
Esteatosis Hepática	17	81	0.2	2(0.59-7)

**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



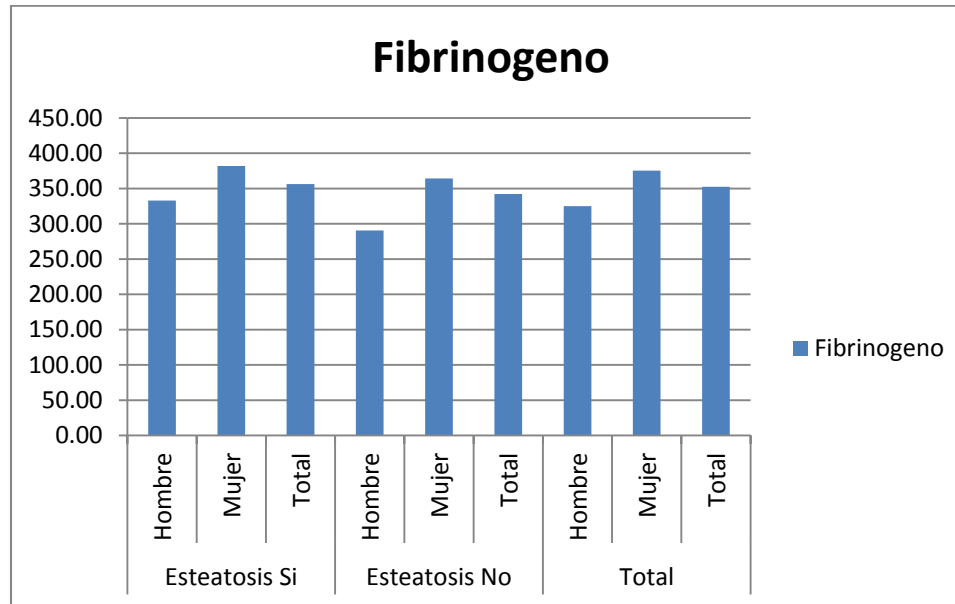
Grafico No.1 Esteatosis Hepática y Síndrome Metabólico



**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



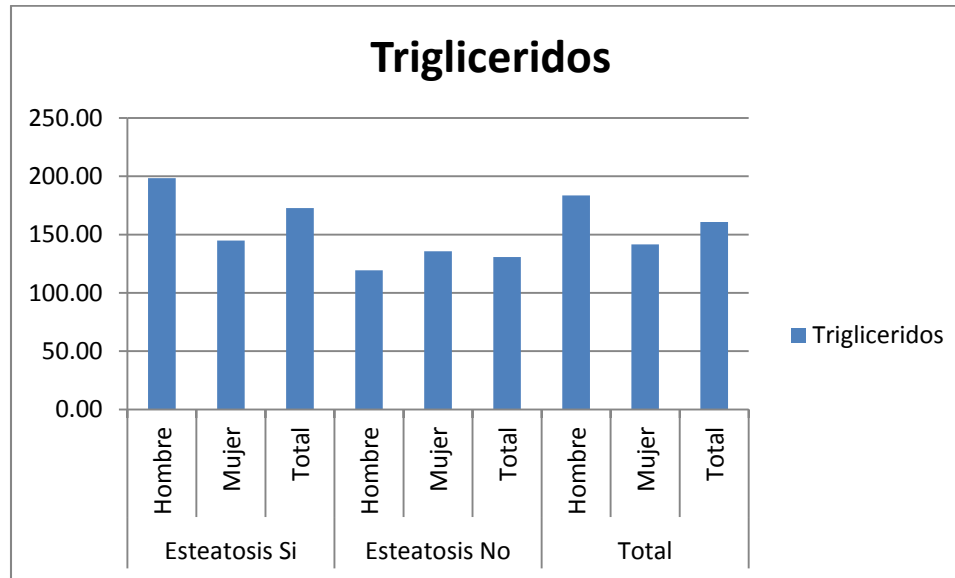
Grafico No. 2 Esteatosis Hepática y Fibrinógeno



**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



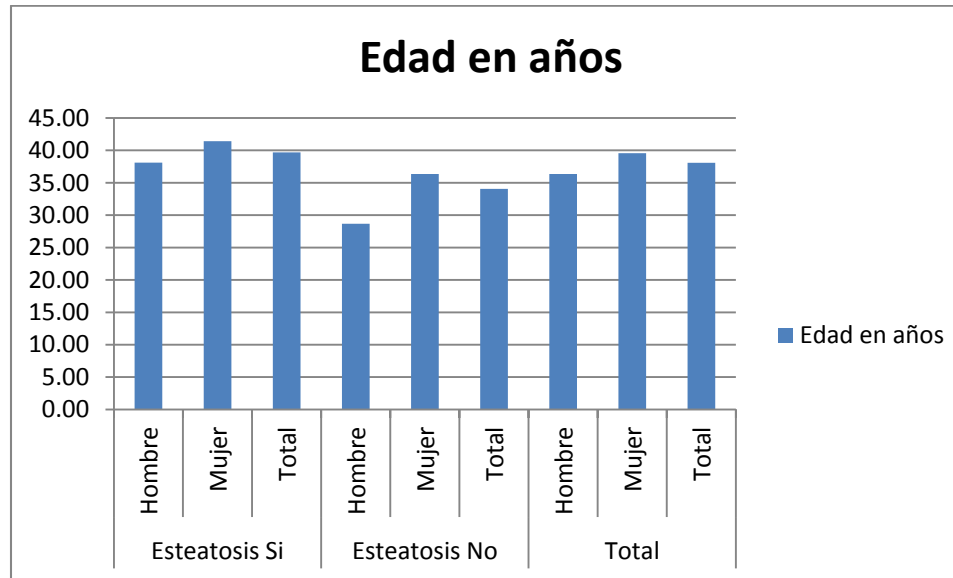
Grafico No.3 Esteatosis Hepática y Triglicéridos



**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



Grafico No.4 Esteatosis Hepática y Edad



**Fuente: Instrumento de recolección de información.**



Datos básicos	
Edad----- sexo: masculino-----	
Criterios IDF para el síndrome metabólico	
<p><b>PA:</b> _____</p> <p>Sistólica: <math>\geq 130</math> mmHg</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Diastólica: <math>\geq 85</math> mmHg</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Cintura:</b> _____</p> <p>F &gt; 80 cm Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>M &gt; 90 cm Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>IMC: _____</p> <p>Mayor de 28 si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>HDL:</b> _____</p> <p><math>\geq 40</math> mg/dl en varones</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><math>\geq 50</math> mg/dl en mujeres</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Triglicéridos:</b> _____</p> <p><math>\geq 150</math> mg/dL Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><b>Glicemia en ayuna</b> -----</p>
otros	otros





Ácido úrico-----	Insulina sérica: _____
Hemoglobina glucosada-----	Fibrinógeno: _____
LDH-----	TP----- TPT----- INR-----
TGO-----	Insulinorresistencia según HOMA -----
TGP-----	Esteatosis Hepática: Si___ No___
Colesterol LDL-----	
Colesterol VLDL-----	



**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.**

NÚMERO	VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
1	Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Obtenido a través de ficha de recolección.	Número de años
2	Sexo	Característica sexual secundaria.	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: Masculino 2: Femenino
3	Hipertensión arterial	Incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias por encima de un valor establecido mayor a 130/85 mmHg.	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: Si 2: No
4	Tabaquismo	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades.	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: Si 2: No



5	Dislipidemia	Aumento de los niveles de colesterol o hipercolesterolemia y el incremento de las concentraciones de triglicéridos o hipertrigliceridemia en sangre.	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: Si 2: No
6	Exámenes	Colesterol, valor normal 200mg/dl Triglicéridos valor normal 150 mg/dl Glicemia valor normal 100mg/dl	Obtenido de la fecha de recolección.	1: Aumentado 2: Normal
7	Peso	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo.	Obtenido a través de ficha de recolección.	Numero natural entero/ kilogramos
8	Talla	Instrumento para medir la estatura.	Obtenido a través de ficha de recolección.	Numero natural entero/ metros.
9	Estado nutrición	Situación de una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas tras el ingreso de nutrientes.	Obtenido a través de ficha de	0: Bajo peso 1: Normal 2: Sobrepeso



	al	Medido por el Índice de Masa Corporal (IMC)	recolección.	3: Obesidad
10	Sedentismo	Falta de actividad física regular, que predispone a enfermedades crónicas.	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: Si 0: No
11	Esteatosis hepática	Trastorno reversible del metabolismo debido a la acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos.	Ecografía abdominal.	Normal Leve Moderada Severa
12	Medición del complejo íntima-medio carotideo	Medida por ecografía de la distancia entre dos líneas paralelas que representan la íntima y la media en la pared posterior de la arteria carótida común tomado como valor normal $\leq 1\text{mm}$ .	Ecografía de Doppler carotideo.	0: Normal 1: Engrosado
13	Síndrome	Si cumple más de dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad abdominal</li> </ul>	Obtenido a través de	0: No



	Metabólico	<p>mayor 102 cm en varones y mayor de 88 cm en mujeres.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia mayor 150mg/dl.</li> <li>• HTA mayor 130/85 mmHg.</li> <li>• Glicemia mayor de 110 mg/dl.</li> <li>• IMC</li> </ul>	ficha de recolección.	1:Si
--	------------	---	-----------------------	------



## **Bibliografía**

1. Beltrán-Sánchez H, Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol. 2013;69:7-13
2. Caballeria J. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica , Farreras-Rozman, C.Rozman, Medicina Interna 17ª edición, Elsevier ,2012,Pags.330-333.
3. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications.Gastroenterology2012;142:711–25.
4. de Carvalho Vidigal F, Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. BMC Public Health. 2013.
5. Eckard C, Cole R, Lockwood J, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. Ther Advances Gastroenterol 2013;6(4):249–59.
6. Eckel Robert, Síndrome Metabólico ,Longo , Harrison Principios de Medicina Interna 18ª edición, McGraw Hill 2012.Pags. 1992-1997.
7. Hae Jin Kim, Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults. ARCH INTERN MED/VOL 164,2004.
8. Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, Ohbora A, Kato T,Sarui H, Fukui M, Nagata C, Takeda J. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. World J Gastroenterol 2012.
9. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008.



10. Marchesini G , Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N,. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003.
11. Martínez Montaña María, Briones Rojas Rosendo , Cortes Riveroll Jose, *Metodología de la investigación para el área de la salud*, 2ª edición, México D.F. McGraw Hill .
12. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012;55:429–36.
13. Neuschwander-Tetri BA1, Loomba R2, Sanyal AJ. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 7.
14. Ratziu V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:676–85.
15. Richele L. Corrado .Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Clin North Am*. 2014 Jan.
16. Riegelman K., Hirsch P. Como estudiar un estudio y probar una prueba :Lectura Crítica de la literatura Médica.2ª edición ,Washington ,D.C. ,Organización Panamericana de la salud.
17. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-6.
18. Tarantino,G , What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013 June 14.
19. Targher G, Marra F, Marchesini G.Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51:1947-53.



20. Targher, Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* ,2010.
21. Torres DM, Harrison SA. Is it time to write a prescription for coffee? Coffee and liver disease. *Gastroenterology* 2013;144:670–2.
22. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:837–58.
23. Williams, Adipose Tissue Arachidonic Acid and the Metabolic Syndrome in Costa Rican Adults. *Clin Nutr.* 2007 Aug;26:474-82.
24. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*2011;140:124–31.



