



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

---



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**  
**HGR No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO**

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA, DIAGNOSTICADA  
POR ULTRASONIDO HEPÁTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**DRA. DIANA ZINEFF BANDERAS LARES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**ASESORES DE TESIS:**

**DRA. MARÍA GUADALUPE CASTRO MARTÍNEZ**

**PROFESORA TITULAR Y JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGR**

**No. 1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO**

**DEL SEGURO SOCIAL**

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA**

**JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL**

**HGR No. 1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO**

**MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DR. JESUS C. RAMÍREZ MARTÍNEZ**

**JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL, CENTRO**

**MÉDICO 'LA RAZA' DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**MÉXICO, D.F**

**FEBRERO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. GISELE OROZCO BISSON

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL HGR No.1 CARLOS  
MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL DISTRITO FEDERAL.

DRA. MARÍA GUADALUPE CASTRO MARTÍNEZ

PROFESORA TITULAR Y JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGR  
No. 1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO  
DEL SEGURO SOCIAL

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL HGR  
No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL DISTRITO FEDERAL.

DR. JESUS C. RAMÍREZ MARTÍNEZ

JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL, CENTRO  
MÉDICO 'LA RAZA' DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DEDICATORIA.

El presente trabajo, está dedicado a mis padres Sandra y Aurelio que siempre me han apoyado de manera incondicional en cuanto proyecto emprendo.

A tí *Madre* que se que estás feliz de mi nuevo triunfo y sobre todo a ti amado hermano Manuel que fuiste mi inspiración y aún con tu ausencia sigues siendo mi motor.

## AGRADECIMIENTOS

Hoy que concluyo una meta más, quiero agradecer a Dios por haberme permitido emprender y concluir este reto. Reto de grandes esfuerzos y sacrificios, de largas ausencias y agotadoras jornadas.

Agradezco a todas aquellas personas que de una u otra forma me han brindado, una palabra de aliento, una luz y una mano amiga que hizo más ligero y firme mi paso y más fértil mi sendero.

Gracias a los que no retuve su nombre pero que han sido piezas clave en mi superación tanto personal como profesional; a los que me dieron cobijo lejos de mi familia, a lo que ya no están y que a pesar de ser fugaces, son inolvidables.

Gracias a mi querida amiga Olivia que compartió conmigo soledades y desvelos.

## ÍNDICE

	Página
Portada	i
Hoja recolectora de firmas	ii
Dedicatorias y agradecimientos	iii
Índice	iv
Resumen	vi
Características de la tesis	vii
Introducción	8
Antecedentes	19
Justificación	31
Planteamiento del problema	32
Objetivo general	32
Objetivos específicos	32
Hipótesis	33
Material y métodos	34
Operacionalización de las variables	35
Programa de trabajo	38
Consideraciones éticas	40

Análisis estadístico	41
Resultados	42
Conclusiones	49
Referencias bibliográficas	54
Anexos	
Guión de consentimiento verbal	61
Cuestionario	62
Cronograma de actividades	67

## RESUMEN.

La infiltración grasa del hígado descrito en 1980 por Ludwig tiene diversas presentaciones clínicas; el alcohol es una de sus causas más frecuentes. La esteatohepatitis no alcohólica, puede preceder a la cirrosis hepática y se asocia frecuentemente con la obesidad y la diabetes mellitus 2. La esteatosis forma parte del hígado graso y es el cambio inicial más relevante y común denominador en las diferentes variables clínicas que integran el hígado graso no alcohólico. El hígado graso no alcohólico puede definirse como la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado que excede 5 a 10% del peso del mismo.

Afecta entre un 10 a 24% de la población general, mismo que se incrementa hasta un 58 a 74% en personas obesas. Histológicamente es indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica, por lo cual se ha aceptado que para su diagnóstico se requiere que los pacientes no ingieran bebidas alcohólicas o bien no ingieran más de 28 unidades de etanol a la semana. La obesidad, la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia son los factores de riesgo más importantes para desarrollar hígado graso en adultos.

El hígado graso no alcohólico es la causa más común de alteración asintomática de las pruebas de función hepática (PFH) afectando principalmente a mujeres hasta en 65 a 83%. Clínicamente se caracteriza por presentar fatiga, malestar, dolor vago en hipocondrio derecho y hepatomegalia no dolorosa, esplenomegalia o estigmas de insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal.

El diagnóstico se confirma mediante biopsia hepática, sin embargo, por lo cruento, se ha establecido que el ultrasonido hepático e incluso la tomografía, mantienen una sensibilidad y especificidad que alcanza el 83 al 100%.

Autora

Apellido paterno	Banderas
Apellido materno	Lares
Nombre (s)	Diana Zaineff
Teléfono (cel)	55 34 81 16 39
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano con Postgrado en Medicina Interna
No. de cuenta	506214541

Asesores

Apellido paterno	Escobedo
Apellido materno	De la Peña
Nombre (s)	Jorge

Castro  
Martínez  
María Guadalupe

Ramírez  
Martínez  
Jesús

Tesis

Título	Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica, diagnosticada por ultrasonido hepático en pacientes con síndrome metabólico.
No. de páginas	67
Año	2010

## INTRODUCCIÓN:

La evidencia epidemiológica, biológica y mecanicista acumulada hasta ahora muestra que el tejido adiposo es un órgano endócrino y metabólico activo que juega un papel crucial en el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo fue considerado en otro tiempo como un depósito inerte de grasa, sin embargo, ahora se sabe que es un órgano metabólico y endócrino altamente activo. El tejido adiposo es una fuente activa de ácidos grasos libres y secreta una variedad de citocinas llamadas adipocitocinas que juegan papeles importantes en la regulación del metabolismo de lipoproteínas y de la glucosa y en la homeostasis energética contribuyendo a la alteración del metabolismo energético y a la presencia de un estado proinflamatorio. Estas adipocitocinas incluyen la adiponectina, la leptina, la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (IAP-1). La acumulación de macrófagos en el tejido adiposo promueve también la inflamación asociada con la obesidad y sus secuelas, incluyendo la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes y la aterosclerosis.

Una de las adipocitocinas que parece estar fuertemente asociada con el riesgo cardiometabólico es la adiponectina, la cual se deriva de los adipocitos, con propiedades de sensibilización a insulina y antiaterogénicas. Se han identificado dos receptores de la adiponectina –AdipoR1, expresado principalmente en músculo y AdipoR2, expresado principalmente en hígado- En el hígado, la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina <sup>(26, 27, 28)</sup>, disminuye el influjo de ácidos grasos no esterificados, incrementa la oxidación de ácidos grasos y reduce la salida de glucosa hepática. En el músculo estimula el uso de glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Dentro de la pared vascular, la adiponectina inhibe la adhesión de monocitos

al disminuir la expresión de moléculas de adhesión, inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas al inhibir la expresión de los receptores barredores y disminuye la proliferación de células emigrantes de músculo liso en respuesta a los factores de crecimiento. Incrementa la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y estimula la angiogénesis, por lo tanto se puede concluir que la adiponectina es una hormona que tiene efectos antidiabéticos, antiinflamatorios y antiaterogénicos.

La infiltración grasa del hígado descrito inicialmente en el año de 1980 por Ludwing (1, 2, 3, 30, 32) tiene diversas presentaciones clínicas; el alcohol es una de sus causas más frecuentes, la esteatohepatitis no alcohólica, la cual puede además preceder a la cirrosis hepática y se asocia frecuentemente con la obesidad y la diabetes mellitus 2. La esteatosis forma parte del hígado graso y es el cambio inicial más relevante y común denominador en las diferentes variables clínicas que integran el hígado graso no alcohólico.

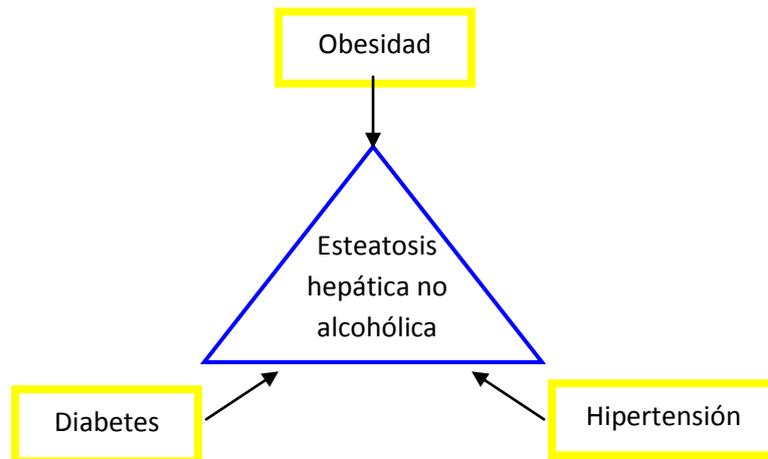
Hasta hace poco se ha llegado a tener un consenso acerca del hígado graso no alcohólico el cual puede definirse como la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado que excede 5 a 10% del peso del mismo (6).

Histológicamente es indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica, por lo cual se ha aceptado que para su diagnóstico se requiere que los pacientes no ingieran bebidas alcohólicas o bien no ingieran más de 28 unidades de etanol a la semana.

Afecta entre un 10 a 24% de la población general, mismo que se incrementa hasta un 58 a 74% en personas obesas. En niños es de 2.6% aumentando hasta 22 a 53% en niños obesos (29, 48). Estos datos son importantes y alarmantes ya que algunas series internacionales como en el estudio publicado por Chan et al en el 2004 consideran una prevalencia de hígado graso no etílico del 20 al 77% en niños obesos en donde por la

edad, no se relacionan infección viral o etilismo <sup>(29)</sup>. Los datos estadísticos son impresionantes si se considera que desde la infancia la prevalencia continuará a la alza.

La obesidad, la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia son los factores de riesgo más importantes para desarrollar hígado graso en adultos; la resistencia a la insulina juega un papel importante en su patogénesis e inclusive se ha considerado a dicha enfermedad como una manifestación de presentación del síndrome metabólico. Así se publicó en el 2005 una prevalencia del 40% en los Estados Unidos con mayor incremento en individuos México-americanos <sup>(47)</sup>. En el 2002, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) propuso al hígado graso como manifestación del llamado síndrome "X", lo que hoy se conoce como síndrome metabólico <sup>(24)</sup>.



Recientemente se publicó la siguiente lista de factores de riesgo <sup>(17)</sup>:

- Obesidad con índice de masa corporal (IMC) > 27 Kg/m<sup>2</sup> en asiáticos, >30 en caucásicos.
- Obesidad central: cintura:cadera > 0.90 en varones o > 0.85 en mujeres; cintura > 102 cm o > 88 cm respectivamente.
- Diabetes mellitus tipo 2, carga genética.
- Intolerancia a la glucosa: resistencia a la insulina.
- Hipertrigliceridemia (tipo 2b, tipo 4); disminución de lipoproteínas de alta densidad.
- > 45 años de edad.
- Pérdida rápida de peso: posterior a cirugía para obesidad, ayuno y hambre, caquexia, asociación a alteraciones médicas.
- Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.
- Alteraciones de almacenamiento del hierro.

Algunos otros estudios realizados en diversos países refieren datos similares; tenemos pues que en Estados Unidos se observó desde un 10 hasta un 34%, en Italia un 20%, en Japón un 29% y en España se ha relacionado al síndrome metabólico hasta en un 20%, la hipertensión arterial en un 30% y menos del 10% otros factores <sup>(3, 26)</sup>. Existen algunas series en México que reportan un 10.3%, con una prevalencia nacional de

obesidad de 60%, de diabetes tipo 2 es cercana a 9% y de este grupo, 75% tiene sobrepeso y obesidad. La prevalencia del síndrome metabólico es de 13.6 a 26.6%, lo que indica un gran problema de salud pública por incremento global como lo publican Uzunlulu y Zimmet et al <sup>(36,37)</sup>.

El hígado graso no alcohólico es la causa más común de alteración asintomática de las pruebas de función hepática (PFH) afectando principalmente a mujeres hasta en 65 a 83%.

Clínicamente se caracteriza por presentar fatiga, malestar, dolor vago en hipocondrio derecho y hepatomegalia no dolorosa, esplenomegalia o estigmas de insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal.

Bioquímicamente existe elevación de las transaminasas 2 a 3 veces por encima de su valor normal con un nivel mayor de alaninotransaminasa (ALT) que de aspartatotransaminasa (AST). Recientemente se publicó un trabajo realizado por Schindhelm et al del 2006, en el que toman a la ALT como marcador de esteatosis hepática además de asociarse con factores de riesgo cardiovascular y ser el objetivo principal de reducción en el tratamiento y como marcador bioquímico de efectos durante el manejo de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) <sup>(32)</sup>. Asimismo se eleva la fosfatasa alcalina, con alteración de los niveles de albúmina y de los tiempos de coagulación sobre todo en etapas avanzadas. En un 65% de los pacientes se observa elevación de los niveles de ferritina y de la saturación de transferrina. Debido a que no se puede establecer un diagnóstico concreto entre hígado graso y esteatosis se han establecido marcadores que incluyen la transferrina desialilada y la isoenzima mitocondrial de la ALT. Algunos estudios de imagen ayudan a establecer un diagnóstico probable encontrando que el ultrasonido (US) tiene una sensibilidad y especificidad que varía de acuerdo a las series publicadas ya que algunas de ellas establecen que es del 83 al 100%, sin embargo, otras publicaciones las refieren en

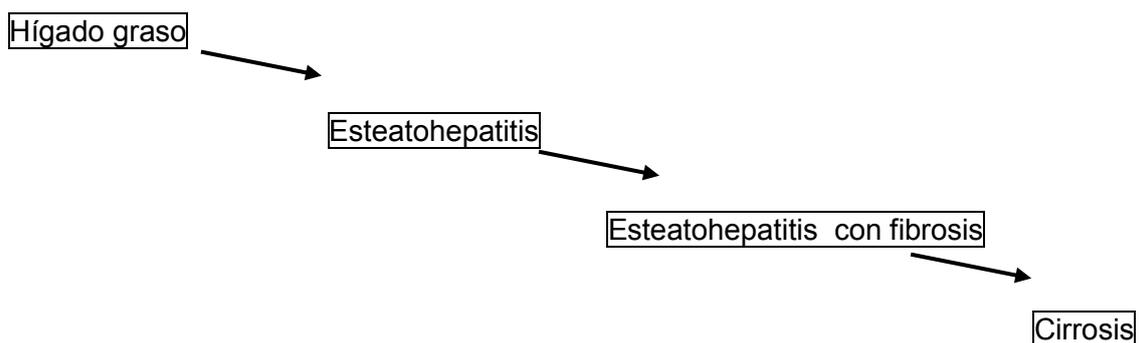
relación con el índice de masa corporal siendo desde un 49 a 100% y de 75 a 95% respectivamente, independientemente del tipo de transductor, ya sea de 10- MHz o de 3.5 MHz. Generalmente hay 4 hallazgos sonográficos de cambios grasos en el hígado:

- Ecotextura hiperecoica difusa, conocida mejor como hígado brillante.
- Incremento de la ecotextura hepática comparada con los riñones.
- Borramiento de estructuras vasculares.
- Atenuación profunda <sup>(24)</sup>.

En tanto la tomografía y la resonancia magnética se correlacionan con el diagnóstico cuando se compromete más del 33% del parénquima hepático. Normalmente, los valores de atenuación de la tomografía simple para el hígado varían en el rango de 50 a 75 unidades Hounsfield (UH). Cuando se incrementa el grado de esteatosis hepática, los valores de atenuación disminuyen aproximadamente 1.6 UH por cada miligramo de triglicéridos depositados por gramo de tejido hepático. Al emplearse medio de contraste, los valores de atenuación se incrementan tanto en el tejido hepático como del esplénico logrando una sensibilidad del 54% y especificidad de 95% reduciéndose a 20.5 UH después de 80 a 100 segundos posterior a la administración del medio de contraste incrementando la sensibilidad a 86% con disminución de la especificidad del 87%, sin embargo, si se dejan transcurrir 100 a 120 segundos, se disminuye la atenuación a 18.8 UH la sensibilidad y especificidad se incrementa al 93% <sup>(24)</sup>.

Se ha incluido a la proteína C reactiva elevada como un predictor independiente de hígado graso en adultos de acuerdo a lo publicado por Park et al, 2004 y Brea et al, 2005 al igual que la elevación del ácido úrico según Lonardo et al, 2002 (2).

Originalmente Powell et al en 1990, propusieron 3 criterios para el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica en el cual incluían datos histológico de esteatosis, evidencia de nulo o mínimo consumo de alcohol (<40 g/semana) y ausencia de evidencia serológica viral de cualquier índole (24, 25). Actualmente el diagnóstico se confirma mediante toma de biopsia hepática que histológicamente muestra esteatosis, degeneración balanoide de los hepatocitos e inflamación lobular parenquimatosa así como fibrosis perisinusoidal y pericelular en zona 3, núcleos glucogenados en zona 1, lipogranulomas pequeños y cuerpos acidófilos, cuerpos hialinos de Mallory, acumulación de hierro en células periportales o sinusoidales y megamitocondrias (15, 26, 29). Debido a esto puede evolucionar a esteatohepatitis y de ahí a cirrosis hasta en un 40% de los casos.



Inclusive estas lesiones histológicas se han agrupado de acuerdo a la modificación realizada por Brunt EM <sup>(15, 17)</sup> que son representadas en la siguiente tabla:

<b>Necesariamente presentes.</b>	<b>Usualmente presentes pero no necesarias para el diagnóstico.</b>	<b>Pueden estar presentes pero no son necesarias para el diagnóstico.</b>
Esteatosis, macrovesicular > microvesicular; más comúnmente concentrada en la zona acinar 3.	Zona 3 con fibrosis perisinusoidal; eventualmente tiene componente de fibrosis brillante central-portal.	Cuerpos hialinos de Mallory en hepatocitos de la zona 3; pobremente formados; pueden requerir anticuerpos para ubicarlos, p62 o CK 8 y 18.
Mínima cantidad no conocida pero al menos > 5-10%.		
Inflamación lobular, media o mixta con infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) así como también mononucleares (MN).	Núcleos glucogenados en la zona hepatocelular 1.	Presencia de uno o más cuerpos de hierro en la zona 1 granular periportal o inclusiones de hierropanacinares sinusoidales demostradas mediante tinción de azul de Prusia.
Degeneración balanoide hepatocelular; la mayoría de las células hepáticas esteatóticas se encuentran típicamente en la zona 3.	Lipogranulomas en los lóbulos, de tamaño variable pero usualmente pequeños.	Megamitocondrias en los hepatocitos.
	Ocasionalmente presenta cuerpos acidófilos; ocasionalmente se aprecian células de Kupffer con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS).	
	Quiste de grasa.	

En base a ello se ha propuesto la siguiente clasificación de estadificación de lesiones histológicas de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (15, 24).

**GRADO 1. LEVE.**

Esteatosis: predominantemente macrovesicular, que involucra >33 al 66% de los lóbulos.

Degeneración balanoide ocasional observada en la zona 3.

Inflamación lobular: infiltración de PMN en fase aguda y de MN en fase crónica.

Inflamación portal que va de ninguna a leve.

**GRADO 2. MODERADA.**

Esteatosis: cualquier grado usualmente mixta: macro y microvesicular.

Degeneración balanoide observada en la zona 3.

Inflamación lobular: infiltración de PMN asociada con degeneración balanoide de los hepatocitos con fibrosis pericelular; se puede observar leve infiltración de MN.

Inflamación portal leve a moderada.

**GRADO 3. SEVERA.**

Esteatosis: típicamente > 66% (panacinar); comúnmente mixta.

Degeneración balanoide marcada en la zona 3.

Inflamación lobular: infiltración de PMN y MN. Los PMN se concentran en la zona 3 en asociación con fibrosis perisinusoidal.

Inflamación portal leve a moderada.

Esteatosis: grado 1= 0-33%, 2= 33-66%, 3= >66%

Degeneración balanoide: de acuerdo a la localización de la zona así como al número estimado de hepatocitos dañados.

Inflamación lobular: 0-3 basado en observaciones de 20 células por campo; 1= 1-2 focos, 2= más de 4 focos, 3= > de 4 focos. No se toma en cuenta el tipo de células

inflamatorias (PMN o MN).

Inflamación portal: 0-3, 1= leve, 2= moderada, 3= severa.

### **ESTADIFICACIÓN DE LA FIBROSIS EN EHNA.**

Estadio 1: Zona 3 perivenular perisinusoidal/ fibrosis pericelular, focal o extensa.

Estadio 2: Igual al anterior con fibrosis periportal focal o extensa.

Estadio 3: Fibrosis brillante focal o extensa.

Estadio 4: Cirrosis.

A lo largo de los años se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de la esteatohepatitis reconociéndose principalmente a la diabetes mellitus 2. En el 2007 la Asociación Americana de Endocrinólogos publicaron las estadísticas de prevalencia de la diabetes mellitus 2 de 20.8 millones (7% de la población estadounidense) de los cuales 14.6 millones tenían el diagnóstico confirmado y el resto lo desconocían. Asimismo reportaron que los hispanos tenían una prevalencia de 8.7%, negros no hispanos de 13.3%, americanos latinos e hispanos de 9.5%, e indios americanos y nativos de Alaska de 15.1% <sup>(21)</sup>. La diabetes interesa de sobremanera por ser una enfermedad crónica y degenerativa de alta prevalencia en nuestro país, la cual corresponde al 8% en población general y puede llegar hasta 12.4% entre los 35 y los 64 años de edad y la obesidad es de un 21.5% de acuerdo con los datos proporcionados en el ENSA 2000 <sup>(16)</sup>.

Para el 2000, se reportó una prevalencia de 10.3% de esteatohepatitis no alcohólica en población general y hasta 18.5% en diabéticos.

El índice de masa corporal (IMC) es una medición de la adiposidad total, pero la distribución fisiológica del tejido adiposo excesivo puede ser el principal factor del incremento del riesgo cardiovascular y predicción de riesgos para la salud asociados. La circunferencia abdominal es un método de medición directo y sencillo que está altamente correlacionada con la grasa intraabdominal. La circunferencia abdominal es un fuerte factor predictivo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus 2 y síndrome metabólico. Los estándares establecen que la medición se realiza en el punto superior de la cresta iliaca en el nivel mínimo de respiración – utilizando la marca de 0.1 más cercana. Las diferencias en la distribución de la grasa corporal por razones étnicas/edad pueden afectar la validez de la circunferencia abdominal como representación precisa de la adiposidad abdominal. Se acepta que el nivel de etanol es de 14 unidades por semana (20 gramos al día o su equivalente de aproximadamente 2 copas de vino por día) <sup>(10,17)</sup>. En las mujeres, una medición  $\geq 35$  pulgadas indica un alto riesgo; en varones,  $\geq 40$  pulgadas indican un alto riesgo <sup>(49)</sup>.

## ANTECEDENTES:

Existen criterios de diagnóstico del síndrome metabólico incluidos los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los del Tercer Programa Nacional de Educación del Adulto para el Tratamiento del Colesterol (ATP III), la Federación Internacional para la Diabetes (FID) y los de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

En un amplio estudio realizado con varones y mujeres sanos, Corr y cols. evaluaron los efectos diferenciales de la distribución de la grasa corporal y la sensibilidad a insulina sobre las características del síndrome metabólico (definido según los criterios ATP III como: presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg, circunferencia abdominal  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres, colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C)  $\leq 40$  mg/dl en varones y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y glucosa plasmática en ayuno  $\geq 110$  mg/dl) <sup>(50)</sup>.

Los resultados mostraron que tanto la adiposidad intraabdominal como la resistencia a la insulina se correlacionan significativamente con el síndrome metabólico. El área de grasa intraabdominal estuvo asociada de manera independiente de los cinco componentes del síndrome metabólico; mientras que la sensibilidad a la insulina estuvo asociada de manera independiente solo con tres componentes (HDL-C, triglicéridos y glucosa plasmática en ayuno).

De acuerdo a la Federación Internacional para la Diabetes (FID), el diagnóstico de síndrome metabólico solo puede hacerse si existe obesidad central junto con dos o más factores de riesgo (alto nivel de triglicéridos, bajo nivel de HDL-C, presión arterial elevada y alto nivel de glucosa plasmática en ayuno o diabetes mellitus 2).

Varios estudios han demostrado que la adiposidad intraabdominal, pero no la grasa abdominal subcutánea, está asociada de manera independiente con la resistencia a la insulina, el bajo nivel de HDL-C, los altos niveles de apolipoproteína B y triglicéridos, partículas más pequeñas de lipoproteína de baja densidad (LDL), endurecimiento de la aorta, calcificación de la arteria coronaria y presión arterial alta.

La evidencia sugiere que los individuos con síndrome metabólico y acumulación de grasa visceral como patología subyacente tienen una resistencia a insulina más severa y un mayor riesgo de aterosclerosis, en comparación con los individuos con síndrome metabólico sin acumulación de grasa visceral.

La grasa visceral está conectada con el hígado a través del sistema venoso portal, lo que permite un flujo directo de ácidos grasos hacia el hígado. Se ha demostrado que la obesidad está asociada con la cascada de inflamación, en la que los macrófagos contenidos en el tejido adiposo expresan una serie de citocinas inflamatorias. Por lo anterior, Luyckx et al en el 2000 publicaron que la obesidad es una condición a menudo asociada con el EHNA desde un 69 hasta un 100% de los pacientes con mayor prevalencia en pacientes varones respecto a mujeres <sup>(1)</sup>.

El Serag HB et al, realizaron un estudio prospectivo en el 2004 en el cual incluyeron a pacientes diabéticos de más de 20 años de edad diagnosticados de acuerdo a la novena revisión de la modificación clínica de la clasificación internacional de enfermedades. La incidencia de enfermedad hepática crónica no alcohólica y hepatocarcinoma fue significativamente más alta en diabéticos encontrando que el riesgo es doblemente mayor en hombres. El riesgo es desproporcionadamente alto en hispanos y en aquéllos de raza negra.

El hígado graso se asocia con incremento a la resistencia a la insulina ya que esta facilita la lipólisis periférica y la acumulación de ácidos grasos en el hígado

produciendo lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. Por lo tanto se concluye que la diabetes es un factor de riesgo para enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma <sup>(4)</sup>.

Esta teoría es apoyada por diversos estudios, entre ellos un metaanálisis realizado por Festi et al en el 2004 en el cual asocian una edad mayor de 50 años, obesidad, diabetes mellitus 2, mayor grado de inflamación hepática, hipertensión arterial sistémica, relación AST/ ALT mayor de 1 <sup>(33)</sup>, alteración del hierro, grado de esteatosis, mayor grado de ácidos grasos libres, triglicéridos superior a 151 mg/dl y elevación de ALT 2 veces por encima de lo normal <sup>(17)</sup>.

En un reciente re-análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos en el 2003, reveló que la obesidad por sí sola, incrementa 1.7 veces el riesgo de muerte asociada con cirrosis hepática <sup>(17, 18)</sup>.

En otro estudio prospectivo, observacional y comparativo publicado por Roesch F et al en el 2006 clasificaron a los pacientes en 4 grupos de acuerdo a si eran diabéticos, obesos, con sobrepeso y aquéllos con peso normal, en base a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS); se determinaron medidas antropométricas, diversos estudios de laboratorio y en algunos realizaron biopsia hepática.

Se encontró hígado graso en 6.8% de la población aparentemente sana lo cual es inferior a los reportado en la literatura nacional y mundial. En pacientes con sobrepeso la frecuencia fue de 7.14%, en obesos de 14.16% y en diabéticos tipo 2 se elevó a 30%. La edad de presentación fue de 45 a 70 años predominando en el género femenino en todos los grupos y el mejor predictor fue la elevación de las aminotransferasas <sup>(6)</sup>.

Bernal R y Bernal D publicaron en el 2006 la utilidad de las PFH y el US en el diagnóstico de las esteatohepatitis no alcohólica. Integraron 2 grupos, uno con

diagnóstico confirmado mediante biopsia y otro grupo con voluntarios sin evidencia de enfermedad pero con características similares todos con consumo menor de 20 g de alcohol a la semana. Se les realizaron pruebas bioquímicas y US. Los resultados fueron incremento significativo de ALT, AST y bilirrubina indirecta (BI) por lo que son útiles para la detección de esteatosis hepática (7).

En otra publicación hecha por Uygun A et al en el 2004, coinciden que el mejor tratamiento para la esteatohepatitis no alcohólica, requiere de bajar de peso, así como cambios en el estilo de vida. Se han estudiado algunos medicamentos como el clofibrato, gemfibrozil, ácido ursodexosicólico y antioxidantes (vitamina E a dosis de 400 a 800 UI).

Se han propuesto las tiazolinedionas y la metformina como agentes terapéuticos, esto último de acuerdo a la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina como factores patogénicos de la enfermedad en cuestión. Así pues, la troglitazona, rosiglitazona y metformina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

Lin et al. en el 2000, demostraron una importante reducción de la hepatomegalia y de la esteatosis asociada con la resistencia a la insulina en ratones. Marchesini et al. en el 2001 publicaron que además de esos efectos, se reducen de manera considerable las concentraciones de transaminasas séricas en humanos lo cual no fue corroborado sino hasta el 2004. En este estudio realizado de 1999 a 2001 con 36 pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) corroborados mediante biopsia y estatificados de acuerdo a la clasificación de Brunt et al. se tomaron dos grupos al azar en los cuales se manejaron con dieta, y con tratamiento combinado, es decir, dieta y 850 mg de metformina al día respectivamente por 6 meses.

En todos los pacientes se disminuyeron los niveles de transaminasas, la utilización de la glucosa en tejidos periféricos y disminución de ácidos grasos libres así como el grado de necrosis, inflamación más no en la fibrosis en aquéllos tratados de manera conjunta con dieta y metformina. Sin embargo, ante todo, el efecto principal del uso de la metformina es la acidosis láctica, la cual no se presentó en estos pacientes, por lo que recomiendan ampliamente el uso del mismo durante un plazo de 6 meses (8, 26).

En otro estudio publicado en el 2006 por Marañón et al, se emplean la pioglitazona la cual es una tiazolidinediona que mejora la resistencia a la insulina y facilita el metabolismo de la glucosa y los lípidos en la diabetes mellitus de tipo 2, misma que trataron de comprobar sus efectos sobre la esteatohepatitis no alcohólica.

Los investigadores, vieron que reducía las alteraciones histológicas (excepto la cirrosis), la resistencia a la insulina, tanto a nivel periférico como hepático, se aumentaban los niveles de adiponectina y disminuían las transaminasas. El estudio fue pequeño y corto, asignando aleatoriamente a 55 pacientes con tolerancia alterada a la glucosa o diabetes tipo 2 y esteatohepatitis no alcohólica confirmada por biopsia hepática a recibir durante 6 meses una dieta hipocalórica (reducción de 500 kcal al día con respecto al cálculo de la ingesta diaria necesaria para mantener el peso corporal) más pioglitazona (45 mg diarios) o bien a una dieta hipocalórica más placebo.

Se evaluó, antes y después del tratamiento, las características histológicas del hígado, su contenido graso por resonancia magnética y el recambio metabólico de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral [<sup>14</sup>C] glucosa administrada junto con la sobrecarga oral de glucosa y [<sup>3</sup>H] glucosa administrada mediante perfusión intravenosa. Los resultados fueron sorprendentes ya que la dieta más pioglitazona, en comparación con la dieta más placebo, mejoró el control glucémico y la tolerancia a la glucosa, normalizó los niveles hepáticos de aminotransferasa ya que disminuyó los niveles plasmáticos de AST en un 40% frente al 21%, redujo los niveles de ALT en un

58% frente al 34%, disminuyó el contenido hepático de grasa en un 54% frente al 0% y aumentó la sensibilidad hepática a la insulina en un 48% frente al 14%.

La administración de pioglitazona, en comparación con el placebo, se asoció con una mejoría en los resultados histológicos con respecto a la esteatosis, a la balonización con necrosis y a la inflamación. En los participantes del grupo tratado con pioglitazona se constató una mayor reducción de la necroinflamación (el 85% frente al 38%), pero la disminución de la fibrosis no difirió significativamente de la del grupo que recibió el placebo <sup>(9)</sup>.

Alguna otra publicación hecha por Neuschwander-Tetri BA et al en el 2003 realizan un estudio con rosiglitazona a 4 mg cada 12 hrs por 48 semanas para lo cual reclutaron a 30 individuos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica confirmado mediante biopsia. Los resultados fueron la mejoría notoria de las aminotransferasas (ALT, AST y GGT) a las 20 semanas de tratamiento, así como la fosfatasa alcalina y el control glucémico; sin embargo, posterior al término del estudio, los niveles de ALT se incrementaron hasta los valores pretratamiento, disminuyeron los niveles de hemoglobina en 0.7 g/dL sobre todo en las primeras 4 semanas de tratamiento y la ganancia de peso como efectos secundarios. Por lo que concluyen que es mejor realizar cambios en el estilo de vida <sup>(10)</sup>.

En otra serie publicada por Lindor KD et al en el 2004, hacen referencia respecto al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, a dosis de 13-15 mg/kg/día durante un año, el reporte preeliminar era que mejoraba las transaminasas hepáticas y el grado de esteatosis. Posteriormente realizaron un estudio prospectivo con 174 pacientes, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico con la participación de 13 unidades de Estados Unidos y Canadá con seguimiento de dos años de tratamiento.

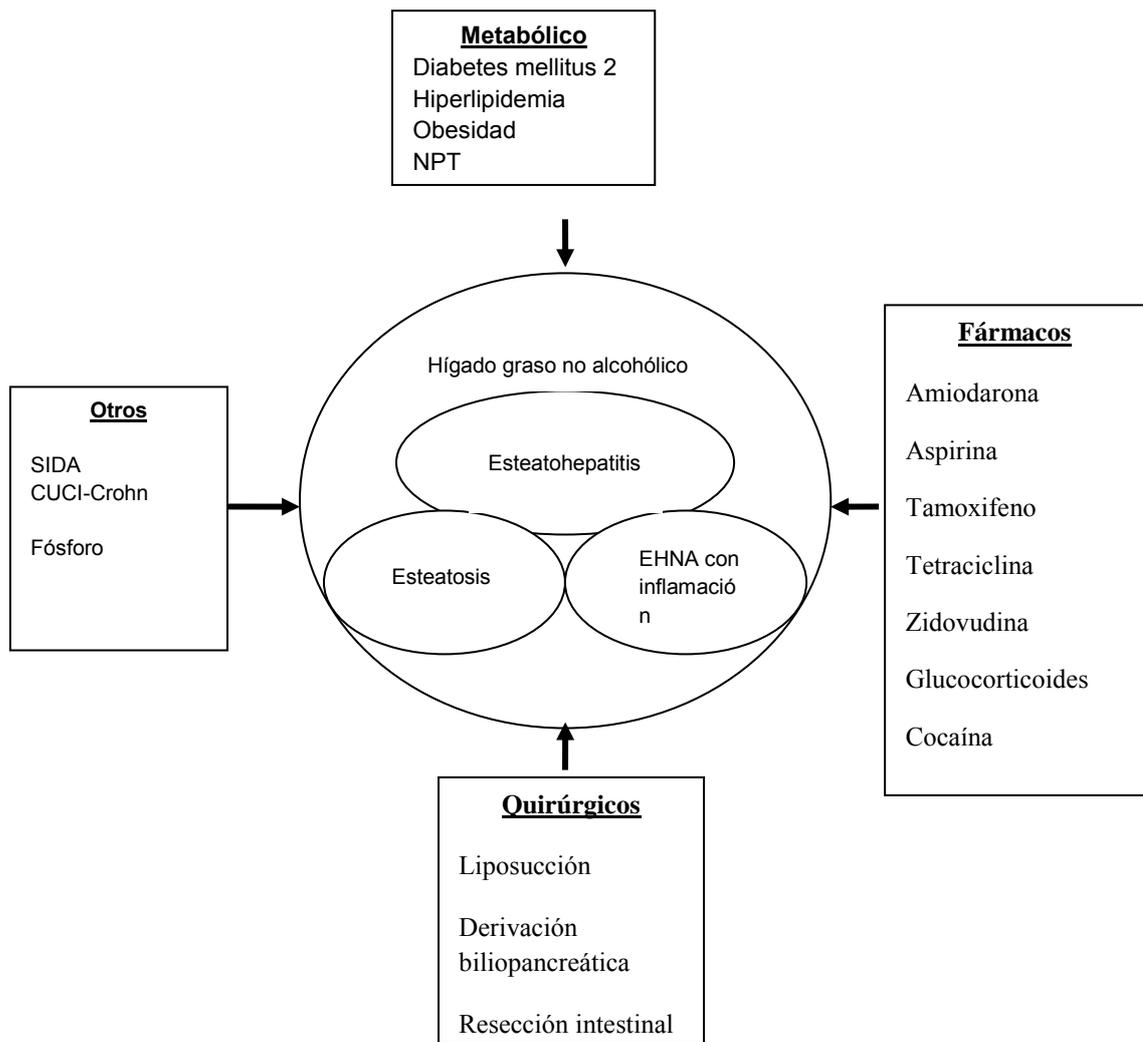
Lamentablemente no encontraron diferencias bioquímicas ni histológicas significativas entre los grupos tratados con placebo y con AUCD; sin embargo, en aquellos pacientes con enfermedades hepatobiliares sucede todo lo contrario ya que desde hace dos décadas se emplea en pacientes con colestasis <sup>(11)</sup>.

Harrison SA et al en una publicación del 2004, realizaron un estudio piloto con orlistat, el cual es un inhibidor reversible de las lipasas gástricas y pancreáticas, bloqueando aproximadamente el 30% de la absorción de los triglicéridos de la dieta, actualmente empleado en el manejo de la obesidad.

Los datos indican que el 38% de los pacientes tratados con orlistat en conjunto con una dieta baja en grasas durante un año, reduce al menos del 5 al 10% del peso corporal basal, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del medicamento administrado a dosis de 120 mg cada 8 hrs durante 6 meses en pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica confirmada. Se incluyeron solo a 10 pacientes. Aquéllos que redujeron su peso en al menos 10% de su peso corporal inicial, fueron los más beneficiados, ya que en ellos se observaron mejoría tanto en las enzimas como en la histología hepáticas así como en la reducción de la hemoglobina glucosilada y por lo tanto de los niveles séricos de glucosa.

Se considera la limitante de no tener grupo control de comparación, pero consideran que el impacto de este medicamento en gente obesa aunado a cambios en el estilo de vida, mejoran notablemente el funcionamiento hepático <sup>(12)</sup>.

Si se pudiera representar esquemáticamente las posibles causas del desarrollo del hígado graso en sus diferentes facetas, desde su estado simple hasta el desarrollo de inflamación inespecífica sería de la siguiente forma <sup>(13, 17, 24)</sup>:



Todo esto nos muestra el amplio espectro de etiologías que pueden afectar de manera considerable al hígado en la patología a la cual estamos haciendo hincapié.

En una serie publicada por Rodríguez et al en el 2003 consideran que el tratamiento está en reducir el peso corporal en un 10%, ya que con ello mejoran automáticamente los valores en las pruebas de función hepática, atenúa algunos estigmas de la enfermedad hepática y por cada 1% de la reducción ponderal, la actividad del a ALT mejora en un 8.1% <sup>(13)</sup>.

Haciendo referencia a la obesidad y el hígado graso tenemos que Jakobsen MU et al en el 2007 evaluaron 24 estudios publicados desde enero de 1966 hasta febrero de 2007 en quienes se realizó el diagnóstico de esteatosis hepática de acuerdo a los estudios de imagen con que se contaba en cada época determinada. Los resultados arrojaron la importancia de la asociación de la grasa intraabdominal (visceral) con la liberación de ácidos grasos a nivel hepático y por ende mayor daño a dicha glándula. Algunos de estos estudios mencionan la relación que existe entre el mayor índice cintura cadera y el hígado graso sin mayores conclusiones <sup>(14)</sup>.

Existe un artículo publicado por Álvarez et al en el 2004, en donde se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con 110 pacientes con síndrome metabólico, en un hospital del ISSSTE del estado de Oaxaca; los resultados difirieron de los publicados por Bernal et al <sup>(7)</sup> ya que la prevalencia de la EHNA fue de 4.54%, con mayor tendencia a afectar a los varones respecto a las mujeres, sin encontrar asociación entre obesidad y/o síndrome metabólico con el EHNA <sup>(30)</sup>.

Es interesante los resultados arrojados en casi todas las publicaciones, ya que se ha encontrado en la mayoría de ellos, sobre todo aquéllos que únicamente tiene obesidad se asocian de manera considerable con EHNA, por lo que en una publicación hecha por Marchesini et al en el 2001, se propone integrar a la EHNA como parte del síndrome metabólico <sup>(31)</sup>.

Algunos otros estudios en otros países tienen los mismos resultados. Tenemos pues, que Amarapurkar et al en el 2007, realizan un estudio retrospectivo en la India mediante un total de 1230 autopsias en el período comprendido desde el año 2000 hasta el 2005. La mayoría de los casos tenían nivel socioeconómico bajo, estudiando al menos dos secciones hepáticas para estadificar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis. Encontraron que la prevalencia de esteatosis hepática fue del 20 al 50% en países del oeste y de 15.8% por autopsia. El alcohol, la diabetes, coronariopatías y la

obesidad fueron considerados los factores de riesgo mayormente asociados a hígado graso, correspondiendo al 43.3%, 6.3%, 4.07% y 2.6% respectivamente. El resto correspondió a otras causas. Destaca la tuberculosis como segundo factor asociado a esteatosis hepática en relación con otras series publicadas, quizá en relación con el bajo estrato socioeconómico. La mayoría de los pacientes no eran obesos ni alcohólicos <sup>(34)</sup>.

Algunos otros estudios proponen a la obesidad central como predictor de aterosclerosis carotídea en japoneses diabéticos en asociación con síndrome metabólico; tal es el caso de la publicación realizada por Yasuda et al en el 2007. En ella se incluyeron a 294 pacientes, se reportó una prevalencia del síndrome metabólico de 47.3% y se confirmó el engrosamiento de la capa íntima y media de la arteria carótida en aquéllos pacientes con síndrome metabólico, lo que traduce mayor incremento en el riesgo cardiocerebrovascular. Se concluyó que la obesidad central es un factor imprescindible para síndrome metabólico, más no es el mejor predictor en el desarrollo de aterosclerosis carotídea en japoneses diabéticos tipo 2 <sup>(35)</sup>.

En la experiencia de otros países, tenemos que por ejemplo en Turquía, se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron a un total de 1223 pacientes mayores de 20 años tomando dos grupos, uno con glucemia normal y el otro con alteraciones de la misma, estos últimos incluyeron a su vez pacientes con diabetes mellitus 2 o bien con intolerancia a la glucosa en ayuno. Encontraron que aquellos pacientes con glucosa normal realmente padecían de intolerancia a la glucosa en ayuno y por desgracia, se logró detectar a  $\frac{1}{4}$  de los pacientes con síndrome metabólico que correspondió a un 8.4%, con una prevalencia de 6.7% en edades de 20 a 29 años de edad, incrementándose conforme también aumentaba la edad. La desventaja de este estudio es que no se evaluó la resistencia a la insulina y se concluyó que el síndrome metabólico es un factor de riesgo para diabetes mellitus, siendo una entidad separada

de la prediabetes y la propia diabetes mellitus. Es considerado un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular pero no es un equivalente de ella <sup>(36)</sup>.

Recientemente se han publicado otros artículos en donde se ha trabajado para encontrar la relación entre los niveles séricos de homocisteína como propuesta de un nuevo criterio diagnóstico para integrar el síndrome metabólico de acuerdo a lo publicado por la Federación Internacional de Diabetes (FID).

Se sabe que la homocisteína es un aminoácido con un grupo sulfato producto del metabolismo de la metionina, el cual se encuentra en productos de origen animal como carne y pescado <sup>(38, 45)</sup>. Se le ha relacionado como un nuevo factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica ya que induce alteración funcional de las células endoteliales, oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, proliferación de células musculares lisas, activación de los factores procoagulantes inductores de trombosis, entre otros. Por otro lado, la insulina tiene un efecto sobre el metabolismo de la homocisteína mediante la acción de la 5,10 metil-N-tetrahidrofolato reductasa sobre todo en el índice de filtrado glomerular <sup>(38, 39, 40, 41, 42)</sup>.

Algunas publicaciones recientes indican que existe una relación directa entre el síndrome metabólico o resistencia a la insulina y los niveles séricos de homocisteína, sin embargo, los resultados son demasiado diversos como para emitir una conclusión <sup>(38, 46)</sup>.

En el 2007, Rhee et al, publicaron el estudio para analizar la asociación de los niveles séricos de homocisteína y el síndrome metabólico, diagnosticados de acuerdo al Tercer Programa Nacional de Educación del Adulto para el Tratamiento del Colesterol (ATP III) y de los lineamientos de la FID en adultos coreanos. Se incluyeron a 722 pacientes y fue realizado en un periodo de 3 meses. Se midieron la resistencia a la insulina y el índice de modelo de homeostasis mejor conocido como HOMA. Los

resultados no son concluyentes ya que no hubo significancia estadística entre los grupos de estudio <sup>(38)</sup>.

Otro estudio menciona el papel que juegan los receptores activados de la proliferación de peroxisomas (RAPP), los cuales como es bien conocido, pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares (RN) y existen tres subtipos en los mamíferos: RAPP $\alpha$  (RN1C1), RAPP $\delta$  (RN1C2), RAPP $\gamma$  (RN1C3). Estos, juegan un papel importante en la modulación de la acumulación de triglicéridos a nivel hepático ya que el RAPP $\alpha$  el cual es expresado en hígado, riñón, páncreas y músculo estriado, regula la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y el RAPP $\gamma$  expresado solo en hígado, incrementa la sensibilidad a la insulina así como también regula el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo por sobreestimulación del cotransportador GLUT-4. Se comenta el hecho de que el uso de fibratos específicamente, fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozil mejoran la esteatosis hepática con normalización de los niveles séricos de alaninoaminotransferasa (ALT) en asociación con cambios dietéticos basando una dieta de 1000 Kcal/día sin ejercicio y de 1600 Kcal al practicar un régimen de actividad física. De la misma forma se indica que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 inhiben la lipogénesis por desactivación del receptor X del hígado (LXR) aunque en humanos no se ha logrado incrementar la sensibilidad a la insulina. Por otro lado avalan el uso de tiazolinedionas como parte del tratamiento de la esteatosis <sup>(48)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN:

Existe una alta prevalencia tanto de diabetes mellitus 2 como de obesidad en nuestro país. Aunque hay algunas series que estiman una prevalencia de hígado graso no alcohólico de 10.3%, son pocos los estudios que se han realizado en México para determinar su frecuencia al igual que de la esteatohepatitis.

Para establecer su diagnóstico definitivo, es necesaria la biopsia hepática sin embargo, el riesgo del procedimiento y la ausencia de síntomas en la mayoría de los pacientes impiden que ésta se lleve a cabo con regularidad, por ello se emplean otros métodos diagnósticos alternativos, menos cruentos y con buena sensibilidad y especificidad.

Estudios que se han realizado refieren una muestra muy pequeña de pacientes, algunos de ellos solamente 20 pacientes, por lo que de tomarse una muestra representativa, se aplicarán las pruebas bioquímicas e histológicas para diagnóstico y/o expresión de daño incipiente así como propuesta de realización periódica en todo paciente con síndrome metabólico.

Dada la prevalencia considerable del síndrome metabólico en nuestro país, hace suponer que el porcentaje de pacientes en riesgo de desarrollar esteatohepatitis y cirrosis hepática no alcohólica es significativo, por lo que es necesaria la realización de un estudio de prevalencia sobre esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la prevalencia de la esteatosis hepática no etílica en pacientes con síndrome metabólico y cuáles son los factores de riesgo para esta enfermedad?

## OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de la esteatosis hepática no etílica en pacientes con síndrome metabólico en pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social del Distrito Federal.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Medir la fuerza de asociación de algunas variables como factores de riesgo para la esteatosis hepática, como los niveles de triglicéridos, la obesidad y los niveles de glucosa sérica.

## HIPÓTESIS:

1. El riesgo de presentar esteatosis hepática se incrementa al aumentar los niveles de glucosa en sangre en el paciente no diabético, con síndrome metabólico.
2. El riesgo de presentar esteatosis hepática se incrementa a mayor obesidad en el paciente con síndrome metabólico.
3. La ocurrencia de esteatosis hepática es mayor en la medida en que son mayores los niveles de triglicéridos en sangre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la prevalencia de la esteatosis hepática no etílica en pacientes con síndrome metabólico y cuáles son los factores de riesgo para esta enfermedad?

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: transversal.

Población de estudio: se incluye a una población de 200 pacientes con síndrome metabólico derechohabientes del Seguro Social de la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del Distrito Federal.

Tiempo: realizado en el período comprendido de octubre de 2008 a febrero de 2010.

Los criterios de inclusión son: pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años y menores de 60 años con síndrome metabólico basado en los criterios del Tercer Programa Nacional de Educación del Adulto para el Tratamiento del Colesterol (ATP III), derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, elegidos en la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del Distrito Federal, sin consumo de alcohol o tener un consumo inferior a 20 gramos al día o su equivalente a dos copas de vino diarias.

Criterios de exclusión: aquellos pacientes con hepatopatía secundaria a virus de hepatitis B o C, virus de inmunodeficiencia humana, neoplasia de cualquier tipo, alteración hematológica y aquellos menores de edad.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

### Variable dependiente:

- Hígado graso no alcohólico el cual puede definirse como la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado que excede 5 a 10% del peso del mismo <sup>(6)</sup>.

Tipo: cualitativa nominal.

Indicador: si o no.

Operacionalización.

- Ultrasonografía hepática: Para el diagnóstico de esteatosis hepática en la imagen de ultrasonido deberá de haber contraste hepatorenal y brillantez hepática. Podrá haber o no además atenuación posterior profunda y patrón vascular borroso. Estos son los cuatro criterios propuestos por la Asociación Americana de Gastroenterología. En un meta-análisis reciente se ha establecido que la sensibilidad de esta prueba es del 89% y la especificidad del 94%. Para unificar criterios entre los ultrasonografistas se empleará la siguiente clasificación <sup>(51, 52)</sup>:

GRADO DE ESTEATOSIS	HALLAZGOS
LEVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática</li> <li>• Visualización normal del diafragma</li> <li>• Los bordes de los vasos intrahepáticos pueden ser normales o con una leve disminución en su definición</li> </ul>
MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderado aumento difuso de la ecogenicidad hepática</li> <li>• Moderada disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma</li> </ul>
SEVERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcado aumento de la ecogenicidad</li> <li>• Pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho</li> <li>• Pobre o nula visualización de los vasos hepáticos y del diafragma</li> </ul>

Variable independiente:

- Obesidad: Considerada con un índice de masa corporal (IMC= peso / talla<sup>2</sup>) mayor de 27 Kg/m<sup>2</sup>). En individuos con talla baja, definida como una estatura menor de 1.64 metros en varones y menor de 1.51 metros en mujeres, se considerará la presencia de obesidad como un IMC  $\geq$  25. Cabe destacar que las medidas antropométricas se realizarán por personal médico capacitado de la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del IMSS, de acuerdo a las técnicas internacionalmente usadas; el peso se establecerá con la persona descalza, de pie sobre la parte central de la plataforma de la báscula, y en forma simétrica. Se empleará una báscula solar, calibrada, con taras de 10 kg, diariamente, al iniciar actividades. La lectura se registrará en kilos y gramos. La talla de pie se referirá como la distancia máxima comprendida entre el suelo y el vértex (punto más alto de la cabeza). Para su registro se usará un estalímetro. El sujeto permanecerá sin zapatos, completamente erguido, con los talones juntos, los

brazos por un lado del cuerpo, y de espaldas al aparato. El registro se reportará en centímetros y milímetros <sup>(16)</sup>.

- Dislipidemia: Hipertrigliceridemia mayor o igual a 150 mg/dl y/o hipercolesterolemia > 200 mg/dl y/o LDL-colesterol > 130 mg/dl y/o disminución de HDL-colesterol inferior a 35 mg/dl en varones y de 40 mg/dl en mujeres o pacientes que estén recibiendo terapia con hipolipemiantes <sup>(19,20)</sup>.
  
- Hipertensión arterial sistémica: definida como la tensión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor y la tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg o la utilización de medicación antihipertensiva de cualquier tipo. La medición se efectuará después de por lo menos cinco minutos de reposo, con la persona en posición sentada, con soporte para la espalda, el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. Se harán dos mediciones de tensión arterial en el brazo derecho, y con un intervalo de por lo menos cinco minutos entre cada una de ellas. La aparición del primer ruido de Korotkoff marcará el nivel de la tensión arterial sistólica, y el quinto, la presión diastólica. Ambas tensiones, en las dos mediciones, serán registradas en el cuestionario. El instrumento que se usará es un esfigmomanómetro de columna de mercurio. Los resultados que se presentan en este documento se toman de acuerdo al séptimo reporte del comité para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en donde se clasifica de la siguiente manera: Normal = <120/<80 mmHg, Prehipertensión= 120–139 o 80–89 mmHg, Estadio 1= 140–159 o 90–99 mmHg, Estadio 2 = ≥160 or ≥100 mmHg <sup>(16,19,22,23,38)</sup>.

## PROGRAMA DE TRABAJO:

En la Unidad de Medicina Familiar No. 4, se está llevando a cabo un estudio de identificación de sujetos con prediabetes, con el fin de implementar intervenciones para prevención de diabetes. En esta unidad se han identificado pacientes con síndrome metabólico, los cuales serán incluidos en el estudio.

- Síndrome metabólico: pacientes portadores de hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad o dislipidemia. Existen varios criterios de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la Federación Internacional de Diabetes, Asociación Americana de Diabetes y Tercer Programa Nacional de Educación del Adulto para el Tratamiento del Colesterol (ATP III) entre otras, sin embargo, consideramos a esta última descrita la cual incluye: TA > 130/85 mmHg, perímetro abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, HDL-c  $\leq$  40 mg/dl en varones y  $\leq$  de 50 mg/dl en mujeres, triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl y glucosa en ayuno > 110 mg/dl. Tres o más de estos criterios se toman como positivos para el diagnóstico (19, 20, 35, 36, 38, 43, 44, 50).

A todos los pacientes se les realizará ultrasonograma hepático con el fin de establecer el diagnóstico de esteatosis hepática.

- Ultrasonografía hepática: visualización y medición de dimensiones del hígado mediante equipo especializado, realizado por un médico radiólogo con experiencia en ultrasonido en el HG La Raza del IMSS para evitar diferencias de opinión en cuanto a criterios de diagnóstico de hígado graso y/o esteatohepatitis no alcohólica.
- Pruebas bioquímicas: toma de sangre en ayunas de mas de 8 horas y se determinan los siguientes parámetros: biometría hemática, tiempos de

coagulación, química sanguínea de 5 elementos (glucosa, urea, creatinina, nitrógeno ureico, ácido úrico), perfil de lípidos completo (colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol), pruebas de funcionamiento hepático (albúmina, proteínas totales relación albúmina/globulina, bilirrubinas totales, directa e indirecta, ALT, AST, GGT, DHL, FA), panel viral para hepatitis B y C así como ELISA para VIH.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se solicitará la participación de cada sujeto de estudio de manera verbal, donde se explicarán los riesgos y beneficios de su participación en el estudio, siguiendo las normas de buena práctica clínica en la investigación de seres humanos y con los lineamientos planteados por la Secretaría de Salud. El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Investigación Local del Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro' y por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Univariado. Verificación de datos, análisis exploratorio, frecuencias simples y proporciones de las variables. Para las variables continuas: se verificará normalidad de los datos; de cumplirse se aplicarán medidas de tendencia central y dispersión.

Bivariado. Cálculo de las prevalencias por grupo de edad, sexo y los intervalos de confianza al 95%, corregidas por la sensibilidad y especificidad de la prueba (Se 89%, Sp 84%) valor alfa al 0.05, para valorar asociación la prueba de Ji de MH, con valor alfa al 0.05. La medida de efecto: Razón de momios de la prevalencia, con IC al 95%, valor alfa al 0.05.

## RESULTADOS:

La población de estudio incluyó pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No.4 del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal; dichos pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios del ATP III para síndrome metabólico. La base de estudio fueron 1006 individuos seleccionados aleatoriamente de los derechohabientes de la UMF 4. Se lograron integrar de manera inicial a 195 de ellos sin diabetes mellitus.

Posteriormente se excluyeron a 2 de ellos por ser diagnosticados con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida quedando un total de 193 participantes, de los cuales 122 fueron varones (63.2%) y 71 correspondieron a mujeres (36.8%). La edad tuvo una variación desde los 18 hasta los 70 años en donde el promedio de edad correspondió a 46.48 años con una variación de 0.788 años y una mediana de 45 años.

Los pacientes se agruparon en 4 categorías como lo demuestra la siguiente tabla:

**Tabla No.1 Distribución de la población por grupos de edad.**

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
< 35 años	26	13.5
34-44 años	68	35.2
45-59 años	69	35.8
60 y más	30	15.5
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>100</b>

Dentro de los antecedentes heredofamiliares en referencia a diabetes mellitus se encontraron los siguientes resultados: 65 pacientes (33.7%) reportaron que alguno de

los padres era diabético, 17 personas (8.8%) mencionaron a ambos padres y 30 pacientes (15.5%) refirieron tener algún otro familiar diabético. El restante 42% no refirió este antecedente.

Respecto a hipertensión arterial sistémica, 173 pacientes (89.6%) registraron a un familiar de primer grado con hipertensión y sólo 1 paciente (0.5%) refirió a otro familiar con historia de hipertensión. Asimismo, en 60 pacientes (31.1%) existió historia de enfermedad cardiovascular, 36 pacientes (18.7%) con antecedentes de enfermedad cerebrovascular y 113 pacientes (58.5%) refirieron familiares obesos.

4 pacientes (2.1%) refirieron patología de índole renal en relación con litiasis y pielonefritis crónica, 6 pacientes (3.1%) presentaron enfermedad hepática, 2 pacientes (1%) tuvieron infarto agudo al miocardio alguna vez en su vida, 8 participantes (4.1%) relataron haber tenido tatuajes, 9 pacientes (4.7%) recibieron alguna vez hemoderivados sin presentar complicaciones y/o eventos adversos en ningún caso. 6 pacientes (3.1%) tuvieron historia de consumo de drogas ilícitas entre ellas cocaína y marihuana con un consumo promedio de 6 meses y suspendidas de manera definitiva. 8 pacientes (4.1%) tuvieron enfermedad relacionada con hepatitis viral tipo A en la infancia, 3 pacientes (1.6%) tuvieron historia de cáncer (gástrico, colon y renal).

Los hallazgos a la exploración física más frecuentes fueron insuficiencia venosa periférica en 68 pacientes (35.2%), enfermedad periodontal en 101 pacientes (52.3%), *acantosis nigricans* en 57 participantes (29.5%), obesidad central en 79 pacientes (40.9%) y en 41 casos (21.2%) refirieron artralgiás en relación con la obesidad. A todos los pacientes se les realizaron pruebas para hepatitis viral B y C mismos que fueron negativos en los 193 pacientes. Algunos pacientes llevaron dieta proporcionada por nutrióloga de la UMF 4 la cual fue ajustada de acuerdo a las características de

cada paciente, estos fueron solo 73 correspondiente a un 37.8%, el restante 62.2% se mantuvo sin cambios en sus hábitos dietéticos.

Resulta interesante la demostración ultrasonográfica de esteatosis hepática en 160 pacientes, es decir, en el 82.9%. De acuerdo a la clasificación establecida, se dividieron en leve, moderada y severa de los cuales 101 pacientes (52.3%) tuvieron esteatosis leve, 43 pacientes (22.3%) registraron esteatosis moderada y 16 pacientes (8.3%) tuvieron esteatosis grave.

Es importante resaltar que del total de los pacientes estudiados, únicamente 33 de ellos (17.1%) presentaron reportes de ultrasonido normales.

Los resultados obtenidos de acuerdo al género y grupo de edad son los siguientes:

En tabla 2 se aprecia que los varones presentan una mayor afección hepática, así como predominio de esteatosis hepática leve. Se observa también que la prevalencia se encuentra entre los grupos de 35 a 59 años de edad.

En 5 participantes (2.5%) se encontraron otros hallazgos ultrasonográficos, logrando detectar litiasis vesicular, hepatomegalia y/o esplenomegalia.

**Tabla No.2. Distribución de los pacientes según el grado de esteatosis hepática, por grupo de edad y sexo.**

Variable		Grados de esteatosis hepática									
Género		Normal	%	Leve	%	Moderada	%	Severa	%	Total	%
		Varón	16	13.1	59	48.4	33	27	14	11.5	122
	Mujer	17	23.9	42	59.2	10	14.1	2	2.8	71	100
Grupos de edad	<35	6	18.2	12	11.9	5	11.6	3	18.8	26	13.5
	35-44	12	36.4	35	34.7	14	32.6	7	43.8	68	35.2
	45-59	11	33.3	36	35.6	19	44.2	3	18.8	69	35.8
	60 y más	4	12.1	18	17.8	5	11.6	3	18.8	30	15.5

Respecto a los hábitos dietéticos relacionados con la esteatosis hepática, se observa que 120 (62.2%) de los pacientes no llevaron control dietético. De estos, 58 participantes que representa el 57.4% fueron pacientes ubicados con esteatosis leve.

En referencia a la práctica de actividad física, se aprecia una relación inversamente proporcional en todos los grupos estudiados, aunque en ningún caso fueron estadísticamente significativos ( $p= 1$ ) como lo demuestra la tabla 3.

**Tabla No. 3 Distribución de los pacientes según el grado de esteatosis hepática, en relación con el control dietético y la intensidad de la actividad física.**

Variable		Grados de esteatosis hepática									
		Normal	%	Leve	%	Moderada	%	Severa	%	Total	%
Dieta	Con dieta	8	24.2	43	42.6	17	39.5	5	31.3	73	37.8
	Sin dieta	25	75.8	58	57.4	26	60.5	11	68.8	120	62.2
Actividad física	Sin actividad	19	57.6	68	67.3	30	69.8	13	81.3	130	67.4
	Leve	8	24.2	20	19.8	8	18.6	0	0	36	18.7
	Moderada a Intensa	6	18.2	13	12.9	5	11.6	3	18.8	27	14

En la tabla 4 se presentan las variables cuantitativas continuas en términos estadísticos determinando frecuencias y variabilidades.

De todas estas variables, se encontró que el peso tiene un *Odds Ratio (OR)* de 10.172 con una  $p= 0.03$ . El IMC representó un OR de 13.978 con una  $p= 0.0001$  y con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Aquéllos pacientes con alteración de la glucosa en ayuno mantuvieron un OR de 0.667 y una  $p= 0.428$ . Asimismo, aquellos pacientes con intolerancia a la glucosa en ayuno representaron un OR de 0.028 con una  $p= 0.868$ . En cambio, los niveles de triglicéridos se asociaron a una  $p= 0.012$  con un OR de 7.072 y un IC del 95%. Los niveles de insulina basales tuvieron un OR de 7.847 y los niveles tomados a las 2 hrs representaron un OR de 11.037. La determinación del índice de HOMA también tuvo significancia estadística, ya que el OR fue de 7.847; estas 3 últimas variables representaron una  $p= 0.010$ .

Finalmente, se realizó la determinación del índice cintura/cadera en la que el OR fue de 3.817 con una  $p= 0.068$  ALT e índice cintura-cadera fueron estadísticamente significativos con una  $p= 0.001$ .

En la tabla 4 se representan las variables cuantitativas continuas en términos estadísticos determinando frecuencias y variabilidades.

**Tabla No. 4 Distribución de datos de acuerdo a las variables continuas somatométricas y bioquímicas**

<b>Variables</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Varianza</b>
Edad	18	70	46.487	45	39	11.000	120.991
Peso (kg)	40	130.9	79.668	77.6	84.3	14.305	204.620
Talla (mts)	1.40	1.88	1.6247	1.63	1.67	0.088	0.008
IMC	16.649	44.664	30.111	29.508	28.723	4.395	19.316
TA sistólica	88	160	121.109	120	120	15.167	230.025
TA diastólica	54	112	77.321	80	80	9.154	83.803
Glucosa basal	82	125	104.145	104	102	8.332	69.427
Glucosa 2 hrs	67	192	128.765	126	126	26.917	724.544
Colesterol	58	369	206.606	203	189	45.754	2093.427
HDL <sup>©</sup>	17	70.2	32.075	31.4	31.3	8.284	68.622
LDL <sup>©</sup>	4.8	248.7	126.065	124.7	104.8	38.197	1458.982
Triglicéridos	70	1291	259.497	203	157	164.142	26942.730
Insulina basal	2.8	47.1	11.610	10.4	10.2	6.517	42.470
Insulina 2 hrs	7.7	512.34	79.244	60.7	22.6	66.523	4425.353
Índice HOMA	0.698	12.676	3.020	2.594	2.576	1.825	3.332
Cintura	71	132	96.717	96	98	11.301	127.718
Cadera	78	150	103.895	103	99	10.719	114.893
ALT	11	134	29.653	23	18	19.725	389.082
AST	10	86	25.446	22	21	10.652	113.467
GGT	10	204	34.267	27	27	211.442	459.744

PT	3.1	7.8	6.933	7	7	0.405	0.164
Globulinas	1.6	4	3.065	3	3	0.305	0.093
Albúmina	1.5	4.5	3.867	4	4	0.342	0.117
B. Total	0.05	5.22	0.791	0.8	0.85	0.493	0.243
B. Directa	0	1	0.153	0.11	0.09	0.139	0.019
B. Indirecta	0.01	4.82	0.634	0.62	1	0.465	0.216

## CONCLUSIONES:

Antes de analizar los resultados obtenidos en el presente estudio, se era partícipe de lo que señalaba la literatura mundial, así como uno que otro estudio realizado con poblaciones pequeñas en México en relación con la determinación de la prevalencia de esteatosis hepática no etílica; sin embargo, llamaba la atención la elevada prevalencia del síndrome metabólico y el mínimo porcentaje de la alteración hepática, por lo que se decidió conjuntar a un universo de trabajo mayor que reuniera los criterios ya descritos y establecidos por el ATP III para síndrome metabólico. La hipótesis planteada al inicio del proyecto, argumentaba que aquellos pacientes no diabéticos con hiperglucemia, obesidad e hipertrigliceridemia elevaban el desarrollo de esteatosis hepática. Los resultados obtenidos son sorprendentes y se describen a continuación.

Tomando en cuenta la cultura y costumbres de los mexicanos, en la que los varones no fácilmente acceden a someterse a estudios de detección clínica, al inicio del estudio llamó la atención que la población masculina tuvo mayor aceptación de participación en comparación con la población femenina. Participación que resulto positiva puesto que los resultados obtenidos en este estudios evidencian que la población masculina está más afectada, tal y como lo reporta Luyckx et al. en el 2000 a diferencia de los resultados publicados por Roesch y colaboradores en 2006 en donde la prevalencia de hígado graso en pacientes mexicanos fue de 6.8% en población aparentemente sana. En pacientes con sobrepeso la frecuencia fue de 7.14%, en obesos de 14.16% y en diabéticos tipo 2 se elevó a 30%. Predominó el sexo femenino y el mejor predictor fue la elevación de las aminotransferasas.

En este estudio se encontró que 106 pacientes del sexo masculino (86.9%) presentaron algún grado de esteatosis hepática y sólo 16 varones (13.1%) fueron aparentemente sanos.

Por otra parte 54 mujeres (76.1%) tuvieron afección hepática y únicamente 17 mujeres (23.9%) se mantuvieron sanas.

Es alarmante el desarrollo de esteatosis hepática en la población estudiada en la cual se apreciaron 160 pacientes con algún grado de alteración hepática, lo que se traduce el 82.9%.

En este universo de trabajo, se logró detectar mayor afección en el grupo comprendido de los 45 a los 59 años de edad, seguido del grupo de 35 a 44 años con 58 y 56 individuos respectivamente; en todos los grupos de edad, la mayoría tuvo esteatosis leve y un mínimo porcentaje alcanzó la severidad.

Tan sólo 33 pacientes (17.1%) lograron obtener resultados bioquímicos y de imagen normales, lo que obliga a prestar atención en el primer nivel de contacto con el paciente, ya que en la mayoría de las veces se omite una búsqueda intencionada de dicha enfermedad por referirlos asintomáticos; sin embargo, y por los resultados obtenidos en este estudio, ahora se sabe que puede existir la enfermedad en el paciente y los signos y síntomas pueden presentarse de manera tardía.

Como era de esperarse, 59 pacientes varones tuvieron esteatosis leve (48.4%), 33 esteatosis moderada (27%), 14 esteatosis severa (11.5%) y únicamente 16 pacientes no sufrieron alteración (13.1%).

En relación con la población femenina, 42 mujeres tuvieron esteatosis leve (59.2%), 10 con esteatosis moderada (14.1%), 2 con esteatosis severa (2.8%) y sólo 17 mujeres (23.9%) fueron libres de enfermedad.

Al igual que Bernal R y Bernal D, se considera que el USG hepático y la elevación de transaminasas resultan muy útiles para el diagnóstico de esteatosis; sin embargo, es importante mencionar que el estudio de imagen, depende de la habilidad y experiencia de cada observador.

Diferimos completamente de los resultados publicados por Álvarez et al. en 2005 ya que la prevalencia registrada en dicho estudio fue inferior a cualquier otra publicación, además de no encontrar relación alguna entre el peso, síndrome metabólico y esteatosis hepática.

Aunque por parte de la Asociación Americana de Endocrinología en publicación de 2007 se ha mencionado que la diabetes mellitus 2 constituye el principal factor de riesgo para desarrollar esteatosis hepática, en nuestro estudio (que no incluyó diabéticos), se ha logrado establecer que los factores implicados más importantes son: la obesidad, el IMC y la hipertrigliceridemia. En contraste, los niveles de glucosa medidos, no tuvieron significancia estadística.

En parte se puede estar de acuerdo con Schindhelm et al del 2006 en el que toman a la ALT como marcador de esteatosis hepática además de asociarse con factores de riesgo cardiovascular y ser el objetivo principal de reducción en el tratamiento; sin embargo, esta aseveración no es concluyente en esta etapa del estudio, ya que se tendría que hacer una extensión del mismo para establecer posibles complicaciones cardiovasculares y disminución sérica posterior a 6 meses de tratamiento dietético, reducción ponderal y metformina.

En México desde el año 2000 las publicaciones de la Encuesta Nacional de Salud han establecido una prevalencia de 10.3% de esteatohepatitis no alcohólica en población general y hasta 18.5% en diabéticos, por desgracia, existe un incremento paulatino de

estas prevalencias que obliga a prestar mayor atención a la población infantil y obviamente, de darle continuidad a dicho cuidado en la etapa adulta.

Después de analizar los datos obtenidos, es posible darse cuenta de que los antecedentes heredofamiliares de los participantes, no tienen que ver con el desarrollo de la esteatosis hepática no etílica, aún y cuando los mismos tengan carga genética tanto por rama materna como paterna. Asimismo, el hábito del tabaquismo no arrojó datos que apoyen el desarrollo de esteatosis hepática, así como si realizan alguna actividad física y/o si se lleva dieta especial, ya que no hubo significancia estadística.

En contraste, hubo una relación más evidente en cuanto al peso e IMC de los participantes para establecer algún grado de esteatosis hepática con una  $p=0001$ , estableciéndose un IC del 95%. Con lo anterior, podemos establecer que a mayor peso y por lo tanto a mayor índice de masa corporal, existe más riesgo de desarrollar esteatosis hepática.

Es importante mencionar que aunque los pacientes incluidos en este estudio no son diabéticos, mediante la exploración física se encontraron datos de resistencia a la insulina, así como de presentar alteración de la glucosa en ayunas y postprandial, además de tener alteraciones en el peso corporal en cerca del 60%.

Se realizó la determinación del índice cintura-cadera, en la cual también se aprecian datos importantes en cuanto a mayor índice, mayor prevalencia de esteatosis con una  $p= 0.13$  y un IC 95%. Logrando establecer, que el índice cintura/cadera se asocia con el desarrollo de esteatosis hepática al igual que los resultados expresados por Jakobsen et al. en la publicación del 2007.

Se considera conveniente la realización de biopsia hepática en todos aquellos participantes en quienes se encontró alteración hepática; sin embargo, tomando en cuenta las posibles complicaciones derivadas de un estudio invasivo, se recomienda

como mejor opción, la realización de estudios tomográficos que tienen una sensibilidad y especificidad superior al 93%, tal y como lo refiere la Asociación Americana de Gastroenterología en el 2002. Ello implica un mayor costo económico pero se reducen los riesgos asociados.

A los pacientes con resultados positivos (esteatosis hepática) se les recomendó iniciar tratamiento con metformina 500 mg diarios y llevar control con su médico familiar mensual; por lo anterior, se considera prudente y necesario el seguimiento de esta población con la finalidad de establecer la progresión de la enfermedad ó las modificaciones en la historia natural de la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes & metabolism* 2000; 26: 98- 106 (Review).
- 2.- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55, 434- 438.
- 3.- López M, Casal E, Barbado FJ, Gil L, Rodríguez MA, Larrauri J, Vázquez JJ. Esteatohepatitis no alcohólica, el enigma de una mala evolución. *An Med Interna* 2005; 22 (2): 85- 87.
- 4.- El Serag HB, Tran T y Everhart JE. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol* 2004; 126: 460- 68.
- 5.- Sartorio A, Del Col A, Agosti F, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J of Clin Nutrition* 2007; 67, 877- 883.
- 6.- Roesch F, Dorantes A, Carrillo MG, et al. Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (4), 446- 52.
- 7.- Bernal R y Bernal D. Utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) y del ultrasonido (US) en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (1): 6- 11.

- 8.- Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Devecis S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537- 44.
- 9.- Marañón A, Belfor TR, Harrison S, Balas B, Finch J, et al. Metabolic and Histologic Improvement in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) during Pioglitazone (PIO) Treatment Is Associated with a Reduction in Inflammatory Markers: 439-P. *N Eng J Med* 2006; 55 (1): A104- A111.
- 10.- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved Nonalcoholic Steatohepatitis After 48 Weeks of Treatment With the PPAR- $\gamma$  Ligand Rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008- 17.
- 11.- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-78.
- 12.- Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-28.
- 13.- Rodríguez H, Jacobo JS, González JL. Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. *Conceptos actuales en hepatología* 2003: 289-96.
- 14.- Jakobsen MU, Berentzen T, Sorensen TIA, Overvad K. Abdominal Obesity and Fatty Liver. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 77- 87.
- 15.- Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (1): 3- 20.
- 16.- Frenk J, Sepúlveda J, Olaiz G et al. La salud de los adultos. *Encuesta Nacional de Salud 2000*. 1- 138.

- 17.- Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews* 2004; 5: 27- 42.
- 18.- Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV, Dominitz JA. Is obesity a risk factor for cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study. *Gastroenterol* 2003; 125: 1053- 59.
- 19.- Haffner SM, Ruilope L, Dahlof B, Abadie E, Kupfer S, Zannad F. Metabolic Syndrome, New Onset Diabetes, and New End points in Cardiovascular Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 469– 75. (Review)
- 20.- Nisoli E, Clementi E, Carruba MO, Moncada S. Defective Mitochondrial Biogenesis A Hallmark of the High Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome?. *Circ Res.* 2007; 100: 795- 806.
- 21.- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13 (S1): 1-68.
- 22.- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, et al. Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60 (5): 525.e1- e64.
- 23.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The JNC 7 Report. *Hypertension* 2003; 42: 1206– 1252.

- 24.- American Gastroenterological Association. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123: 1705– 1725.
- 25.- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis:a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80.
- 26.- Medina J, Fernández LI, García L, Moreno R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057– 66. (Review)
- 27.- Cohen B, Novick D, Rubinstein M: Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185– 88.
- 28.- Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?. *Hepatology* 2002; 36:403– 9.
- 29.- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172 (7): 899- 905. (Review)
- 30.- Álvarez HE, Pérez E, Leyva P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca. *Gac Méd Méx* 2005; 141 (1): 7- 12.
- 31.- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844- 50.

32.- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 437– 43. (Review)

33.- Amarpurkar DN, Amarpurkar AD, Patel ND, Agal S, Baigal R, Gupte P, Pramanik S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. *Annals of Hepatology* 2006; 5 (1): 30- 33.

34.- Amarpurkar A, Ghansar T. Fatty liver: Experience from western India. *Annals of Hepatology* 2007; 6(1): 37- 40.

35.- Yasuda T, Matsuhisa M, Fujiki N, Sakamoto F, Tsuji M, Fujisa N, Kimura M, et al. Is Central Obesity a Good Predictor of Carotid Atherosclerosis in Japanese Type 2 Diabetes with Metabolic Syndrome?. *Endocrine Journal* 2007; 54 (5): 695- 702.

36.- Uzunlulu M, Oguz A. Is Metabolic Syndrome a Condition Independent of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus ? A Report from Turkey. *Endocrine Journal* 2007; 54 (5): 745- 50.

37.- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295- 300.

38.- Rhee EJ, Hwang ST, Lee WY, Yoon JH, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Sung KC. Relationship between Metabolic Syndrome Categorized by Newly

Recommended by International Diabetes Federation Criteria with Plasma Homocysteine Concentration. *Endocrine Journal* 2007; 54 (6): 995- 1002.

39.- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cathalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia, an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149- 55.

40.- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2001; 101: 1506- 11.

41.- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042- 50.

42.- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids* 2001; 36(Suppl.): S13- S26.

43.- Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465- 68.

44.- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001; 24: 683- 89.

45.- Broekmans WM, Klöpping IA, Schuurman CR, Verhagen H, Van der Berg H, Kok FJ, Van Poppel G. Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1578- 83.

46.- Al-Daghri NM. Hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, and diabetes mellitus as predicted by various definitions for metabolic syndrome in a hypertensive Saudi population. *Saudi Med J* 2007; 28: 339- 46.

47.- Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745– 49.

48.- Kallwitz ER, McLachlan A, Cotler SJ. Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (1): 22- 28.

49.- Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition* 2005; 21: 969-76.

50.- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

51.- Rumack C, Wilson S, Charboneau W. Diagnóstico por Ecografía. Edit. Marbán. 2ª edición. Pp 112.

52.- Charatcharoenwitthaya P. Role of Radiologic Modalities in the Management of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 1137–54.

ANEXOS:

**GUIÓN DE CONSENTIMIENTO VERBAL PARA EL PROTOCOLO DE PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO DEL HGR No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DEL DISTRITO FEDERAL.**

Buenas tardes Sr(a): \_\_\_\_\_, soy la Dra. Diana Banderas residente de cuarto año de medicina interna de éste hospital (HGR No.1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro).

Antes que nada le agradezco su presencia y su valioso tiempo que emplea en esta entrevista, cuyo motivo es plantearle la posibilidad de participar en el proyecto sobre la determinación de esteatosis hepática en pacientes con síndrome metabólico. En otras palabras, usted ha sido elegido(a) para ser incluido en dicho estudio.

Permítame explicarle los términos médicos: la *esteatosis hepática* se define como la acumulación anómala de tejido graso en el hígado, mientras que *síndrome metabólico* se integra a partir de la presencia de hipertensión arterial sistémica,  $> 130/85$  mmHg, perímetro abdominal  $> 102$  cm en varones y  $> 88$  cm en mujeres, HDL-c  $\leq 40$  mg/dl en varones y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y glucosa en ayuno  $> 110$  mg/dl. Tres o más de estos criterios se toman como positivos para el diagnóstico. ¿Hasta aquí tiene alguna duda?

A partir de esta información, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de pacientes que cumplan con el requisito de síndrome metabólico. Con esto, se les realizará un examen físico inicial con toma de signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, medición de cintura), así como determinaciones séricas en ayuno de glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol, HDL- colesterol, ALT, AST, Bilirrubinas y como prueba de escrutinio se podrá hacer panel viral para hepatitis B y C así como ELISA para VIH, mediante toma de sangre en el HGR No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Aquí es importante aclarar que esta última prueba inmunológica (ELISA para VIH) solo se llevará a cabo si usted lo solicita. Además se realizará un ultrasonido del hígado en el Hospital General La Raza. La realización de los estudios que le mencione, no tendrán costo alguno para usted y los resultados se le harán saber de manera oportuna.

¿Se preguntará por qué se han elegido dos unidades distintas para la realización de los estudios? Esto es debido a que en su UMF no se cuenta con todo el equipo y los reactivos de laboratorio necesarios para este estudio; es por ello que nos hemos dado a la tarea de establecer pruebas bioquímicas en el mejor laboratorio de las unidades regionales y por otro lado, la realización de ultrasonidos en un hospital de tercer nivel, que cuenta con personal experto en el tema y que además posee el equipo más avanzado.

Con ello se pretende establecer la prevalencia de una enfermedad en nuestra entidad para que se tomen cartas en el asunto en diversos departamentos de salud, que reflejen las características de una población, el comportamiento de su enfermedad y las acciones a implementar ante tal situación, ya que se ha encontrado, que en poblaciones de otros países, la prevalencia ha ido incrementándose de manera alarmante. ¿Estaría usted de acuerdo en participar en el estudio?



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HGR 1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA, DIAGNOSTICADA  
POR ULTRASONIDO HEPÁTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO.**

1.- Identificación	Folio:		
2.- Nombre			
3.- Sexo	1. Hombre      2. Mujer		
4.- Domicilio:	Estado:		
	Calle:		
	Interior:		
	Colonia:		
	Delegación:		
5.- Teléfono casa o recados:	Casa: _____ Oficina: _____		
	Celular: _____		
	Familiar: _____ Nombre _____		
6.- Afiliación			
7.- Fecha de entrevista	Día:	Mes:	Año:
8.- Fecha de nacimiento	Día:	Mes:	Año:
9.- Fecha de diagnóstico de Síndrome Metabólico	Día:	Mes:	Año:
10.-Cuál es su ocupación:			

ANTECEDENTES FAMILIARES	
11.- Diabetes	

12.- Hipertensión	
13.- Enfermedad cardiovascular	
14.- Enfermedad cerebro vascular	
15.- Obesidad	

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS				
16.- ¿Ha padecido alguna de las siguientes enfermedades ?	PADECIMIENTO	1. Si 2. No	Tiempo de evolución	Tratamiento actual
	Enfermedad Renal			
	Enfermedad Hepática			
	Infarto al miocardio previo			

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS		
17.- ¿Tiene tatuajes?	1. Si 2. No	Desde hace cuanto tiempo
18.- ¿Alguna vez ha recibido transfusión de hemoderivados?	1. Si 2. No	Hace cuanto tiempo
19.- ¿Ha tenido alguna reacción secundaria a la transfusión?	1. Si 2. No	Tipo de reacción
20.- ¿Ha utilizado drogas?	1. Si 2. No	Desde hace cuanto tiempo
21.- Mencione que tipo de drogas		
	1. Si	Desde hace cuanto tiempo y tratamiento

22.- ¿Usted se conoce con hepatitis?	<b>2. No</b>	
23.- ¿Ha padecido algún tipo de cáncer?	<b>1. Si</b> <b>2. No</b>	<b>Desde hace cuanto tiempo y tratamiento</b>
24.- ¿Se conoce con alguna enfermedad hematológica como hemofilia, etc?	<b>1. Si</b> <b>2. No</b>	<b>Cuál, desde hace cuanto tiempo y tratamiento</b>
25.- ¿Le han diagnosticado hipertensión arterial previamente?	1. Si 2. No ( <i>pasar a siguiente sección</i> ) 3. No sabe ( <i>pasar a siguientes sección</i> )	
26.- ¿Qué edad tenía cuando le diagnosticaron?	_____ ( <i>edad en años</i> )	
27.- ¿Le han diagnosticado diabetes mellitus previamente?	1. Si    2. No ( <i>pasar a siguientes sección</i> )    3. No sabe ( <i>pasar a siguientes sección</i> )	
28.- ¿Qué edad tenía cuando le diagnosticaron?	_____ ( <i>edad en años</i> )	

<b>Consumo de alcohol y tabaco</b>						
29.- ¿Usted fuma o ha fumado?	1. Si    2. Si, anteriormente    3. No					
30.- ¿A qué edad empezó a fumar?	Edad en años _____					
31.- ¿Cuántos cigarrillos fuma o fumó por <b>día</b> según la época? ( <i>Señale por épocas</i> )	< 10-20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a más
32.- Actualmente ¿Cuántos cigarrillos fuma?	_____ día _____ semana _____ mes _____ año					
33.- ( <b>Si es exfumador</b> ) ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar?	_____ semanas    _____ meses    _____ años					
34.- ¿Ha tomado o toma alguna bebida alcohólica?	1. Si    2. Si, anteriormente    3. Nunca ( <i>Pase a siguiente sección</i> )					
35.- ¿A qué edad inició en tomar una bebida alcohólica?	_____ edad en años					
36.- ¿Ha modificado su forma de beber?	1. Si    2. No					

37.- ¿Ha consumido alguna de estas bebidas?	No. de copas	Frecuencia (por año)			Tiempo en que ha bebido	
		día	semana	mes	meses	años
38a.- Cerveza						
38b.- Brandy						
38c.- Ron						
38d.- Tequila						
38e.-Vodka						
38f.- Vino de mesa (blanco, rosado, tinto)						
38g.- Pulque						
38h.-Sidra o rompopo						
38i.-Mezcal, charanda,						
38j.- Otro						
39.- ¿Hace cuánto tiempo dejó de tomar?	<b>Semanas</b>	<b>Meses</b>		<b>Años</b>		

#### ACTIVIDAD FISICA

40.- ¿Practica algún deporte?					
41.- ¿Cuántas horas a la semana?					

#### EXPLORACION FÍSICA

Aparato o Sistema	
42.- Cardiovascular	
43.- Respiratorio	
44.- Digestivo	
45.- Endocrino	
46.- Genitourinario	
47.- Músculoesquelético	
48.- Neurológico	

49.- Otros			
<b>DATOS LABORATORIO Y SOMATOMETRIA</b>			
	Fecha	Resultado	Observaciones
50.- Peso			
51.- Talla			
52.- Cintura			
53.- Cadera			
54.- TA Sistólica mmHg			
55.- TA Diastólica mmHg			
56.- ALT			
57.- AST			
58.- GGT			
59.- Proteínas totales			
60.- Globulinas			
61.- Albúmina			
62.- Bilirrubinas totales			
63.- Bilirrubina directa			
64.- Bilirrubina indirecta			
65.- Colesterol mg/dL			
66.- Triglicéridos mg/dL			
67.- LDL mg/dL			
68.- HDL mg/dL			
69.- Glucosa ayuno mg/dL			
70.- Panel viral para hepatitis B y C			
71.- ELISA para VIH			
72.- Resultado de ultrasonido hepático			

