



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No 28 "GABRIEL MANCERA"**

TESIS

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO  
EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO EN LA  
ESPECIALIDAD DE:

**MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA

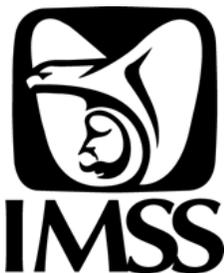
**DRA HERNÁNDEZ MARTÍNEZ MARIANA**

MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA FAMILIAR

ASESORES:

DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. IVONNE ANALÍ ROY GARCÍA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN CMN SXXI



CIUDAD DE MEXICO AGOSTO 2018 No DE REGISTRO R-2018-3609-062



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS  
COORDINACION DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NÚMERO 28 "GABRIEL MANCERA"  
CIUDAD DE MEXICO  
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

AUTORIZACION DE TESIS  
No DE REGISTRO R-2018-3609-062

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN  
PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD**

---

Dra. Susana Trejo Ruiz  
Directora de la Unidad de Medicina Familiar No 28 "Gabriel Mancera"

---

Dra. Lourdes Gabriela Navarro Susano  
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

---

Dra. Elena Lizeth Ayala Cordero  
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Familiar UMF No 28

---

Dra. Ivonne Analí Roy García  
Médico especialista en Medicina Familiar  
División de Desarrollo de Investigación CMN SXXI

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NÚMERO 28 "GABRIEL MANCERA"

ASESOR DE TESIS

---

Dra. Lourdes Gabriela Navarro Susano  
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

---

Dra. Ivonne Analí Roy García  
Médico especialista en Medicina Familiar  
División de Desarrollo de Investigación CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 016 2017061**.  
H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR

FECHA **Viernes, 02 de marzo de 2018.**

**DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO**  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-3609-062

ATENTAMENTE

**FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## INDICE

PRESENTACION.....	
HOJA DE FIRMAS .....	
AGRADECIMIENTOS .....	
INDICE.....	
RESUMEN .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	9
2. MARCO TEÓRICO .....	10
Hígado graso no alcohólico .....	10
Perspectiva histórica .....	10
Epidemiología.....	11
Patogenia .....	12
Diagnóstico.....	15
Tratamiento.....	16
Progresión de la enfermedad.....	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
3.1. Pregunta de investigación.....	22
4. JUSTIFICACIÓN.....	23
5. OBJETIVOS.....	25
5.1. Objetivo general .....	25
5.2. Objetivos específicos.....	25
6. HIPÓTESIS .....	26
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	27
7.1. Diseño de estudio .....	27
7.2. Población, lugar y tiempo.....	27
7.3. Tipo de muestreo y tamaño de la muestra.....	27
7.4. Criterios de selección .....	28

<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>28</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>28</b>
<b>Criterios de eliminación.....</b>	<b>28</b>
<b>7.5. Variables de estudio.....</b>	<b>29</b>
<b>a) Variables dependientes .....</b>	<b>29</b>
<b>b) Variable independiente.....</b>	<b>29</b>
<b>c) Variables de confusión.....</b>	<b>29</b>
<b>Definición conceptual y operacional de las variables .....</b>	<b>30</b>
<b>7.6. Descripción del estudio .....</b>	<b>36</b>
<b>7.7. Diseño estadístico.....</b>	<b>38</b>
<b>7.8. Cálculo de tamaño de muestra .....</b>	<b>39</b>
<b>7.9. Consideraciones éticas. ....</b>	<b>40</b>
<b>7.10. Recursos humanos y materiales .....</b>	<b>42</b>
<b>7.11. Factibilidad del estudio.....</b>	<b>42</b>
<b>11. REFERENCIAS.....</b>	<b>54</b>

## RESUMEN

---

---

### FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Hernández-Martínez Mariana <sup>1</sup>, Navarro-Susano Lourdes G. <sup>2</sup>, Roy-García Ivonne Analí<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Familiar, UMF No. 28, <sup>2</sup> Coord. Clin. De Educación e Invest. en Salud, UMF No. 28, <sup>3</sup> División de Desarrollo de la Investigación, CMN SXXI.

**Introducción.** La prevalencia de obesidad abdominal en México es de 76.6%, siendo mayor en las mujeres dentro de los 40 a 79 años. En el paciente obeso, existe predisposición a desarrollar alteraciones metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina e hiperlipidemia; éstos factores favorecen la aparición de esteatosis hepática, que se observa hasta en 60 a 84% de los pacientes con obesidad.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue determinar la diferencia en la frecuencia de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyó un total de 199 participantes entre 25-60 años de edad, portadores de sobrepeso u obesidad, adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No 28 IMSS. Para evaluar la función hepática se realizó determinación de enzimas hepáticas y se realizó USG Hepático para evidenciar la presencia de hígado graso.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 199 participantes de los cuales 138 (69.3%) fueron mujeres y 61(30.7%) fueron hombres, 29 (14,6%) de los sujetos estudiados presentaron DM2, 47 (23.6%) HAS, 148 (74.4 %) presentó un Índice cintura-cadera elevado con una mediana de 0.96 (0.92, 0.99) como indicador de resistencia la insulina; respecto a los grados de obesidad, el grupo que predominó fue Sobrepeso con frecuencia 85 (42.7%), seguido de Obesidad grado 1 con una frecuencia de 68 (34.2%) respectivamente; 32 (16.1%) participantes de la población estudiada presentó alguna alteración en las PFH, de estos, 32 (100%) tuvieron alteración en

el parámetro de AST que presentó una mediana de 54 (RIC 43, 64.6) y 23 (71.8%) mostró alteraciones en el parámetro de ALT con una mediana de 46.9 (RCI de 44.4, 52.6).

A los sujetos que tuvieron alteración en PFH, se les realizó USG de abdomen superior para confirmar la existencia de hígado graso, el cual se presentó en el 15.57% participantes. En el grupo de participantes que presentó alteración en AST, de los 32 sujetos que tuvieron esta enzima elevada 31 (96.8%) presentaron hígado graso, mientras que en el grupo que presentó alteración de ALT, de 23 sujetos con alteración, 22 (95.65%) presentó hígado graso por USG.

**Conclusiones:** La frecuencia de hígado graso es más alta en sujetos con obesidad 11.57%, en comparación con una frecuencia de 4.73% en pacientes con sobrepeso. Es necesario diseñar estrategias de detección oportuna y brindar tratamiento a estos pacientes para evitar la progresión de la enfermedad a cirrosis hepática mediante la modificación en el estilo de vida que incluya una alimentación saludable y realización de actividad física.

**Palabras clave:** Hígado graso, obesidad, sobrepeso

## I. INTRODUCCIÓN

### Introducción

La obesidad es una enfermedad común a nivel mundial, en México la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó de 71.2% en 2012 a 72.5% en 2016 y su mayor frecuencia se encuentra en el norte del país. La prevalencia de obesidad abdominal es de 76.6%, siendo mayor en mujeres que en hombres y en los grupos de 40 a 79 años<sup>(1)</sup>, en el paciente obeso existe una fuerte disposición a desarrollar alteraciones metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, entre otras; factores suficientes para favorecer la aparición de problemas como esteatosis hepática, que se observa hasta en 60 a 84% de los casos con obesidad (índice de masa corporal mayor a 30, IMC > 30). Los pacientes con sobrepeso y obesidad pueden desarrollar esteatosis hepática no alcohólica; sin embargo, se trata de una enfermedad común que incluso no solo afecta a individuos obesos, sino también a sujetos sanos, delgados y que progresa a cirrosis cáncer hepatocelular e incluso llegar a la muerte si no se lleva un control o un diagnóstico oportuno<sup>(2)</sup>; los pacientes habitualmente presentan síntomas inespecíficos, elevación enzimas hepáticas y hasta el momento no existe un tratamiento específico, se ha sugerido dieta y ejercicio y el adecuado control del estado metabólico. En la actualidad no se da la importancia debida a esta enfermedad, que se considera un proceso banal y posiblemente está infra diagnosticada. Por otro lado, las guías clínicas recientes no son suficientemente conocidas o seguidas<sup>(3)</sup>

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **Hígado graso no alcohólico**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) o enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como una entidad clínico-patológica que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, que se producen en ausencia de un consumo crónico de alcohol lo cual causa inflamación y daño de este órgano, dichas alteraciones están caracterizadas por la presencia de grasa-esteatosis, inflamación-esteatohepatitis (EHNA), fibrosis y cirrosis hepática.

La EHGNA incluye dos trastornos anatomopatológicamente diferentes, que tienen pronósticos distintos: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); esta última abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, del que forman parte la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) <sup>(4)</sup>

La prevalencia se ha incrementado con el aumento de obesidad y se predice como la principal causa de enfermedad hepática en 2020<sup>(5)</sup>. Actualmente se considera que la EHGNA es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, que se puede definir como la agrupación de diferentes factores de riesgo vascular y metabólico como la obesidad visceral, la hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Debido a la creciente incidencia del síndrome metabólico en los países desarrollados, la EHGNA está emergiendo como una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en nuestro medio.

### **Perspectiva histórica**

En 1980 Ludwig y colaboradores acuñaron el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) para describir una serie de 20 pacientes evaluados en la Clínica Mayo a lo largo de diez años, quienes tenían evidencia histológica de hepatitis alcohólica sin historia de abuso de alcohol. Ludwig dividió a la EHNA en dos grupos: EHNA primaria asociada a la obesidad y EHNA secundaria, la cual contempla

complicaciones de cirugía bariátrica, fármacos, o se asocia con otras condiciones como la enfermedad de Wilson y la abetalipoproteinemia.<sup>(6)</sup>

## Epidemiología

La EHGNA es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales, y afecta a un 17-46% de los adultos, con diferencias según el método diagnóstico empleado, la edad, el sexo y el origen étnico.<sup>(7)</sup> Su frecuencia es paralela a la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes, que aumentan también el riesgo de desarrollar una enfermedad más avanzada, tanto en los adultos como en los niños. La EHGNA se da también en un 7% de las personas de peso normal (delgadas)<sup>(8)</sup>, con una mayor frecuencia en las mujeres, a una edad más temprana y con enzimas hepáticas normales. No obstante, su hepatopatía puede ser progresiva. Las determinaciones de la incidencia de la EHGNA son escasas. Se ha descrito una cifra de 20-86/1000 años-persona basada en la elevación de enzimas hepáticas y/o en el ultrasonido hepático<sup>(4)</sup>.

A pesar de que hacen falta más estudios epidemiológicos, EHGNA afecta tanto a niños como a adultos y su prevalencia en la población general se estima entre 2.8 y 24%. En México estudios poblacionales han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática.<sup>(9)</sup>

La **Tabla 1** muestra las condiciones que con más frecuencia se asocian a EHGNA.

FACTORES RELACIONADOS EPIDEMIOLOGICAMENTE CON LA ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA
TRANSTORNOS METABOLICOS
- Obesidad
- Diabetes Mellitus Tipo 2
- Dislipidemia
- Síndrome metabólico
- Hipotiroidismo
- Hipopituitarismo
FARMACOS

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarona, corticoides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, diltiazem, metrotexate , antiinflamatorias</li> </ul>
<b>PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resección extensa del intestino delgado</li> <li>- Gastroplastia por obesidad mórbida</li> </ul>
<b>OTROS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de apnea obstructiva del sueño</li> <li>- Síndrome de ovario poliquístico</li> <li>- Síndrome del aceite tóxico</li> <li>- Enfermedades metabólicas hereditarias</li> </ul>

*Tabla 1 Factores de riesgo y condiciones asociadas Guías mundiales de la WGO HGNA/NASH (versión larga) © Organización Mundial de Gastroenterología, 2012*

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la HGNA, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis., con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas, y llegando hasta el 85% y el 40%<sup>(10)</sup>, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC.

La gran asociación entre la obesidad y el HGNA, aunada al rápido incremento en la prevalencia mundial de la obesidad sugiere que la prevalencia del HGNA continuará en aumento. Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con EHGNA tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo<sup>(11)</sup>.

## **Patogenia**

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de EHGNA la fisiopatología de no ha sido determinada por completo, puesto que existen múltiples factores que intervienen en su desarrollo, algunos muy bien definidos que desencadenan el daño

citopático, tales como la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos, principalmente en forma de triglicéridos<sup>(12)</sup>.

En diversos estudios epidemiológicos se ha observado que los principales factores de riesgo para desarrollar NAFLD presentan una relación estrecha con el síndrome de resistencia a la insulina, por lo que la respuesta del hígado al síndrome de resistencia a la insulina ha sido determinante para comprender esta patología.<sup>(9,13)</sup>

Los estilos de vida poco saludables desempeñan un papel en la aparición y la progresión de la EHGNA. La alimentación rica en calorías, el exceso de grasas (saturadas), los carbohidratos refinados, las bebidas edulcoradas con azúcar, el consumo elevado de fructosa y la dieta occidental<sup>(14)</sup> se han asociado al aumento de peso y la obesidad, y más recientemente a la EHGNA.

Un consumo elevado de fructosa puede aumentar el riesgo de EHGNA y fibrosis avanzada, aunque en esta asociación puede haber un cierto grado de confusión debido al consumo excesivo de calorías o a los estilos de vida poco saludables y la conducta sedentaria, lo cual es más frecuentes en los pacientes con EHGNA.<sup>(4)</sup>

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<sup>(15)</sup>.

Se ha evidenciado 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,<sup>(16)</sup> aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado. En torno a la distribución de grasa corporal, la relación cintura/cadera es uno de los factores que más influyen en el incremento del riesgo relativo de desarrollar esteatosis hepática (OR 3.7).<sup>(17)</sup>

El metabolismo de los ácidos grasos libres muestra ciertas características que influyen en el desarrollo de resistencia a la insulina y se reflejan en las alteraciones hepáticas que condicionan el desarrollo de EHGNA. Se sabe que el incremento en

la disponibilidad y utilización de los ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina a nivel musculo-esquelético, incrementan la producción endógena de glucosa y se les ha documentado diversos mecanismos de toxicidad directa e indirecta, que en conjunto pueden influir en el daño ocasionado en EHGNA<sup>(18)</sup>.

Los pacientes con EHGNA tienen resistencia a la insulina incluso de forma independiente a la presencia de diabetes, obesidad o dislipidemia<sup>(19)</sup>, lo cual indica que si bien es cierto comparten características y mecanismos fisiopatológicos similares, existen diferencias intrínsecas importantes.

Durante la historia natural de la esteatohepatitis no alcohólica, se han identificado momentos determinantes en su evolución. La teoría de la agresión múltiple postula dos agresiones; la primera surge a partir del incremento del tejido adiposo que ocasiona una elevación de los ácidos grasos libres y la infiltración grasa del hígado (esteatosis), este cambio estructural "sensibiliza" al hígado ante el estímulo de los metabolitos del estrés oxidativo con la consiguiente necrosis e inducción de apoptosis; así como un incremento en la expresión del TNF- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias que favorecen la apoptosis, quimiotaxis y activación de células estelares; y de los requerimientos de energía por alteración funcional y morfológica mitocondrial, lo que ocasiona la transformación de la esteatosis hacia la esteatohepatitis (segunda agresión)<sup>(9)</sup>.

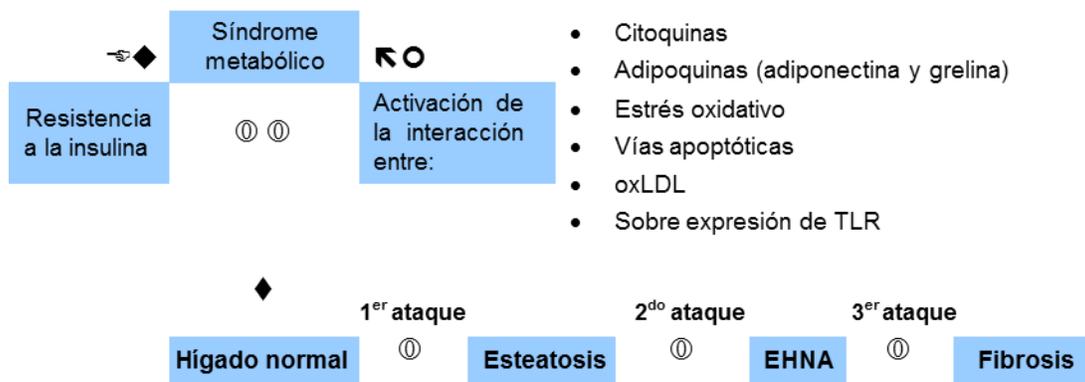


Ilustración 1 Hipótesis de “múltiples ataques” para la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Guías mundiales de la WGO HGNA/NASH (versión larga)

## Diagnóstico

Aunque el hígado graso no alcohólico puede ocurrir en niños, la enfermedad se diagnostica frecuentemente entre la cuarta y quinta década de la vida. Se ha documentado que existe un predominio en el sexo femenino, aunque otros estudios muestran que existe mayor predominio en hombres de cualquier grupo etario. Por otro lado, existen datos que sugiere que la prevalencia es mayor en latinos, más que en blancos y negros. <sup>(20)</sup>

El hígado graso no alcohólico es una entidad frecuentemente asintomática y es motivo de consulta por el hallazgo de anomalías en las pruebas enzimáticas hepáticas. <sup>(9,20,21)</sup>

Frecuentemente se identifica el cuadro en la evaluación de rutina en individuos obesos, diabéticos o con hipertrigliceridemia. Clínicamente se presenta a veces fatigabilidad, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia, pero estos hallazgos son inespecíficos y se pueden presentar en cualquier enfermedad hepática, estos síntomas se encuentran en cerca del 30% de los pacientes al tiempo del diagnóstico. La hepatomegalia se encuentra en cerca del 25% de los pacientes, y puede ser subestimada por el habitus exterior. Los estigmas de hepatopatía crónica son evidentes cuando ya hay cirrosis (eritema palmar, telangiectasias, esplenomegalia), sin embargo, no se observan de forma típica. <sup>(12)</sup>

Los exámenes de detección de la EHGNA en la población expuesta al riesgo deben realizarse según el contexto de recursos disponibles, teniendo en cuenta la carga que suponen para los sistemas de asistencia sanitaria nacionales y la limitación actualmente existente en cuanto a tratamientos eficaces.<sup>(4)</sup>

El diagnóstico de la EHGNA exige descartar tanto las causas secundarias como el consumo diario de alcohol > 30 g en los varones y > 20 g en las mujeres. Un consumo de alcohol por encima de estos límites indica una hepatopatía alcohólica<sup>(22)</sup>. El diagnóstico definitivo de la EHNA requiere una biopsia hepática.

Es importante señalar que los pacientes con un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> (o incluso < 25 kg/m<sup>2</sup>) pero con una acumulación de grasa visceral o un tejido adiposo disfuncional pueden mostrar una EHGNA con/ sin enzimas hepáticas anormales.<sup>(23)</sup>

La mayor parte de las personas delgadas con EHGNA muestran una respuesta inflamatoria y una alteración de la distribución de la grasa corporal, a pesar de tener una alteración metabólica menos grave que la de la EHGNA con sobrepeso. No obstante, en ellas es necesario llevar a cabo un seguimiento debido a la posible progresión de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

## **Tratamiento**

Un tratamiento satisfactorio de la EHNA deberá mejorar los resultados clínicos, es decir, reducir la mortalidad asociada a la EHNA, así como la progresión a la cirrosis o el Carcinoma hepatocelular.

Los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una estrecha relación entre un estilo de vida poco saludable y la EHGNA<sup>(24)</sup>, lo cual hace que la modificación del estilo de vida sea imprescindible en todos los pacientes. Un grado relativamente pequeño de reducción del peso proporciona una reducción de la grasa hepática y una mejora de la RI hepática<sup>(25)</sup>.

Hay que mencionar que un consumo diario de alcohol de hasta 30 g (hombres) o 20 g (mujeres) es insuficiente para inducir una esteatosis alcohólica y podría tener

incluso un efecto protector frente a la EHGNA, la EHNA y la fibrosis en comparación con la abstinencia total.<sup>(26,27)</sup> La abstinencia total es imprescindible en la EHNA-cirrosis, para reducir el riesgo de Carcinoma hepatocelular.<sup>(28)</sup>

Los programas existentes destinados a modificar el estilo de vida para mantener una alimentación saludable y realizar una actividad física habitual son aconsejables en la EHGNA.

Los pacientes sin EHNA o fibrosis deberán recibir únicamente asesoramiento sobre una alimentación saludable y no ser sometidos a tratamientos farmacológicos para el trastorno hepático.

En la EHGNA con sobrepeso u obesidad, el objetivo de la mayor parte de intervenciones en el estilo de vida es una reducción de peso del 7-10%, con lo cual da lugar a una mejoría de las enzimas hepáticas y la histología.<sup>(29,30)</sup>

Las recomendaciones alimentarias deben contemplar una restricción del consumo energético y la exclusión de los componentes alimentarios que fomentan la EHGNA (alimentos procesados y alimentos y bebidas con un contenido añadido elevado de fructosa).<sup>(14,31)</sup>

Tanto el ejercicio aerobio como el entrenamiento de resistencia reducen de manera eficaz la grasa hepática. La elección del entrenamiento debe individualizarse en función de las preferencias de los pacientes, con objeto de mantenerlo a largo plazo. (31,32)

El tratamiento farmacológico deberá indicarse para la EHNA progresiva (fibrosis con formación de puentes y cirrosis), pero también para la EHNA en un estadio inicial con un aumento del riesgo de progresión de la fibrosis (edad > 50 años; diabetes, Síndrome metabólico, aumento de la ALT o la EHNA activa con una actividad necro inflamatoria elevada).<sup>(33)</sup>

Actualmente, no hay ningún fármaco que haya sido evaluado en ensayos de fase III y autorizado para el tratamiento de la EHNA. Por lo tanto, no hay ningún tratamiento específico que pudiera recomendarse completamente y cualquier fármaco utilizado lo será con excepción de las indicaciones aprobadas.<sup>(34-36)</sup> La seguridad y la tolerabilidad son requisitos previos esenciales para el tratamiento farmacológico, dado que la polifarmacia y las comorbilidades asociadas a la EHNA, son un posible origen de interacciones farmacológicas.

### **Progresión de la enfermedad**

En general, la EHGNA es una enfermedad de progresión lenta, tanto en los adultos como en los niños, pero la fibrosis progresa con rapidez en un 20% de los casos. La rapidez de progresión corresponde a 1 estadio de fibrosis cada 14 años en el HGNA y cada 7 años en la EHNA, y aumenta el doble en presencia de una hipertensión arterial<sup>(37)</sup>. La EHNA se asocia a un aumento de mortalidad estandarizada en comparación con la población general<sup>(38)</sup> y la hepatopatía es la tercera causa de muerte más frecuente, tras la ECV y el cáncer.

Los resultados de los estudios de prevalencia e incidencia de la progresión de la enfermedad de HGNA a esteatohepatitis no alcohólica varía substancialmente debido a las diferentes definiciones, distintas poblaciones estudiadas y a los métodos diagnósticos empleados. En población general, la progresión de HGNA a esteatohepatitis no alcohólica fue de un 10-20% y de HGNA a cirrosis de 0 a 4% en un periodo de 10 a 20 años. Por otro lado, la progresión de esteatohepatitis no alcohólica a cirrosis fue del 3 a 15% en el curso de 10 a 20 años y de insuficiencia hepática con cirrosis fue de 38-45% después de 7-10 años y de cirrosis a hepatocarcinoma es de un 2-5% por año. <sup>(39)</sup>

El seguimiento óptimo de los pacientes con EHGNA no se ha determinado aún. El riesgo de progresión de la hepatopatía como de los trastornos metabólicos subyacentes, el costo y la carga de trabajo que significa para los profesionales de la salud, son situaciones que tiene que considerarse. La vigilancia debe incluir estudio de laboratorio, una evaluación de las comorbilidades y una vigilancia no

invasiva de la fibrosis. Los pacientes con HGNA que no presentan un empeoramiento de los factores de riesgo metabólicos deben ser objeto de una vigilancia a intervalos de 2-3 años. En los pacientes con EHNA y/o fibrosis, es necesario un control anual, y en los que tienen una cirrosis por EHNA, a intervalos de 6 meses.<sup>(4)</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una entidad cuya importancia ha sido recientemente reconocida como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y daño hepático crónico. Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis, hacia cirrosis y la falla hepática.

Clínicamente suele ser asintomática y las pruebas hepáticas funcionales pueden ser normales o mostrar discreta elevación de las aminotransferasas con predominio de la ALT, la cual es prácticamente específica del hígado.

Los pacientes con obesidad y sobrepeso están en riesgo de presentar numerosas complicaciones tales como Hipertensión arterial, Cardiopatía Coronaria, Diabetes Mellitus, apnea del sueño, artrosis, menos estudiada y también asociada se encuentra el Hígado graso no alcohólico, cuya principal complicación es la cirrosis hepática.

Sin embargo, el HGNA también se presenta en varones y mujeres delgados afectando al 3 % de esta población, aparentemente sin patologías asociadas y en relación con una miscelánea de situaciones como una dieta rica en hidratos de carbono, sedentarismo, dislipidemia, anorexia, ayuno, bulimia, ingesta de fármacos, diverticulosis yeyunal y otros tipos de sobre crecimiento bacteriano, etc.

Actualmente no existe un tratamiento farmacológico específico para esta patología por lo que el tratamiento recomendable es únicamente el cambio en estilo de vida, dieta saludable y actividad física.

La información existente en México acerca de EHNA, los datos epidemiológicos y estadísticos, así como la aplicación de las modalidades de tratamiento y su respuesta a estos, aún son escasos en México y no se han realizado estudios que permitan valorar el impacto de esta patología en la población mexicana.

Por tanto, a partir de la población adulta adscrita a la UMF No. 28 se determinará la frecuencia de esteatosis hepática en pacientes con sobrepeso y obesidad en ausencia de otras comorbilidades, considerándolos como sujetos susceptibles de desarrollar EHGNA.

### **3.1. Pregunta de investigación**

¿Existe diferencia en la frecuencia de la Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), considerada como una de las epidemias clínicas del siglo XXI debido al consumo generalizado de una dieta excesivamente calórica, se produce por “la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas”. Su origen es desconocido, aunque suele ir asociado a la obesidad, la diabetes y la hiperlipidemia, y cuando esta infiltración grasa se complica, el hígado se inflama y aparece la esteatohepatitis, una enfermedad que debe ser tratada precozmente porque puede desembocar en cirrosis o cáncer.

La detección de hígado graso ocurre muchas de las veces en un chequeo rutinario y es confirmado mediante una simple analítica de sangre o una ecografía. Es frecuente que esto suceda en pacientes con obesidad cuando se desea detectar a tiempo otras comorbilidades asociadas, ya que hasta en el 30% de la población con obesidad es susceptible de padecer esta enfermedad.

Las dos complicaciones más graves que derivan directamente de esta enfermedad serían, por un lado, la progresión natural de la enfermedad hepática, es decir, un primer proceso a la cirrosis hasta en 15% que podría llegar a producir cáncer de hígado en 5%, y por otro, el incremento del riesgo cardiovascular, ya que se ha visto que las personas que poseen el hígado inflamado tienen mayor riesgo cardiovascular que las personas con hígado sano.

La obesidad es una enfermedad común en México, en el paciente obeso existe una fuerte disposición a desarrollar alteraciones metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, entre otras; factores suficientes para favorecer la aparición de problemas como esteatosis hepática. La alimentación rica en calorías, el exceso de grasas saturadas, los carbohidratos refinados, las bebidas edulcoradas con azúcar, el consumo elevado de fructosa, la dieta y el estilo de vida sedentario de la gran mayoría de la población mexicana, se han asociado al aumento de peso y la obesidad, y más recientemente a la EHGNA. A pesar de ello,

la esteatohepatitis es una enfermedad que se puede revertir mediante la práctica regular de ejercicio físico y una dieta saludable, junto con el control de las principales enfermedades que se asocian a la esteatohepatitis, como es la obesidad y la diabetes.

Por la alta prevalencia de esta enfermedad es de vital importancia reconocer esta entidad. Aunque por el momento no existe una estrategia establecida para el tratamiento de la EHGNA, existen diferentes medidas terapéuticas útiles que pueden reducir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. La estrategia más importante se debe enfocar en modificar los factores de riesgo potenciales como la obesidad, el sobrepeso, el estilo de vida. La pérdida de peso debe ser gradual ya que la pérdida acelerada se asocia a un empeoramiento de la enfermedad.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general**

Determinar si existe diferencia en la frecuencia de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad abdominal.
- Determinar la frecuencia de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes de acuerdo al sexo.
- Determinar el OR para el desarrollo de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico para sobrepeso, obesidad, sexo, obesidad abdominal.

## **6. HIPÓTESIS**

Existe diferencia en la frecuencia de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica en sujetos con sobrepeso y obesidad. La frecuencia esperada de la enfermedad será de 17% y en sujetos con Obesidad será de 30%.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. Diseño de estudio**

Se trata de un estudio de tipo: Transversal analítico.

### **7.2. Población, lugar y tiempo.**

Derechohabientes adultos, con sobrepeso u obesidad que acudan al servicio de consulta externa de la UMF no. 28 “Gabriel Mancera”.

Lugar.

Unidad de Medicina Familiar No. 28 Gabriel Mancera, Av. Gabriel Mancera 88, esquina. San Borja, Col. del Valle, 03100 Delegación Benito Juárez, Ciudad de México.

Tiempo.

Enero – Julio 2018

### **7.3. Tipo de muestreo y tamaño de la muestra.**

Es un estudio transversal analítico, con una muestra de 199 derechohabientes adscritos a la UMF 28, de los derechohabientes totales de la UMF 28.

## **7.4. Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Sobrepeso, que tengan un IMC 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup> y Obesidad IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>.
- ✓ Que acepten participar y firme consentimiento informado
- ✓ Ambos sexos
- ✓ Edad de 25 – 60 años
- ✓ Diabéticos e Hipertensos
- ✓ Sin antecedente de enfermedad cardiovascular, EVC, sin antecedente de infección por virus Hepatitis B y C.

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Sujetos con pérdida de más de 10% de peso del peso corporal en el último año.
- ✓ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- ✓ Ingesta etílica: Hombres > 40 gramos de alcohol diarios, Mujeres > 24mmgramos de alcohol diarios
- ✓ Tratamiento farmacológico que intervenga en el metabolismo hepático.

### **Criterios de eliminación**

- ✓ Instrumentos llenados de manera incompleta.
- ✓ Muestras de laboratorio mal procesadas.

## **7.5. Variables de estudio**

### **a) Variables dependientes**

Presencia de Enfermedad hepática grasa no alcohólica (El diagnóstico se realizará a partir de AST, ALT y Ultrasonido de Hepático):

### **b) Variable independiente.**

Sobrepeso y obesidad

### **c) Variables de confusión**

Edad

Peso

Sexo

Circunferencia abdominal

Obesidad abdominal

Índice cintura cadera

TAS

TAD

Glucemia

Triglicéridos

Tabaquismo

HAS

DM2

## Definición conceptual y operacional de las variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y escala de medición	Indicador
ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO	Entidad clínico-patológica que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, que se producen en ausencia de un consumo crónico de alcohol lo cual causa inflamación y daño de este órgano.	Se descartaran causas secundarias consumo diario de alcohol por medio de instrumentos de recolección de datos, posteriormente se tomaran estudios de laboratorio que compruebe elevación de enzimas hepáticas AST y ALT así como rastreo ultrasonográfico que determine la presencia de cambios hepáticos compatibles con EGHNA	Cualitativa nominal	1 = Presencia de EGHNA 2= Ausencia de EGHNA
SOBREPESO	Acumulación excesiva de grasa corporal que resulta perjudicial a la salud definido por un IMC 25-29.9	Se realizara el cálculo del Índice de Masa Corporal el cual a su vez se obtendrá de dividir el peso de una persona en kg por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m <sup>2</sup> )	Cualitativa	

OBESIDAD	Acumulación excesiva de grasa corporal que resulta perjudicial a la salud definido por un IMC >30	Se realizara el cálculo del Índice de Masa Corporal el cual a su vez se obtendrá de dividir el peso de una persona en kg por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m <sup>2</sup> )	Cualitativa	
GENERO	Género al que pertenece el paciente	Observación física del genero	Cualitativa, nominal, dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, se mide en años	Se interrogará por la edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa, discreta	Números enteros 1 =25-30 2 =31-35 3 =36-40 4 =41-45 5= 46-50 6=51-55
PESO	El peso equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto.	Registro en bascula de peso del paciente en Kg	Cuantitativa	
TALLA	Estatura de una persona	Registro en estadímetro de talla del paciente en cm	Cuantitativa	
INDICE DE MASA CORPORAL	Indicador de la relación entre el peso y la talla de un sujeto	Se realizará el cálculo mediante la fórmula Peso(talla) 2 A partir de IMC 25 y hasta 29.9 se categorizará con Sobrepeso A partir de IMC mayor o igual 30 se categorizará con Obesidad	Cualitativa Ordinal	1=IMC 25-29.9 Sobrepeso 2= IMC 30-34.9 Obesidad GI 3= IMC 35-39.9 Obesidad GII 4= IMC >40 Obesidad GIII

<p>PERIMETRO ABDOMINAL</p>	<p>Perímetro de la parte más angosta del torso cuya medición se relaciona positivamente con el contenido de grasa visceral.</p>	<p>Se medir con el paciente de pie con el abdomen descubierto y relajado. Se coloca una cinta métrica alrededor de la parte más angosta del torso o de la línea más pequeña entre las costillas y la cresta iliaca al finalizar una espiración normal sin comprimir la piel.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>1= Normal: Mujeres &lt;80 cm y Hombres &lt;90 cm 2= Alto: Mujeres &gt;80 cm y Hombres &gt;90 cm</p>
<p>INDICE CINTURA CADERA</p>	<p>Se trata de un índice que relaciona el perímetro abdominal y la cadera. El objetivo es determinar la distribución de la adiposidad. Se ha sugerido que una obesidad del segmento superior se relaciona más directamente a la resistencia a la insulina que la de segmento inferior, por ello se</p>	<p>Registro de cinta métrica de perímetro de cintura y cadera del paciente en cm. Donde se divide el perímetro de cintura (cm) sobre el perímetro de cadera (cm) &gt; 0.85 en la mujer obesidad de segmento superior. &gt; 1.00 en el hombre obesidad de segmento superior.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>1= No obesidad segmento superior (&lt; 0.85 en mujeres, &lt; 1 en hombres) 2= Si obesidad segmento superior. (&gt; 0.85 en mujeres, &gt;1 en hombres)</p>

	ideó esta determinación			
AST	metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, así como la detoxificación normal de Miden la síntesis y los desechos metabólicos, estas pueden verse alteradas por cualquier patología sistémica, con incremento de las aminotransferasas, sin embargo, cuando hay afección hepática suele predominar el incremento de ALT.	Valor de las enzimas hepática expresadas numéricamente en unidades (ALT, AST, GGT, FA) expresada en U/L	Cuantitativa	1= 0- 40 u/L normal 2= > 40 alterada
ALT			Cuantitativa	1=0- 45 normal 2= >45 alterada
GLUCOSA	fuelle principal de energía de las células, mediante la degradación catabólica, componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de	Valor numérico expresado en mg/dl de glucosa sérica en ayuno.	Cuantitativa	1= 60-100mg/dl Glucosa normal 2= 101 – 125mg/dl Glucosa alterada en ayunas 3= 126 o mas Diabetes Mellitus

	polímeros de almacenamiento energético como el almidón.			
TRIGLICERIDOS	Concentración sanguínea de lípidos formados por glicerol	Se medirá por medio del análisis de una muestra sanguínea, en condiciones de ayuno.	Cualitativa	1=Normal < 150mg/dl 2 =Elevado >150mg/dl
COLESTEROL TOTAL	Medición de concentración de colesterol sanguíneo sin distinción específica.	Se medirá por medio del análisis de una muestra sanguínea, en condiciones de ayuno.	Cualitativa	1=Normal <200mg/dL. 2=Elevado >200mg/dL
TABAQUISMO	Práctica de fumar o consumir tabaco de forma crónica en sus diferentes formas	Se obtendrá por medio del instrumento de recolección de datos cuando el paciente señale la ausencia o presencia del mismo en la actualidad	Cualitativa	1= Positivo 2= Negativo
PRESION ARTERIAL SISTOLICA	Corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la	Se medirá cuando el paciente tenga por lo menos cinco minutos en reposo, sentado, con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón se usará un esfigmomanómetro	Cualitativa nominal	Baja: <90 mmHg, Normal: <130 mmHg. Alta: >140 mmHg.

	pared de los vasos.			
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA	Valor de la presión arterial cuando el corazón se encuentra en reposo, es decir, cuando está en fase de diástole. Es la presión que hace la sangre sobre las arterias entre dos latidos cardíacos	Se medirá cuando el paciente tenga por lo menos cinco minutos en reposo, sentado, con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón se usará un esfigmomanómetro	Cualitativa	Normal: <80 mmHg.
ALTERACIONES ULTRASONOGRAFICAS COMPATIBLES CON ENFEREDEDADA DE HIGADO GRADO NO ALCOHOLICO	Método no invasivo para evaluar cambios en el Hígado compatibles con EHGNA	Aumento de la ecogenicidad (sugestivo de incremento de grasa hepática), datos de hepatomegalia	Cualitativa	1= Grado 1/Leve (infiltrado 5% hepatocitos) 2= Grado 2/ Moderada (infiltrado 6-10% hepatocitos) 3= Grado 3/ Leve (infiltrado mayor 10%)

## **7.6. Descripción del estudio**

El presente estudio de investigación se llevó a cabo posterior a la aprobación y evaluación por el SIRELCIS. Se llevó a cabo en pacientes derechohabientes adultos de la UMF No 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social y que cumplieron con los criterios de selección previamente descritos, se captaron a partir del servicio de Nutrición y consulta externa de medicina familiar. Los pacientes fueron invitados a participar, se les explicó de manera detallada de que trata el estudio y en caso de aceptar se les otorgó una carta de consentimiento informado en la cual colocaron su nombre y firma como autorización para participar en el estudio.

Se realizó interrogatorio de datos sociodemográficos, antecedentes clínicos y de comorbilidad, así como la exploración clínica que incluyó: la medición de la presión arterial sanguínea, la cual se midió en dos ocasiones con un esfigmomanómetro de mercurio con un intervalo de 5 min entre cada medición, el valor que se tomó en cuenta fue el promedio de las dos mediciones.

La antropometría fue registrada por residente de medicina familiar que desarrolló la tesis, utilizando el método propuesto por Habitch y de acuerdo a las especificaciones recomendadas por Lohman y cols.

El peso y la estatura fueron obtenidos utilizando una báscula TANITA™ modelo TBF-215, en la cual también se obtuvo el porcentaje de grasa a través de bioimpedancia del segmento inferior. La circunferencia de cintura se midió después de determinar el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca en el lado derecho; la circunferencia de cadera se determinó en el diámetro mayor de los trocánteres, ambas mediciones se tomaron en tres ocasiones, el valor promedio fue utilizado para el análisis.

Los pacientes que contaron con todos los criterios de selección fueron asignados de forma aleatoria para la toma de estudios de laboratorio y gabinete.

Para la toma de muestras sanguíneas en el laboratorio los pacientes en estudio se presentaron en condiciones de ayuno, en el servicio de laboratorio de la UMF no 28, se midió glucosa de ayuno, colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas (AST, ALT).

Posterior a la obtención de resultados de muestras de sangre, a los pacientes se les solicitó un estudio de ultrasonografía abdominal en el servicio de Radiología de la UMF no 28, para llevar a cabo el rastreo de glándula Hepática, el cual fue realizado por Médico Radiólogo adscrito a la UMF no 28, especializado en el área de Ultrasonido en una sola ocasión, mismo que reportó la presencia o ausencia de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica.

Los resultados obtenidos fueron categorizados en los grupos siguientes:

- Ausencia de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica
- Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 1 (infiltrado 5% hepatocitos)
- Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 2 (infiltrado 6-10% hepatocitos)
- Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 3 (infiltrado mayor 10% hepatocitos).

## **7.7. Diseño estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS V 24. Los resultados se presentaron en tablas. Para las variables cualitativas (sexo, índice cintura cadera, categoría de IMC, presencia de EHGNA, Grado EHGNA por USG, alteración glucémica) se realizó cálculo de porcentajes y frecuencias. Para las variables cuantitativas (Edad, peso, talla, AST, ALT, Glucosa, TAS, TAD) se realizó cálculo de Media y DE para variables de distribución normal, para variables libre distribución se realizó cálculo de mediana y RIC. Para determinar la diferencia de EHGNA en los pacientes con obesidad y sobrepeso se utilizó la prueba de X<sup>2</sup>. Para determinar el riesgo para desarrollo de esteatosis hepática para cada grupo ajustado por las principales variables de confusión se realizó un modelo de regresión logística múltiple con cálculo de OR con IC 95%.

## **7.8. Cálculo de tamaño de muestra**

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia de proporciones, considerándose una frecuencia de la enfermedad de 17% en los pacientes con sobrepeso y una frecuencia de 30% en los pacientes con obesidad. Con un IC 95% y un poder estadístico del 60%, obteniéndose un total de 199 sujetos. La captura de pacientes se realizó a partir del mes de enero del 2018 hasta el mes de julio del 2018 , se llevó a cabo una vez contando con la aprobación por el Sirelcis.

Se utilizó el programa OPEN EPI para el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia de proporciones, considerándose una frecuencia de la enfermedad de 17% en los pacientes con sobrepeso y una frecuencia de 30% en los pacientes con obesidad. El IC fue de 95% con poder estadístico del 60%, obteniéndose un total de 199 sujetos.

## **7.9. Consideraciones éticas.**

El protocolo se sometió al comité de ética de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación como lo dicta en su artículo 98.

En el desarrollo de esta investigación cumplió con los requisitos previamente descritos en la ley, ya que se realizó un estudio transversal analítico que considero la presencia o ausencia por laboratorio y gabinete de una patología lo cual conlleva a establecer medidas preventivas, manejos farmacológicos y no farmacológicos de la misma.

-El estudio corresponde de acuerdo a la ley general de salud a un estudio de riesgo mínimo según lo establecido en el artículo 17 fracción II:

“II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios ...”

-Este estudio siguió las pautas establecidas por las guías de buena práctica clínica que se encuentran descritas en los artículos 97 y 100 de la Ley general de salud en Materia de Investigación para la Salud, así como de la Declaración de Helsinki. y contienen los parámetros para poder desarrollar de manera correcta una investigación.

Una vez cumplido lo anterior al final del estudio, los pacientes fueron categorizados de la siguiente forma y de acuerdo a ello se sugerirá lo siguiente.

### **Ausencia de Enfermedad**

El reporte de resultado será entregado al paciente de estudio haciendo hincapié en medidas de prevención que incluyen la pérdida de peso, realizar actividad física y abandono de hábitos no saludables.

### Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 1

El reporte de resultado será entregado al paciente de estudio explicando la presenta de enfermedad y el estadio en el cual se encuentra, la evolución y complicaciones del mismo, se explicará la importancia de la pérdida de peso, el realizar actividad física y abandono de hábitos no saludables como tratamiento inicial.

### Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 2

El reporte de resultado será entregado al paciente de estudio explicando la presenta de enfermedad y el estadio en el cual se encuentra, la evolución y complicaciones del mismo, se explicará la importancia de la pérdida de peso, el realizar actividad física y abandono de hábitos no saludables como tratamiento de primera línea, la posibilidad de iniciar tratamiento farmacológico y el envió a segundo nivel de atención al servicio de Gastroenterología, para descartar otras posibles causas asociadas a la enfermedad.

### Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica Grado 3

El reporte de resultado será entregado al sujeto de estudio explicando la presenta de enfermedad y el estadio en el cual se encuentra, la evolución y complicaciones del mismo, se explicará la importancia de la pérdida de peso, el realizar actividad física y abandono de hábitos no saludables como manejo inicial, la necesidad de envió a segundo nivel de atención al servicio de Gastroenterología, para descartar otras posibles causas asociadas a la enfermedad y otorgar tratamiento específico de acuerdo a criterios del médico especialista en el área.

## **7.10. Recursos humanos y materiales**

Recursos humanos:

Médico residente de medicina Familiar

Medico radiólogo sub especialista en ultrasonografía adscrito a la UMF No 28

Personal de laboratorio adscrito a la UMF No 28

Los recursos materiales utilizados fueron:

Báscula TANITA™ modelo TBF-215

Cinta métrica

Esfigmomanómetro y estetoscopio

Equipo de ultrasonografía de la UMF No 28

Equipo de laboratorio de la UMF No 28

Hojas blancas, lápices

1 equipo de cómputo, 1 impresora

## **7.11. Factibilidad del estudio**

El presente estudio contaba con un alto porcentaje de factibilidad, ya que la UMF cuenta con el tamaño de la población necesario para completar el tamaño de la muestra, se contó con apoyo de las autoridades de la unidad para la realización de los estudios de laboratorio requeridos para este estudio y el USG hepático, se contó con el apoyo del médico radiólogo de la unidad para la realización e interpretación del Ultrasonido.

## 8. RESULTADOS

Se incluyó a un total de 199 participantes de los cuales 138 (69.3%) fueron mujeres y 61(30.7%) fueron hombres; se encontraron en un rango de 25 a 60 años con una mediana de 48 años. Las características generales de la población se muestran en la Tabla 1. Al analizar la variable escolaridad podemos observar que la escolaridad que predominante es el bachillerato con 77 participantes (38.7%), 29 (14,6%) de los sujetos estudiados presentaron diabetes mellitus, 47 (23.6%) hipertensión arterial, 66 (33.2%) fueron fumadores activos en los últimos 6 meses, 148 (74.4 %) presentó un Índice cintura-cadera elevado con una mediana de 0.96 (0.92, 0.99); respecto a los grados de obesidad, el grupo que predominó fue el de Sobrepeso con frecuencia 85 (42.7%), seguido de Obesidad grado 1 con una frecuencia de 68 (34.2%). Al analizar los paraclínicos podemos observar que 32 (16.1%) participantes de la población estudiada presentó alguna alteración en las pruebas de función hepática, de estos, 32(100%) tuvieron alteración en el parámetro de AST que presentó una mediana de 54 (RIC 43,64.6) y 23 (71.8%) en el parámetro de ALT con una mediana de 46.9 y RCI (44.4, 52.6).

<b>Tabla 1. Características generales de la población</b>	
Total	N=199
Femenino, n (%) <sup>a</sup>	138 (69.3)
Edad (años) <sup>b</sup>	48 (26, 60)
Escolaridad, n (%) <sup>a</sup>	
Primaria	10 (5)
Secundaria	39 (19.6)
Bachillerato	77 (38.7)
Licenciatura	65 (32.7)
Posgrado	7 (3.5)
Diabetes Mellitus, n (%) <sup>a</sup>	
Si	29 (14.6)
No	170 (85.4)
Hipertensión Arterial, n (%) <sup>a</sup>	
Si	47 (23.6)
No	152 (76.4)
Tabaquismo, n (%) <sup>a</sup>	
No Fuma	133 (66.8)
Fuma	66 (33.2)
TAS mmHg <sup>b</sup>	120 (110,120 )
TAD mmHg <sup>b</sup>	70 (70 ,80 )
Índice Cintura-Cadera, n (%) <sup>a</sup>	
Sin obesidad de segmento superior (<0.85 mujeres, <1 hombres)	51 (25.6)
Con obesidad de segmento superior (>0.85 mujeres, >1 hombres)	148 (74.4)
IMC Kg/m <sup>2</sup>	31.78 (6.51)
Grados de Obesidad, n (%) <sup>a</sup>	

Sobrepeso	85 (42.7)
Obesidad Grado 1	68 (34.2)
Obesidad Grado 2	29 (14.6)
Obesidad Grado 3	17 (8.5)
Glucosa mg/dL <sup>b</sup>	98 (91,111)
Colesterol mg/dL <sup>b</sup>	187.5 (162, 214)
Triglicéridos mg/dL <sup>b</sup>	150 (114, 190)

- a. Los valores son representados en porcentaje  
b. Los valores son representados como mediana y RIC

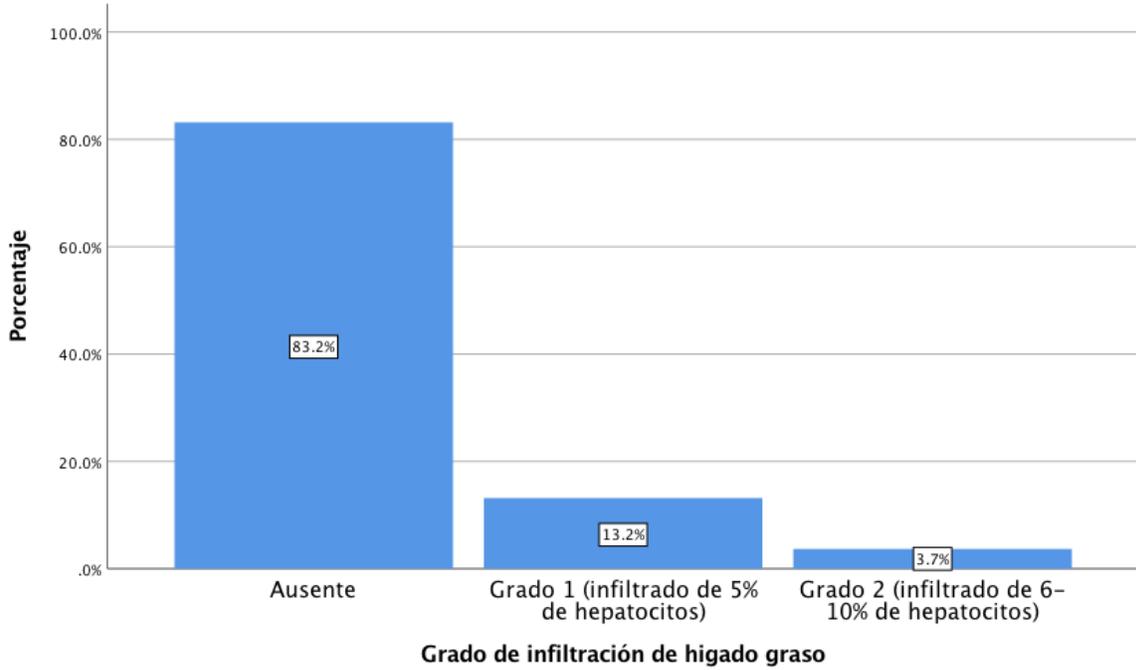
<b>Tabla 2. Función hepática de los participantes</b>	
Alteración en Pruebas de función hepática, n (%) <sup>a</sup>	
Sin alteración	158 (79.4)
Con alteración	32 (16.1)
AST U/L <sup>b</sup>	54 (43, 64.6)
ALT U/L <sup>b</sup>	46.9 (44.4, 52.6)
Esteatosis por USG, n (%) <sup>a</sup>	
Si	31 (20.6)
No	158 (79.4)
Grados de Infiltración de Hígado Graso, n (%) <sup>a</sup>	
Ausente	158 (79.4)
Grado 1 (infiltrado de 5% de hepatocitos)	25 (12.6)
Grado 2 (infiltrado de 6-10% de hepatocitos)	7 (3.5)

- a. Los valores son representados en porcentaje  
a. Los valores son representados como mediana y RIC

<b>Tabla 3. Características de los pacientes de acuerdo a la presencia de alteración en la función hepática</b>			
	Con alteración N= 32	Sin alteración N= 158	p
Sexo <sup>a</sup>			
Femenino	19	112	0.199
Masculino	13	46	
Edad <sup>b</sup>	49	47.5	0.994
DM2 <sup>a</sup>	5	24	1
HAS <sup>a</sup>	11	36	0.166
Tabaquismo <sup>a</sup>			
Si	8	55	0.282
No	24	103	
Estado nutricional <sup>a</sup>			0.045
Sobrepeso	9(28%)	75	
Obesidad	23(72%)	83	
TAS mm/Hg <sup>b</sup>	120	120	0.717
TAD mm/Hg <sup>b</sup>	77.5	70	0.649
IMC kg/m2 <sup>b</sup>	31.87	30.17	0.033
Circunferencia de cintura cm <sup>b</sup>	105	100	0.134
Indice cintura/cadera cm <sup>b</sup>	0.97	0.95	0.263
Glucosa mg/dL <sup>b</sup>	106	97	0.045
Colesterol mg/dL <sup>b</sup>	191	186	0.846
Triglicéridos mf/dL <sup>b</sup>	153	150	0.793

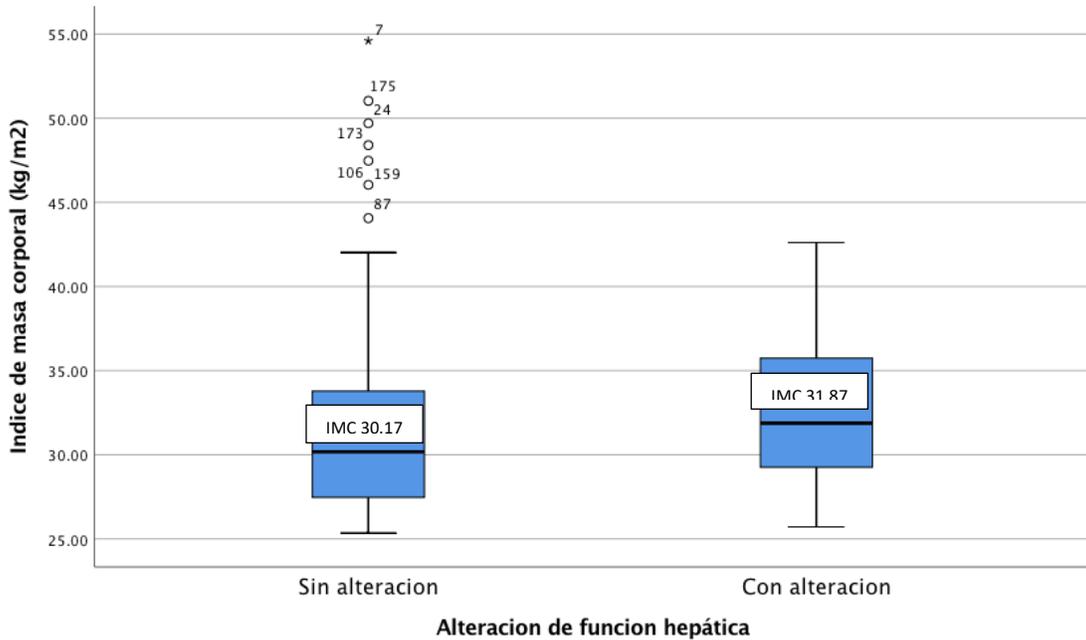
- a. Los valores son representados en porcentaje  
b. Los valores son representados como mediana y RIC

**Gráfico 1. Porcentaje de casos según grado de infiltración de hígado graso**



**Gráfico 2. Índice de masa corporal y Alteración de la función hepática**

Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)



<b>Cuadro 4. Características de los pacientes de acuerdo a la presencia de esteatosis hepática por USG</b>			
	Con alteración N= 31	Sin alteración N= 159	p
Sexo <sup>a</sup>			
Femenino	19	112	0.314
Masculino	12	47	
Edad <sup>b</sup>	49	48	0.783
DM2 <sup>a</sup>	5	24	1
HAS <sup>a</sup>	11	36	0.130
Tabaquismo <sup>a</sup>			
Si	7	56	0.171
No	24	103	
Estado nutricional <sup>a</sup>			
Sobrepeso	9	75	0.063
Obesidad	22	84	
TAS mm/Hg <sup>b</sup>	120	120	0.639
TAD mm/Hg <sup>b</sup>	80	70	0.516
IMC kg/m2 <sup>b</sup>	32.04	30.17	0.018
Circunferencia de cintura cm <sup>b</sup>	104	100	0.193
Índice cintura/cadera cm <sup>b</sup>	0.97	0.96	0.364
Glucosa mg/dL	105	97	0.067
Colesterol mg/dL <sup>b</sup>	192	185	0.695
Triglicéridos mg/dL <sup>b</sup>	152	150	0.945

a.  $\chi^2$

b. U Mann Whitney

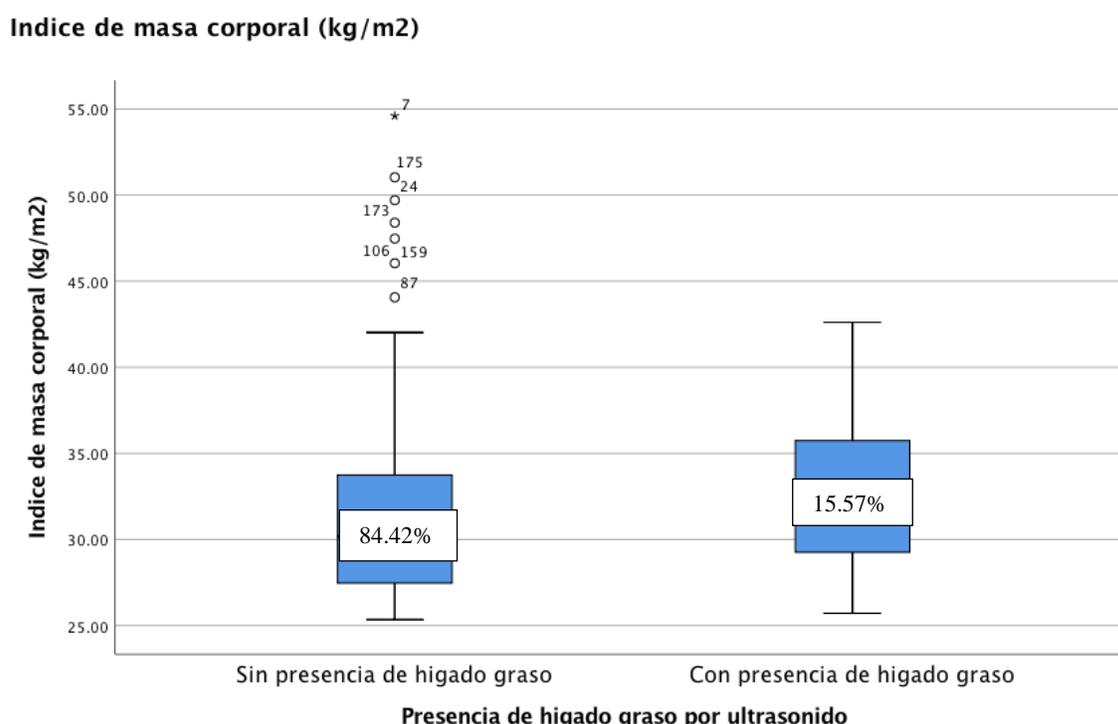
En los participantes que tuvieron presencia de esteatosis hepática por USG, 10% correspondió a sexo femenino en comparación con los pacientes sin esteatosis hepática en los cuales el 58.94% fueron mujeres ( $p= 0.314$ ). La mediana de edad en los pacientes con esteatosis hepática fue de 49 (38,54) años en comparación con los pacientes sin esteatosis hepática cuya mediana de edad fue de 47.5 (15) años ( $p= 0.783$ ).

<b>Tabla 5. Asociación entre alteración en la función hepática y esteatosis hepática por USG</b>			
	Esteatosis hepática por USG N= 31	Sin esteatosis hepática por USG N= 168	p
Alteración en PFH	31 (100%)	1 (0.6%)	<0.001
Sin alteración en PFH	0 (0%)	167 (99.4%)	

$\chi^2$  de Fisher

En la Tabla 5 es posible observar la asociación entre alteración en las PFH y la presencia de esteatosis hepática por USG. En los pacientes que presentaron esteatosis hepática 31 (100%) presentaron alteración en las PFH, mientras que en los pacientes que no tuvieron esteatosis hepática 167 (99.4%) no presentaron alteración en las pruebas de función hepática.

**Gráfico 3. Índice de masa corporal y Presencia de hígado graso por ultrasonido.**



A los sujetos que por pruebas de laboratorio tuvieron alteración en las pruebas de función hepática AST (aspartatoaminotransferasa) y ALT (alaninoaminotransferas) de forma individual o combinada, se les realizó ultrasonido de abdomen superior para confirmar la existencia de hígado graso, el cual se presentó en el 15.57% participantes(participantes (gráfico 3). Al realizar el análisis de resultados encontramos que 16.1% de la población presentó alteración en PFH e hígado graso por USG (Tabla 2). En el grupo de participantes que presentó alteración en AST, de los 32 sujetos que tuvieron esta enzima elevada 31 (96.8%) presentaron hígado

graso, mientras que en el grupo que presentó alteración de ALT, de 23 sujetos con alteración, 22 (95.65%) presentó hígado graso por USG (Tabla 6)

<b>Tabla 6. Presencia de hígado graso por ultrasonido</b>				
		Sin presencia de hígado graso	Con presencia de hígado graso	p
ALT	Normal_ <45	158	9	<0.001
	Elevado_ >45	1	22	
AST	Normal_ <40	158	0	< 0.001
	Elevada_ >40	1	31	

X<sup>2</sup>.

## 9. Discusión

El objetivo de este estudio consistió en determinar si existe diferencia en la frecuencia de Enfermedad de Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad. Los resultados del presente trabajo demostraron que la frecuencia de hígado graso se encuentra en 16.1% la población de 25 a 60 años de edad, con sobrepeso u obesidad. Siendo importante resaltar que todos los casos se encontraban asintomáticos. En los pacientes que presentaron esteatosis hepática por ultrasonido, 31 (100%) presentaron alteración en las PFH, mientras que en los pacientes que no tuvieron esteatosis hepática 158 (99.4%) no presentaron alteración en las pruebas de función hepática.

La EHGNA es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales, y afecta a un 17-46% de los adultos, con diferencias según el método diagnóstico empleado, la edad, el sexo y el origen étnico.<sup>(7)</sup> Su frecuencia es paralela a la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes, que aumentan también el riesgo de desarrollar una enfermedad más avanzada, tanto en los adultos como en los niños. Las determinaciones de la frecuencia de la EHGNA a nivel mundial son escasas. Se ha descrito una cifra de 20-86/1000 años-persona basada en la elevación de enzimas hepáticas y/o en el ultrasonido hepático.<sup>(4)</sup>

En este estudio la frecuencia fue de 16.1%, que al contrastarlo con uno de los estudios más largos realizados en México de pacientes con EHGNA en el cual se detectó una frecuencia de 14.34%<sup>(40)</sup> y comparada con la prevalencia de 10 a 24% reportada en los Estados Unidos<sup>(41)</sup>, encontramos una mayor frecuencia en nuestra población, lo cual puede asociarse a las características de la misma.

A pesar de que hacen falta más estudios epidemiológicos, se ha observado que la EHGNA afecta tanto a niños como a adultos, de estos últimos, la mayoría han sido mujeres, sujetos obesos, diabéticos y con dislipidemia, se ha visto además que su prevalencia aumenta de manera directamente proporcional al IMC<sup>(9)</sup>; un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC.<sup>(10)</sup>

En este estudio, 69.3% de los sujetos estudiados fue mujer, el grupo de edad que predominó fue el de 35 a 39 años, 42.7 % tuvieron diagnóstico de sobrepeso, 34.2% obesidad grado 1, 14.6% de diabetes mellitus y 23.6% de hipertensión, con presencia de obesidad visceral (por índice cintura-cadera) presente en el 74.4% de la población estudiada, lo cual corresponde con e incluso sobrepasa las estadísticas encontradas en la literatura.

La alteración de laboratorio más frecuente (de 70 a 100% de los casos) fue la elevación de aminotransferasas, principalmente la aspartatoaminotransferasa (AST), cuyo nivel sérico fue mayor que el de la alaninaminotransferasa (ALT). Esta elevación puede variar desde cifras ligeramente arriba de las normales (<40 U/L), hasta cuatro veces su valor. Se estima que 65% de los pacientes con niveles elevados de aminotransferasas se pueden explicar por la presencia de sobrepeso y obesidad. Dentro de la población estudiada todos los sujetos con alteración den PFH tuvieron presencia de esteatosis hepática por USG, solo un sujeto con alteración de PFH no fue bien clasificado.

Al analizar los factores de riesgo metabólicos presentes en este estudio, se encontró alteración en el IMC y los niveles de glucosa asociado a la presencia de elevación de las PFH y a la presencia de Hígado graso por ultrasonido. Este hallazgo se puede explicar debido a que 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,<sup>(16)</sup> aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado. El metabolismo de los ácidos grasos libres muestra ciertas características que influyen en el desarrollo de resistencia a la insulina y se reflejan en las alteraciones hepáticas que condicionan el desarrollo de EHGNA. Se sabe que el incremento en la disponibilidad y utilización de los ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina a nivel musculo-esquelético, incrementan la producción endógena de glucosa y se les ha documentado diversos mecanismos de toxicidad directa e indirecta, que en conjunto pueden influir en el daño ocasionado en EHGNA<sup>(18)</sup>.

Los pacientes con EHGNA tienen resistencia a la insulina incluso de forma independiente a la presencia de diabetes, obesidad o dislipidemia<sup>(19)</sup>, lo cual indica que si bien es cierto comparten características y mecanismos fisiopatológicos similares, existen diferencias intrínsecas importantes.

Los exámenes de detección de la EHGNA en la población expuesta al riesgo deben realizarse según el contexto de recursos disponibles, teniendo en cuenta la carga que suponen para los sistemas de asistencia sanitaria nacionales y la limitación actualmente existente en cuanto a tratamientos eficaces. El diagnóstico definitivo de la EHNA requiere una biopsia hepática.

Un tratamiento satisfactorio de la EHNA deberá mejorar los resultados clínicos, es decir, reducir la mortalidad asociada a la EHNA, así como la progresión a la cirrosis o el Carcinoma hepatocelular.

Los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una estrecha relación entre un estilo de vida poco saludable y la EHGNA, lo cual hace que la modificación del estilo de vida sea imprescindible en todos los pacientes. Un grado relativamente pequeño de reducción del peso proporciona una reducción de la grasa hepática y una mejora de la respuesta inflamatoria hepática.

En la EHGNA con sobrepeso u obesidad, el objetivo de la mayor parte de intervenciones en el estilo de vida es una reducción de peso del 7-10%, con lo cual da lugar a una mejoría de las enzimas hepáticas y la histología.

## **9.1 Limitaciones**

Las limitaciones de este estudio son, el tamaño de muestra con un poder estadístico del 60% que incrementa las posibilidades de presentar falsos negativos; las interpretaciones del ultrasonido fueron realizadas por una sola persona lo cual puede generar un probable sesgo de interpretación. La presencia de una TAD en sujetos con presencia de hígado graso fue de 70 y en los sujetos con presencia de hígado graso fue de 80, lo cual es clínicamente significativo, si bien el resultado

estadísticamente no lo es, lo cual puede ser condicionado por un poder estadístico de 60%.

Para mejorar la calidad del presente trabajo, se podría realizar un estudio de seguimiento para observar como los pacientes al incrementar su IMC presentan esteatosis hepática incluso en sus grados más avanzados.

## **9.2 Utilidad del estudio**

La utilidad de este estudio, es que al detectar pacientes con factores de riesgo para desarrollar hígado graso se pueden solicitar pruebas de función hepática sin necesidad de solicitar un USG, a menos que se quiera estadificar la enfermedad, de tal modo que en el primer nivel de atención, los médicos familiares pueden solicitar dichas pruebas las cuales se encuentran a su alcance, e iniciar con ello el manejo oportuno de estos pacientes. El abordaje inicial y de forma urgente de estos pacientes es la modificación del estilo de vida, mismo que puede ser llevado de forma óptima por el médico familiar, así como el seguimiento del mismo en las consultas subsecuentes.

## **9.3 Recomendaciones**

Sugerencias para futuras investigaciones, realizar la detección en edades más tempranas, debido a los resultados obtenidos respecto a la presencia de EHGNA y su asociación con el sobrepeso y obesidad, y en el entendido que México es el primer lugar a nivel mundial en obesidad infantil, es de suma importancia realizar el diagnóstico, para así poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer EHGNA en edad pediátrica y evitar sus complicaciones. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, se recomienda ampliamente la realización temprana de PHF para detección de esteatosis en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia), y al momento de encontrarse alteraciones, efectuar pruebas diagnósticas como USG de hígado para su estadificación.

## **10. CONCLUSIÓN**

La frecuencia de hígado graso es más alta en sujetos con obesidad (11.57%) en comparación con los sujetos con sobrepeso (4.73%). Sin embargo, al estar presente en ambos casos, y asociado o no a otras comorbilidades como Diabetes Mellitus, hipertensión o dislipidemia es necesario aplicar desde el primer nivel de atención, estrategias de detección oportuna y tratamiento para evitar sus complicaciones como la cirrosis hepática.

## 11. REFERENCIAS

1. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Ensanut. 2016;2016(Ensanut):1–154.
2. Caballería L, Torán P, Antonia M, Llorens A. Esteatosis hepática no alcohólica . Puesta al día. Atención primaria. 2008;40(8):419–24.
3. Caballería J, Caballería L. Hígado graso no alcohólico. Papel de los médicos de atención primaria. Med Clin (Barc). 2015;145(3):112–4.
4. Association for the Study of the Liver E. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. J Hepatol. 2016;65:386–98.
5. Marín-López ER, Marín-Rentería NM. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Rev Gastroenterol México. 2013;78 Suppl 1(4):96–7.
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980 Jul;55(7):434–8.
7. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):274–85.
8. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals in the United States. Medicine (Baltimore). 2012;91(6):319–27.
9. Sánchez NM, Ylse D, Grobe G. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica : conceptos actuales. 2010;2(75):143–8.

10. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–89.
11. Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1146–7.
12. Angulo P. Enfermedad grasa del hígado y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol México*. 2004;69 Suppl 3:140–8.
13. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(6):1485–93.
14. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):91–112.
15. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1513–7.
16. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023–8.
17. Busetto L, Tregnaghi A, de Marchi F, Segato G, Foletto M, Sergi G, et al. Liver Volume and Visceral Obesity in Women with Hepatic Steatosis Undergoing Gastric Banding. *Obes Res*. 2002;10(5):408–11.

18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202–19.
19. Li Z, Clark J, Diehl AM. The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. 2002;6:867–77.
20. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2714–24.
21. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705–25.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
23. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013 May;5(5):1544–60.
24. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011;17(29):3377–89.
25. Gangaraju Vamsi K. Lin Haifan. NIH Public Access. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10 (2)(1):116–25.
26. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients

with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):976–8.

27. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C, Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr* . 2015;4(3):147–51.
28. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1972–8.
29. Boden G. High or Low Carbohydrate Diets: Which is better for weight loss, insulin resistance and fatty livers Vol. 136, *Gastroenterology*. 2009. p. 1490–2.
30. Azo MAL, Onekamp SUB. Effect of a 12-Month Intensive Lifestyle Intervention on Hepatic Steatosis in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2156–63.
31. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(1):255–66.
32. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157–66.
33. Sanyal, Arun J.; Friedman, Scott L.; McCullough, Arthur J.; Dimick L. Challenges and Opportunities in Drug and Biomarker Development for Nonalcoholic Steatohepatitis: Findings and Recommendations From an American Association for the Study of Liver Diseases (Aasld) - Food and Drug Administration (Fda) Joint Workshop. *Hepatology*. :1–38.

34. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic steatohepatitis-a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):3–14.
35. Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014 Feb;18(1):73–89.
36. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S65-75.
37. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–54.
38. Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2014 Sep;14:166.
39. Pr DE, Cl C. GPC Diagnóstico y Tratamiento DE ENFERMEDAD HEPÁTICA. *Cenetec.* 2014;1–48.
40. Lizardi-cervera J, Ivonne D, Laparra B, Chávez-tapia NC, Ramos DME. Artemisa Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. 2006;71.
41. Wang RT, Koretz RL, Yee HF. Is Weight Reduction an Effective Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver ? A Systematic Review. 2003;9343(3).

## 12. ANEXOS

 <p style="text-align: center;">             INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL              COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD              UNIDAD DE MEDICINA FAMILIA No. 28, "GABRIEL MANCERA"         </p> <p style="text-align: center;"><b>FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD</b></p>	FOLIO:															
	FECHA: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Día</td> <td style="text-align: center;">Mes</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Año</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>									Día	Mes	Año				
Día	Mes	Año														

**INSTRUCCIONES:** Por favor lea cuidadosamente y llene los datos que se le solicitan

DATOS GENERALES			
Nombre del Paciente:			
Edad:		Fecha de nacimiento:	
Número de afiliación:		Consultorio:	Turno:
Sexo:		Escolaridad:	

SOMATOMETRIA (para ser llenado por el Investigador)		
Peso	Talla	TA
Perímetro Cintura	Perímetro de cadera	ICC
IMC	Sobrepeso Obesidad Grado I Obesidad Grado II Obesidad Grado III	

PRUEBAS DE LABORATORIO (para ser llenado por el Investigador)		
Glucosa	Colesterol Total	Triglicéridos
AST	ALT	

VALORACION ULTRASONOGRAFICA (para ser llenado por el investigador)		
Presencia de Hígado graso no alcohólico	SI	NO
Grado de infiltración de hígado graso	Grado1 Grado 2 Grado 3	

**INSTRUCCIONES:** Por favor lea cuidadosamente las siguientes preguntas y llene los datos que se le soliciten, o en caso necesario, marque con una "X" la opción que más se adecue a usted, recuerde no hay respuestas correctas o incorrectas. Todas las preguntas deben ser contestadas.

<b>CUESTIONARIO PARA FACTORES ASOCIADOS A PRESENCIA DE HIGADO GRASO</b>		
<b>Si es mujer</b> ¿Está embarazada, o lo ha estado, en los últimos 6 meses?	SI	NO
Padece usted una o más de las siguientes enfermedades:		
Diabetes Mellitus	SI	NO
Hipertensión (Presión Alta)	SI	NO
Enfermedad Vascular Cerebral (EVC)	SI	NO
Crisis Convulsivas	SI	NO
Cáncer	SI	NO
En los últimos 6 meses usted:		
Ha sido usted fumador activo	SI	NO
Ha recibido algún tratamiento herbolario	SI	NO
Ha recibido algún tratamiento hormonal	SI	NO
Ha recibido tratamiento con alguno de estos medicamentos: Amiodarona, Tetraciclina, Metrotexate, Cortisona	SI	NO
Se ha sometido a un régimen alimenticio para pérdida de peso con la que haya perdido más del 10% del peso que tenía	SI	NO

<b>TEST PARA EVALUAR CONSUMO DE ALCOHOL</b>		
¿He tenido alguna vez la impresión de que debería beber menos?	SI	NO
¿Me ha molestado alguna vez que la gente me critique por mi forma de beber?	SI	NO
¿Me he sentido alguna vez culpable por mi costumbre de beber?	SI	NO
¿Alguna vez lo primero que he hecho por la mañana ha sido beber para calmar los nervios o para librarme de la resaca?	SI	NO

<b>CUESTIONARIO PARA HEPATITIS B Y C</b>		
En los últimos 6 meses usted:		
¿Ha sido sometido a una intervención quirúrgica?	SI	NO
¿Ha sido tratado con acupuntura realizada por una persona que no es médico?	SI	NO
¿Se ha colocado un "piercing" en algún lugar del cuerpo, incluido la oreja?	SI	NO
¿Se ha hecho un tatuaje?	SI	NO
¿Ha tenido contacto con la sangre de otra persona por pinchazo accidental o salpicadura?	SI	NO

¿Ha convivido o mantenido contacto íntimo con alguien que tuviese hepatitis o ictericia o fuera portador del virus de la hepatitis?	SI	NO
¿Ha realizado algún viaje (turismo, laboral, ONG, visita a la familia) a África, América, Asia u Oceanía?	SI	NO
¿Ha mantenido, en los últimos 6 meses relaciones sexuales (sexo vaginal, anal o bucal) con más de una persona diferente sin protección?	SI	NO
En alguna ocasión a lo largo de su vida usted:		
¿Ha tenido hepatitis, ictericia o problemas de hígado?	SI	NO
¿Se ha inyectado drogas (heroína, esteroides para aumentar la musculatura, etc.), incluso si fue una sola vez y hace mucho tiempo?	SI	NO
¿Es usted portador/a de alguno de los virus de la hepatitis (B, C) o piensa que podría serlo?	SI	NO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE**  
**SALUD**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD						
Patrocinador externo (si aplica):							
Lugar y fecha:	Ciudad de México Enero 2017						
Número de registro:	Pendiente						
Justificación y objetivo del estudio:	<p>La enfermedad hepática grasa no alcohólica (acumulación de grasa e inflamación del hígado sin haber consumido alcohol) es considerada como una de las enfermedades que afecta a gran parte de las personas, debido al consumo excesivo de grasas y azúcares, no realizar ejercicio, tener enfermedades como obesidad y diabetes, las cuales son muy comunes en las personas mexicanas. La enfermedad debe ser detectada a tiempo y para ello pueden realizarse estudios de sangre o de ultrasonido, para evitar que pueda aparecer un cáncer de hígado.</p> <p>Ya que se ha detectado la enfermedad, lo más importante para detenerla es corregir los malos hábitos de alimentación, bajar de peso, hacer ejercicio y tener un buen control de las demás enfermedades que pueden tener los pacientes. Por lo que entiendo que el objetivo del trabajo es determinar la presencia de la Enfermedad de hígado graso en personas con sobrepeso y obesidad.</p>						
Procedimientos:	Estoy enterado que se me realizará: Un cuestionario donde serán registrados datos personales, enfermedades que padezca, nivel de consumo de alcohol en caso de que exista, y condiciones que se relacionen con una posible infección por Hepatitis, posteriormente toma y registro de peso, talla, medidas de cintura y de cadera, presión arterial, lo que podría requerir 20 min aproximadamente; podría ser candidato a la toma de muestras de sangre y estudio de ultrasonido de la zona abdominal para observar el hígado, todo esto realizado en la UMF 28 indicando fecha y hora.						
Posibles riesgos y molestias:	El responsable del trabajo me ha explicado que (derivado de responder el cuestionario, pueda sentir un poco de molestia-malestar-tristeza al tener que responder preguntas que puedan llegar a tocar mis sentimientos; del registro y medición de mi peso, talla y medidas podré sentirme un poco incómodo al contacto con el investigador y con los datos obtenidos; al sacarme las muestras de sangre tal vez sentiré algún malestar derivados de la introducción y retiro de la aguja; y durante el ultrasonido podré sentir molestias propias derivadas de las características para realizar el mismo.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Entiendo que en este momento yo obtendré un beneficio específico el cual será detectar si padezco la enfermedad de grasa en el hígado, que puedo hacer para tratarla o cual será el seguimiento que debo llevar y si no padezco la enfermedad me dirán como puedo evitar presentarla, además contribuiré a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas con la enfermedad.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se me ha explicado que sobre la enfermedad hay información que deberé recibir de mi médico tratante, derivado de este estudio se me explicarán las causas que pueden desarrollarla, así como algunas medidas que deben realizarse para que no avance más.						
Participación o retiro:	Sé que mi participación es voluntaria, por lo que podré retirarme del estudio en el momento en el que yo lo desee, sin que esto afecte la atención que recibo por parte del instituto.						
Privacidad y confidencialidad:	Se me ha asegurado que no se mencionará mi nombre, ni se me identificará de otras formas, en este trabajo o cualquier otro derivado del mismo, toda la información personal que de mí se obtenga en este estudio será únicamente para fines del mismo y será confidencial.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							

Beneficios al término del estudio: Debido a que se trata solamente de analizar datos de mi expediente-laboratorio-estudio de ultrasonido-test contestatado-etc., entiendo que los beneficios se tendrán para un futuro...

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:  
Investigador Responsable: Mariana Hernández Martínez, Residente de la especialidad de Medicina Familiar Matrícula 97370262 UMF No 28, cel.: 5529427432

Colaboradores: Lourdes Gabriela Navarro Susano, Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud Matrícula:10197583 UMF No 28 Tel: 5555596011, Ext. 21722  
Ivonne Analí Roy García, Coordinador de Programas Médicos, Matrícula: 99377372, División de Mejora de la Investigación, CMN SXXI , Tel: 55 22 70 47 60

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

**Mariana Hernández Martínez**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

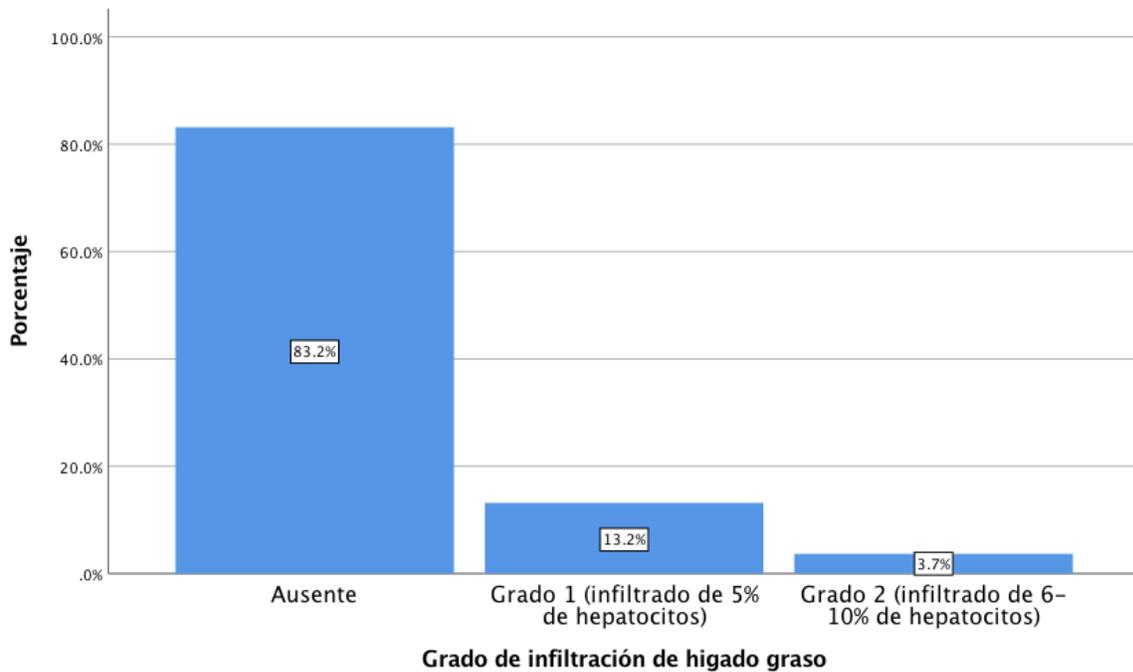
**Clave: 2810-009-013**

<b>Tabla 1. Características basales de la población</b>	
Total	N=199
Femenino, n (%) <sup>a</sup>	138 (69.3)
Edad (años) <sup>b</sup>	48 (26, 60)
Escolaridad, n (%) <sup>a</sup>	
Primaria	10 (5)
Secundaria	39 (19.6)
Bachillerato	77 (38.7)
Licenciatura	65 (32.7)
Posgrado	7 (3.5)
Diabetes Mellitus, n (%) <sup>a</sup>	
Si	29 (14.6)
No	170 (85.4)
Hipertensión Arterial, n (%) <sup>a</sup>	
Si	47 (23.6)
No	152 (76.4)
Tabaquismo, n (%) <sup>a</sup>	
No Fuma	133 (66.8)
Fuma	66 (33.2)
TAS mmHg <sup>b</sup>	120 (110,120 )
TAD mmHg <sup>b</sup>	70 (70 ,80 )
Indice Cintura-Cadera, n (%) <sup>a</sup>	
Sin obesidad de segmento superior (<0.85 mujeres, <1 hombres)	51 (25.6)
Con obesidad de segmento superior (>0.85 mujeres, >1 hombres)	148 (74.4)
IMC Kg/m <sup>2</sup>	31.78 (6.51)
Grados de Obesidad, n (%) <sup>a</sup>	
Sobrepeso	85 (42.7)
Obesidad Grado 1	68 (34.2)
Obesidad Grado 2	29 (14.6)
Obesidad Grado 3	17 (8.5)
Glucosa mg/dL <sup>b</sup>	98 (91,111)
Colesterol mg/dL <sup>b</sup>	187.5 (162, 214)
Triglicéridos ,mg/dL <sup>b</sup>	150 (114, 190)

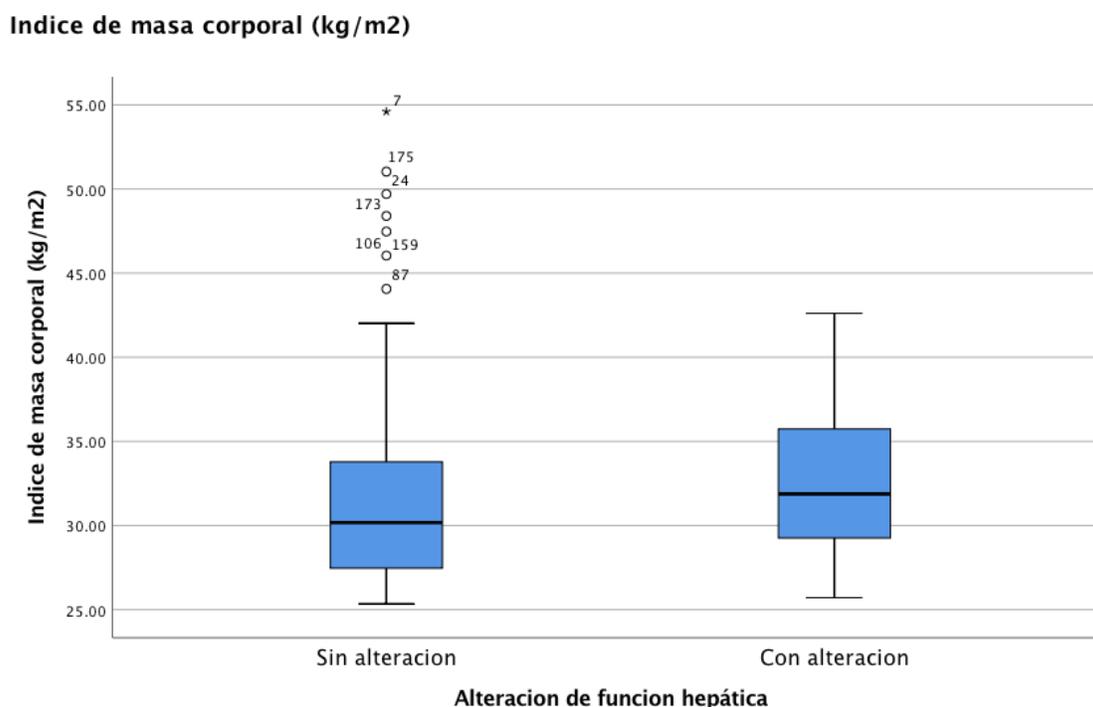
<b>Tabla 2. Función hepática de los participantes</b>	
Alteración en Pruebas de función hepática, n (%) <sup>a</sup>	
Sin alteración	158 (79.4)
Con alteración	32 (16.1)
AST <sup>b</sup>	54 (43, 64.6)
ALT <sup>b</sup>	46.9 (44.4, 52.6)
Esteatosis por USG, n (%) <sup>a</sup>	
Si	31 (20.6)
No	158 (79.4)
Grados de Infiltración de Hígado Graso, n (%) <sup>a</sup>	
Ausente	158 (79.4)
Grado 1 (infiltrado de 5% de hepatocitos)	25 (12.6)
Grado 2 (infiltrado de 6-10% de hepatocitos)	7 (3.5)

<b>Tabla 3. Características de los pacientes de acuerdo a la presencia de alteración en la función hepática</b>			
	Con alteración	Sin alteración	p
<b>Sexo <sup>a</sup></b>			
Femenino	19	112	0.199
Masculino	13	46	
<b>Edad <sup>b</sup></b>	49	47.5	0.994
<b>DM2 <sup>a</sup></b>	5	24	1
<b>HAS <sup>a</sup></b>	11	36	0.166
<b>Tabaquismo <sup>a</sup></b>			
Si	8	55	0.282
No	24	103	
<b>Estado nutricional <sup>a</sup></b>			
Sobrepeso	9	75	0.045
Obesidad	23	83	
<b>TAS <sup>b</sup></b>	120	120	0.717
<b>TAD <sup>b</sup></b>	77.5	70	0.649
<b>IMC <sup>b</sup></b>	31.87	30.17	0.033
<b>Circunferencia de cintura <sup>b</sup></b>	105	100	0.134
<b>Indice cintura/cadera <sup>b</sup></b>	0.97	0.95	0.263
<b>Glucosa <sup>b</sup></b>	106	97	0.045
<b>Colesterol <sup>b</sup></b>	191	186	0.846
<b>Triglicéridos <sup>b</sup></b>	153	150	0.793

**Gráfico 1. Porcentaje de casos de acuerdo al grado de infiltración de hígado graso**



## Gráfico 2 Índice de masa corporal \* Alteración de la función hepática

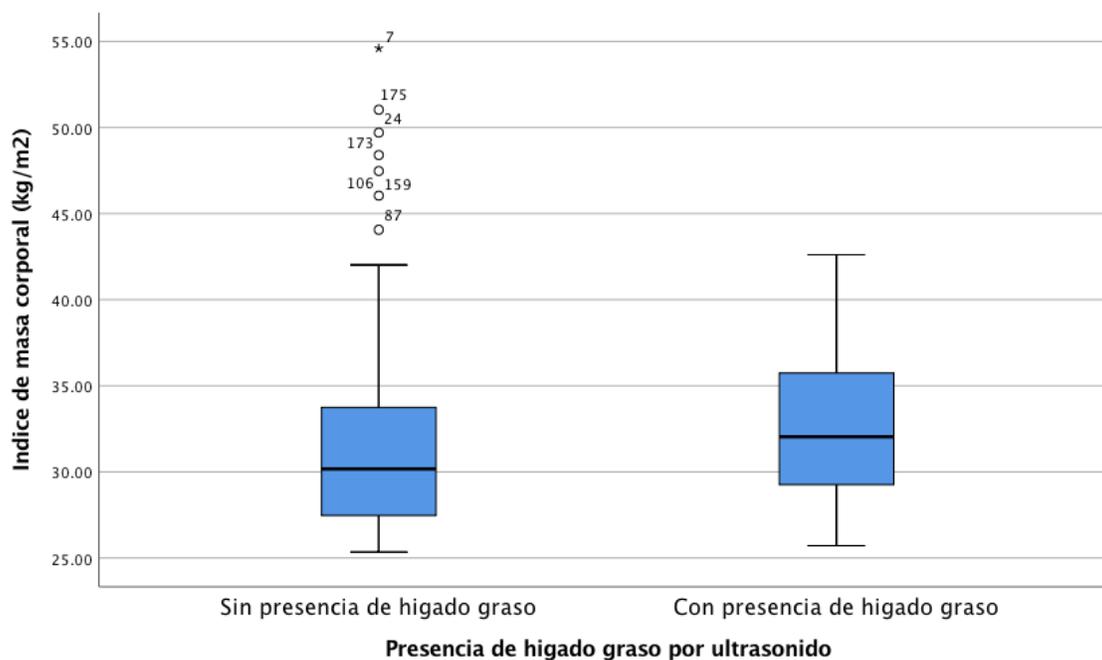


	Con alteración	Sin alteración	p
Sexo <sup>a</sup>			
Femenino	19	112	0.314
Masculino	12	47	
Edad <sup>b</sup>	49	48	0.783
DM2 <sup>a</sup>	5	24	1
HAS <sup>a</sup>	11	36	0.130
Tabaquismo <sup>a</sup>			
Si	7	56	0.171
No	24	103	
Estado nutricional <sup>a</sup>			
Sobrepeso	9	75	0.063
Obesidad	22	84	
TAS <sup>b</sup>	120	120	0.639
TAD <sup>b</sup>	80	70	0.516
IMC <sup>b</sup>	32.04	30.17	0.018
Circunferencia de cintura <sup>b</sup>	104	100	0.193
Índice cintura/cadera <sup>b</sup>	0.97	0.96	0.364
Glucosa <sup>b</sup>	105	97	0.067
Colesterol <sup>b</sup>	192	185	0.695
Triglicéridos <sup>b</sup>	152	150	0.945

	Esteatosis hepática por USG	Sin esteatosis hepática por USG	p
Alteración en PFH	31 (100)	1 (0.6)	<0.001
Sin alteración en PFH	0 (0)	158 (99.4)	

**Gráfico 3. Índice de masa corporal y Presencia de hígado graso por ultrasonido.**

Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)



		Sin presencia de hígado graso	Con presencia de hígado graso	p
ALT	Normal_<45	158	9	<0.001
	Elevado_>45	1	22	
AST	Normal_<40	158	0	< 0.001
	Elevada_>40	1	31	

<b>Tabla 7. Infiltración de hígado graso y Grados de Obesidad</b>					
		Grado de infiltración de hígado graso			
		Ausente	Grado 1 (infiltrado de 5% de hepatocitos)	Grado 2 (infiltrado de 6-10% de hepatocitos)	p
CATEGORÍA IMC	SOBREPESO	75	7	2	.133
	OBESIDAD	83	18	5	.133

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Fecha	NOV 2016	DIC 2016	ENE 2017	FEB 2017	MAR 2017	ABR 2017	MAY 2017	JUN 2017	JUL 2017	AGO. 2017	SEP 2017	OCT 2017	NOV. 2017
Elección del tema de Investigación	X	X											
Planteamiento del problema			X										
Antecedentes				X	X	X	X						
Justificación					X	X	X						
Marco Teórico					X	X	X						
Objetivos							X	X					
Hipótesis								X					
Material y Métodos								X					
Tipo de estudio									X				
Población, lugar y Tiempo									X				
Diseño de investigación									X				
Criterios de selección									X	X			
Definición de Variables									X	X			
Instrumento de Recolección de datos										X	X		
Recursos Humanos y Materiales										X	X		
Anexos											X	X	
Registro del protocolo ante el SIRELCIS													X