



11226
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS
HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DIAGNOSTICADA POR ULTRASONIDO
DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1 “GABRIEL MANCERA”**

T E S I S

**QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL TÍTULO
DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
M E D I C I N A F A M I L I A R
P R E S E N T A
DRA. AURORA OSORIO PONCE**

ASESOR: 0352215

**DR. ROBERTO PEREZ BLANCAS
MEDICO GASTROENTEROLOGO ADSCRITO AL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL
No. 1 “GABRIEL MANCERA”**

COASESOR:

**DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN
EN SALUD Y TITULAR DE LA RESIDENCIA DE MEDICINA
FAMILIAR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
No. 28 “GABRIEL MANCERA”. IMSS.**



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



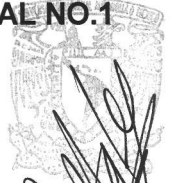
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DIAGNOSTICADA
POR ULTRASONIDO DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1
“GABRIEL MANCERA”**



[Handwritten signature of Gerardo Velazquez Espejel]

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. GERARDO VELAZQUEZ ESPEJEL
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28
“GABRIEL MANCERA” IMSS.


[Handwritten signature of Augusto Bernardo Torres Salazar]

DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN
SALUD Y TITULAR DE LA RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR
DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 “GABRIEL
MANCERA”. IMSS.

[Handwritten signature of Roberto Perez Blancas]

DR. ROBERTO PEREZ BLANCAS
MEDICO GASTROENTEROLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL No. 1 “GABRIEL MANCERA”

U.M.F. No. 28
S.N.S.
RECORD
SET. 29 2005
BIBLIOTECA


IMSS
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
CLINICA 28

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por acompañarme y darme la fortaleza en los momentos mas difíciles de mi vida

A MIS PADRES

Por el apoyo que siempre me han brindado, por educarme y guiarme por el buen camino. Por que simplemente son las personas más importantes para mí

A MIS HERMANAS

Por ser mis amigas, por caminar a mi lado, por levantarme el ánimo para poder seguir adelante

A MI TUTOR Y COASESOR DE TESIS

Por que sin ellos esta tesis no la hubiera podido realizar

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Aurora Osorio Ponce

FECHA: 30 Sep 2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

Gracias a todas las personas que me ayudaron para hacer posible mi titulación.

INDICE

PRESENTACION DE TESIS.....	
HOJA DE FIRMAS.....	
AGRADECIMIENTOS.....	
INDICE.....	
RESUMEN.....	
MARCO TEORICO.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICO.....	15
HIPÓTESIS.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	17
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
VARIABLES.....	22
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERATIVA DE VARIABLES.....	23
INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS.....	34
ANEXOS.....	39

RESUMEN

“Manifestaciones clínicas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica diagnosticada por ultrasonido del Hospital General Regional No. 1 Gabriel Mancera”

Osorio Ponce Aurora, Pérez Blancas Roberto, Torres Salazar Bernardo Augusto. Unidad de Medicina Familiar No. 28. “Gabriel Mancera”. IMSS. México D.F.

INTRODUCCIÓN: Establecer la correlación por frecuencia entre las manifestaciones clínicas y la esteatosis hepática no alcohólica. Eso es útil para el médico familiar para establecer grupos de riesgo y cuidado.

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, donde se incluyeron 55 pacientes entre 20 y 64 años con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica documentada por ultrasonido. De estos se reportó la frecuencia de plenitud abdominal, fatiga, hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho y esplenomegalia como variables. De forma añadida se buscó la presencia de diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia como enfermedades asociadas.

RESULTADOS: De los 55 pacientes encontramos que el 65% eran mujeres con una edad promedio de 46 años, con un índice de masa corporal total de 28.5, encontrando como manifestación clínica mas frecuente la plenitud abdominal en 40%, fatiga 29%, hepatomegalia 9%, dolor en hipocondrio derecho 7.3% y esplenomegalia 4%, pero destacando que un 96% de los pacientes no se encontró ninguna alteración clínica.

CONCLUSIONES: Del objetivo primario establecemos que no hay una correlación entre las manifestaciones clínicas y la esteatosis hepática no alcohólica. Pero si existe una correlación entre esta enfermedad y entidades relacionadas con la resistencia a la insulina.

Palabras clave: Esteatosis hepática no alcohólica, manifestaciones clínicas

Número de registro otorgado por el comité de investigación: 2004-721 0002

1. MARCO TEORICO

1.1 Antecedentes

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una condición médica que en la mayoría de los casos tiene un comportamiento benigno, la cual puede evolucionar a hepatopatía crónica avanzada y cirrosis. Las revisiones actuales documentan que generalmente está asociada con el síndrome metabólico, aunque existen situaciones secundarias en las cuales también se puede presentar esta entidad.

El diagnóstico completo de la esteatosis hepática no alcohólico idealmente se define por los hallazgos histopatológicos, incluyendo el estadio y grado de la enfermedad así como por su etiología. Tradicionalmente se han clasificado como alcohólicos y no alcohólicos, la esteatosis hepática no alcohólico incluye: hígado graso no alcohólico (condición crónica), y esteatohepatitis no alcohólica (condición aguda). Esta se asocia a entidades como la resistencia a la insulina, el trastorno del metabolismo de los lípidos, el uso de la nutrición parenteral total, pérdida de peso grave, uso de fármacos (amiodarona, diltiazem, tamoxifeno, esteroides y terapia antiretroviral), exposición tóxica o el síndrome de realimentación; y todas estas condiciones son heterogéneas en términos de etiología, historia natural y respuesta al tratamiento. Por tanto la enfermedad es difícil de estudiar, y no existe un consenso actualmente para clasificar de la mejor forma a los trastornos del hígado graso. ^{1,2}

Antecedentes históricos

La asociación entre esteatosis hepática macrovesicular con cambios inflamatorios y fibrosis en pacientes obesos se conoce desde hace mucho tiempo (1958, estudios de Zelman), siendo tomada en cuenta hasta los estudios de falla hepática en algunos pacientes en los cuales se les había realizado cirugía bariátrica (1975, Peters, grupo de 5 pacientes). Estos mismos hallazgos se hicieron después en pacientes obesos que nunca habían tomado alcohol o bien habían sido sometidos a una cirugía similar (1979, Adler y Shaffner, 29 pacientes). En 1980 Ludwig introdujo el término: Esteatohepatitis no alcohólica para describir estos hallazgos en aquellos quienes no consumían alcohol (Mayo Clinic). Otros sinónimos son: esteatonecrosis no alcohólica, hepatitis del hígado graso y hepatitis grasa no alcohólica. ¹

Definición

Se define a la enfermedad hepática grasa no alcohólica como la acumulación de grasa en el hígado que excede 5 a 10% de su peso, y que se correlaciona con la cantidad de hepatocitos llenos de grasa en el citoplasma cuando se hace estudio por biopsia. Debido a su similitud histopatológica con la enfermedad hepática alcohólica, es indispensable descartar el consumo importante de alcohol para el diagnóstico: menos de 20 g/día para mujeres y menos de 40 g/día para hombres, o menos de 14 a 28 unidades de alcohol por semana. ²

Epidemiología

La prevalencia exacta del hígado graso no se conoce debido a que la enfermedad es indolente, frecuentemente silente, estableciéndose a través de biopsias secuenciales que definen el diagnóstico. Tiene una distribución mundial, por ejemplo, en Japón la prevalencia es del 14% en no alcohólicos. En EU es la principal causa de elevación de las pruebas de función hepática y los Institutos Nacionales de Salud de EU sugieren que la prevalencia es del 23% en adultos. Otros autores sugieren que es del 2.7% en pacientes delgados, incrementándose hasta el 18.5% de los pacientes obesos. La obesidad esta presente del 40–100% de los pacientes con hígado graso no alcohólico, la diabetes y la hiperlipidemia esta presente del 21-75% y del 21-83% respectivamente. Incluso puede ocurrir en niños.^{3,4}

La relación de esteatohepatitis/hígado graso es de 1:10 y hasta el 90% de los casos diagnosticados como cirrosis criptogénica se asocian a hígado graso.⁵

No existen reportes de la prevalencia de esta entidad en México.

Fisiopatología

Existen cambios muy bien definidos que desencadenan el daño citopático en estos pacientes, tales como la acumulación de lípidos en los hepatocitos principalmente en forma de triglicéridos. Se sabe por estudios de cohortes que existe una relación estrecha entre síndrome de resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia y la lesión hepática, definida alrededor de la inmunodisfunción mediada por macrófagos, linfocitos, alteración en la sobre expresión de factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas, y la producción excesiva de prostanoïdes por macrófagos peritoneales y hepáticos.⁶

La infiltración grasa en los hepatocitos es una respuesta a estímulos como la hipoxia, toxinas, inflamación, neoplasia, ayuno, deficiencias nutricionales y alteraciones metabólicas; los cuales desencadenan un desacoplamiento por sobreactividad en la cadena respiratoria y estrés oxidativo de los ácidos grasos, generado por las mitocondrias, aumentando las concentraciones locales de radicales libres de oxígeno. Tal fenómeno genera una expresión de apoptosis mediada de forma activa por peroxisomas, a través de mecanismos aun no descritos, dentro de los que se incluyen depleción del ATP hepático e inhibición de los procesos de síntesis en el ciclo celular. De forma general los efectos de la obesidad y la consecuente infiltración grasa son predictores de fibrosis y esteatosis, explicándose por el hiperinsulinismo, el proceso inflamatorio sostenido y la fibrosis inducida y sostenida por las células estrelladas.^{6, 7, 8}

Así pues, se ha identificado la presencia de estrés oxidativo como punto inicial para la progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a esteatosis hepática. Tradicionalmente se expone la fisiopatología como un proceso de doble golpe (double hit). Inicialmente, el aumento de lipólisis periférica en individuos con resistencia a la insulina produce un incremento de los ácidos grasos libres, que al ser captados por el hepatocito aumentarán los niveles de triglicéridos en el citoplasma y producirán esteatosis de macrovacuola con desplazamiento del núcleo a la periferia (primer golpe). Por otra parte, este incremento de los ácidos grasos libres en el hepatocito desencadenan mecanismos de estrés oxidativo (aumento de hierro, activación de citocromo P450, aumento de beta oxidación mitocondrial, estimulación de lipooxigenasa y factor de necrosis tumoral). Este incremento del estrés oxidativo llevará a activación de factores proinflamatorios y de necrosis celular y activará las

células estrelladas que son precursoras de fibrosis hepatocitaria, desarrollándose así el estadio de la esteatohepatitis no alcohólica (segundo golpe).^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

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.³

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.^{1, 3, 5.}

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.³

La historia clínica, los antecedentes médicos y el examen físico permiten identificar la mayoría de pacientes con hígado graso no alcohólico. Sin embargo, es necesario realizar estudios de laboratorio para descartar otras etiologías de elevación crónica de aminotransferasas (serologías para hepatitis viral B y C; estudios para enfermedades metabólicas como la sobrecarga de hierro, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa 1 antitripsina; y estudios para hepatopatías autoinmunes: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria).

Es indispensable interrogar al paciente sobre el uso de medicamentos o sustancias potencialmente hepatotóxicas, y obviamente hay que descartar el consumo importante de alcohol.

Es razonable realizar pruebas de resistencia a la insulina durante la evaluación de estos pacientes si se tiene en cuenta que esta alteración metabólica es la base fisiopatológica para el desarrollo de la enfermedad hepática. La más sencilla de las pruebas de insulina es la determinación basal de la misma, pero también son útiles pruebas de tolerancia a la glucosa tanto por vía oral como por infusión intravenosa.^{5, 2, 1, 17}

Así pues, los diferentes criterios diagnósticos considerados incluyen: Histología: Biopsia hepática con datos de degeneración grasa macrovesicular moderada a avanzada, inflamación lobular o portal que se pueden acompañar de cuerpos de Mallory, fibrosis o cirrosis. Uso de alcohol: Falta de consumo de etanol confirmado por terceras personas directamente relacionadas o pruebas de laboratorio. Enfermedades concomitantes; ausencia de otras enfermedades hepáticas activas.

En el 2003 se publicó un consenso en la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado que engloba los síntomas y hallazgos físicos en: fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, alteraciones de la motilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano, constipación, obesidad central, pseudoacantosis nigricans, lipomatosis, lipoatrofia, lipodistrofia, pancreatitis, déficit neurológico en nervios craneales, datos crónicos de insuficiencia hepática. Los datos de laboratorio son elevación de transaminasas entre 1.5 y 10 veces el valor inferior normal, ALT > AST, elevación de GGT y FA; hiperglucemia, depósitos de IgA en cortes histológicos, dislipidemia a expensas de hipotrigliceridemia, Anticuerpos antinucleares, índices del metabolismo del hierro anormales. Los estudios de imagen con: Ultrasonido, Tomografía computada, Imagen por resonancia magnética (con poca sensibilidad cuando el grado de esteatosis es menor del 30%, ninguna de estas modalidades identifica de forma eficiente el grado de fibrosis y el estadio de la enfermedad), espectroscopia por Resonancia magnética que identifica contenido de grasa y niveles de ATP en la grasa hepática.^{5, 2, 1, 17}

Estadificación y gradificación

La enfermedad hepática grasa no alcohólica presenta alteraciones histológicas idénticas a la hepatopatía alcohólica: presencia de cambios grasos macrovesiculares en hepatocitos con desplazamiento del núcleo hacia la punta de la célula. Las descripciones clásicas de esteatohepatitis incluían además la presencia de cuerpos de Mallory, inflamación neutrofílica lobular predominante, degeneración abombada celular y la fibrosis perisinusoidal en la zona III de Rappaport. Actualmente se sabe que la presencia de esos datos no es

consistente con el hígado graso ya que existen características atípicas como inflamación linfocítica o fibrosis portal. No se sabe si estos patrones histológicos representan estadios diferentes de la esteatohepatitis, o condiciones clínico-patológicas diferentes con expresión histológica sobrepuesta. Por tanto no existe un consenso de patrón histológico diagnóstico. En 1998 se agruparon 19 parámetros de acuerdo a la esteatosis, lesión del hepatocito, inflamación y fibrosis.^{2,5}

El grado histológico indica la actividad de la lesión, mientras que el estadio refleja el grado de fibrosis. Aquellos que tienen las lesiones histológicas clásicas se asocian a un peor pronóstico a largo plazo que aquellos que solo tienen cambios inflamatorios lobulares no específicos. Existen 3 parámetros de la fibrosis hepática: la fibrosis perisinusoidal, la fibrosis portal y la fibrosis imbricada correspondiendo a los grados leve, moderado y grave. Esto suele correlacionarse con los niveles de ALT.^{1, 5, 15, 16}

Existe controversia para decidir cuándo se debe realizar biopsia hepática en los pacientes con hígado graso no alcohólico. Hay consenso para no hacer biopsia en aquellos individuos con aminotransferasas persistentemente normales. Incluso, en aquellos con aminotransferasas elevadas, si responden favorablemente al tratamiento y se normalizan las pruebas en un lapso no superior a 6 meses, la biopsia hepática es controvertida.

Se debe individualizar cada caso, y se recomienda en general que si no hay normalización de las aminotransferasas, o si existen factores de riesgo altos para hígado graso no alcohólico, la biopsia hepática esté indicada para establecer la progresión y el pronóstico de la enfermedad.^{15, 16, 17}

Diagnóstico por ultrasonido

Las imágenes diagnósticas (ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética) permiten identificar la presencia de exceso de grasa a nivel hepático, siendo el ultrasonido el método menos costoso y más fácilmente disponible. No obstante, la sensibilidad no es muy buena cuando la esteatosis es menor de 25 a 30%. Por otra parte, ninguna prueba de imágenes puede determinar el estadio de la enfermedad en forma precisa, y tampoco puede identificar la presencia de fibrosis.

Existen, sin embargo, estudios retrospectivos que comentan que la ultrasonografía tiene a través de la escala de grises (gray level concurrente: Wu et al 1992) una sensibilidad del 91.3% y una especificidad de 83.3% en el diagnóstico del hígado graso. Generalmente se realiza una búsqueda a nivel del lóbulo hepático izquierdo, uno en relación a la vesícula, un corte a nivel de la bifurcación portal, a nivel de las venas hepáticas, uno en lóbulo hepático derecho incluyendo riñón y uno de bazo. Se evalúan aumento de la ecogenicidad respecto al riñón, áreas no comprometidas definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa, visualización de la pared de vasos portales y diafragma, atenuación del sonido y hepatomegalia. Los diferentes grados de infiltración grasa se observan en 1. Leve cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia; 2. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido; 3. Severa cuando no se visualiza la pared de los vasos portales y diafragma. ^{18, 19, 20}

Tratamiento

No hay tratamiento de comprobada efectividad en pacientes con el hígado graso no alcohólico. En general se recomienda modificar aquellas circunstancias que se asocian con esta entidad, con lo cual la mayoría de los pacientes se logran controlar. Primero, hay que disminuir el aporte de grasa hacia el hígado. Por eso, es necesario iniciar un tratamiento adecuado para el control de la diabetes y de la resistencia a la insulina, así como la disminución progresiva y programada de peso en los obesos. La dieta hipocalórica, baja en carbohidratos y en grasa, y el ejercicio supervisado son indispensables para lograr un beneficio inicial en estos pacientes. Lograr un descenso de peso de al menos 10% ha demostrado ser ventajoso. Sin embargo, no es aconsejable una reducción muy rápida de peso (más de 1.6 Kg. por semana) pues se ha evidenciado empeoramiento del hígado graso no alcohólico. Terapias reductoras de peso como el orlistat y la sibutramina o la cirugía bariátrica pueden tener algún puesto en el tratamiento del hígado graso no alcohólico, pero se debe tener en cuenta que la reducción muy rápida de peso no es aconsejable. Si se están consumiendo medicamentos asociados con el hígado graso no alcohólico, estos se deben discontinuar en lo posible (p.ej. corticoides, estrógenos, amiodarona, nifedipina, salicilatos, tamoxifen), haciendo un análisis del verdadero riesgo beneficio al no tomarlos.

La otra meta primordial en el manejo del hígado graso no alcohólico es mejorar la resistencia a la insulina, lo cual se logra con metformin y tiazolidinedionas como el troglitazone, rosiglitazone, o pioglitazone. Estos fármacos han demostrado disminuir la esteatosis y normalizar las aminotransferasas. También se logra reducir el tamaño hepático, pero aún está por definirse en

estudios con poblaciones significativas y con biopsias seriadas si hay o no mejoría histológica.

El uso de hipolipemiantes es controvertido, especialmente los inhibidores de HMG CoA reductasa que aunque no son hepatotóxicos, no son los ideales para disminuir el nivel de triglicéridos. No obstante, estos pueden aumentar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con algún efecto benéfico. Los fibratos (gemfibrozil y clofibrato) parecen ser más seguros y útiles en la hipertrigliceridemia que se asocia con NAFLD. Neutralizar el estrés oxidativo con antioxidantes como la vitamina E 400 a 1200 unidades diarias y el ácido ursodeoxicólico 10 a 15 mg/kg/día ha demostrado algún efecto protector hepatocitario contra el exceso de grasa. Otros medicamentos con propiedades antioxidantes están en investigación y pueden ser útiles en el futuro (p.ej. betaína y N-acetil cisteína). Si se evidencia la presencia de sobrecarga de hierro en pacientes con NAFLD, las flebotomías pueden tener un efecto favorable aditivo. Por último, se ha investigado el uso de una hormona derivada de los adipocitos (leptina) con diversos efectos metabólicos, entre estos el control de la resistencia a la insulina y el control de la obesidad. Aunque los estudios preliminares en estas entidades son prometedores, se ha visto que esta hormona también tiene efecto profibrogénico y estimula las células estrelladas, lo cual puede tener resultados adversos en el tratamiento de NASH, y por lo tanto no se recomienda su uso. ^{1, 3, 5, 21, 22}

Factores predictores de severidad

No se tiene muy claro por qué la mayoría de pacientes tienen una enfermedad de evolución benigna como la enfermedad hepática grasa no alcohólica, mientras otros presentan una enfermedad progresiva y avanzada como la esteatohepatitis. Sin embargo, se han identificado algunos factores predictores de severidad que permiten sospechar qué individuos están en riesgo de enfermedad severa:^{23, 24, 25, 26, 27, 28}

1. Edad mayor de 45 años
2. Relación AST/ALT mayor de 1.0
3. Obesidad
4. Diabetes mellitus tipo II
5. Niveles de albúmina
6. Grado de fibrosis en la biopsia hepática.

1.2 Planteamiento del problema

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas en pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica diagnosticada por ultrasonido en el Hospital General Regional No. 1 “Gabriel Mancera” de edades entre 20-65 años en el 2004?

1.3 Justificación

La esteatosis hepática no alcohólica es un problema de salud frecuente 1, 3, 5 aún poco considerado en la consulta del médico de primer contacto. Generalmente es subdiagnosticado por la sintomatología no característica que presenta. Se documenta como una condición benigna con riesgo bajo para progresión a un daño severo, pero existiendo siempre una subpoblación que vira hacia un estado de fibrosis y cirrosis hepática.

Condiciones clínicas comunes agrupadas dentro de la esteatosis hepática no alcohólica también se han identificado como condiciones comunes coexistentes a muchas enfermedades.^{1, 3, 5, 11, 29, 30}

La población derechohabiente del HGZ 1 esta formada principalmente por personas entre la 3a y 7a década de la vida, con condicionantes clínicas que frecuentemente agrupamos nosológicamente a muchas o a ninguna entidad mórbida. Ahora sabemos que estas manifestaciones sindromáticas pueden asociarse (y no sabemos cuanto) a una enfermedad llamada hígado graso no alcohólico. Si identificamos de forma oportuna quienes se encuentran con alteraciones clínicas de riesgo para desarrollar hígado graso no alcohólico, instrumentaremos acciones de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Establecer la relación entre las manifestaciones clínicas de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido.

1.4.2 Objetivos específicos

Determinar a través del expediente clínico, la frecuencia de obesidad, hepatomegalia, distensión abdominal, fatiga y esplenomegalia en pacientes con diagnóstico por ultrasonido de esteatosis hepática no alcohólico.

Establecer la significancia estadística de las variables del estudio con respecto a la esteatosis hepática no alcohólico ya diagnosticado por ultrasonido.

1.5 Hipótesis

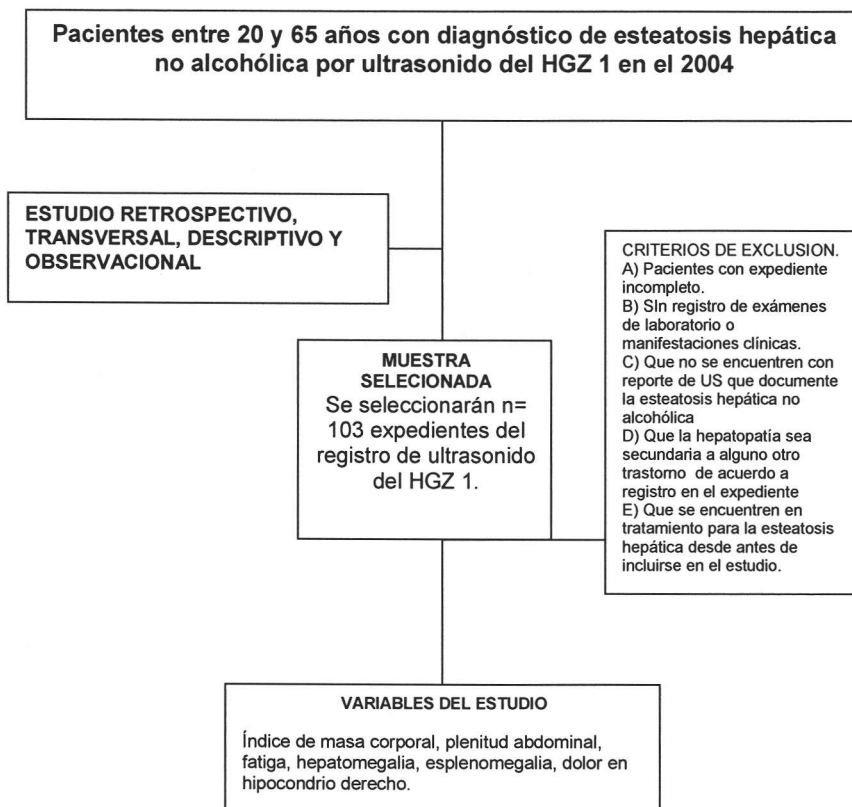
Existe una correlación estadísticamente no significativa entre las manifestaciones clínicas y la esteatosis hepática no alcohólico diagnosticado por ultrasonido en la población de adultos entre 20 y 65 años que fueron atendidos en el HGZ No.1 Gabriel Mancera en el 2004.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

2.2 Diseño del estudio



2.3 Población, lugar y tiempo

Se seleccionaran los expedientes de aquellos pacientes sin discriminación de género entre 20 y 65 años que tengan confirmado el diagnóstico de la esteatosis hepática no alcohólica por ultrasonido realizado en el HGZ 1 entre enero y diciembre del 2004, así como que tengan completo el registro de las condiciones clínicas en estudio

2.4 Muestra

Tamaño de la muestra

Todo estudio epidemiológico lleva implícito en la fase de diseño la determinación del tamaño muestral necesario para la ejecución del mismo. El no realizar dicho proceso, puede llevarnos a dos situaciones diferentes: primera que realicemos el estudio sin el número adecuado de pacientes, con lo cual no podremos ser precisos al estimar los parámetros y además no encontraremos diferencias significativas cuando en la realidad sí existen. La segunda situación es que podríamos estudiar un número innecesario de pacientes, lo cual lleva implícito no solo la pérdida de tiempo e incremento de recursos innecesarios sino que además la calidad del estudio, dado dicho incremento, puede verse afectada en sentido negativo.

Nuestro estudio, por las características de prevalencia no documentada de la esteatosis no alcohólica, es una muestra de tipo no aleatorio, por cuotas, con un tamaño de 55 pacientes documentado por ultrasonido.

2.5 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- A. Pacientes con reporte de Ultrasonido abdominal del HGZ 1 que mostrara esteatosis hepática
- B. Expedientes de pacientes con derechohabencia al HGZ 1 Gabriel Mancera
- C. Ambos sexos
- D. Edad entre 20 y 65 años
- E. Expedientes clínicos con registro de: peso, talla, edad, consumo de alcohol, y descrito presencia o no de plenitud abdominal, fatiga, hepatomegalia, esplenomegalia

Criterios de no inclusión:

- A. Pacientes con expediente incompleto: sin registro de manifestaciones clínicas
- B. Que no se encuentren con reporte de US del HGZ1 que documente la esteatosis hepática
- C. Que la hepatopatía sea secundaria a alguno otro trastorno de acuerdo a registro en el expediente
- D. Que se encuentren en tratamiento para la esteatosis hepática desde antes de incluirse en el estudio
- E. Pacientes con registro de etilismo intenso

Criterios de exclusión:

A. Aquellos pacientes que se documente durante el tiempo de registro que la hepatopatía es secundaria a otro trastorno sistémico

2.6 Variables

Las variables fueron sexo, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes, plenitud abdominal, fatiga, hepatomegalia, esplenomegalia, dolor en hipocondrio derecho.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Valores que toma la variable o códigos
Sexo	Cualitativa	Nominal	1=Femenino 2=Masculino
Índice de masa corporal	Cualitativa	Nominal	1=Normal 2=Sobrepeso u obesidad
Distensión abdominal	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Fatiga	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Hepatomegalia	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Esplenomegalia	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Dolor en hipocondrio derecho	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No

2.7 Definición conceptual y operativa de las variables

VARIABLES UNIVERSALES	Tipo de variables	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de Medición	Indicadores Cuantitativos
Género	Independiente	Expresión social de género	Observación física del sexo	Nominal	Masculino Femenino
Índice de masa corporal	Independiente	Índice del peso de una persona en relación con su altura	Peso/(Talla) ²	Nominal	< 25: normal > 25 sobrepeso/ obesidad
Distensión abdominal	Independiente	Aumento del volumen del abdomen por diferentes causas.	Signo clínico	Nominal	Presente: anormal Ausente: normal
Fatiga	Independiente	Sensación de agotamiento o disminución de la capacidad energética que el sujeto experimenta, generalmente tras la realización prolongada de una actividad, o como consecuencia de un trabajo demasiado intenso	Síntoma	Nominal	Presente: anormal Ausente: normal
Hepatomegalia	Independiente	Signo físico que se caracteriza por el aumento anormal del tamaño hepático	Signo clínico	Nominal	Presente: anormal Ausente: normal
Esplenomegalia	Independiente	Signo físico que se caracteriza por el aumento anormal del tamaño del bazo	Signo clínico	Nominal	Presente: anormal Ausente: normal
Dolor en hipocondrio derecho	Independiente	Experiencia sensorial y emocional desagradable, desencadenada de forma fisiológica por la activación de nociceptores, de causa conocida, autolimitado según evoluciona la noxa.	Síntoma	Nominal	Presente: anormal Ausente: normal

2.8 Diseño estadístico

El propósito estadístico de la investigación es correlacionar la presencia de manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica establecido por ultrasonido. Esto se documentó en un solo grupo de estudio. Se realizó una sola medición independiente. Se midió solo las variables cualitativas con una escala de medición de intervalo, nominal, discreta.

Se realizó una distribución no paramétrica, normal. Esto en una muestra no aleatorizada por cuotas.

2.9 Instrumento de recolección de datos.

Se utilizó una hoja de recolección de datos donde se vertieron los hallazgos de cada uno de los expedientes. El formato de recolección se creó por conveniencia de captura, integrando tres secciones correspondientes a: ficha de identificación y generales (con 2 variables), recolección ordinal de valores de pruebas de perfil hepático (no tomadas como variables), y recolección nominal dicotómica de los hallazgos clínicos (con 5 variables).

Ver anexo 1

2.10 Método de recolección de los datos

Para integrar al estudio a los pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica se realizó lo siguiente:

- Se identificó de la hoja diaria de registro de ultrasonido, a aquellos pacientes a los cuales se les hizo el diagnóstico de esteatosis hepática entre enero y diciembre del 2004
- Se discriminó del archivo general del HGZ1 quienes eran derechohabientes del mismo
- Se recolectaron los expedientes
- Se inició revisión-recolección de datos de cada expediente de aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y no inclusión comentados previamente
- Se capturó en formato SPSS Ver 11 los datos recolectados para integrar los hallazgos de forma consistente e iniciar el análisis estadístico

2.11 Procedimientos estadísticos

El análisis de datos se realizó con el programa SPSS versión 12.0 con el cual se estudiaron medidas de tendencia central, medidas de dispersión y medidas de resumen (frecuencia, porcentajes, mediana, moda, promedio y desviación estándar).

2.12 Cronograma

ENERO DEL 2004	Titulo y Bibliografía
FEBRERO-AGOSTO DEL 2004	Marco teórico
OCTUBRE	Elab. de hoja de recolección de datos
DICIEMBRE DEL 2004	Recolección de datos
ENERO DEL 2005	Análisis de datos
MARZO-JUNIO DEL 2005	Análisis estadístico de resultados
JULIO DEL 2005	Conclusiones
AGOSTO DEL 2005	Análisis final del proyecto

2.13 Recursos humanos, materiales, físicos y financiamiento del estudio

RECURSOS HUMANOS:

- Asesor de tesis.
- Coasesor de tesis.
- Residente de Medicina Familiar.
- Personal de Archivo para proporción de expedientes clínicos.

RECURSOS MATERIALES:

- Libretas, hojas tamaño carta, bolígrafos, lápices, gomas y sacapuntas.
Marcador, engrapadora estándar, expedientes clínicos
- Computadora, discos extraíbles 3 ½, Programa Microsoft Word 2000, Internet Explorer, Paquete SPSS
- Impresora.

RECURSOS FINANCIEROS

- Se realizará con recursos propios del investigador

2.14 Consideraciones éticas

Éste proyecto de investigación cumple con las normas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, México. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1987.

Y de acuerdo con el Reglamento, ésta investigación se clasifica como de Riesgo 1 (investigación sin riesgo) según lo dictado en el Título segundo, Capítulo 1, Artículo 17°. "Investigación sin riesgo son aquellas que emplean

técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

3. ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos se distribuyen de la siguiente forma:

Del total de 103 pacientes elegidos del tamizaje inicial fueron eliminados 48 pacientes, mismos que cumplían los criterios de no inclusión mencionados al principio.

Del total de ellos se estimó que 36 de ellos (65,5%) eran mujeres, y 19 (34.5%) eran hombres.

La edad promedio del total de pacientes fue de 46.27 años, con rango de edad entre 22 y 64 años.

El índice de masa corporal se estimó en 28.5 m² SCT, con un rango entre 20 y 42 m² SCT.

Las enfermedades asociadas documentadas en el estudio muestran a la diabetes mellitus como la más frecuentemente asociada al hígado graso (12.7%) seguida de obesidad (9.1%), hernia hiatal (9.1%), dislipidemias (7.3 %), HAS (7.3 %), enfermedad ácido péptica (7.3 %), otras enfermedades (18.2%) y sin patología 27.3 %.

Las manifestaciones clínicas documentadas como más frecuentes son: plenitud abdominal (40%), fatiga (29.1%), hepatomegalia (9.1%), dolor en hipocondrio derecho (7.3%) y esplenomegalia (3.6%).

Ver anexo 2 y 3.

4. DISCUSION

Del análisis de resultados derivamos de forma inicial que el hígado graso no alcohólico es mas frecuente en las mujeres de nuestra población de estudio en un 65.5% estableciendo una relación de 2:1.

De todos estos pacientes se encontraban con una edad promedio de 46 años, aunque por frecuencia la mayor parte eran de 52 años (10.9%) seguida de 42 años (7.3%) pudiendo establecer un intervalo de afección de +6 años con respecto a la mediana.

El índice de masa corporal lo encontramos con una media de 28.53 m²sc con un mínimo de 20 y un máximo de 42, pero siendo la mas frecuente 28.3 m²sc (sobrepeso y/o obesidad) en 5.5%. Sin embargo este último dato tiene una medida de dispersión muy alta.

Las enfermedades asociadas podemos agruparlas dentro del grupo del Síndrome metabólico de la siguiente forma: Diabetes mellitus 12.5%, Hipertensión y dislipidemias en un 14.6%, obesidad 9.1%; con un total acumulado de 36.5% (es decir; 1 de cada 3 personas puede estar cursando con síndrome metabólico). Generalmente estas patologías se relacionan con resistencia a la insulina hasta en un 60%.^{30,31}

No existe cuadro clínico característico relacionado con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica, generalmente entre un 70 y un 96.4% de los pacientes no refiere presentar ninguna afección sintomática o signológica, lo cual se correlaciona con los hallazgos documentados en el marco teórico.

Sin embargo si encontramos una relación significativa entre la enfermedad y los valores de fosfatasa alcalina con una media de 79, con un valor frecuente de 60 UI/dL hasta en un 30% del total de pacientes (1 de cada 3) y en un 10%

más hasta 80 UI/dL. Destaca que solo el 1.8% de la población (1 persona) se reporto en valores normales.

Por otro lado, los valores de la glucemia se encontraron dispersos entre 76 y 300mg/dL, sin embargo el 30.9% tenia cifras entre 110 y 300mg/dL (1 de cada 3)

Se encontró también significancia en los valores del colesterol, donde un 12.7% se encontró con valores de 200, pero un 50% del total de pacientes estudiados tenia cifras de 200 y mas, es decir, 1 de cada 2. Con respecto a los triglicéridos la dispersión es grande, sin embargo, el 48% del total de pacientes tuvieron valores por arriba de 200 mg/dL (1 de cada 2).

5. CONCLUSIONES

Es claro que no hay un correlato clínico y la esteatosis hepática no alcohólica: la mayor parte de los pacientes no refiere ninguna alteración sintomática o signológica, no pudiendo establecer un síndrome de esteatosis hepática. Pero si existen determinantes con respecto al sexo, la edad y el índice de masa corporal. Para nuestra población de estudio sabemos que la mayor parte de aquellos que tenían la enfermedad 1 de cada 2 eran mujeres, las cuales se encontraban alrededor de los 46 años, con un índice de masa corporal correspondiente a sobrepeso y/o obesidad.

De las mismas personas hasta 1 de cada 3 tiene algún componente nosológico del síndrome metabólico.

Es claro que la dispersión de los datos encontrados es muy amplia en algunos casos, y a pesar de eso, pueden establecerse asociación entre componentes clínicos y de imagen para el diagnóstico de la esteatosis hepática no alcohólica. Esta asociación aparentemente se vuelve más fuerte con respecto a los datos iniciales de afección hepática como lo es la fosfatasa alcalina, así como, con ciertas determinantes comunes a la resistencia a la insulina: glucosa, colesterol, triglicéridos, obesidad y sobrepeso. En México no existe un reporte claro de asociación entre hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico. Tal vez existe un componente metabólico clínico que aumenta el número entidades asociadas a la resistencia a la insulina, el 5° del cuarteto de la muerte podría estar determinado por la esteatosis hepática no alcohólica. Se requieren mas estudios de extensión que puedan establecer la evidencia /A que nos permita recomendar a nuestros pacientes que el bajar de peso,

controlar la ingesta de carbohidratos complejos y acogerse en aquellas que hemos llamado medidas generales (ejercicio y dieta) pueden redituarnos en un estilo y calidad de vida mejor.

6. REFERENCIAS

1. American Gastroenterological Association. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705–1725.
2. Hidrovo V, Guevara G. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: NAFLD. *Rev Colomb Gastroenterol* 2004; 19: 44 – 49.
3. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic Steatohepatitis: What We Know in the New Millennium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714 –2724.
4. American Gastroenterological Association. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367 – 1384.
5. Méndez-Sánchez N, et al. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 72 – 82.
6. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and non alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467 - 1476.
7. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474 - 485.

8. Washington K, Wright K, Shyr Y, Hunter EB, et al. Hepatic Stellate Cell Activation in Nonalcoholic Steatohepatitis and Fatty Liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 822 – 828.
9. O' Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148 – 154.
10. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2004; 40: 578 – 584.
11. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance. *Am J Med.* 1999;107: 450 – 455.
12. Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, Maeda M, et al. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver, Markers of Obesity, and Serum Leptin Level in Young Adults. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1796 – 1801.
13. Farrell G. Signalling links in the liver: Knitting SOCS with fat and inflammation. *J Hepatology* 2005; 43: 193 – 196.
14. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams L, et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2004; 41: 943 – 949.

15. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*, 2001; 344: 495 – 500.
16. Rangel JC, García JL. La utilidad de la biopsia percutánea en pacientes asintomáticos, con alteraciones en las pruebas de función hepática, atendidos en un departamento de medicina interna. *Med Int Mex* 2003; 19: 276 – 279.
17. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266 - 1271.
18. Csendes P, Paolinelli P, Busel D, Venturelli V, et al. Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev Chil Rad* 2004; 10: 50 – 52.
19. Yeh W, Jeng Y, Li C, Lee P, et al. Liver steatosis classification using high-frequency ultrasound. *Ultr Med Biol* 2005; 31: 599 – 605.
20. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604 – 616.
21. Akyuz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, et al. The effects of rosiglitazone, metformine and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2004; 41: 167.

22. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2005; 20: 1 – 7.
23. Struben V, Erickson E, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis and Cryptogenic Cirrhosis within Kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9 – 13.
24. Phillips H, Balart L. Problems With NASH? HAIR Is Some Help. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 500.
25. Copaci I, Voiculescu M, Micu L, Hortopan M, et al. The clinical and pathology spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2004; 41: 255.
26. Fan J, Zhu J, Li X, Chen L, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatology* 2005; 43: 508 – 514.
27. Pérez M, Franco S, Winograd R, Angulo O. Aspectos clínico-patológicos del hígado graso no alcohólico. *Rev Cubana Med Milit* 2003; 32: np.
28. Riquelme A, Boza C, Gomez C, Duarte I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in morbid obese patients: clinical and laboratory features and

immunohistochemical investigation of hepatic stellate cell activation. *J Hepatology* 2004; 41: 258.

29. Álvarez-Martínez HE, Pérez-Campos E, Leyva-Bohórquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca. *Gac Med Méx* 2005; 141: 7 – 12.

30. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, Franco A. El síndrome metabólico: un concepto en evolución. *Gac Med Méx* 2004; S141: S41 – S47.

31. Grupo de estudio del síndrome metabólico. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13: 4 - 30.

7. ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

Nombre	
Afiliación	
Edad	
Sexo	
Peso	
Talla	
IMC	
Enf. Asociadas	
Consumo de alcohol	

Valor	Resultados
FA	
TGO	
TGO	
BT	
BD	
BI	
Glucosa	
Colesterol total	
Triglicéridos	
PT	

Cuadro Clínico	
Plenitud abdominal	
Dolor en hipocondrio der.	
Fatiga	
Hepatomegalia	
Esplenomegalia	

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Anexo 2: Tablas de distribución

Tabla 1. Distribución por género

SEXO	PORCENTAJE
FEMENINO	65.5
MASCULINO	34.5
TOTAL	100

Tabla 2. Distribución por índice de masa corporal

IMC	PORCENTAJE
NORMAL	25.5
SOBREPESO U OBESIDAD	74.5
TOTAL	100

Tabla 3. Distribución por morbilidad asociada

ENFERMEDADES ASOCIADAS	PORCENTAJE
DM 2	12.7
HAS	7.3
DISLIPIDEMIA	7.3
OBESIDAD	9.1
HERNIA HIATAL	9.1
ERGE	1.8
GASTRITIS	5.5
EAP	1.8
OTRAS	18.2
SIN PATOLOGIA	27.3

Tabla 4. Distribución según manifestación clínica

Cuadro clínico	porcentaje
Plenitud abdominal	40
Fatiga	29.1
Hepatomegalia	9.1
Dolor en hipocondrio derecho	7.3
Esplenomegalia	3.6
Ninguno	10.9
Total	100

Anexo 3. Figuras de distribución

Figura 1. Distribución por género

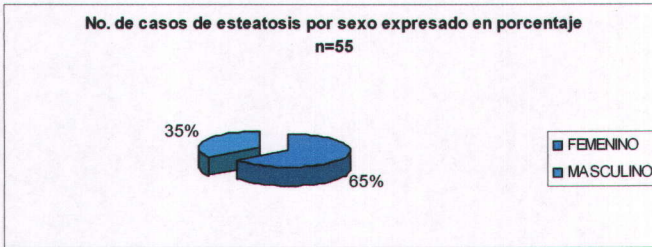


Figura 2. Distribución por índice de masa corporal

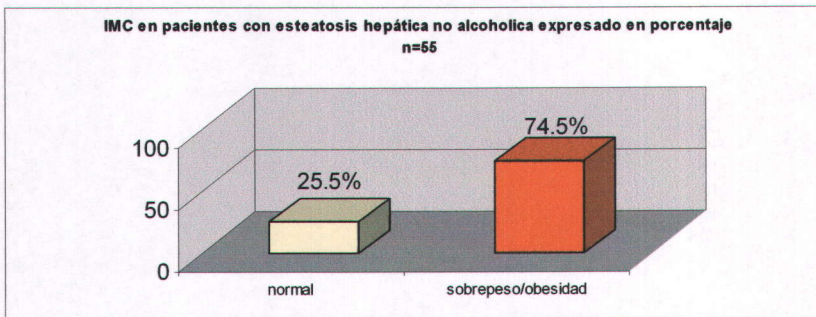


Figura 3. Distribución por morbilidad asociada

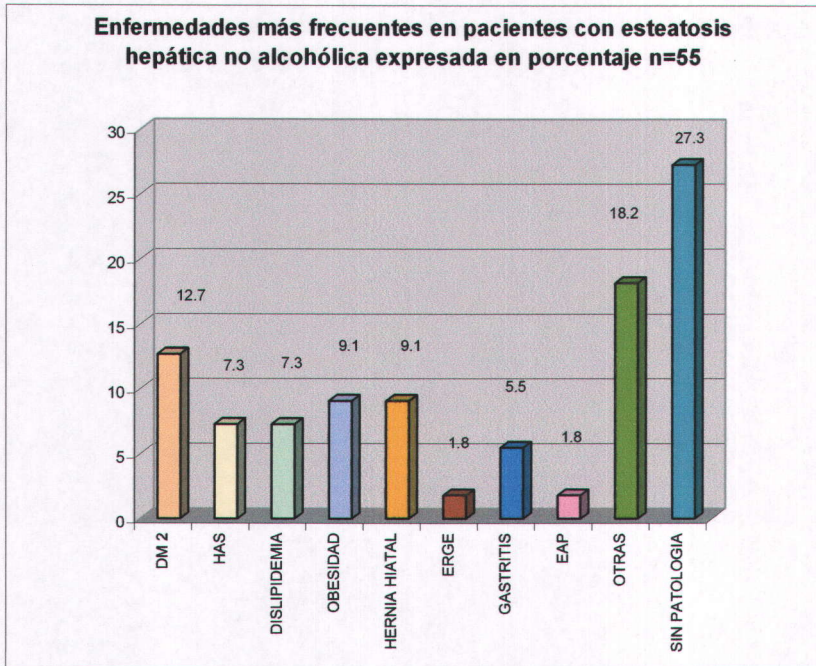


Figura 4. Distribución por manifestaciones clínicas

