

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACION CLINICA MEDICA SUR

IMPORTANCIA DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN LAS COMORBILIDADES
METABÓLICAS DE LOS PACIENTES CON ESTEATOSIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. DIANA CARINA BRIZUELA ALCÁNTARA

ASESOR DE TESIS:

DR. NORBERTO C.CHAVEZ TAPIA

CLINICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y OBESIDAD
FUNDACIÓN CLINICA MEDICA SUR

DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL

CLINICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y OBESIDAD
FUNDACIÓN CLINICA MEDICA SUR

MEXICO, D.F. 18 DE NOVIEMBRE 2011.



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.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	2
II. MARCO TEÓRICO.....	3
III. JUSTIFICACIÓN.....	19
IV. PREGUNTA DE TRABAJO.....	19
V. HIPÓTESIS.....	19
VI. OBJETIVO.....	19
VII. TIPO DE ESTUDIO.....	19
VIII. VARIABLES.....	19
IX. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
X. RESULTADOS.....	24
XI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	32
XII. CONCLUSIÓN.....	36
XIII. REFERENCIAS.....	37
XIV. ANEXO.....	41

I. INTRODUCCIÓN

El SM, está caracterizado por una constelación de factores de riesgo metabólicos en un solo individuo, se considera el conjunto de hiperglucemia/resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia. La mayoría de los pacientes con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico van a desarrollar esteatosis. El hígado graso no alcohólico (HGNA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.

El reconocer la importancia del HGNA y su fuerte asociación con el síndrome metabólico, ha estimulado el interés en el papel que tiene en la progresión de la enfermedad cardiovascular. La evidencia sugiere que la enfermedad cardiovascular dicta el desenlace o desenlaces de los pacientes en mayor proporción que la progresión del daño hepático.

El alcohol continúa siendo de las principales causas de daño hepático a nivel mundial. Es frecuente que los pacientes con hígado graso alcohólico (HGA) compartan factores de riesgo para daño simultáneo por otros agentes agresores como HGNA. El consumo de alcohol leve a moderado se recomienda para prevenir riesgo cardiovascular en pacientes con alto riesgo, dentro de estos pacientes pueden encontrarse pacientes con HGNA y en algunos casos pudiera considerarse como protector, sin embargo se desconoce el efecto del alcohol en pacientes con esteatosis hepática previa.

II.MARCO TEÓRICO

SÍNDROME METABÓLICO

Definición

Gran parte del siglo XX, se identificó a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo. Se hizo un gran esfuerzo para entender la fisiopatología de la enfermedad e identificar los factores de riesgo. En esta búsqueda llamaba la atención que se presentaba más de un factor de riesgo en un solo paciente, sugiriendo que no es independiente uno de otro y que comparten fisiopatología, mecanismos y características.¹

El concepto de síndrome metabólico (SM) ha existido por más de 80 años, descrito por primera vez en 1920 por Kylin al describir hipertensión arterial, hiperglucemia y gota manifestadas en conjunto. Posteriormente en 1947, Vague describió la adiposidad corporal dependiente del género y observó que la obesidad se relacionaba con alteraciones metabólicas asociadas a DM2 y enfermedad cardiovascular.²

En 1988, Reaven describió el “Síndrome X”, llamado por algunos “Síndrome de Reaven” el cual describía un conjunto de alteraciones que se presentaban de manera simultánea en los pacientes. Estas eran (1) resistencia a la insulina, (2) intolerancia a la glucosa, (3) hiperinsulinemia, (4) aumento en lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, (5) disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e (6) hipertensión.³ En una publicación posterior Reaven agregó algunas alteraciones al Síndrome X como angina microvascular, hiperuricemia e involucro del factor inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1). Reaven no incluía a la obesidad dentro de los factores de riesgo, aceptaba que se correlacionaba con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, pero discutía que el síndrome X también podía presentarse en pacientes no obesos.⁴

El SM, está caracterizado por una constelación de factores de riesgo metabólicos en un solo individuo.⁵ Lo conforman múltiples factores de riesgo que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular,⁶ se considera el conjunto de hiperglucemia/resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia. Es importante reconocerlo por que es posible identificar pacientes que se encuentran en alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y DM2.⁷

La primera definición de SM fue dado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998. Debido a que la resistencia a la insulina era considerada punto central dentro de la fisiopatología del SM, se considera criterio absoluto para la definición. Para establecer la resistencia a la insulina debe cumplirse cualquiera de los siguientes criterios: Glucosa en ayuno alterada (glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL), intolerancia a la glucosa (niveles de glucosa por arriba del corte predeterminado, generalmente 140mg/dL, 120 minutos posterior a la ingesta de 75g de una carga de glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa). Alternativamente se puede considerar HOMA-RI (homeostatic model

assessment of insulin resistance) y estudios para determinar euglucemia con clamp de hiperinsulinemia.⁸

En 1999 el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) propuso modificaciones a la definición de la OMS. Al igual que la OMS el EGIR consideró que la resistencia a la insulina era la parte central de la fisiopatología del SM, por lo que de igual forma es criterio absoluto para la definición. En este grupo definen a la resistencia a la insulina como glucosa en ayuno alterada mayor al percentil 75. El uso de la glucosa en ayuno alterada simplifica la definición, sin embargo deja fuera a los pacientes con DM2. Los criterios para obesidad se basan en perímetro de cintura a diferencia de la OMS que utiliza índice cintura/cadera.⁹

En el 2002, el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) ideó una definición para el SM la cual fue actualizada por la American Heart Association y el National Heart Lung and Blood Institute en el 2005. De acuerdo al ATP III la resistencia a la insulina no es criterio absoluto y se requieren 3 de 5 criterios para establecer la definición (Tabla 1).^{5, 10} La definición de SM dada por el NCEP ATP III es la más utilizada ya que incorpora características clave de hiperglucemia/resistencia a la insulina, obesidad visceral, dislipidemia aterogénica e hipertensión que son fáciles de obtener facilitando la aplicabilidad clínica y epidemiológica, aparte de ser simple y fácil de recordar.⁷

Tabla 1. Definiciones de SM

	NCEP ATP III (revisión 2005)	OMS (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Criterio necesario	Ninguno	Resistencia a la insulina* (IG, GAA, DM2 u otra evidencia de RI)	Hiperinsulinemia (insulina plasmática > al percentil 75)	Obesidad central (perímetro de cintura ≥94cm (H), ≥80cm (M))
Criterios	3 de 5 criterios	Resistencia a la insulina o DM más 2 de los 5 criterios	Hiperinsulinemia más 2 de los 4 criterios	Obesidad más 2 de 4 criterios
Obesidad	Circunferencia de cintura: >102cm (H) >85cm (M)	Relación cintura/cadera: >0.90(H) >0.85(M) IMC >30kg/m ²	Circunferencia de cintura: ≥94cm (H) ≥80cm(M)	Obesidad central
Hiperglucemia	Glucosa en ayuno ≥100mg/dL o Rx	Resistencia a la insulina	Resistencia a la insulina	Glucosa en ayuno ≥100mg/dL
Dislipidemia	TG ≥150mg/dL o Rx	TG ≥150mg/dL o C-HDL <35mg/dL (H), <39(M)	TG ≥177mg/dL o C-HDL <39mg/dL	TG ≥150mg/dL o Rx
Dislipidemia (criterio aparte)	C-HDL <40mg/dL (H), <50mg/dL (M) o rx			C-HDL <40mg/dL (H), <50mg/dL (M)
Hipertensión	Sistólica >130mmHg o diastólica	≥140/90	≥140/90 o Rx	Sistólica >130mmHg o diastólica

	>85mmHg	>85mmHg o Rx
Otros	Microalbuminuria	

*IG, intolerancia a la glucosa; GAA, Glucosa en ayuno alterada; DM2, diabetes mellitus tipo 2; RI, resistencia a la insulina; evidencia con estudios de clamp euglicémico.
Rx: tratamiento farmacológico; C-HDL, colesterol fracción HDL

En el 2005 la International Diabetes Foundation (IDF) publicó nuevos criterios para SM. Incluye los mismos criterios generales que las otras definiciones, sin embargo requiere obesidad como criterio absoluto. La obesidad la toma en cuenta dependiendo de los puntos de corte específicos de la población estudiada, basado en que diferentes poblaciones, razas y nacionalidades tienen diferentes distribuciones en cuanto a IMC y perímetro de cintura.¹¹

Epidemiología

Es difícil establecer la prevalencia en las diferentes poblaciones, debido a que las definiciones de SM son distintas. Muchos estudios comparan prevalencias usando diferentes criterios y recalca la necesidad de establecer una definición internacional estándar.¹¹

Un hallazgo constante en los estudios de prevalencia es que el SM es altamente edad-dependiente, la prevalencia aumenta dependiendo de la severidad de la obesidad, cada medio punto que aumente el IMC aumenta el riesgo de SM en pacientes con sobrepeso y obesidad (OR 1.55) y cada unidad que aumente la resistencia a la insulina medida por HOMA aumenta el riesgo de SM (OR 1.12 por cada unidad). La prevalencia de SM es alta en niños y adolescentes obesos y aumenta al incrementar la obesidad.²

Una gran proporción de mexicanos presentan SM. Según el estudio de Rojas et al realizado en el 2006, la prevalencia nacional de SM en adultos de 20 años de edad y más, de acuerdo con el ATP III fue de 36.8%. La prevalencia fue mayor en las mujeres que en los hombres, debido principalmente al mayor porcentaje de obesidad. La prevalencia de SM se incrementa conforme a la edad y es ligeramente mayor en la población de áreas metropolitanas, en la región centro-occidente y en la población con menor nivel de escolaridad.¹²

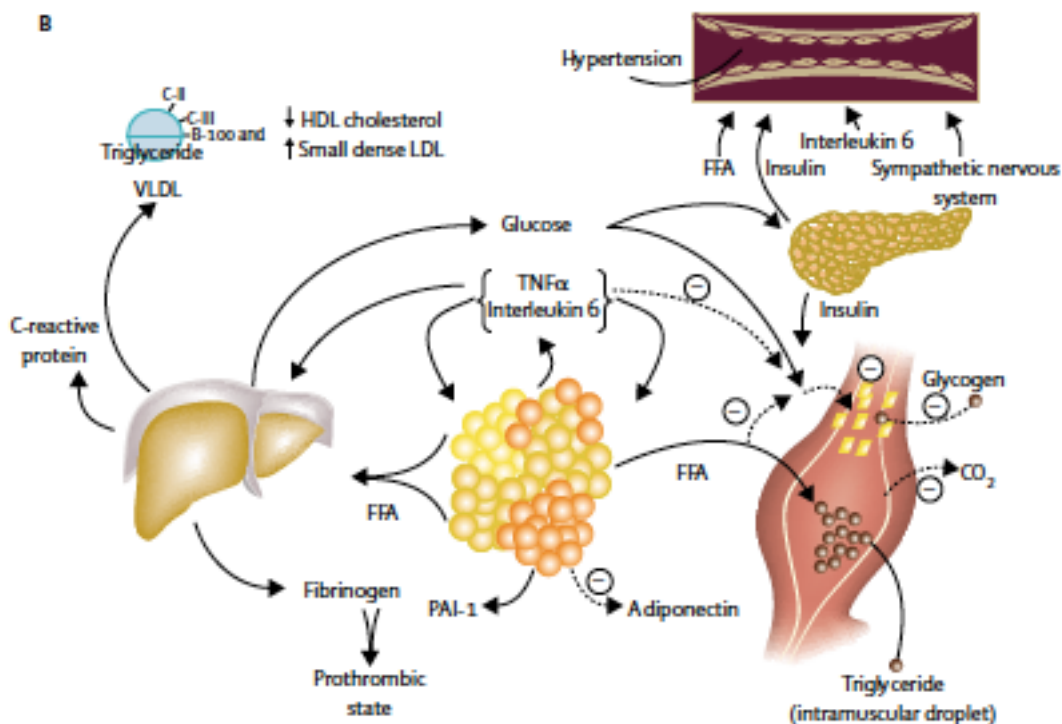
Fisiopatología

Resistencia a la insulina

La hipótesis más aceptada es la resistencia a la insulina, causada por un defecto en la acción de la insulina. El inicio de la resistencia a la insulina es anunciado por hiperinsulinemia postprandial, seguido de hiperinsulinemia en ayuno y posteriormente hiperglucemia. El principal factor que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina es la gran cantidad de ácidos grasos circulantes. Los ácidos grasos unidos a albúmina sérica son derivados principalmente de tejido adiposo en forma de triglicéridos. Los ácidos grasos también derivan de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos por acción de la lipoprotein lipasa. La insulina es importante para antilipólisis y estimulación de lipoprotein lipasa la cual inhibe lipólisis en tejido adiposo. Cuando se desarrolla resistencia a la insulina el aumento en la lipólisis de las moléculas de triacilglicerol en el tejido adiposos producen más ácidos grasos,

los cuales pueden inhibir la acción antilipolítica de la insulina, creando lipólisis adicional. Los ácidos grasos libres circulantes aumentan la producción de glucosa hepática y disminuyen la inhibición de la producción de glucosa por la insulina, mientras la lipogénesis continúa. En pacientes con resistencia a la insulina con obesidad y/o DM2 y en pacientes de edad avanzada se ha identificado un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial que se relaciona a la acumulación de triglicéridos y moléculas lipídicas en el músculo.¹¹

El aumento en glucosa circulante y ácidos grasos libres, aumentan la secreción de insulina, resultando en hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático la cual contribuye a la hipertensión arterial, la cual a su vez aumenta los niveles de ácidos grasos libres circulantes. El estado proinflamatorio se impone y contribuye a la resistencia a la insulina producida por ácidos grasos libres en exceso. La secreción aumentada de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) producido por adipocitos y monocitos resulta en mayor resistencia a la insulina y lipólisis de tejido adiposo almacenado en forma de triglicéridos hacia ácidos grasos libres. La IL-6 junto con otras citocinas aumenta la producción hepática de glucosa, la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y resistencia a la insulina en el músculo. Citocinas y ácidos grasos libres aumentan la producción hepática de fibrinógeno y la producción de inhibidor del factor activador de plasminógeno por los adipocitos, resultando en un estado protrombótico. Los niveles de citocinas circulantes son altos estimulando la producción de proteína C reactiva (PCR) en el hígado. Por último también disminuye la producción de adiponectina, citocina anti inflamatoria y sensibilizadoras de insulina.¹¹



Principales Causas

Las causas principales son sobrepeso/obesidad, sedentarismo y factores genéticos. Algunos pacientes se encuentran genéticamente predispuestos a resistencia a la insulina; si se agregan factores adquiridos como exceso de grasa corporal y sedentarismo se produce resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Dentro de los factores clásicos del SM se encuentran:

- Obesidad abdominal
- Dislipidemia aterogénica
- Presión arterial elevada
- Resistencia a la insulina
- Estado protrombótico
- Estado proinflamatorio

El SM y los factores de riesgo asociados han emergido como un factor de riesgo de igual magnitud que el tabaquismo, para desarrollar enfermedad cardiovascular temprana. La resistencia a la insulina que acompaña al síndrome metabólico es una de las causas de diabetes mellitus tipo 2.⁵

La mayoría de las personas con SM tienen sobrepeso o son obesas. La obesidad es una epidemia global. En Estados Unidos, más del 66% de los habitantes tienen sobrepeso u obesidad y más del 33% son obesos. La obesidad afecta más de 1 billón de personas en el mundo y se espera que aumente a 1.5 billones en el 2115.¹³ En estudios clínicos se ha demostrado relación entre obesidad abdominal y elevación de triglicéridos ya sea en niveles limítrofes (150-199 mg/dL) o niveles altos (>200mg/dL). Niveles de triglicéridos altos se acompañan de niveles bajos de colesterol en la fracción HDL. Niveles de colesterol HDL <40mg/dL generalmente se encuentran en hombres con resistencia a la insulina. También existe asociación estrecha entre resistencia a la insulina e hipertensión.⁵

La glucosa alterada en ayuno generalmente es un indicador de resistencia a la insulina y frecuentemente se acompaña de otros factores de riesgo metabólicos. Un porcentaje de pacientes con glucosa en ayuno alterada desarrollarán eventualmente diabetes mellitus tipo 2, la cual aumenta el riesgo de síndrome metabólico. Otros componentes como resistencia a la insulina, estado proinflamatorio o estado protrombótico no pueden ser identificados por laboratorios de rutina, sin embargo en presencia de obesidad central generalmente están presentes.⁵

Tratamiento

La presencia de síndrome metabólico lleva a un aumento del riesgo cardiovascular y DM2. Algunos pacientes tienen un riesgo para enfermedad cardiovascular alto o moderadamente alto con riesgo de eventos a corto plazo (<10 años); otros pacientes tienen menor riesgo a corto plazo pero tienen un alto riesgo a largo plazo. Es necesario calcular el riesgo a 10 años, ya que pacientes con riesgo leve se benefician de cambios en el estilo de vida, sin embargo en pacientes con alto riesgo es necesario iniciar con tratamiento farmacológico. El riesgo se obtiene incorporando los factores de riesgo mayores para enfermedad cardiovascular: tabaquismo, hipertensión, colesterol total, colesterol HDL, edad, sexo y diabetes.¹⁴

El abordaje principal dentro del manejo del síndrome metabólico es tratar los factores de riesgo de manera independiente.

Tabla. Tratamiento del síndrome metabólico¹¹

Metas terapéuticas y recomendaciones	
Obesidad abdominal	<u>Meta:</u> pérdida de 10% del peso corporal en el primer año, posteriormente continuar perdiendo peso o mantener el peso <u>Recomendación:</u> Restricción calórica, ejercicio regular, cambios en la conducta
Sedentarismo	<u>Meta:</u> actividad física regular moderada <u>Recomendación:</u> 30 a 60 min de ejercicio de intensidad moderada diariamente
Dieta aterogénica	<u>Meta:</u> reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol <u>Recomendación:</u> grasa saturada 7% de las calorías totales, reducir grasas trans , colesterol diario <200mg diarios, 25% a 30% de las calorías totales
Tabaquismo	<u>Meta y recomendación:</u> suspender tabaquismo
Colesterol LDL	<u>Meta:</u> Pacientes de alto riesgo: LDL <100mg/dL Pacientes con riesgo moderado: LDL <130mg/dL <u>Recomendación:</u> Cambios en el estilo de vida y medicamento que disminuya niveles de colesterol para lograr meta terapéutica
Triglicéridos altos o HDL bajo	<u>Meta:</u> no existen pruebas suficientes para establecer la meta <u>Recomendación:</u> en pacientes de alto riesgo considerar agregar fibratos o ácido nicotínico al tratamiento para disminuir LDL
Hipertensión arterial	<u>Meta:</u> presión arterial <135/<85mmHg. Para pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica <130/80mmHg <u>Recomendación:</u> Cambios en el estilo de vida, medicamento antihipertensivo.
Glucosa elevada	<u>Meta:</u> mantenimiento o reducción de glucosa en ayuno a <100mg/dL <u>Recomendación:</u> cambios en el estilo de vida , medicamento hipoglucemiante
Estado protrombótico	<u>Meta:</u> Reducción en estado protrombótico <u>Recomendación:</u> iniciar aspirina en bajas dosis en pacientes de alto riesgo, considerar clopidogrel si la aspirina está contraindicada. En pacientes con riesgo moderado considerar aspirina en baja dosis.
Estado proinflamatorio	No existe tratamiento específico

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado graso no alcohólico se ha reconocido a nivel mundial como una enfermedad crónica del hígado y como cofactor para otras patologías.¹⁵

Definición

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.¹⁶ Posteriormente se acuñó el término hígado graso no alcohólico (HGNA) el cual cubre todo el espectro de alteraciones metabólicas de la esteatosis hepática, particularmente cuando no se cuenta con estudio histopatológico.¹⁷ El hígado graso no alcohólico (HGNA) lo conforman un espectro de enfermedades que incluyen varios grados de esteatosis simple (hígado graso), esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis. La esteatosis simple es relativamente benigna, mientras que la esteatohepatitis se caracteriza por daño al hepatocito, inflamación y fibrosis que puede llevar a cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular.¹⁸

Tradicionalmente la esteatosis hepática se ha clasificado en alcohólica y no alcohólica. El HGNA incluye a la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica. Al usar el término “no alcohólico” para describir el hígado graso se incluyen múltiples etiologías, lo que hace esta patología difícil de estudiar.¹⁹

Epidemiología

El HGNA generalmente es asintomático y las pruebas de función hepática pueden ser completamente normales, lo que ha hecho que los estudios de prevalencia sean extremadamente difíciles y el método más utilizado es el ultrasonido abdominal el cual únicamente es sensible cuando más de un tercio del hígado se encuentra afectado por esteatosis. Parece ser que la prevalencia de HGNA es de 20% a 30% en adultos occidentales y 15% en asiáticos, aumentando a 90% en obesos mórbidos. Es de especial interés que actualmente el HGNA afecta 3% de la población pediátrica aumentando a 53% en niños obesos. El HGNA afecta todos los grupos étnicos, sin embargo la prevalencia parece ser mayor en hispanos y europeos americanos en comparación con africanos americanos, probablemente relacionado a diferencias étnicas en metabolismo de los lípidos.²⁰ Ya que la biopsia hepática es el método diagnóstico de elección para EHNA, es raro que existan estudios de incidencia/prevalencia, sin embargo con la información hasta el momento se calcula que afecta 2% a 3% de la población general.¹⁸ En México estudios poblacionales han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática y las enfermedades más frecuentemente asociadas a pacientes con EHNA fueron sobrepeso, obesidad e hiperlipidemia.²¹ La prevalencia de EHNA fue evaluada en un estudio realizado por Bernal et al en 10.3%, sin embargo el estudio fue realizado en pacientes seleccionados con alteración de pruebas de función hepática y DM2, en una población pequeña.²²

Patogénesis

Al igual que en el SM, la patogénesis del HGNA se encuentra asociada a la resistencia a la insulina. Sanyal et al encontraron que concentraciones elevadas de insulina no logran suprimir el flujo de ácidos grasos libres en la esteatosis hepática, mostrando un nivel importante de resistencia periférica a la

acción de la insulina en estos pacientes.²³ Actualmente esta aceptada la asociación de HGNA con resistencia a la insulina. Aunque algunos pacientes desarrollan esteatosis hepática y EHNA sin evidencia de obesidad o resistencia a la insulina, sin embargo después de excluir a pacientes con HGNA inducido por medicamentos o consumo de alcohol, la proporción de HGNA en no obesos sin resistencia a la insulina es mínimo. La resistencia a la insulina promueve acumulación de ácidos grasos libres en el tejido hepático y esta a su vez produce resistencia a la insulina a nivel hepático caracterizada por una pérdida de supresión de la producción endógena de glucosa, por lo que el HGNA debe ser estudiado como un proceso dinámico que ocurre entre alteraciones periféricas y metabólicas del hígado, en donde la esteatosis y la resistencia a la insulina se potencian.²⁴

Los pacientes con EHNA tienen lesiones ultraestructurales en la mitocondria, incluyendo inclusiones lineares en megamitocondrias. Esta lesión mitocondrial se encuentra ausente en la mayoría de los pacientes con esteatosis simple y sujetos sanos. Los pacientes con EHBA tienen una síntesis de ATP más lenta lo que causa depleción de ATP, lo cual se refleja en el daño mitocondrial. Por lo que a pesar de que el hígado graso generalmente no da síntomas, el hígado esteatótico es más vulnerable al daño cuando se agregan otros agentes agresores. Esto ha llevado a la suposición de que la progresión de esteatosis simple a EHNA y a fibrosis avanzada resulta de 2 eventos distintos. Primero, la resistencia a la insulina lleva a la acumulación de grasa en los hepatocitos y posteriormente se produce daño mitocondrial con peroxidación lipídica, inducción de citocinas, y Fas ligando.²⁵

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con HGNA son asintomáticos, por lo que los pacientes pueden presentar enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. Pueden presentarse síntomas como dolor en hipocondrio derecho o fatiga hasta en un 50% de los pacientes, sin embargo no es la presentación más común. La hepatomegalia es el único signo clínico en la mayoría de los pacientes. Puede encontrarse acantosis nigricans en niños con HGNA. Aunque algunos pacientes acuden con algunos síntomas abdominales y hepatomegalia, la mayoría son asintomáticos, hasta 80% se presentan con laboratorios normales y el diagnóstico se realiza en laboratorios de rutina o estudios de imagen.²⁶

Diagnóstico

El HGNA es la causa más común de alteración en las pruebas de función hepática representando el 60% a 90%. Es la principal causa de visitas al gastroenterólogo o hepatólogo en forma ambulatoria. El abordaje inicial consiste en excluir diagnósticos diferenciales e identificar comorbilidades importantes.¹⁸

Puede haber elevación leve a moderada de aminotransferasas y la relación AST / ALT generalmente es menor a 1, sin embargo la relación aumenta conforme aumenta la fibrosis. La fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltransferasa (GGT) pueden encontrarse elevadas en pacientes con HGNA, sin embargo la elevación es menor que en hepatitis alcohólica.²⁵ Los

estudios de laboratorio convencionales como GGT, volumen corpuscular medio y la relación AST / ALT no son marcadores útiles o específicos.

El diagnóstico de HGNA requiere excluir historia de consumo de alcohol. No existe definición acerca de cuanto es un consumo de alcohol significativo, sin embargo se cree que más de dos copas al día en mujeres y más de tres al día en hombres son necesarias para desarrollar hígado graso alcohólico. Cuando la historia de consumo de alcohol es insuficiente, es difícil distinguir entre hígado graso alcohólico y no alcohólico, principalmente en pacientes obesos con factores de riesgo metabólicos.¹⁸ Por definición el HGNA no puede ser diagnosticado en un paciente que consume alcohol en exceso. Sin embargo el hígado graso alcohólico y no alcohólico pueden coexistir. Se ha demostrado que la prevalencia de hígado graso es mayor en pacientes obesos que consumen alcohol en exceso. Lo que pudiera hacer pensar que las dos condiciones ocurren en el mismo paciente.¹⁹

Es importante descartar infección por virus de hepatitis B o C, enfermedades metabólicas como Wilson o deficiencia de alfa 1 antitripsina, así como uso de medicamentos como tamoxifeno, metrotexate y amiodarona.¹⁹

Métodos de Imagen

El ultrasonido hepático es la prueba de imagen más utilizada; en un hígado normal la ecogenicidad es igual o ligeramente superior que la de la corteza renal o la del bazo. Los vasos intrahepáticos se ven remarcados y los planos posteriores del hígado son bien diferenciados. La esteatosis hepática puede ser diagnosticada si la ecogenicidad del hígado excede la de la corteza renal o bazo y se presenta atenuación de la onda sonográfica, si existe pérdida de la definición del diafragma y una pobre delimitación de la arquitectura intrahepática. Para evitar falsos positivos el hígado graso no debe considerarse si sólo uno o dos de estos criterios está presente.²⁷

También se puede describir el patrón de distribución de la grasa con sensibilidad de 60% a 100% y especificidad de 77% a 95%. Los tipos de patrones pueden ser:

- a) Difuso: Es el patrón más frecuentemente encontrado. El involucro hepático generalmente es homogéneo y permite hacer el diagnóstico con las características previamente mencionadas.
- b) Depósitos focales: Es menos frecuente. En este patrón la grasa se localiza de forma focal y deja áreas libres de depósitos grasos, generalmente adyacente al ligamento falciforme, ligamento venoso, la porta hepática y la fosa vesicular), la distribución no se comprende del todo pero se ha atribuido a una variante de la circulación venosa. El diagnóstico es más complicado debido a que las imágenes pueden simular una tumoración hepática. Los hallazgos son sugestivos de pseudolesiones grasas más que tumoraciones reales y se caracterizan por; contenido graso, localización de áreas características de depósitos no grasos, ausencia de efecto de masa en los vasos u otras estructuras hepáticas. Configuración geográfica más que redonda u oval, márgenes poco definidos y con contraste similar o menor al hígado normal. Las

áreas involucradas generalmente son pequeñas , pero en ocasiones pueden ser confluir regiones heterogéneas de depósitos focales.

- c) Depósitos multifocales: Es un patrón poco frecuente. En este patrón, múltiples focos de grasa se encuentran depositados en localizaciones atípicas a lo largo del hígado. Los focos pueden ser redondos u ovalados y pueden simular nódulos reales. El diagnóstico es difícil sobretodo en pacientes con malignidad conocida y requieren ser detectados por histología. Claves para hacer el diagnóstico son ausencia de efecto de masa, estabilidad en el tamaño y realce similar o menor que el parénquima adyacente. En algunos casos los focos de depósitos grasos pueden ser confluentes.²⁷

La sensibilidad del ultrasonido aumenta al aumentar los grados de esteatosis. La esteatosis leve se caracteriza por un aumento leve en la ecogenicidad. La esteatosis moderada se muestra como ecogenicidad aumentada que obscurece las paredes de las venas porta y hepática. En la esteatosis severa hay atenuación posterior del parénquima hepático profundo, útil para diagnosticar esteatosis mayor al 30% del parénquima. El grado de infiltración grasa se basa en la intensidad de la ecogenicidad observada. Grado 0, se considera ecogenicidad normal; grado 1 aumento leve de los ecos en el parénquima hepático con visualización normal del diafragma y los vasos intrahepáticos; grado 2 aumento moderado de los ecos con compromiso en la visualización del los vasos intrahepáticos y el diafragma; grado 3 aumento marcado en los ecos finos, con visualización pobre o nula de los de los bordes de los vasos intrahepáticos.²⁸

El ultrasonido modo B convencional es el método más usada para establecer la presencia de esteatosis hepática tanto en la clínica como en los estudios clínicos, sin embargo el ultrasonido tiene múltiples limitaciones, es operador dependiente, la evaluación es subjetiva y tiene una capacidad limitada para cuantificar la infiltración grasa. En un meta-análisis realizado por Hernaez *et al* se demostró que el ultrasonido es una herramienta confiable para detectar esteatosis hepática moderada a severa, con una sensibilidad y especificidad del 84.8% y 93.6% respectivamente.²⁹

La tomografía computada puede detectar el contenido intrahepático de grasa pero únicamente en un umbral del 30%. La resonancia magnética es probablemente el método más certero y rápido para medir la grasa hepática; sin embargo, es costoso y el software necesario no está disponible en todas las unidades de resonancia magnética. Roldan Valadez *et al* en su estudio de cuantificación de grasa intrahepática por espectroscopia en 18 pacientes demostraron que con un valor de corte de 7.48% de grasa intrahepática, el diagnóstico se realizaba en 100% de los casos, mostrando que puede reemplazar a la biopsia hepática para este fin.³⁰

La biopsia hepática es el estudio de elección para diagnóstico de HGNA sin embargo es un tema controversial. La biopsia no se requiere en pacientes con presentación típica (alteración de pruebas de función hepática y factores de riesgo como obesidad, DM2 y dislipidemia) y ultrasonido con presencia de esteatosis. La principal indicación de biopsia hepática es para estadificar la enfermedad ya que diferentes estadios tienen pronóstico diferente y requieren

diferentes estrategias de manejo y no existen técnicas de imagen que puedan sustituirla.¹⁸

Muchos médicos consideran al HGNA como un diagnóstico de exclusión cuando las pruebas clínicas y de laboratorio no revelan otra causa de daño hepático crónico y el examen radiológico muestra hígado graso. En su mayoría, los pacientes con HGNA no son sometidos a biopsia. El mayor argumento en contra de la realización de la biopsia es que los hallazgos histológicos no afectarán el manejo de la mayoría de los pacientes, debido a que las opciones terapéuticas son pocas y el grado de daño observado no modifica el manejo más allá de la reducción de peso y la realización de actividad física.³⁰

La principal característica histológica del HGNA es la presencia de esteatosis macrovesicular en los hepatocitos con desplazamiento del núcleo al borde de la célula. La descripción original de esteatohepatitis incluye presencia de cuerpos de Mallory, degeneración balonoide, inflamación predominantemente lobulillar con infiltrado por neutrófilos y fibrosis perisinusoidal en la zona III de Rappaport. Sin embargo en la mayoría de los pacientes solo se presenta alguna de estas características.¹⁹

Es común encontrar auto anticuerpos en pacientes con HGNA. Se pueden observar anticuerpos antinucleares positivos en títulos bajos hasta en un 33% de los pacientes con HGNA, títulos mayores a 1:320 es raro encontrarlos. También pueden encontrarse anticuerpos anti músculo liso y animitocondriales en títulos bajos. Es frecuente encontrar ferritina sérica aumentada en pacientes con HGNA. El síndrome metabólico e hiperinsulinemia pueden asociarse a aumento en la ferritina en asociación con HGNA.²⁶

Comorbilidades asociadas a HGNA

El HGNA se encuentra fuertemente asociado a obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, considerándose la manifestación hepática del síndrome metabólico. (Tabla 2)

Condiciones Establecidas	Patologías emergentes
Obesidad	Apnea obstructiva del sueño
Diabetes mellitus tipo 2	Hipotiroidismo
Dislipidemia	Síndrome de ovario poliquístico
Síndrome metabólico	Hipopituitarismo

El HGNA y esteatohepatitis se asocian fuertemente a la presencia y severidad de la obesidad. En un estudio realizado por Cheung en el 2007 se encontró asociación entre obesidad central con inflamación severa y lipohipertrofia dorsocervical con daño en hepatocitos, inflamación y fibrosis.

La diabetes tipo 2 se asocia hasta en un 70% a pacientes con HGNA, sin embargo en ausencia de diabetes y obesidad el HGNA se encuentra asociado a otros factores del síndrome metabólico.

La apnea obstructiva del sueño se ha asociado con enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Una proporción de pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen enzimas hepáticas elevadas y características histológicas de EHNA independientemente del peso corporal. El diagnóstico de SAOS debe considerarse en pacientes con HGNA. También se ha observado que pacientes con hipotiroidismo e hipopituitarismo tienen una alta prevalencia de HGNA, así como en mujeres premenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico.¹⁸

Pronóstico

En comparación con la esteatohepatitis alcohólica, el pronóstico de la EHGNA es buena. El pronóstico a largo plazo depende del estadio histológico al momento de la presentación. Un 12% a 40% de los pacientes que se presentan con esteatosis simple desarrollan esteatohepatitis después de 8 a 13 años. Los pacientes que se presentan con esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis temprana desarrollan cirrosis en un 15% de los casos y/o evidencia de descompensación hepática aproximadamente en el mismo periodo de tiempo, aumentando hasta 25% en pacientes con fibrosis avanzada al momento de la presentación. Hasta un 7% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan carcinoma hepatocelular dentro de los primeros 10 años. La supervivencia global es menor que la de la población de la misma edad y género.²⁵

La mayoría de los pacientes con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico van a desarrollar esteatosis, sin embargo solo un bajo porcentaje de los pacientes desarrollan esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que dietas altas en grasas saturadas, refrescos y carne, así como dietas bajas en antioxidantes y omega 3 se asocian a un mayor riesgo de HGNA y EHNA. La obesidad aumenta el riesgo de cirrosis en pacientes que ingieren grandes cantidades de alcohol.¹⁸

Debido a la asociación entre HGNA y riesgos cardiovasculares clásicos, los pacientes con HGNA tienen mayor prevalencia de aterosclerosis, con engrosamiento de la pared de las carótidas, mayor número de placas ateroscleróticas y aumento en los marcadores plasmáticos de disfunción endotelial. Por lo que se ha reportado que los pacientes con HGNA tienen mayor mortalidad relacionada con la edad atribuible tanto a causas cardiovasculares como hepáticas.¹⁸

HGNA y síndrome metabólico

El hígado es la principal fuente de regulación de lípidos en el cuerpo, juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa. La acumulación de grasa en el hígado es predominantemente en forma de triglicéridos. Aproximadamente 15% de la grasa proviene de quilomicrones de la dieta, 60% de ácidos grasos no esterificados que provienen de lipólisis de tejido adiposo o de lipoproteínas hidrolizadas a una tasa mayor de lo que pueden ser metabolizadas en el tejido adiposo y 25% de ácidos grasos recién sintetizados. Los ácidos grasos no esterificados provienen del tejido visceral abdominal hasta en un 20% del total en comparación con sólo 5% en pacientes que no tienen grasa visceral. En pacientes con exceso de aporte energético se envía mayor cantidad de ácidos

grasos al hígado debido a diferencias en el almacenamiento de grasas o resistencia periférica a la insulina resultando en lipogénesis de novo, esterificación de ácidos grasos y almacenamiento de ácidos grasos esterificados en el citoplasma en forma de triglicéridos o formación de lipoproteínas de muy baja densidad. Estas partículas pueden secretarse y llevar a la formación de partículas aterogénicas pequeñas con triglicéridos ricos en partículas de HDL las cuales pueden ser excretadas por riñón llevando a niveles bajos de HDL. De esta forma el hígado puede relacionarse con hipertrigliceridemia, HDL bajo y a un compromiso en la utilización de la glucosa en los depósitos de grasa. En el estudio realizado por Speliotes *et al* se demostró que el hígado graso se caracteriza por disglucemia y dislipidemia independientemente del tejido adiposo visceral y otras formas de medición para obesidad.¹³

El reconocer la importancia del HGNA y su fuerte asociación con el síndrome metabólico, ha estimulado el interés en el papel que tiene en la progresión de la enfermedad cardiovascular. La evidencia sugiere que la enfermedad cardiovascular dicta el desenlace o desenlaces de los pacientes en mayor proporción que la progresión del daño hepático.³¹

Los pacientes con HGNA, ya sean adultos o niños, generalmente cumplen criterios de síndrome metabólico y por lo tanto tienen múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Comparado con sujetos control sin esteatosis hepática, los pacientes con HGNA tienen vasodilatación mediada por flujo comprometida y un incremento en el grosor de la capa íntima de las carótidas, dos marcadores confiables de aterosclerosis subclínica.³² En una revisión sistemática y meta-análisis se confirmó que el HGNA diagnosticado por ultrasonido se asocia fuertemente a engrosamiento de la capa íntima de las carótidas y a una prevalencia aumentada de placas ateroscleróticas.³³

Pacientes jóvenes con HGNA no obesos, sin diabetes o hipertensión tienen características ecográficas de disfunción ventricular izquierda temprana y metabolismo energético del ventrículo izquierdo comprometido, valorado por resonancia magnética con espectroscopia.³² En un estudio realizado en el 2007 por Targher *et al* se estudiaron aproximadamente 3000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encontrando una prevalencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica mayor que los pacientes que presentaban hígado graso por ultrasonido que los que no lo tenían, independientemente de factores de riesgo tradicionales como duración de la diabetes, control glucémico, uso de medicamentos hipolipemiantes, antihipertensivos o antiagregantes plaquetarios y componentes de síndrome metabólico.³⁴

Se han descrito procesos inflamatorios en pacientes con hígado graso no alcohólico principalmente asociados con factor de necrosis tumoral alfa, estos procesos inflamatorios se comparten con otras patologías cardiovasculares. La proteína C reactiva ultrasensible tiene implicaciones clínicas y pronósticas en la enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado por Lizardi *et al* se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 66.4% en pacientes con hígado graso con niveles de proteína C reactiva mayores en los pacientes con esteatosis hepática comparado con controles (4.5 vs. 2.79 mg/L; $P < 0.001$).³⁵

La mayoría de los estudios publicados muestran que la mortalidad entre pacientes con HGNA era mayor que los de la población general, principalmente por enfermedad cardiovascular y disfunción hepática.³¹

Tratamiento

Se recomienda que los pacientes con sobrepeso y obesidad pierdan 7% a 10% del peso corporal con modificaciones en la dieta y ejercicio en un lapso de 6 a 12 meses. La cirugía bariátrica puede ser efectiva para mejorar la histología hepática en pacientes seleccionados sin falla hepática, daño histológico o hipertensión portal significativa. También pueden utilizarse sensibilizadores de la insulina como biguanidas (metformina), las cuales han mostrado buenos resultados mejorando niveles de aminotransferasas o tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) las cuales continúan en estudio debido a dudas en cuanto a la seguridad a largo plazo²⁵.

La morbilidad y mortalidad cardiovascular es de los aspectos más importantes de HGNA y EHNA, por lo que es importante que los médicos no solo se enfoquen en la enfermedad hepática, es importante favorecer cambios en el estilo de vida y tratar agresivamente los factores de riesgo cardiovascular.²⁶

HÍGADO GRASO ALCOHÓLICO

Definición

El hígado graso alcohólico (HGA) comprende un espectro de lesiones que va desde esteatosis simple hasta cirrosis franca. Representa la forma más antigua de daño hepático. Existe evidencia de que las bebidas fermentadas existen desde el periodo Neolítico (10,000 A.C.), acompañada de alteraciones hepáticas. El alcohol continúa siendo de las principales causas de daño hepático a nivel mundial. Es frecuente que los pacientes con HGA compartan factores de riesgo para daños simultáneos por otros agentes agresores como HGNA o hepatitis virales crónicas. Dentro de los posibles factores que afectan el desarrollo del daño hepático se encuentran la dosis, duración y tipo de consumo de alcohol. Los patrones de bebida: sexo, raza y factores de riesgo asociados incluyendo obesidad, sobrecarga de hierro infección concomitante con hepatitis virales y factores genéticos.³⁶

Cerca de 90% de los alcohólicos tienen hígado graso y 5% a 15% de ellos desarrolla esteatohepatitis y cirrosis a lo largo de 20 años. Si se suspende el consumo de alcohol, 10% de los pacientes puede revertir completamente el escenario clínico e histológico. El riesgo de cirrosis es 30 a 40% mayor en los que continúan consumiendo alcohol. El HGA generalmente es asintomático y revierte después de 4 a 6 semanas de abstinencia de alcohol.³⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de HGA se basa en una combinación de factores, incluyendo historia de consumo de alcohol significativa, ya sea en el pasado o reciente (>20-30g/d), evidencia clínica de enfermedad hepática y anomalías en los laboratorios. Se han evaluado diferentes biomarcadores para consumo de

alcohol sin embargo la baja sensibilidad o especificidad los hacen poco confiables. Dentro de estos marcadores los más frecuentemente usados son GGT, volumen corpuscular medio y ratio AST / ALT mayor a 3.³⁷

Es necesario realizar una historia adecuada de consumo de alcohol, sin embargo generalmente no se realiza un interrogatorio apropiado en búsqueda de abuso de alcohol o alcoholismo. La historia clínica debe incluir patrón, tipo y cantidad de alcohol consumido, así como evidencia de consecuencias sociales o psicológicas. Existen diversos cuestionarios que se han utilizado para detectar dependencia o abuso de alcohol incluyendo CAGE, MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) y AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). El cuestionario CAGE se desarrolló para identificar pacientes hospitalizados con problemas de alcohol y sigue siendo de los más usados para método de escrutinio. Tiene ciertas fallas ya que se enfoca a consecuencias de consumo de alcohol más que a la cantidad de alcohol y valora patrones de conducta a largo plazo más que cambios recientes. De las ventajas que tiene es que es fácil de aplicar: es corto, simple y puede ser incorporado a la historia clínica.³⁶ En un meta-análisis se encontró una sensibilidad y especificidad de 71% y 90% respectivamente, con un punto de corte de más de dos respuestas positivas, sin embargo es un cuestionario familiar para la mayoría de los médicos por lo que se ha estandarizado su uso.³⁸

El cuestionario AUDIT consiste en 10 preguntas desarrolladas por la OMS para evitar sesgos étnicos o culturales y se enfoca en la identificación de pacientes con consumo alto de alcohol. Tiene una sensibilidad de 51% a 97% y especificidad de 78% a 96%, Este estudio identifica pacientes que consumen alcohol de alto riesgo pero que todavía no son dependientes, incluye medidas de consumo e incluye tanto historia previa como actual de consumo. Un puntaje mayor o igual a 8 constituye una prueba positiva y debe llevar a una mejor evaluación del consumo de alcohol.³⁶

El estándar de oro es la biopsia hepática sin embargo los criterios histológicos no permiten diferenciar entre HGNA e HGA, sin embargo existen algunas características que pueden ayudar a diferenciarlos. Los pacientes con HGA generalmente tienen degeneración grasa más avanzada y los hepatocitos afectados se concentran en sitios periportales y el infiltrado inflamatorio en EHNA es mucho mayor que en EHA.³⁹

Alcohol y riesgo cardiovascular

Los efectos en el riesgo cardiovascular se encuentran estrechamente relacionados al consumo de alcohol individual. El alcohol tiene influencia en los componentes del síndrome metabólico como hipertensión y dislipidemia.⁴⁰ En diversos estudios se ha demostrado que el consumo moderado de alcohol previene desarrollo de diabetes mellitus, reduce el riesgo de enfermedad coronaria y eleva niveles de colesterol HDL y adiponectinas.⁴¹ Algunos médicos recomiendan consumo moderado de vino tinto en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, sin embargo estos pacientes también tienen riesgo de desarrollar HGNA y síndrome metabólico. A pesar del potencial daño indirecto del alcohol la evidencia sugiere que una ingesta moderada de vino puede ser protectora para daño hepático. La principal recomendación en pacientes con HGNA es evitar el consumo de alcohol, sin embargo en el estudio realizado por

Dunn et al se observó que el consumo de una copa de vino al día como cardioprotección es segura tanto en pacientes con enfermedad coronaria como pacientes con HGNA.⁴² En el estudio de se observó que la frecuencia en el consumo de alcohol se relacionaba inversamente con la prevalencia de hallazgos ultrasonográficos de esteatosis hepática y elevación de ALT en hombres, mientras que el consumo leve o infrecuente se asoció con un riesgo bajo de hígado graso en mujeres. Estas observaciones no fomentan el consumo o abstinencia de alcohol, la cual debe estar determinada para cada persona en relación a su estado de salud global, no únicamente en el estado del hígado.⁴¹

La presencia de obesidad de larga evolución es un factor de riesgo independientes para enfermedad hepática y cirrosis en alcohólicos. La obesidad potencializa la severidad del HGA en todos los estadios, desde esteatosis hasta cirrosis.⁴³ La obesidad y consumo de alcohol comparte algunos caminos en cuanto a la patología relacionada con resistencia a la insulina. El exceso de alcohol facilita la disrupción de redes de adipocinas incluyendo factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina e interleucina 6. El exceso de consumo de alcohol causa acumulación de especies reactivas de oxígeno a través de activación del citocromo P 2E 1. Al contrario el consumo leve a moderado se ha relacionado con disminución de las citocinas y estrés oxidativo, el cual tiene un papel supresor en la resistencia a la insulina. El impacto del consumo de alcohol en la resistencia a la insulina depende del grado de alcohol ingerido.⁴⁴

Existe evidencia de que el consumo de alcohol leve a moderado tiene un efecto protector en enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, funciones cognitivas y desarrollo de resistencia a la insulina. Considerando que la resistencia a la insulina tiene un efecto pivote en la progresión de HGNA, puede decirse que el consumo de alcohol leve a moderado protege el desarrollo de HGNA. En el estudio realizado por Suzuki *et al* se comprobó que el consumo de alcohol se asociaba a una disminución en el desarrollo de hipertransaminasemia comparado con consumo mínimo o nulo. En un grupo de pacientes jóvenes el consumo de alcohol moderado (140-280g/semana) se asoció a disminución del riesgo de hipertransaminasemia. En el grupo de pacientes mayores el consumo leve de alcohol (70-140g/sem) también se asocio a disminución de riesgo de hipertransaminasemia. En este estudio el consumo de alcohol en exceso (>280g/sem) se asoció a mayor prevalencia de hipertransaminasemia.⁴⁵ El consumo de alcohol aumenta significativamente la presión arterial y triglicéridos, baja niveles de colesterol HDL.⁴⁶ Los pacientes con consumo alto también se encuentran en mayor riesgo de desarrollar enfermedad vascular cerebral hemorrágica, asociada a hipertensión.⁴⁰

Tratamiento

A diferencia del hígado graso alcohólico la abstinencia es la intervención más importante y ha demostrado mejoría clínica e histológica en desenlaces y supervivencia.³⁷

III. JUSTIFICACIÓN

El hígado graso no alcohólico se encuentra fuertemente asociado a obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Existe controversia sobre el efecto que tiene el consumo (moderado) de alcohol en este grupo de pacientes.

IV. PREGUNTA DE TRABAJO

¿La etiología de la esteatosis hepática puede afectar su impacto en el riesgo cardiovascular asociado?

V. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La presencia de esteatosis hepática debida a aumento del tejido adiposo y consumo de alcohol no presenta un riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares.

Hipótesis alternativa: La presencia de esteatosis hepática debida a aumento del tejido adiposo y consumo de alcohol presenta un riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar si el consumo moderado de alcohol influye en la presencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con esteatosis hepática.

Objetivo secundario

1. Evaluar si existe un gradiente dosis respuesta en el consumo de alcohol y síndrome metabólico.
2. Evaluar si el umbral para el consumo de alcohol afecta la prevalencia de hígado graso no alcohólico.
3. Estudiar la correlación que existe entre el consumo de alcohol y las alteraciones en aminotransferasas, PCRu y triglicéridos.

VII. VARIABLES

Variables dependiente: PCRu, criterios de síndrome metabólico (ATP-III).

Variables independientes: Edad, género, consumo de alcohol, peso corporal, índice de masa corporal, perímetro abdominal, % de grasa por bioimpedancia, y consumo de alcohol calculado en gramos.

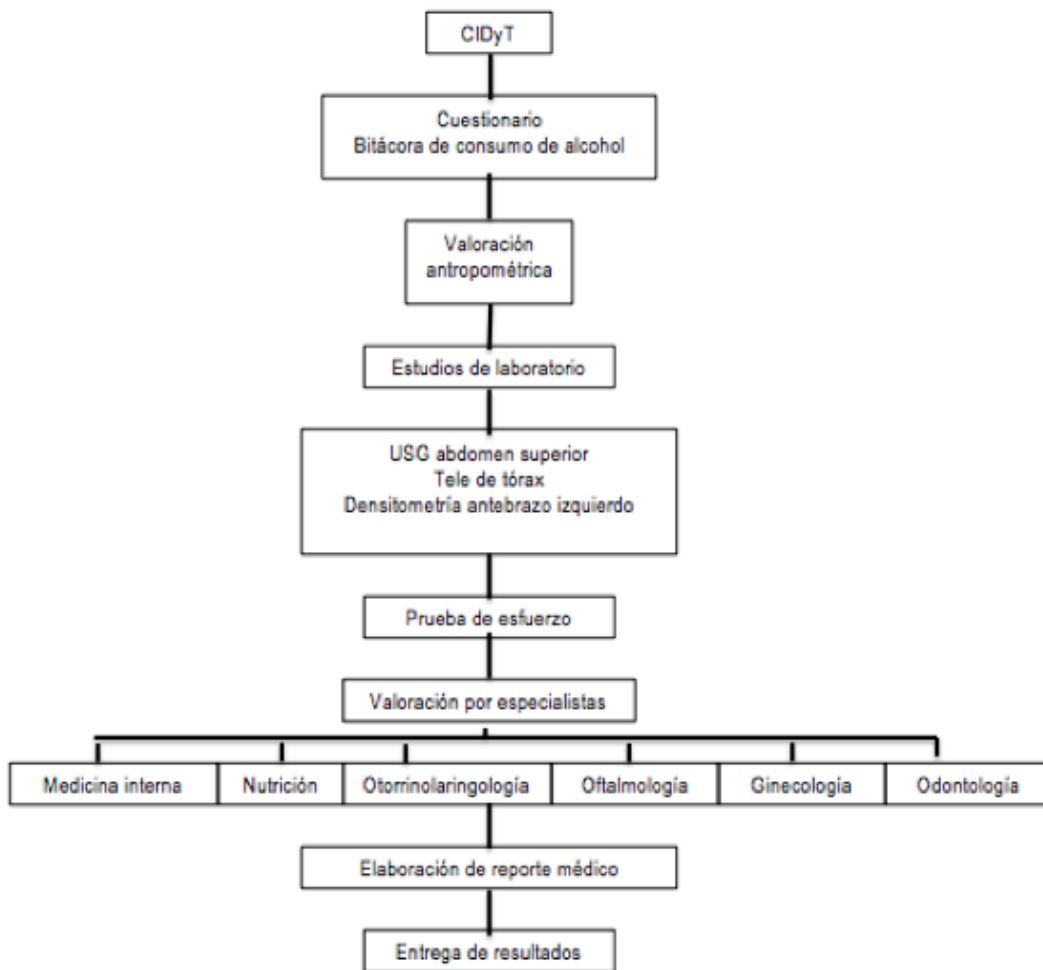
VIII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio: sujetos que acudieron a valoración preventiva en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de Fundación Clínica Médica Sur. (CIDyT) a los cuales se les realizó ultrasonido de abdomen superior como parte del protocolo de revisión, en un periodo comprendido entre octubre 2010 y junio 2011.

. Esquema de atención en CIDyT.



Población: sujetos que acudieron al CIDyT a valoración preventiva la los cuales se les realizaron pruebas completas y se les aplicó bitácora de consumo de alcohol.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que acudieron al CIDyT
- Pacientes que completaron la bitácora de consumo de alcohol y los cuestionarios validados.

- Pacientes a los cuales se les realizó evaluación clínica, antropométrica y bioquímica completa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin esteatosis con consumo de alcohol >140g/sem
- Pacientes sin esteatosis con IMC ≥ 25
- Pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica previa.

Pacientes

A los pacientes que acudieron a valoración preventiva en el CIDyT se les realizó evaluación clínica, antropométrica, bioquímica y ultrasonido de abdomen superior.

- a) Valoración clínica. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa con interrogatorio y exploración física realizada por un médico internista. Se recolectaron variables demográficas; edad, género, historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica, consumo de medicamentos, tabaquismo y signos vitales a la exploración física.
- b) Valoración antropométrica. Se midió peso en kilogramos, talla, perímetro de cintura y perímetro de cadera en centímetros por parte de una enfermera calificada y se calculó índice de cintura cadera (ICC) dividiendo el resultado obtenido del perímetro de cintura entre el perímetro de la cadera. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo con la siguiente fórmula $IMC = (\text{peso}/\text{talla}^2)$. Considerando sobrepeso con un $IMC \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ y obesidad con un $IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$. Se obtuvo el porcentaje de grasa corporal por medio de bioimpedancia con TANITA (Body Composition Analyzer).
- c) Estudios de laboratorio. A todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre en ayuno las cuales incluían biometría hemática completa, química sanguínea la cual incluye glucosa, perfil de lípidos, proteína C reactiva ultrasensible, pruebas de función hepática y a los pacientes mayores de 40 años se les midió hormona estimulante de tiroides (TSH). Fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina mediante técnica de colorimetría y enzimática.
- d) Bitácora de consumo de alcohol. A los pacientes se les entregó una bitácora de consumo de alcohol a su llegada, la cual se basa en cuestionarios validados para consumo de alcohol (MAST, AUDIT y CAGE) y un diario para cuantificar tipo de bebida y número de copas por semana. El número de gramos de alcohol se calculó multiplicando los gramos de alcohol de cada bebida por el número de copas por semana basados en equivalencias dadas por el sistema mexicano de alimentos equivalentes.⁴⁷

- e) Esteatosis hepática. Se valoró por médicos radiólogos con ultrasonido en tiempo real para detectar pérdida de la visualización de la vasculatura, atenuación profunda y ecotextura hepática aumentada en comparación con los riñones para valorar infiltración grasa.
- f) Síndrome metabólico. Se definió síndrome metabólico de acuerdo con la presencia de tres o más de los criterios propuestos por el ATP III.⁵
1. Obesidad abdominal: circunferencia de cadera >102cm en hombres y >88 cm en mujeres.
 2. Hipertrigliceridemia: $\geq 150\text{mg/dL}$
 3. Colesterol HDL: <40mg/dL en hombres y <50mg/dL en mujeres.
 4. Hipertensión arterial: $\geq 130/85$ mmHg
 5. Glucemia en ayuno: $\geq 100\text{mg/dL}$

Tamaño de muestra: El estudio está planeado de acuerdo a un diseño de casos (esteatosis con incremento de la adiposidad más consumo de alcohol), y controles (esteatosis con incremento de la adiposidad sin consumo de alcohol) en una relación 1 a 1. Datos anteriores (Lizardi-Cervera 2006) muestra que la probabilidad de exposición es de 0.23. Considerando como verdadero una probabilidad de exposición entre los casos de 0.43, se requieren 96 sujetos por grupo para rechazar la hipótesis nula, de que la exposición entre los casos y controles es igual, con una probabilidad (poder) de 0.8. La probabilidad de error tipo I asociado a la negación de esta hipótesis nula es de 0.05.

Se dividió a los pacientes en 5 grupos dependiendo de la clasificación etiológica: controles sanos, esteatosis por obesidad, esteatosis alcohólica, esteatosis mixta y esteatosis idiopática. En el grupo de esteatosis se excluyeron 2 pacientes que no contaban con la bitácora de consumo de alcohol completa (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación etiológica

	Esteatosis	Obesidad	Consumo de alcohol $\geq 140\text{g}$
Controles sanos	-	-	-
Esteatosis por obesidad	+	+	-
Esteatosis alcohólica	+	-	+
Esteatosis mixta	+	+	+
Esteatosis idiopática	+	-	-

Se estableció el consumo de alcohol por diferentes criterios (tabla 4), para poder dividir a los pacientes en los grupos por clasificación etiológica. Para el

primer criterio se tomó en cuenta la abstinencia de alcohol con la pregunta número 1 de la bitácora de consumo de alcohol y la correlación con número de copas reportadas. El siguiente criterio se basó en el número de copas por semana tomando como consumo bajo 4 o menos copas por semana. Posteriormente se calcularon los gramos de alcohol de acuerdo a la bitácora de consumo de alcohol con la cantidad y tipo de bebida. Se clasificó el consumo de alcohol en base a los gramos de alcohol como consumo mínimo o nulo <70g de alcohol por semana, leve ≥ 70 g y menor de 140g por semana, moderado; ≥ 140 g y <280g/sem y alto ≥ 280 g/sem. Se utilizó como criterio para hacer el análisis el punto de corte de consumo de alcohol ≤ 70 g por semana y tomando en cuenta un consumo leve < 140g por semana con el cual se realizó el análisis estadístico. Por último se dividió el consumo de alcohol de la población en cuartiles para poder establecer el patrón de consumo de la población estudiada.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen utilizando medias y desviación estándar. La comparación de medias se realizó con T de Student y U de Mann-Whitney. Se realizó análisis con ANOVA y prueba post hoc de Bonferroni.

Se normalizaron variables por medio del logaritmo natural y se realizó análisis de regresión logística.

Las variables categóricas se describen con números y porcentajes, se compararon por medio de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.

Se considero un valor de $P < 0.05$, como estadísticamente significativo.

X. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 204 pacientes de los cuales 124 (60.7%) contaban con diagnóstico de esteatosis hepática. En este grupo se encontró un predominio del género masculino (87%), el 81% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad con un índice de masa corporal de $28 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, con una prevalencia para síndrome metabólico del 37%. Se compararon las características generales de los pacientes con y sin esteatosis hepática (Tabla 3), encontrando diferencias significativas en la mayoría de las variables estudiadas, sin embargo en el consumo de alcohol y el número de copas por semana no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 3. Características generales

	No esteatosis (79)	Esteatosis (124)	P
Edad (años)	41.2 ± 8.5	44.34 ± 7.8	0.008
Género M/H	37/42	16/108	0.001
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica	109.2 ± 10.7	114.5 ± 12.2	0.002
Diastólica	69.5 ± 7.8	74.3 ± 8.8	0.001
Peso (kg)	68.3 ± 11.5	82.9 ± 14.7	0.001
IMC (kg/m ²)	28.1 ± 4.3	28.1 ± 4.3	0.001
Perímetro cintura (cm)	85.9 ± 9.9	99.2 ± 12	0.001
Perímetro cadera (cm)	98.1 ± 5.4	104.2 ± 9.1	0.001
ICC	0.8 ± 0.08	0.95 ± 0.06	0.001
Grasa corporal (%)	25.8 ± 7.3	28.9 ± 7.5	0.006
Glucosa (mg/dL)	91.1 ± 8.2	101 ± 27.4	0.002
Triglicéridos (mg/dL)	140.6 ± 83.4	193.5 ± 179.6	0.001
Colesterol total (mg/dL)	195.6 ± 40.1	201.6 ± 42.7	0.424
HDL (mg/dL)	49 ± 13.1	42 ± 10	0.024
LDL (mg/dL)	118.3 ± 34	123.3 ± 34.7	0.96
PCR (mg/L)	2.9 ± 7.2	2.7 ± 3.9	0.063
ALT (U/L)	25.5 ± 14.4	38.6 ± 27.8	0.001
AST (U/L)	25.6 ± 7.4	34.7 ± 41.4	0.001
FA (U/L)	60.5 ± 14.6	68.8 ± 19.4	0.022
TSH (µUI/mL)	2.3 ± 1.4	3 ± 4.4	0.328
Diabetes	0 (0%)	7 (5.6%)	0.044
Litiasis vesicular	5 (6.4%)	11 (8.9%)	0.602
Síndrome Metabólico	0 (0%)	47 (37.9%)	0.001
Tabaquismo			
Actual	13 (16.5%)	36 (29%)	0.059
Historia	8 (10.1%)	17 (13.7%)	
Nunca	58 (73.4%)	71 (57.3%)	
No. De copas por semana	6.8 ± 6.2	7.1 ± 8.6	0.591
Consumo de alcohol en gramos	125.8 ± 114.4	136.2 ± 171.8	0.783

Posteriormente se realizó el análisis tomando en cuenta los diferentes criterios para consumo de alcohol (Tabla 4). Al dividir a los pacientes en abstinentes y no abstinentes, se incluyeron un total de 124 pacientes. Se pudo observar que

un bajo porcentaje de la población eran abstinentes, haciendo difícil separarlos por grupos. Al tomar en cuenta como criterio el número de copas por semana (4copas o menos) se incluyeron un total de 140 pacientes y al tomar en cuenta los gramos de alcohol se contó con un total de 138 y 148 pacientes en los grupos de consumo de alcohol mayor o igual a 70g y 140g respectivamente.

El análisis estadístico se realizó en el grupo de consumo de alcohol mayor a 140g, siendo un total de 148 pacientes, con predominio del género masculino (75%), con una prevalencia de síndrome metabólico de 32%, con IMC de 27 ± 4 Kg/m². Los pacientes con esteatosis por obesidad y esteatosis mixta (obesidad y consumo de alcohol) fueron 67 (55%) y 33 (27%). Se observa que las comorbilidades asociadas a riesgo cardiovascular, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, proteína C reactiva ultrasensible, perímetro abdominal, presión arterial y síndrome metabólico no son más frecuentes en el grupo de pacientes con esteatosis de etiología mixta. (Tabla 5)

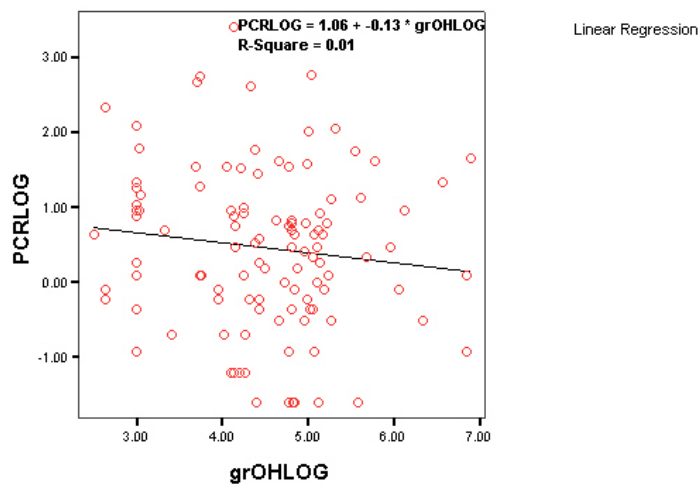
Se calcularon terciles de las diferentes variables para realizar la comparación entre ambos grupos con el tercil más alto, sin embargo tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 5. Características en el grupo de consumo de 140g de alcohol

	Esteatosis por obesidad 67 (55%)	Esteatosis mixta 33 (27%)	P
Género M/H	9/58	4/29	1
Edad (años)	45.1 ± 7.5	44.1 ± 8.6	1
Presión arterial (mmHg)			
TAS	114.7 ± 11.8	116.8 ± 14.8	1
TAD	74.5 ± 8.7	76.7 ± 9	1
Hipertensión arterial	10 (14.9%)	10 (30.3%)	0.10
IMC (kg/m ²)	29 ± 3.8	29.8 ± 4.5	0.75
Cintura (cm)	101.1 ± 11	103.6 ± 11.9	1
3er tercil	35 (53%)	19 (57.6%)	0.830
Cadera (cm)	106.2 ± 8.3	106.2 ± 9.7	1
ICC	0.95 ± 0.06	0.9 ± 0.06	0.847
Grasa corporal (%)	30.3 ± 7.2	30.9 ± 7.4	1
3er tercil	29 (43.3%)	16 (48.5%)	0.67
Glucosa (mg/dL)	105.1 ± 33.6	101.5 ± 19.7	1
3er tercil	29 (43.3%)	17 (51.5%)	0.52
Triglicéridos (mg/dL)	210.4 ± 223	179 ± 126	1
3er tercil	32 (47.8%)	11 (33.3%)	0.20
Colesterol (mg/dL)	203.6 ± 44.6	197.1 ± 44	1
HDL (mg/dL)	42.4 ± 8.7	41.2 ± 13.5	1
3er tercil	30 (45.5%)	17 (51.5%)	0.672
LDL (mg/dL)	123.4 ± 38.7	120.5 ± 29.7	1
PCR (mg/L)	3.4 ± 4.7	2.6 ± 3.1	1
3er tercil	29 (46.8%)	10 (32.3%)	0.265
ALT (U/L)	41.9 ± 25	41.8 ± 37	1
3er tercil	33 (49.3%)	14 (42.4%)	0.53
AST (U/L)	33.2 ± 15.5	42.4 ± 76.9	1

3er tercil	29 (43.3%)	11 (33.3%)	0.390
TSH (μUI/mL)	3.18 ± 5	3.3 ± 4.5	1
Tabaquismo			
Nunca	46(68.7%)	11 (33.3%)	
Historia	6 (9%)	7 (21.2%)	
Actual	15 (22.4%)	15 (45.5%)	
Síndrome Metabólico	31 (46.3%)	15 (45.5%)	1

En la figura 1a se muestra el comportamiento de la PCRu al aumentar el consumo de alcohol en pacientes con esteatosis hepática. Al realizar la regresión lineal se encontró una tendencia a la disminución en los valores de PCRu al aumentar el consumo de alcohol y a pesar de no ser significativa (R^2 0.01) muestra un comportamiento diferente al esperado, por lo que se decidió realizar otro análisis graficando por separado pacientes con esteatosis alcohólica (figura 1b) y esteatosis mixta (figura 1c). Se observó que en los pacientes con esteatosis por alcohol existe una relación directa entre el consumo de alcohol y los valores de PCRu (figura 1b), sin embargo en los pacientes con esteatosis más sobrepeso/obesidad se observa una relación inversamente proporcional (figura 1c), no son significativas pero muestran la tendencia del comportamiento. También se observó que los niveles más altos de PCRu en los pacientes con esteatosis alcohólica son muy similares a los niveles basales del grupo de esteatosis mixta, indicando que el alcohol si eleva niveles de PCRu pero sobrepeso/obesidad por si solos elevan PCRu en niveles basales haciendo que la ingesta de alcohol prácticamente no sea perceptible.



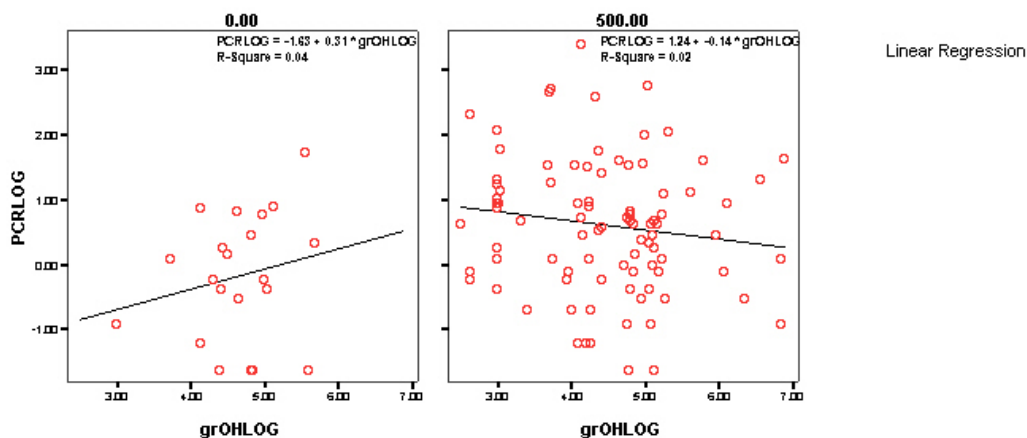
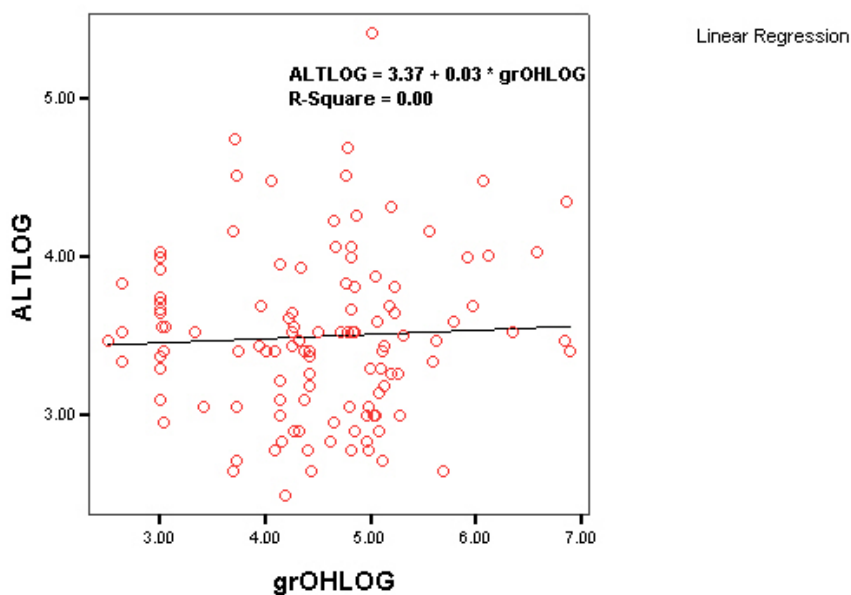


Figura 1. PCR vs consumo de alcohol Incluye 1ª, 1b y 1c

Se realizó el mismo análisis con ALT (figura 2a) encontrando una línea constante (R^2 0.00) en el grupo de pacientes con esteatosis. Cuando se analizaron los pacientes con esteatosis alcohólica se encontró una relación directa de elevación de AST con aumento en el consumo de alcohol (R^2 0.1) (figura 2b), a diferencia de los pacientes con esteatosis mixta en los cuales los valores de AST se mantuvieron constantes. (R^2 0.00) (figura 2c). De igual forma se realizó el análisis con niveles de AST encontrando resultados similares. (figura 3)



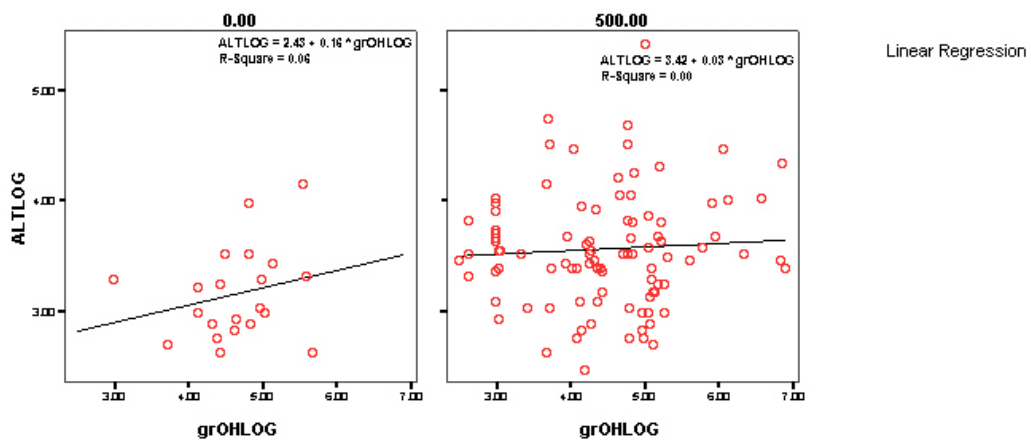
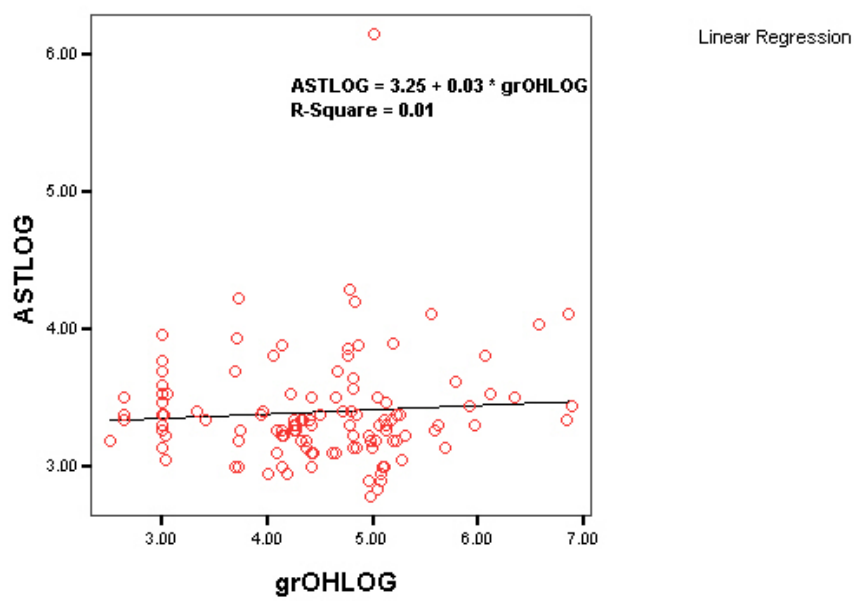


Figura 2. ALT vs consumo de alcohol. Incluye 2ª, 2b y 2c



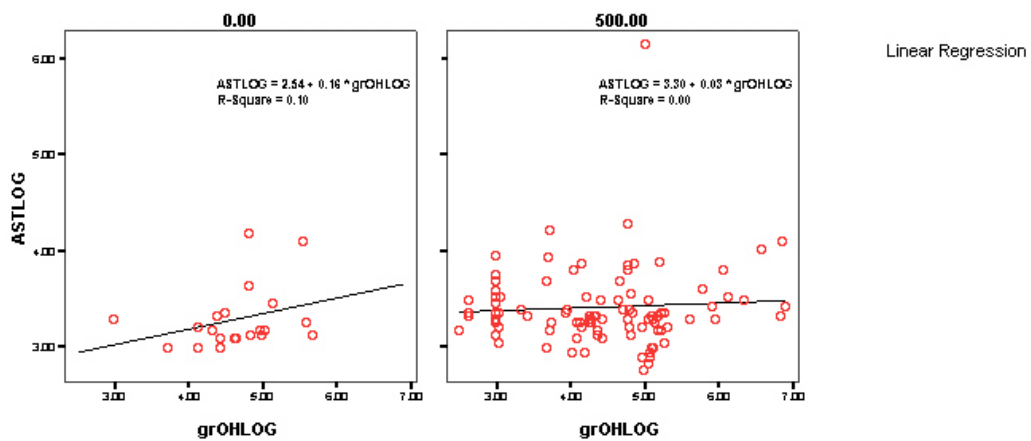
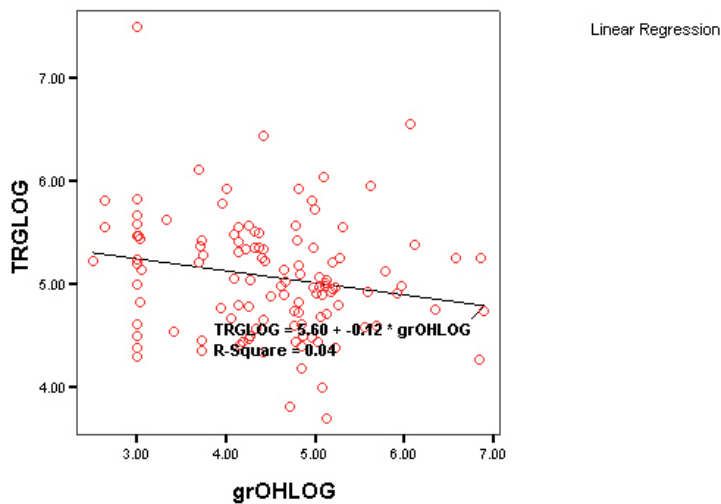


Figura 3. AST vs consumo de alcohol. Incluye 3^a, 3b y 3c

Se ha relacionado el consumo de alcohol con aumento en niveles de triglicéridos por lo que se observó el comportamiento en los pacientes con esteatosis, encontrando disminución en los valores de triglicéridos al aumentar el consumo de alcohol (Figura 4a). Se encontraron valores constantes en el grupo de esteatosis alcohólica (figura 4b) y una relación inversamente proporcional en los pacientes con esteatosis mixta (figura 4c).



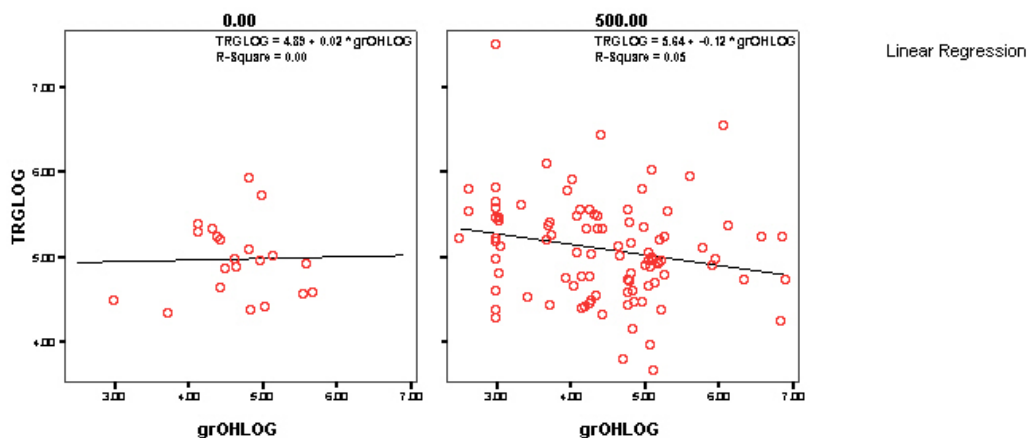


Figura 4 Triglicéridos vs consumo de alcohol. Incluye 4^a, 4b y 4c

Se evaluó el comportamiento del síndrome metabólico al aumentar el consumo de alcohol en pacientes con esteatosis, para lo cual se dividió el consumo de la población en cuartiles. El primer cuartil correspondía a un consumo de alcohol <41.79g/sem, el segundo cuartil 41.8 a 83.95 g/sem, el tercer cuartil 83.9 a 157.9 g/sem y el último correspondía a un consumo >157.91g/sem. (figura 5). Se realizó el mismo análisis separando a los pacientes en obesos y no obesos (figura 6), observando que los pacientes no obesos únicamente presentaban síndrome metabólico con consumo de alcohol moderado a alto.

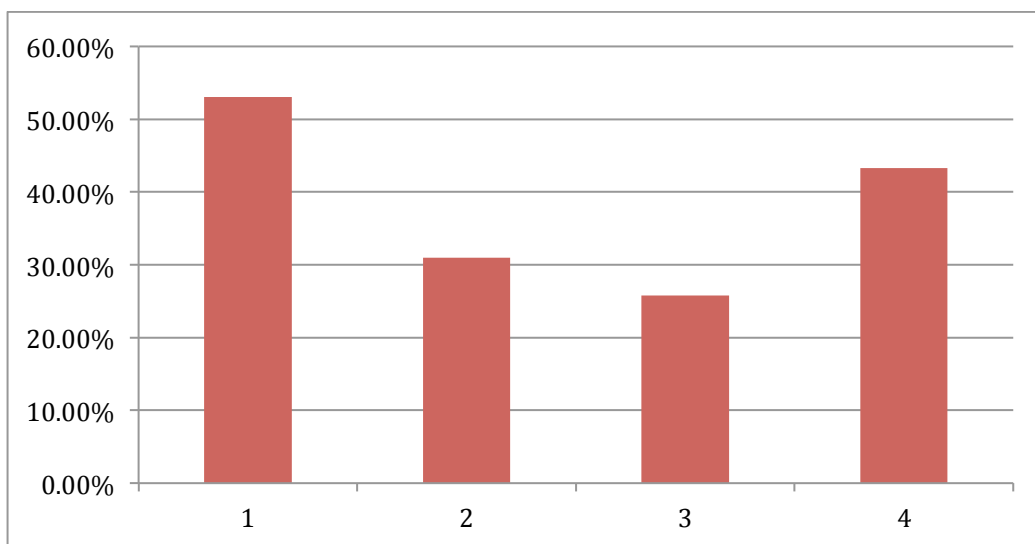


Figura 5. Síndrome metabólico y consumo de alcohol

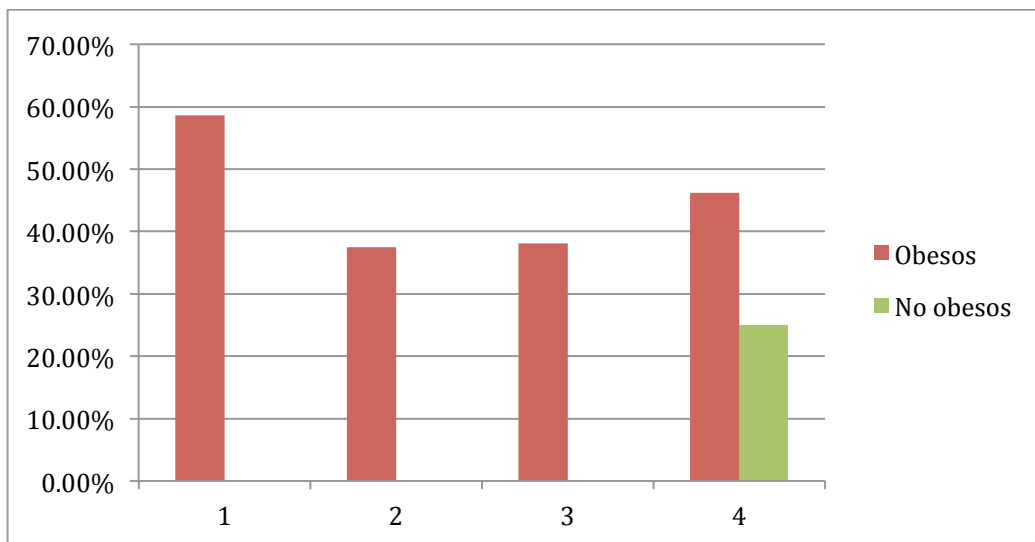


Figura 6. Síndrome metabólico y consumo de alcohol

Tipo de bebidas

Por último se realizó un análisis para establecer cuáles era el tipo de bebida más frecuente en la población. El consumo total de alcohol fue de 25,878.65 g/semana de alcohol, de los cuales las bebidas más frecuentes fueron vino tinto (23%), tequila (14%), vino de mesa (12%), cerveza (12%), ron blanco o añejo (10%), whiskey (9%), cerveza light (4%), brandy (3%) y anís (2%). (figura 7)

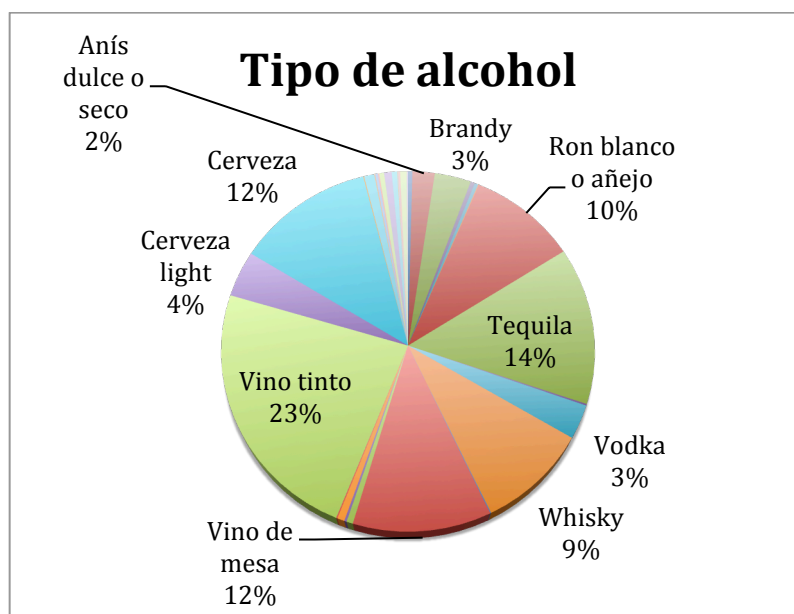


Figura 7. Tipo de bebidas

XI. DISCUSIÓN

El síndrome metabólico junto con el HGNA son patologías con prevalencia en aumento debido a la epidemia mundial que existe de obesidad. El consumo de alcohol en la población en general también es importante y se pudo comprobar en este estudio ya que solo un bajo porcentaje de la población es abstinentes (4.8%). Todas estas patologías se acompañan de un riesgo cardiovascular alto, sin embargo no se ha estudiado el efecto que tiene el alcohol cuando se suma a esteatosis hepática y obesidad en relación con el riesgo cardiovascular.

En nuestra población se encontró una alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en 81.4%, un predominio del género masculino (87%) debido a que el grupo de pacientes que acuden a la valoración preventiva son ejecutivos enviados por las empresas y se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 37.9%, muy similar a la realizada en un estudio previo por Rojas y colaboradores en población mexicana (36.8%).¹²

Dentro de las características generales, como era esperado, fueron muy claras las diferencias encontradas entre los grupos con y sin esteatosis, los pacientes con esteatosis tenían mayor edad, niveles más elevados de presión arterial, mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, niveles de glucosa, triglicéridos, aminotransferasas y fosfatasa alcalina más elevados, mayor porcentaje de diagnóstico de diabetes previo y síndrome metabólico y niveles de colesterol fracción HDL más bajos.

A diferencia de lo esperado la proteína C reactiva ultrasensible no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Una probable causa fue la presencia de pacientes en ambos grupos con PCRu >10, compatible con proceso infeccioso y poco probable para riesgo cardiovascular.⁴⁸ Sin embargo se realizó un análisis descartando a estos pacientes y tampoco se observaron diferencias significativas en los grupos. Lo cual va en contra con el estudio de Lizardi et al, sin embargo se puede deber a que el tamaño de nuestra muestra es menor.

En cuanto al consumo de alcohol fue similar en ambos grupos, se encontraron medias compatibles con un consumo de alcohol leve.

Para evaluar el consumo de alcohol se tomaron en cuenta diferentes criterios primero se hizo un análisis tomando en cuenta a los pacientes abstinentes los cuales conformaban el 4.8% de la población y así poder dividir a los pacientes en los 5 grupos establecidos, sin embargo, al ser un grupo tan pequeño no fue posible establecer un análisis confiable. Posteriormente se tomó en cuenta el número de copas por semana conforme lo contestado en la bitácora de consumo de alcohol, tomando como consumo bajo 4 copas o menos por semana con un equivalente aproximado de 80g por semana de alcohol. Al hacer el análisis se encontró que no existían diferencias significativas entre los grupos de esteatosis por obesidad y esteatosis mixta, por lo que se tomó en cuenta el consumo de alcohol en gramos de acuerdo a lo establecido en la bitácora de consumo de alcohol tomando en cuenta el consumo mínimo que va de 0 a 69.9g de alcohol por semana, sin embargo tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados. Se dividió en los

diferentes criterios observando diferencias importantes en la proporción de los grupos dependiendo de cómo se agruparan.

Se decidió realizar el análisis tomando en cuenta el consumo leve de alcohol (70g a 139.9g por semana) basándonos en un estudio previo realizado por Susuki et al⁴⁵, en donde se evaluó comportamiento de aminotransferasas conforme aumentaba el consumo de alcohol. Se dividió a los pacientes en los 5 grupos a estudiar. No se separaron los gramos de alcohol dependiendo del género debido al predominio masculino de la población.

Para el análisis estadístico se incluyeron 148 pacientes de los cuales un 55% correspondían a esteatosis por obesidad y 27% a esteatosis mixta. Diferente a lo esperado no hubo diferencias en presión arterial, índice de masa corporal, cintura, cadera, grasa corporal, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, aminotrasnferasas, PCR o presencia de síndrome metabólico.

En un estudio previo realizado por Wakabashi se observó un aumento en niveles de presión arterial y triglicéridos en pacientes con consumo de alcohol excesivo, sin embargo se observó que en pacientes con consumo leve los niveles de triglicéridos disminuían y en otro estudio realizado por el mismo autor demostró que los pacientes hipertensos que consumían alcohol en leve, moderada o gran cantidad, tenían menor prevalencia de síndrome metabólico que los abstinentes.^{40, 49} En nuestra población el consumo de alcohol fue moderado, al dividir en terciles, el tercil más alto correspondía a 150g de alcohol por semana sin embargo los niveles más altos de consumo de alcohol se encontraron en el grupo de esteatosis mixta hasta 980g por semana.

Al evaluar como se comportaba la PCRu dependiendo del consumo de alcohol, (fig 1a) se observó una tendencia de los niveles de PCRu a disminuir conforme aumentaba el consumo de alcohol en los pacientes con esteatosis. Al separar únicamente a los pacientes con esteatosis alcohólica, se observó un comportamiento diferente con una tendencia a incrementarse conforme aumentaba el consumo de alcohol y al tomar en cuenta pacientes con esteatosis mixta, se observó un comportamiento constante. Es importante recalcar que aunque el comportamiento en este grupo (esteatosis mixta) es constante los valores de PCRu son mayores que los observados en el grupo de esteatosis alcohólica, los niveles más altos del grupo de esteatosis alcohólica, se comparan con los niveles basales del grupo de esteatosis mixta. Se observó un comportamiento similar al realizar las gráficas con aminotransferasas. En los pacientes con esteatosis alcohólica si se observa la relación directa con el consumo de alcohol por lo que estos hallazgos pueden sugerir que en pacientes con esteatosis en presencia de obesidad el consumo de alcohol no potencializa el riesgo, aparentemente predomina el efecto causado por la obesidad.

Como se puede observar en la figura 4c los triglicéridos tienden a disminuir conforme aumenta el consumo de alcohol, mientras que en los pacientes con esteatosis alcohólica los niveles se mantienen constantes, aunque al igual que en las gráficas previas, los niveles de triglicéridos son mayores en el grupo de esteatosis mixta. Estos hallazgos apoyan estudios previos donde se demuestra que el consumo de alcohol leve a moderado disminuye niveles de triglicéridos.⁴⁰

Para valorar el comportamiento del síndrome metabólico se dividió el consumo de alcohol en cuartiles y se comparó con la presencia de síndrome metabólico dependiendo del consumo en pacientes con esteatosis y posteriormente separando pacientes obesos y no obesos. El síndrome metabólico presentó comportamiento descrito por estudios previos como un patrón en forma de “J” o “U”, en el cual se observó un mayor porcentaje de síndrome metabólico en pacientes abstinentes o con consumo mínimo y en pacientes con consumo excesivo, mientras que en los pacientes con consumo leve se observó una disminución en la prevalencia (figura 7).⁵⁰ Al realizar el análisis por separado se observa que los pacientes obesos se comportan exactamente igual, sin embargo los no obesos únicamente desarrollan síndrome metabólico al consumir alcohol de forma moderada o excesiva. Estos resultados concuerdan con los encontrados en el meta-análisis realizado por Alkerwi *et al* en donde se observa que un consumo de hasta 240g por semana en hombres, disminuye el riesgo de síndrome metabólico en comparación con los abstinentes y pacientes con un consumo mayor a 40g-59.9g por día, en este estudio no toma en cuenta la presencia de esteatosis hepática pero según los resultados obtenidos en nuestro estudio parece comportarse de la misma manera.³¹

En este estudio se observó que las bebidas más frecuentemente ingeridas fueron vino tinto, tequila, vino de mesa, cerveza, ron y whisky. Un 37.4% de la población consumía vino, bebida frecuentemente indicada en bajas cantidades para disminuir riesgo cardiovascular. En el estudio realizado por Dunn se demuestra una disminución en la prevalencia de esteatosis hepática en los pacientes con consumo leve a moderado de alcohol comparado con los abstinentes (8.6% vs 14.3%;OR 0.51).⁴² No se ha estudiado el efecto en pacientes con esteatosis a los cuales se les indica consumo de vino para disminuir riesgo cardiovascular, sin embargo el consumo leve a moderado parece proteger de igual para desarrollo de síndrome metabólico, sin embargo no se sabe si histológicamente tiene efecto deletéreo.

Todos los pacientes contestaron la bitácora de consumo de alcohol y a pesar de estar basada en cuestionarios validados, el consumo de alcohol podría estar infraestimado.

Cada vez existen más estudios en donde se observa un efecto protector del alcohol en cuanto a riesgo cardiovascular, sin embargo no se sabe exactamente cual es la relación, se cree que el alcohol disminuye la resistencia a la insulina. En el estudio de Gunji *et al* realizado en pacientes sanos que acudieron a valoración preventiva se encontró que el consumo de alcohol estaba inversamente relacionado con la presencia de resistencia a la insulina valorada por HOMA.⁴⁴ Se ha mencionado en múltiples estudios que el resveratrol presente en el vino mejora la resistencia a la insulina en modelos animales.⁵¹ La obesidad y el alcohol comparten algunas vías asociadas a la fisiopatología para resistencia a la insulina. El consumo de alcohol en exceso facilita la ruptura de redes de adipocinas incluyendo factor de necrosis tumoral α , adiponectina e interleucina-6. Al contrario, el consumo leve a moderado ha reportado mejorar los niveles de citocinas y estrés oxidativo, el cual se cree que tiene un papel importante al disminuir la resistencia a la insulina.⁴⁴

El alcohol en grandes cantidades favorece obesidad. La obesidad central, tiende a ser más prominente en pacientes con consumo de alcohol importante, además de que el alcohol estimula el apetito inhibiendo los niveles de glucosa en sangre, esto podría explicar por que en pacientes con consumo de alcohol en exceso se presenta con mayor frecuencia el síndrome metabólico ya que probablemente en este caso, se deba a la obesidad favorecida por el alcohol.⁵⁰

XII. Conclusiones:

El consumo de alcohol en pacientes obesos con esteatosis, no incrementa los factores de riesgo cardiovascular. Lo que sugiere que la obesidad tiene un papel preponderante en el desarrollo de patología cardiovascular, en pacientes de alto riesgo.

Existe un gradiente dosis respuesta en el consumo de alcohol, sigue un comportamiento en forma de "U" , siendo menor el riesgo de síndrome metabólico en pacientes con consumo leve a moderado de alcohol.

El umbral para el consumo de alcohol afecta directamente la prevalencia de hígado graso no alcohólico.

Los pacientes con esteatosis alcohólica si presentan un aumento en los los niveles de aminotransferasas, PCRu y triglicéridos, sin embargo en pacientes con esteatosis mixta se observa que predomina el efecto dado por la obesidad.

XIII. REFERENCIAS

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
2. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004;33:351-75, table of contents.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews* 1993;9 Suppl 1:5S-12S.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
6. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
7. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms* 2009;2:231-7.
8. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539-53.
9. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1999;16:442-3.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005;365:1415-1428.
12. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jimenez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, Villalpando S, Ponce EL. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud publica de Mexico* 2010;52 Suppl 1:S11-8.
13. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, Hirschhorn JN, O'Donnell CJ, Fox CS. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979-87.

14. Wilson PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004;33:467-81, v.
15. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005;42:5-13.
16. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 1980;55:434-8.
17. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
18. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *Journal of hepatology* 2008;48 Suppl 1:S104-12.
19. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
20. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:525-40.
21. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU. [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Revista de gastroenterología de México* 2006;71:453-9.
22. Bernal-Reyes R, Saenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. [Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis. Comparative study with diabetic patients]. *Revista de gastroenterología de México* 2000;65:58-62.
23. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
24. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2007;27:423-33.
25. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Eng J Med* 2002;346:1221-1231.
26. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306-17.
27. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2006;26:1637-53.
28. Roldan-Valadez E, Favila R, Martinez-Lopez M, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology* 2008;7:212-20.
29. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011.
30. Méndez-Sánchez N. GY, Chavez-Tapia N. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Revista de Gastroenterología de México* 2010;Supl. 2:143-148.

31. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, Guillaume M, Dramaix M. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2009;204:624-35.
32. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine* 2010;363:1341-50.
33. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *Journal of hepatology* 2008;49:600-7.
34. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2007;30:1212-8.
35. Lizardi-Cervera J, Chavez-Tapia NC, Perez-Bautista O, Ramos MH, Uribe M. Association among C-reactive protein, Fatty liver disease, and cardiovascular risk. *Digestive diseases and sciences* 2007;52:2375-9.
36. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
37. Scaglioni F, Ciccia S, Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. *Digestive diseases* 2011;29:202-10.
38. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology* 2004;57:30-9.
39. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, Flott-Rahmel B. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2011;458:511-23.
40. Wakabayashi I. Association between Alcohol Drinking and Metabolic Syndrome in Japanese Male Workers with Diabetes Mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011.
41. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, Ikeda F, Shiratori Y, Yamamoto K. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:378-88.
42. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947-54.
43. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World journal of hepatology* 2011;3:108-13.
44. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. Alcohol Consumption Is Inversely Correlated With Insulin Resistance, Independent of Metabolic Syndrome Factors and Fatty Liver Diseases. *Journal of clinical gastroenterology* 2011.
45. Suzuki A, Angulo P, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:1912-9.

46. Zhang M, Zhao J, Tong W, Wang A, Huang G, Zhang Y. Associations between Metabolic Syndrome and Its Components and Alcohol Drinking. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2011.
47. Pérez L. PB, Castro A. *Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. Fomento de Nutrición y Salud, A.C. Ogali, 2008.*
48. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International journal of cardiology* 2006;106:291-7.
49. Wakabayashi I. Association between alcohol intake and metabolic syndrome in patients with hypertension. *Clinical and experimental hypertension* 2011;33:299-303.
50. Lee KW, Park BJ, Kang HT, Lee YJ. Alcohol-drinking patterns and metabolic syndrome risk: the 2007 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Alcohol* 2011;45:499-505.
51. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444:337-42.

Anexo 1.

CONSUMO DE ALCOHOL Y ENFERMEDADES CRONICAS

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

EDAD: _____

DIRECCION: _____

TELEFONO: _____

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

La esteatohepatitis es la acumulación de grasa e inflamación del hígado, puede ser benigna, y en algunos casos es causa de cirrosis hepática. La acumulación de grasa en el hígado puede ser debida principalmente al sobrepeso/obesidad o al consumo excesivo de alcohol.

Sin embargo se desconoce el mejor método para poder diferenciar la causa del acumulo de grasa en el hígado, así como sus implicaciones en otras enfermedades (como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia entre otras).

En la actualidad se sabe que la ingesta de alcohol predispone a enfermedades hepáticas como la esteatosis (acumulación de grasa en el hígado) y cirrosis; la mayoría de las personas con problemas del hígado graso niega el consumo excesivo de alcohol. No obstante, dado que ni las pruebas de imagen, ni las sanguíneas diferencian de manera fiable la esteatosis causada por alcohol y la no alcohólica, resulta interesante investigar más a fondo las personas que padecen la enfermedad y la relación que existe entre el consumo de alcohol y la severidad de la misma.

El objetivo de este estudio es conocer detalladamente los patrones de consumo de alcohol y analizar la influencia que esto tiene en su estado general de salud, particularmente en las enfermedades crónicas más frecuentes.

Se le invita a participar en el estudio y, de aceptar, usted tendrá que contestar de manera honesta una serie de cuestionarios sencillos sobre el consumo de alcohol que usted sustenta en su vida diaria, así como aspectos psicosociales relacionados con el consumo de alcohol. De esta manera nosotros intentaremos describir la relación de la enfermedad grasa del hígado y el consumo de alcohol en pacientes que se atiendan en este hospital.

La información que se obtenga en este estudio será confidencial y con fines exclusivamente científicos. Esta información no será parte de su expediente, ni personas ajenas al estudio podrán tener acceso a su información. De aceptar participar, su nombre no será utilizado en informes o publicaciones que resulten del estudio. Tendrá la libertad de rechazar contestar los cuestionarios si usted lo desea, sin que esto afecte la calidad en la atención médica que recibe en el hospital.

Leído lo anterior manifiesto que:

- 1) La información que se me ha proporcionado ha sido suficiente y clara.
- 2) He entendido la información que se me ha presentado.
- 3) Mis dudas han sido aclaradas de manera suficiente y entendible.
- 4) Estoy consciente de que mi participación es voluntaria.
- 5) Estoy enterado de que la información que se obtenga de este estudio será manejada de forma confidencial y con fines científicos.
- 6) Estoy enterado de que, mi participación es voluntaria, y puedo rechazar esto, sin que esto afecte mi atención posterior en el hospital.
- 7) He acordado participar voluntariamente y cumplir los requisitos que se indican.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO 1

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO 2

Dr. Norberto Chávez Tapia

Departamento de Investigación Biomédica

México, D.F. a ____ de _____ del 20__

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- a) Nunca
- b) 1 o menos veces al mes
- c) 2 ó 4 veces al mes
- d) 2 ó 3 veces a la semana
- e) 4 ó más veces a la semana

2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas suele tomar en un día de consumo normal?

- a) 1 ó 2
- b) 3 ó 4
- c) 5 ó 6
- d) 7 a 9
- e) 10 o más

3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- a) Nunca
- b) Menos de 1 vez al mes
- c) Mensualmente
- d) Semanalmente
- e) A diario o casi a diario

9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- a) No
- b) Sí, pero no en el curso del último año
- c) Sí, en el último año.

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han indicado que deje de beber?

- a) No
- b) Sí, pero no en el curso del último año
- c) Sí, en el último año.

11.- ¿Alguna vez sintió que debía terminar con la bebida?

- a) Si
- b) No

2.- ¿Le ha molestado la gente criticándole su forma de beber?

- a) Si
- b) No

3.- ¿Alguna vez se sintió mal o culpable por su forma de beber?

- a) Si
- b) No

4.- ¿Alguna vez tomó una copa como primera cosa en el día para “calmar sus nervios” o “curarse una cruda o resaca”?

- a) Si
- b) No

BEBIDA	No de copas entre semana (lunes - viernes)	No de copas el fin de semana (sábado - domingo)
Aguardiente		

Anís dulce o seco		
Brandy		
Coñac		
Ginebra		
Licor de almendras		
Licor de naranja		
Ron blanco o añejo		
Tequila		
Vermouth dulce		
Vodka		
Whisky		
Vermouth seco		
Vino de mesa		
Vino rosado		
Champaña		
Sidra		
Vino convencional		
Vino de manzana		
Vino espumoso		
Vino tinto		
Cerveza light		
Cerveza		
Licor 80° proof		
Licor 86° proof		
Licor 90° proof		
Licor 94° proof		
Licor 100° proof		
Vino blanco seco		
Pulque		
Vino blanco dulce		
Jerez dulce o seco		
Vino Oporto		
Licor de café y crema		
Licor de café y whisky		
Rompopo		
Crema de menta		
Licor de café		
Coctel (tipo)		
Otro (especifique)		