

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Residencia de Gastroenterología

**RELACIÓN DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON
RASGOS DE SÍNDROME METABÓLICO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LAS
FUERZAS ARMADAS, EN EL PERIODO JULIO – DICIEMBRE 2018.**



Trabajo de tesis de pos grado para optar por el título de especialidad en:

GASTROENTEROLOGÍA

Sustentante:

Dra. Paola Ottenwalder

Asesores:

Dra. Yeysa Lugo (Clínico)

Dr. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente trabajo de tesis de grado son de la exclusiva responsabilidad del mismo sustentante.

Distrito Nacional: 2019

Índice de contenido

I	Introducción.....	1
I.1	Antecedentes.....	2
I.2	Justificación.....	3
II	Planteamiento del problema.....	5
III	Objetivos.....	6
III. 1	Objetivo general.....	6
III.2	Objetivos específicos.....	6
IV.	Marco teórico.....	7
IV.1	Esteatohepatitis no alcohólica.....	7
IV.1.1	Definición.....	7
IV.1.2	Causas.....	7
IV.1.3	Manifestaciones clínicas.....	10
IV.1.4	Diagnostico.....	10
IV.1.5	Tratamiento.....	13
IV.2	Síndrome metabólico.....	16
IV.2.1	Definición.....	16
IV.2.2	Diagnostico.....	18
IV.2.3	Fisiopatología.....	22
IV.2.4	Epidemiología.....	23
IV.2.5	Tratamiento dietético del síndrome metabólico.....	24
	Componentes de la dieta y síndrome metabólico:	
IV.2.5.1	evidencia científica.....	24
IV.5.1.1	Hidratos de carbono.....	24
IV.5.1.2	Grasas.....	25
IV.2.5.1.3	Fibra.....	26
IV.2.5.1.4	Micronutrientes.....	26
IV.2.5.1.5	Dieta mediterránea.....	26
V.	Operacionalización de las variables.....	28

VI	Material y método.....	31
VI.1	Tipo de estudio.....	31
VI.2	Demarcación geográfica.....	31
VI.3	Universo.....	31
VI.4	Muestra.....	31
VI.5	Criterios.....	32
VI.5.1	De inclusión.....	32
VI.5.2	De exclusión.....	32
	Método y técnicas de investigación para la recolección de	
VI.6	la información.....	32
VI.7	Instrumento de investigación.....	32
VI.8	Aspectos éticos implicados en la investigación.....	32
VII.	Resultados.....	34
VIII.	Discusión.....	45
IX.	Conclusiones.....	47
X.	Recomendaciones.....	49
XI	Referencias.....	50
XII	Anexos.....	58
XII.1	Cronograma.....	58
XII.2	Instrumento de recolección de datos.....	59

I. Introducción

En 1980 Ludwig y colaboradores definieron la esteatohepatitis no alcohólica como una forma avanzada de esteatosis hepática, caracterizada como un síndrome clínico patológico bien reconocido que se presenta predominantemente en personas con obesidad, diabetes mellitus, predomina en el género femenino y en los cuales no existe antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero que histopatológicamente muestra cambios similares a los que se observan en la hepatitis alcohólica.¹ La prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es del 2%-3% en la población general y aproximadamente 35% en obesos mórbidos. La EHNA es más frecuente en pacientes con condiciones metabólicas preexistentes, sobre todo de diabetes mellitus tipo.²

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizada por la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, presión arterial (PA) elevada y obesidad. Para considerar a un paciente con SM deben cumplir con tres de los cinco criterios: obesidad central por perímetro abdominal, Hipertrigliceridemia o en tratamiento farmacológico, HDL bajo o en tratamiento farmacológico, PA elevada >130/85 ó con anti-hipertensivos, glicemia basal elevada o en tratamiento farmacológico y proteinuria.

La EHNA ha sido asociada con múltiples factores etiológicos de los cuales los más frecuentes son la obesidad, la diabetes y la dislipidemia; en la mayoría de las series, se detectan uno, dos o tres factores en 80-95% de los casos. La obesidad (>10% del peso ideal) es la causa más frecuente de EHNA; aproximadamente 80% de los pacientes tiene obesidad. La diabetes no insulino dependiente o tipo 2 es la segunda causa, presentándola 35-75% de los pacientes con EHNA.³

La esteatohepatitis no alcohólica está asociada a los componentes del síndrome metabólico, por tanto el objetivo del presente estudio es identificar la relación que existe entre las patologías descritas anteriormente para así proporcionar un mejor manejo y control sobre los factores que pueden agravar la situación del paciente y comprometer su vida, reduciendo el número de complicaciones.

I.1 Antecedentes

Victoria Gatón, Pamela Celeste y Merán Beltré, Lisbeth realizaron un estudio observacional, descriptivo, transversal, en el que se determinó de manera prospectiva la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con hígado graso en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luís Eduardo Aybar, Noviembre 2015 – Enero 2016.⁴ El 70 por ciento de los pacientes presentaron síndrome metabólico. El 37.1 por ciento de los pacientes eran mayores de 60 años. El 82.9 por ciento de los pacientes son del sexo femenino. El 91.4 por ciento de los pacientes presentaban antecedentes patológicos de diabetes mellitus. El perfil de pruebas de laboratorio mostro que el 37.1 por ciento de los pacientes tenían los niveles de colesterol total entre 200 – 240 mg/dl, el 60.0 por ciento de los pacientes tenían el HDL por encima de 60 mg/dl, el 82.8 por ciento de los pacientes tenían los triglicéridos entre 150 – 199 mg/dl y el 54.3 por ciento de los pacientes tenían los niveles de glucosa entre 100 – 125 mg/dl.

Jop Vicente José. Utilidad de pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonido en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con DM2 en el HGRO 1. Veracruz, México. 2014.⁵ Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, con el objetivo de demostrar la utilidad de pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonido en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con DM2 en el HGRO 1 durante el periodo de enero a febrero del 2014, En el presente estudio se incluyó un total de 40 pacientes con DM2, con edad promedio en años de 57.47 +10.60, el US hepático se encontró 16 (40.0%) tuvieron hígado normal, 15 (37.5%), hígado graso leve, 7 (17.5%) hígado graso moderado y 2 (5.0%) con esteatohepatitis. Las pruebas de funcionamiento hepático; 33 (82.5%) reportadas como normales y 7 (17.5%) con elevación de las transaminasas. La frecuencia encontrada en los pacientes con DM2 y PFH elevado con diagnóstico de USG patológico son de 6 (15%), con PFH elevado y USG normal el 1 (2.5%), con USG patológico y PFH normal de 18 (45%), con USG normal y PFH normal de 15 (37.5%).

Erika L. Zamora, et al, estudiaron la Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico en la consulta externa del Hospital

Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México en 2013.⁶ Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, transversal y no probabilístico de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, reclutados de agosto del 2009 a agosto del 2010, con el objetivo de determinar la prevalencia de EHNA en 2 grupos de pacientes, el grupo 1 con síndrome metabólico, y el grupo 2 sin síndrome metabólico; se les realizaron estudios de laboratorio, ultrasonido de abdomen superior, y a aquellos que resultaron con esteatosis hepática se les solicitó FibroMax. De los 71 pacientes, 55 se clasificaron en el grupo 1, y 16 en el grupo 2. Se determinó que la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica fue de 25.3%, y que es de suma importancia realizar el diagnóstico de síndrome metabólico, para así poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer EHNA.

Javier Lizardi-Cervera, et al; realizaron un estudio de corte transversal sobre la Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática en la Clínica de Gastroenterología y Unidad de Hígado. Departamento de Medicina Interna. Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F. en el 2006.⁷ Se revisaron los expedientes clínicos de 2,503 pacientes, de los cuales 1,843 eran hombres y 660 mujeres, en los que se detectó HGNA por ultrasonido y con un análisis clínico y de laboratorio se determinaron los criterios de SM de acuerdo con el ATP III. En los resultados se detectaron un total de 427 (17.05%) pacientes con HGNA. La obesidad se encontró en 36.49% pacientes. Se encontró 3.6% con DM, y 63% con hipercolesterolemia, 43% con triglicéridos elevados. Lo cual permitió concluir que la frecuencia de HGNA fue detectada en 14.3%. La prevalencia de SM fue de 22.8% y las enfermedades asociadas a pacientes con EHNA con mayor frecuencia fueron sobrepeso, obesidad e hiperlipidemia.

I.2 Justificación

La esteatohepatitis no alcohólica forma parte del espectro del llamado Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), la esteatosis es el cambio inicial más relevante y el común denominador en las diferentes variables clínicas que integran el HGNA, en algunos pacientes la esteatosis permanecerá sin cambios indefinidamente, pero en otros puede evolucionar a Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) y de ahí progresar a Cirrosis

Hepática (CH) hasta en 40% de los casos, por lo que se considera a los pacientes con EHNA como un grupo de riesgo potencial para CH, sobre todo si son diabéticos.⁵ La esteatohepatitis no alcohólica es una causa frecuente de inflamación del hígado y se asocia con la diabetes, obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia. Existen preocupaciones de que podría llegar a ser la causa más común de insuficiencia hepática conforme la prevalencia de diabetes mellitus aumenta. Esto conduce a una mayor morbilidad y mortalidad.

La importancia de la esteatohepatitis se hace más evidente al revisar los datos disponibles, que demuestran que el 10-15% de los pacientes con esteatohepatitis probada histológicamente progresan a cirrosis y sus complicaciones como la insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. La EHNA está íntimamente relacionada con el síndrome metabólico, la prevalencia de EHNA relacionada con él mismo, reportada en un estudio fue de 4.5%, especialmente con la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (DM2), de manera que el 90% de los obesos y el 70% de sujetos con DM2 presentan un grado mayor o menor de esteatohepatitis.⁸

II. Planteamiento del problema

La esteatohepatitis no alcohólica, fue considerada una enfermedad poco común y de buen pronóstico. Sin embargo, el conocimiento de que entre 15 y 50 % de los pacientes

presentan fibrosis y hasta cirrosis en sus biopsias, hizo que cambiara esa percepción, y en estos momentos es una de las entidades a las que más atención se le está prestando dentro del campo de la Hepatología.⁹

Hace ya 26 años, Ludwig y otros describieron pacientes que sin una historia de consumo sustancial de alcohol, tenían hallazgos en sus biopsias hepáticas que no podían distinguirse de aquellos de pacientes con hepatitis alcohólica. Surgió entonces el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), conocida internacionalmente por sus siglas en inglés NASH.¹ Durante casi 15 años, estos hallazgos fueron tomados con escepticismo y se consideraba una condición poco común, que ocurría casi exclusivamente en mujeres obesas, con frecuencia asociada con diabetes mellitus no insulino dependiente y con un relativo buen pronóstico. No es sorprendente entonces que se le prestara muy poca atención tanto en términos de investigaciones básicas como clínicas. Se ha reportado que EHNA está presente en 18,5 % de los sujetos obesos (en comparación con 2,7 % de sujetos magros) y en 50 % de personas diabéticas y severamente obesas.¹⁰ Entre las personas no obesas ni diabéticas, se plantea que los factores de riesgo para EHNA son: niveles de glicemia en ayunas elevados, Hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad central, hipertensión, y bajos niveles de HDL.¹⁰ La esteatohepatitis no alcohólica es una causa frecuente de inflamación del hígado y se asocia con la diabetes, obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia.

Según el planteamiento anterior, hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál fue la relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018?

III. Objetivos

III.1 Objetivo general

Determinar la relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

III.2 Objetivos específicos

1. Establecer la edad más frecuente en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.
2. Identificar el sexo de los pacientes durante el periodo de estudio.
3. Identificar los hábitos tóxicos en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica
4. Describir los antecedentes personales patológicos más frecuentes.
5. Determinar los rasgos de síndrome metabólico presentes en los pacientes incluidos en el estudio
6. Conocer el método diagnóstico más frecuente de los pacientes.
7. Identificar el tratamiento más beneficioso en pacientes con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica con rasgos de síndrome metabólico.

IV. Marco teórico

IV.1 Esteatohepatitis no alcohólica

IV.1.1 Definición

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma de NAFLD en la que, además de acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y lesión de las células hepáticas, la inflamación y daño en las células hepáticas pueden causar fibrosis o cicatrización del hígado.¹¹ La NASH puede provocar la cirrosis o el cáncer de hígado. Los expertos calculan que alrededor del 20 por ciento de pacientes con EHGNA tiene EHNA, y entre un 30 a 40 por ciento de los adultos en los Estados Unidos tienen hígado graso o alcohólico, y entre un 3 a 12 por ciento tienen EHNA.

La EHNA se distingue por esteatosis macro vesicular, necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio mixto y grados diversos de fibrosis, así como cuerpos hialinos de Mallory en algunos pacientes. No se conoce con exactitud la patogenia de estas lesiones, pero se sabe que la obesidad y la resistencia a la insulina están implicadas en la misma. A consecuencia de éstas, se produce la lipólisis del tejido adiposo abdominal y el exceso de ácidos grasos en el hígado, así como la exportación de triglicéridos en forma de VLDL, lo cual determina la formación del hígado graso. El componente inflamatorio y degenerativo hepatocelular de la EHNA se atribuye al estrés oxidativo. En la génesis de éste interviene la pérdida de actividad de la cadena respiratoria mitocondrial, lo cual puede deberse a la acción del TNF- α , a la formación de peroxinitrito y a la nitración de la tirosina de las enzimas de la cadena respiratoria. Las consecuencias del estrés oxidativo son: peroxidación de lípidos de las membranas celulares, activación de las células estelares del hígado, fibrosis hepática, inflamación crónica y apoptosis.¹²

IV.1.2 Causas:

Estos padecimientos se caracterizan por estar en ausencia de ingestión de alcohol. Todavía no se entiende la causa, pero es probable que participe la dirección errónea de los ácidos grasos desde las vías oxidativas hacia la síntesis hepática de triglicéridos. Cinco a diez por ciento de los pacientes con hígado graso no alcohólico progresa hacia

una enfermedad hepática más grave, incluso cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular.¹³ La EHNA ha sido asociada con múltiples factores etiológicos, de los cuales los más frecuentes son la obesidad, la diabetes y la dislipidemia; en la mayoría de las series, se detectan uno, dos o tres factores en 80-95% de los casos. La obesidad (>10% del peso ideal) es la causa más frecuente de EHNA; aproximadamente 80% de los pacientes tiene obesidad y, a la inversa, 80% de los individuos obesos tiene EHNA. La diabetes no insulino dependiente o tipo 2 es la segunda causa, presentándola 35-75% de los pacientes con EHNA, muchos de ellos en asociación con obesidad. Se acepta que el hiperinsulinismo es el factor patogénico más importante (aumenta la síntesis hepática de ácidos grasos libres y disminuye su oxidación mitocondrial), y por ello la EHNA no suele asociarse con la diabetes insulino dependiente. La dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas) constituye la tercera causa, afectando a 20-70% de los pacientes, también con frecuencia en asociación con obesidad y/o diabetes, por ello también se asocia al síndrome metabólico o una o más características del mismo. El síndrome metabólico es un grupo de características y afecciones médicas vinculadas con el sobrepeso y la obesidad.¹³ En algunas series recientes la proporción de obesidad, diabetes y dislipidemia ha sido menor y hasta 40% de los casos no tenían ningún factor etiológico conocido. Las restantes causas de EHNA son mucho menos frecuentes; el *bypass* yeyuno-ileal origina el desarrollo de una EHNA en 40% de los pacientes, o puede exacerbar la EHNA preexistente y llevar al paciente a una insuficiencia hepática aguda y/o a la muerte, lo que ha llevado a abandonar prácticamente este tipo de cirugía para el tratamiento de la obesidad, también se han encontrado casos aislados de gastroplastia, resección del intestino delgado, derivación biliopancreática. La EHNA puede ser provocada por muchos medicamentos, pero los más frecuentes han sido amiodarona y los estrógenos, otros menos frecuentes se describen, el Tamoxifeno, Acido Valproico, Glucocorticoides, Maleato de Perhexilina, la nifedipina, entre otros de menos uso.

Para el desarrollo de la EHNA se requiere la combinación de factores ambientales y genéticos. Los estudios moleculares en modelos celulares y animales incluyen la participación de genes categorizados de la siguiente manera:

1. Determinación de la magnitud y patrón del depósito graso (11β -HSD-1, receptor de glucocorticoides, receptor adrenérgico beta-2 y beta-3).
2. Genes que determinan la sensibilidad a la insulina (adiponectina, resistina, receptor de la insulina, PPAR- γ).
3. Genes participantes en la síntesis, almacenamiento y exportación de lípidos hepáticos (leptina, adiponectina, SREBP-1c, SCD-1, apoB, apoE y MTP).
4. Genes que intervienen en la oxidación de ácidos grasos hepáticos (adiponectina, PPAR- α , oxidasa de acil-CoA, CYP2E1 y CYP4A).
5. Genes que influyen la generación de especies oxidantes (HFE, TNF- α).
6. Genes que codifican proteínas de respuesta al estrés oxidativo (SOD-2, UCP-2, MAT-1A).
7. Genes de citocinas (IL-10, TNF- α).
8. Genes que codifican receptores de endotoxinas (CD-14, NOD-2 y TLR-4).
9. Genes relacionados con el desarrollo de fibrosis y la EHGNA (CTGF, leptina, adiponectina, angiotensinógeno y noradrenalina), entre muchos otros.

De igual manera, la investigación genómica sobre los cambios en la expresión por medio de microordenamientos de cDNA ha facilitado la cuantificación simultánea de miles de RNA mensajeros en biopsias de tejido hepático de sujetos obesos con o sin EHGNA o EHNA, lo cual ha hecho posible identificar patrones con una expresión diferencial de genes en presencia o no de la enfermedad de interés o cuando se administra un fármaco. Estas nuevas estrategias genómicas permitirán identificar individuos en riesgo de desarrollar estas enfermedades, así como nuevos fármacos que traten de manera segura y eficaz las complicaciones a largo plazo.

IV.1.3 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes (60-100%) con EHNA son asintomáticos, y esto se descubre al detectarse de manera fortuita una hepatomegalia o una alteración de las pruebas de función hepática en un examen médico.¹³ En 20-40% de los casos los pacientes refieren síntomas inespecíficos como astenia, fatiga, malestar y molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen. Sólo 5-10% de los pacientes presentan manifestaciones de hepatopatía grave (ictericia, ascitis, encefalopatía), y en todos ellos la lesión ha evolucionado a cirrosis hepática. La hepatomegalia (55-85%) suele ser el único signo en la exploración física. En algunos casos (5-20%) con cirrosis hepática establecida se detectan esplenomegalia y algunos estigmas cutáneos de hepatopatía (arañas vasculares, eritema palmar, red venosa colateral, etcétera).

El paciente típico de EHNA es una mujer de mediana edad, la relación hombre mujer es de 1/3.¹⁴ Los hallazgos analíticos habituales son pequeñas elevaciones de las transaminasas (hasta 4 veces más el límite de la normalidad) y fosfatasa alcalina normal o ligeramente elevada. Son poco frecuentes la hiperbilirrubinemia, el alargamiento del tiempo de protrombina o la hipoalbuminemia.

IV.1.4 Diagnostico

Las manifestaciones clínicas y pruebas complementarias permiten sospechar la existencia de EHNA, pero para establecer el diagnóstico deben cumplirse tres condiciones:

1. Exclusión de consumo excesivo de alcohol.
2. Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica.
3. Biopsia hepática con características de EHNA.

El dato más constante en los exámenes del laboratorio es un aumento de las aminotransferasa, habitualmente inferior cuatro veces al valor normal, siendo el aumento de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) el dato analítico de mayor sensibilidad diagnóstica de EHNA. En poco más de la mitad de los casos existe también una pequeña

elevación de la gammaglutamil transpeptidasa y de la fosfatasa alcalina. Los parámetros de función hepática como protrombina, albúmina y bilirrubina sólo se alteran en la fase de cirrosis hepática avanzada; con mucha frecuencia existen hiperglucemia y/o hipercolesterolemia asociadas con hipertrigliceridemia. Hasta en 60% de los pacientes existe aumento de la ferritina sérica, sin evidencia de hemocromatosis y de significado aún incierto.

Exclusión de consumo excesivo de alcohol. Se considera consumo excesivo de alcohol más de 20 a 40 g/día en las mujeres y más de 40/60 g/día en los varones. Su exclusión exige un interrogatorio cuidadoso al paciente, familiares, amigos y compañeros de trabajo. El aumento en sangre de algunos parámetros bioquímicos puede indicar alcoholismo, tales como aumento en el volumen corpuscular medio de los hematíes, elevación de gammaglutamil transpeptidasa e índice AST/ALT >2.

Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica. Esto implica excluir causas virales (virus B, virus C, virus D), metabólicas (enfermedad de Wilson, déficit de α^1 -antitripsina, hemocromatosis, porfirias hepáticas), autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante), tóxicas, etcétera.

En la EHNA, el depósito de grasa en el hígado puede observarse por ultrasonografía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Cuanto mayor es el depósito de grasa, más fácil es su detección, pero estas técnicas no permiten discriminar si coexiste inflamación o fibrosis. La ultrasonografía abdominal constituye la técnica de imagen de primera elección; la esteatosis es observada como un patrón hepático brillante consistente en un aumento difuso de la ecogenicidad, con ecos finos y brillantes, escasos vasos intrahepáticos y atenuación posterior del sonido. La sensibilidad global es de 60%, pero aumenta hasta 90% cuando la esteatosis afecta a más de 25% de los hepatocitos. La especificidad es de 60% pues otras hepatopatías crónicas también pueden incrementar la ecogenicidad hepática; su exactitud diagnóstica es de 85%. En la EHNA

en fase de cirrosis puede observarse contorno hepático irregular o nodular, signos de hipertensión portal y ascitis.

La biopsia debe diagnosticar la ENHA según las lesiones características: esteatosis, degeneración balonizante, hialina de Mallory, núcleos glucogenados, megamitocondrias, infiltrado de polimorfonucleares, fibrosis pericelular y perivenular. Además debe cuantificar las lesiones, midiendo el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis. Según la intensidad de estas lesiones se distinguen tres estadios histológicos: ENHA en fase de esteatosis simple, ENHA en fase de esteatohepatitis y ENHA en fase de cirrosis.

Existe cierta controversia sobre la necesidad de realizar siempre biopsia hepática; sin embargo, las alteraciones de las transaminasas y de la ultrasonografía que se encuentra en la ENHA no son totalmente específicas y, por otro lado, no pueden distinguir entre esteatosis pura y presencia de lesiones necroinflamatorias y fibróticas, y esta distinción tiene importantes connotaciones. Por ello, la biopsia hepática continúa siendo la mejor prueba para confirmar la sospecha de ENHA. Por la complejidad de realizar una biopsia hepática con sus complicaciones (<1%) se han desarrollado diferentes biomarcadores no invasivos de lesión hepática (por ejemplo, fibrotest, fibromax, fibrosure, etcétera). El fibromax utiliza el concepto de medir proteínas de síntesis hepática (haptoglobina, α -macroglobulina y apolipoproteína A1) con otros marcadores hepáticos (AST, GGT, bilirrubinas), y si a esto se agrega edad, peso y talla se puede determinar el grado de fibrosis (F0 a F4), grado de esteatosis, actividad necroinflamatoria, así como la existencia de lesión hepática por alcohol. Se reporta en cinco parámetros diferentes para que el clínico pueda diagnosticar daño hepático en sus diferentes estadios mediante exámenes de sangre.¹³

IV.1.5 Tratamiento

La reducción del peso mediante ejercicio y dieta, en el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad, es un elemento fundamental en el tratamiento. La intervención quirúrgica bariátrica ha probado su eficacia en un gran porcentaje de pacientes con obesidad mórbida que presentan ENHA. Los estudios realizados hasta la fecha revelan sólo un beneficio marginal atribuible a la metformina y las tiazolidinedionas, aunque la pioglitazona se ha mostrado hasta cierto punto promisoria. Es importante tratar la dislipidemia, diabetes e hipertensión coexistentes. Las estatinas, el fenofibrato y los ácidos grasos omega-3 de origen marino no parecen aumentar el riesgo de lesión hepática adicional en la mayoría de los pacientes. Los tocoferoles combinados son beneficiosos.¹³

No existe tratamiento farmacológico específico para la ENHA, y éste se reduce a dos tipos de medidas: 1) evitar los tóxicos hepáticos conocidos, como el alcohol y los fármacos hepatotóxicos intrínsecos, y 2) tratar los factores etiológicos asociados. El tratamiento de la obesidad consiste en una reducción lentamente progresiva del peso (3-4 kg al mes) mediante ejercicio físico y dieta hipocalórica, con baja proporción de hidratos de carbono y grasas saturadas, y rica en proteínas. La pérdida de peso gradual disminuye la hipertransaminasemia, el patrón brillante del hígado en la ultrasonografía y las lesiones de esteatosis, aunque no se ha demostrado un efecto beneficioso en relación con la inflamación ni la fibrosis.

Actualmente no se recomienda el uso de fármacos como simpaticomiméticos, inhibidores de la serotonina o leptina. En casos de obesidad grave puede plantearse la cirugía bariátrica, teniendo siempre en cuenta que se ha descrito empeoramiento de la lesión hepática después de la cirugía. La diabetes mellitus 2 ha de ser controlada con dieta e hipoglucemiantes orales, así como con reducción de peso si coexiste obesidad. Considerando que la hiperinsulinemia e insulinoresistencia son factores patogénicos importantes. La hiperlipidemia suele normalizarse con dieta hipocalórica y pérdida de peso. Si ello no sucede, pueden administrarse fármacos hipolipemiantes.

Hepatoprotectores y antioxidantes. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) tiene un efecto estabilizante de la membrana hepatocitaria, antiapoptótico y disminuye la expresión de moléculas del HLA de tipo II (inmunomodulador). El tratamiento con AUDC fue eficaz en un modelo experimental de EHNA. Asimismo, este fármaco se ha ensayado en dos series de pacientes con una EHNA, consiguiendo una discreta disminución de la actividad necroinflamatoria, aunque no se disponía de estudio histológico. Sin embargo, el ensayo clínico de mayor tamaño (168 pacientes) ha puesto de manifiesto que el tratamiento con AUDC a dosis convencionales (13-15 mg/kg/día) durante un periodo de dos años no es eficaz ni en la disminución de las concentraciones de transaminasas ni en la mejoría histológica. Este resultado negativo sugiere que este fármaco no es útil en los pacientes con EHNA, al menos con la dosis ensayada.

Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que la vitamina E inhibe la expresión intrahepática de TGF- β , uno de los principales mediadores de la fibrogénesis hepática. Además, el α -tocoferol es capaz de inhibir, al menos parcialmente, la producción leucocitaria de citocinas y la formación de anión superóxido. Dado que ambos mecanismos están implicados en la patogenia de la EHNA y que el tratamiento con vitamina E tiene escasos efectos secundarios, se han realizado varios ensayos clínicos cuyo objetivo era demostrar la eficacia de este fármaco en la EHNA. Según una comunicación presentada a la AGA en 2003, se administraron 1 000 U/día de vitamina E más 1 g de vitamina C de manera aleatoria y controlada con placebo, y se demostró un pequeño pero significativo descenso del estadio fibrótico en el grupo de pacientes tratados con combinación de vitaminas. Un reciente estudio piloto de la *American Heart Association* efectuado en 16 pacientes demostró que la administración de vitamina E asociada con ejercicio aeróbico no era más eficaz que el ejercicio solo en la mejora de los parámetros analizados (trans-aminasas y perfil de citocinas).

Cabe concluir que el tratamiento con vitamina E podría demostrar su eficacia en ensayos clínicos con un mayor número de pacientes. La betaína, un metabolito natural de la

colina, es capaz de elevar los valores de la S-adenosilmetionina; 10 pacientes adultos tratados con betaína por vía oral durante un año mostraron una marcada disminución de las transaminasas, así como una clara mejoría histológica (disminución de la esteatosis, actividad inflamatoria y grado de fibrosis). El estudio más amplio publicado hasta la actualidad que utiliza betaína (en este caso combinada con nicotinamida) demostró una clara disminución de las concentraciones de AST y ALT, así como un menor grado de esteatosis medido por ecografía. Por desgracia, los resultados de este amplio estudio aleatorizado y controlado con placebo efectuado sobre 195 pacientes no ofrece resultados definitivos por la ausencia de datos histológicos.

Otros fármacos con potencial utilidad. Además de los ya citados, en los sujetos con una EHNA también se han utilizado la ghrelina, la pentoxifilina, la S-adenosil-L-metionina (SAME) o los inhibidores del TNF- α 47-50. La SAME ha demostrado tener un efecto beneficioso desde el punto de vista clínico, bioquímico, histológico y ecográfico sobre la esteatosis hepática asociada con el abuso de alcohol utilizando dosis bajas (600 mg/día por vía oral o 50-100 mg/día por vía intramuscular) durante un corto periodo de tratamiento (uno o dos meses).

A pesar de que tanto en humanos como en animales de experimentación se ha demostrado que el TNF- α es una de las citocinas clave en la amplificación de la respuesta inflamatoria en los pacientes con EHNA, la utilización de inhibidores de TNF- α en la clínica humana no está justificada, al igual que en la hepatopatía alcohólica con la supresión del alcohol. En la ENHA, a pesar de controlar adecuadamente su causa, no se consigue evitar la progresión de la enfermedad en todos los casos. Por otro lado, con este plan terapéutico quedan sin tratamiento los casos cada vez más frecuentes de ENHA en los que no se identifica ninguna de las condiciones de riesgo tradicionalmente aceptadas en la literatura.

El control terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis hepática por ENHA es similar a la de la cirrosis de otra causa, incluyendo el trasplante hepático; éste tiene las mismas indicaciones que para el resto de las causas de cirrosis, y en algún caso se ha descrito la recurrencia de la enfermedad después del trasplante al persistir el factor etiológico. La EHNA puede causar complicaciones como la cirrosis y el cáncer de hígado. Las personas con NASH tienen una mayor probabilidad de morir por causas relacionadas con el hígado. Si la EHNA provoca la cirrosis, y la cirrosis provoca la insuficiencia hepática, tal vez sea necesario hacer un trasplante de hígado para que la persona pueda sobrevivir.

IV.2. Síndrome metabólico

IV.2.1. Definición

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de los años 20 del pasado siglo. Sin embargo, fue Reaven quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X” en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico. A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X, este a su vez recibe diversas denominaciones, como por ejemplo: síndrome X plus y cuarteto mortífero entre otros.¹⁵

De esta manera, se considera al síndrome metabólico como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero.

No se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen al desarrollo de insulinoresistencia.¹⁵

En la actualidad ha tomado gran importancia por su elevada prevalencia y es una referencia necesaria para los profesionales de la salud en la evaluación de los pacientes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), *International Diabetes Federation (IDF)*, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)* y la *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* han propuesto sus criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico (tabla 1).

Tabla 1. Componentes del síndrome metabólico considerando su definición, según la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)*, Organización Mundial de la Salud (OMS), *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, *International Diabetes Federation (IDF)*.

	ATP III	OMS	AACE	IDF
Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL	X	X	X	X
HDL menor de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres	X	X	X	X
Presión arterial mayor de 130/85 mmHg	X	X	X	X
Insulino resistencia (IR)		X		
Glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL	X		X	X
Glucosa 2 h: 140 mg/dL			X	
Obesidad abdominal	X			X
Índice de masa corporal elevado		X	X	
Microalbuminuria		X		
Factores de riesgo y diagnóstico	3 más IR	Más de 2	Criterio clínico	Obesidad abdominal

Fuente: Lizarzaburu Robles, J. C. Síndrome metabólico: Concepto y aplicación práctica. An Fac Med. 2013;74(4):315-20

Recientemente, la Asociación Latinoamericana de Diabetes - ALAD ha publicado sus criterios diagnósticos, en base a la definición de la IDF, especificando las medidas que debemos utilizar para evaluar perímetro abdominal en la Región América Latina.^{16,17}

IV.2.2 Diagnóstico

No existe una definición consensuada internacionalmente, aunque desde un punto de vista práctico y eminentemente clínico los parámetros más extendidos para identificar el síndrome metabólico son los propuestos por el National Cholesterol Education Program (NCEP ATP-III) en 2001¹⁸ y actualizados posteriormente por la American Heart Association¹⁹ (AHA) en 2005 (Tabla 2). El diagnóstico se establece cuando están presentes tres o más de los determinantes de riesgo que se mencionan en la tabla 2.

Tabla 2. Determinantes de riesgo para el diagnóstico del síndrome metabólico según la American Heart Association (2005)

<p>Obesidad abdominal (perímetro cintura)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: >102 cm. • Mujeres: >88 cm.
<p>Triglicéridos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: ≥ 150 mg/dl • Mujeres: ≥ 150 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>HDL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: <40 mg/dl • Mujeres: <50 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>Presión arterial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg • Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>Nivel de glucosa en ayunas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: ≥ 100 mg/dl • Mujeres: ≥ 100 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>

Fuente: Albornoz López, R. Pérez Rodrigo, I. Nutrición y síndrome metabólico. Nutr. clin. diet. hosp. 2012; 32(3):92-97

Otros organismos internacionales incorporan modificaciones a la hora de diagnosticar el SM. La OMS incluye como criterio necesario la diabetes, la tolerancia anormal a la glucosa o la resistencia a la insulina y añade el índice cintura-cadera y la microalbuminuria; el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR) varía las cifras de triglicéridos (>180 mg/dl), incluye el perímetro abdominal (>94 en

varones y 80 en mujeres) y agrega también la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75.

En 2005 la International Diabetes Federation (IDF) ²⁰ propuso una nueva definición de síndrome metabólico, compartiendo la mayoría de los criterios del NCEP-ATP III y considerando indispensable la presencia de obesidad abdominal. En Europa el límite que se establece para el perímetro abdominal (como parámetro de la obesidad central) es de ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm mujeres.

Uno de los puntos discordantes en las definiciones es la obesidad abdominal. La IDF consideraba que debiera ser el principal criterio diagnóstico y excluyente para diagnosticar síndrome metabólico. La OMS no lo considera como el criterio principal, y para el ATP III es un componente de los cinco propuestos, pero no excluyente para diagnosticar síndrome metabólico.²¹⁻²³

Gran parte de los trabajos y publicaciones a nivel mundial han sido realizados con los criterios del ATP III. Sin embargo, considerar al perímetro abdominal como criterio principal y excluyente en el diagnóstico de síndrome refuerza el hecho que la obesidad abdominal (medida indirecta de la grasa visceral) es la causa del desarrollo de insulino resistencia y de los demás componentes de síndrome metabólico.²⁴

El año 2009, representantes de la *International Diabetes Federation (IDF)* y de *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* - Guías del ATP III discutieron resolver las diferencias entre las definiciones del síndrome metabólico, llegando a unificar criterios. Esta unificación de criterios fue publicada bajo el título de *Harmonizing the Metabolic Syndrome* o Armonización del Síndrome Metabólico, en la revista *Circulation* en su edición de diciembre del año 2009, donde se consideró al perímetro abdominal como uno más de los componentes diagnósticos del SM, no siendo prioridad su presencia para el diagnóstico. El síndrome metabólico debía ser definido como la presencia de tres componentes descritos por IDF y AHA/ NHLBI, considerando la población y el país específico para la definición del corte de perímetro abdominal.

El diagnóstico de síndrome metabólico según la unificación de criterios (*Harmonizing the Metabolic Syndrome*) es:

- Incremento de la circunferencia abdominal: definición específica para la población y país.
- Elevación de triglicéridos: mayores o iguales 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).
- Disminución del colesterol HDL: menor de 40 mg por ciento en hombres o menor de 50 mg por ciento en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
- Elevación de la presión arterial: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o PAD mayor o igual a 85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).
- Elevación de la glucosa de ayunas: mayor o igual a 100 mg/dL (o en tratamiento con fármacos por elevación de glucosa).

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza con la presencia de tres de los cinco componentes propuestos. El año 2005, la IDF consideraba que los cortes para valores normales del perímetro abdominal en América Latina debieran ser los mismos que los considerados en el sudeste asiático, es decir, 90 cm para varones y 80 cm en mujeres.²⁵ Esto llevó a discusión y controversia en América Latina, presentándose varios trabajos en los cuales los cortes de perímetro abdominal para riesgo cardiovascular en población latinoamericana estaban por encima de los sugeridos por IDF. Entre los más importantes se encuentra el estudio GLESMO o *Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women*, publicado en *Diabetes Research and Clinical Practice* del año 2011, donde se realizó la determinación de los puntos de corte en perímetro abdominal mediante curvas ROC según la adiposidad visceral (medida por CT scan) en varones y mujeres de América Latina, demostrando que las medidas de corte para varones y mujeres son de 94 y entre 90 y 92 cm, respectivamente.²³

El año 2010, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó el consenso de “Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos”, con base en la información de estudios en América Latina, en el cual se considera al perímetro abdominal de corte para diagnóstico de síndrome metabólico en varones con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura,²² siendo el resto de

criterios vigentes similares a los propuestos por Harmonizing the Metabolic Syndrome (tabla 3).

Tabla 3. Comparación del diagnóstico de síndrome metabólico según ALAD y Harmonizing the Metabolic Syndrome

Tabla 2. Comparación del diagnóstico de síndrome metabólico según ALAD y *Harmonizing the Metabolic Syndrome*.

Componentes	<i>Harmonizing the Metabolic Syndrome</i>	ALAD
Obesidad abdominal	Incremento de la circunferencia abdominal: definición específica para la población y país	Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres
Triglicéridos altos	> 150 mg/dL (o en tratamiento con hipolipemiante específico)	> 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiante específico)
cHDL bajo	< 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)	< 40mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)
Presión arterial elevada	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Alteración en la regulación de la glucosa	Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para glicemia elevada	Glicemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa, o diabetes
Diagnóstico	3 de los 5 componentes propuestos	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes

Fuente: Lizarzaburu Robles, J. C. Síndrome metabólico: Concepto y aplicación práctica. An Fac Med. 2013;74(4):315-20

Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según las recomendaciones de las guías de ALAD 2010 son:

- Obesidad abdominal: perímetro de cintura mayor o igual a 94 cm en varones y 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos altos: mayores a 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiante específico).
- Colesterol HDL bajo: menor de 40 mg por ciento en hombres o menor de 50 mg por ciento en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
- Presión arterial elevada: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o PAD mayor o igual a 85 mmHg.

- Alteración en la regulación de glucosa: glucosa anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes. El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza si existe obesidad abdominal más dos de los cuatro componentes descritos.

IV.2.3. Fisiopatológica

El origen fisiopatológico del síndrome metabólico aún está en discusión. Se ha sugerido que la fisiopatología está basada principalmente en la resistencia a insulina, como origen del conjunto de anormalidades que conforman el síndrome.¹⁵ Sin embargo, han surgido algunas controversias. Incluso Gerald Reaven menciona al respecto que debemos tratar por igual cualquiera de los componentes del síndrome y no al conjunto como una sola entidad, o tratar de entenderlo con un origen común,²⁶ como lo sugiere en una publicación el *American Journal of Clinical Nutrition* del año 2006, la cual se titula *The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?*

Dada la estrecha relación entre obesidad abdominal e insulino resistencia, se ha planteado también que la obesidad abdominal sería el más importante de los factores de riesgo y el que conllevaría al desencadenamiento de las demás anormalidades en el síndrome.²⁷

La obesidad abdominal, que implica el aumento y acúmulo de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas), tendría la mayor implicancia en el desarrollo del síndrome. Esta grasa visceral implica la formación en el tejido graso de sustancias químicas llamadas adipocinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, que a su vez van a conducir o contribuir al desarrollo de insulino resistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial. Una adipocina en particular, la adiponectina, a diferencia del resto, se encuentra disminuida en esta situación, siendo dicha condición asociada a un incremento del nivel de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, contribuyendo al estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral.²⁸

Está claro que el síndrome metabólico no se trata de una simple definición, sino de un conjunto de anormalidades relacionadas que, por una combinación de factores genéticos

y factores de riesgo como alteración de estilo de vida (la sobrealimentación y la inactividad o disminución de actividad física), favorecen el desarrollo de las alteraciones fisiológicas asociadas con el síndrome.

IV.2.4. Epidemiología

El incremento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM) a nivel mundial es alarmante, más aun si tomamos en cuenta que es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, o un estado prediabético, por ser mejor predictor de diabetes que solo la intolerancia a la glucosa.²⁹ El impacto del SM ha sido demostrado por el incremento de la enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con el síndrome, aún sin el diagnóstico de diabetes.³⁰ En países como Estados Unidos y México, la prevalencia del SM es alrededor de 25 por ciento de su población adulta.²⁹⁻³¹

En Perú se ha publicado una prevalencia de 16,8 por ciento en la población adulta a nivel nacional y alrededor de 20 a 22 por ciento en la costa del Perú, incluyendo Lima,³² datos consignados según los criterios diagnósticos del ATP III. En una publicación de la Revista Española de Salud Pública, donde se utiliza los criterios de IDF, se presentó una prevalencia de síndrome metabólico en el Perú en mayores de 20 años de 25,8 por ciento.³³ En ambos estudios, la población femenina es la que presentó mayor prevalencia de SM. De igual forma, la obesidad abdominal fue el componente de mayor relevancia, siendo también a nivel mundial el más prevalente.

La obesidad en general está teniendo importancia en el mundo por el considerable incremento en su prevalencia, siendo estimada para el año 2008, según la OMS, en 1,5 billones de adultos mayores de 20 años, con mayor prevalencia en mujeres.³³ Desde el año 1980, el mayor incremento se ha dado en América Latina, en el norte de África y Oceanía. Es alarmante los datos sobre obesidad en niños donde, para el año 2010, 43 millones de niños menores de 5 años fueron diagnosticados de obesidad.^{34, 35}

La edad de diagnóstico de personas con SM ha disminuido progresivamente a lo largo de los últimos años. Hace unos 25 años, cuando se empezaba a realizar publicaciones sobre el síndrome, el mayor riesgo estaba en personas de 50 años o más. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un incremento en la prevalencia y se está

considerando como grupos de riesgo a personas de entre 30 a 35 años en promedio.³⁴ Es interesante ver que en la actualidad existe un incremento de obesidad y síndrome metabólico en jóvenes, y que desde etapas tempranas de la vida hay una tendencia hacia la mala alimentación (alimentos rápidos, exceso de consumos de harinas refinadas y bebidas azucaradas) y escasa actividad física en la población general.

IV.2.5. Tratamiento dietético del síndrome metabólico

En primer lugar deberían realizarse modificaciones en el estilo de vida (disminución de peso, dieta y actividad física) y solamente utilizar tratamiento farmacológico cuando las medidas anteriores sean insuficientes.

La pérdida de peso tiene una importancia primaria en el manejo del síndrome metabólico. Esta reducción de peso debe resultar de una menor ingesta calórica (con disminución de 500-1000 Kcal/día) y de una adecuada actividad física que aumente las pérdidas energéticas, además de una modificación de la conducta a largo plazo.

Como regla general, las personas con síndrome metabólico deben adherirse a un contexto de hábitos dietéticos basados en una dieta con baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, reducción en ingesta de azúcares simples y aumento en la ingesta de frutas, verduras y cereales.³⁶

IV.2.5.1. Componentes de la dieta y síndrome metabólico: evidencia científica

IV.5.1.1. Hidratos de carbono

Existe evidencia suficiente de que las dietas con bajo contenido en carbohidratos son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina, controlar el peso, la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular.³⁸ Mayor controversia existe cuando se comparan dietas bajas en carbohidratos (LC) con dietas bajas en grasa (LF) en cuanto al control metabólico. Unos estudios encuentran que ambas dietas son comparables en cuanto a la reducción de la resistencia de insulina, pérdida de peso y riesgo cardiovascular,^{39,40} con mínimas diferencias a favor de las dietas LC en reducción de triglicéridos, y aumento de LDL y HDL colesterol.⁴⁰ Otro estudio encuentra resultados a favor de las dietas LC frente a las LF en cuanto a la reducción de indicadores de riesgo cardiovascular.⁴¹

Por otro lado parece importante el tipo de hidrato de carbono que compone la dieta. En un estudio realizado por Kallio y col⁴² se compararon 2 tipos de cereales en la dieta, centeno frente a avena, trigo y patata. En los pacientes con dieta basada en centeno se produjo una regulación a la baja de 71 genes, incluyendo aquellos responsables de la señalización de la insulina. Además la acción de la insulina mejoro en los pacientes con una dieta con centeno como hidrato de carbono y no lo hizo con la dieta basada en avena, trigo y patata.

Otros factores a tener en cuenta son el índice glucémico (IG) (relación entre el área bajo la curva de glucemia tras la ingesta de un determinado alimento y el de un alimento control, generalmente pan blanco o 50 g de glucosa) y la carga glucémica de los alimentos (IG multiplicado por la cantidad de carbohidratos –en gramos–de ese alimento y dividido entre 100). Pacientes con un elevado IG y alta carga glucémica se asocian a un peor control metabólico de la diabetes tipo 2.⁴² La elevada ingesta de carbohidratos con alto IG puede aumentar la resistencia a la insulina, y en cambio, el predominio de alimentos de bajo IG ayuda a controlar la sensibilidad a la insulina.⁴⁴

IV.2.5.1.2. Grasas

En múltiples estudios se ha puesto de manifiesto que más que el consumo total de grasa lo que parece estar relacionado con las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y con el SM en general es el tipo de grasa que se ingiere.

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, teniendo efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento del SM.⁴⁵⁻⁴⁷

Por su parte, los MUFA mejoran la sensibilidad a la insulina^{48, 49} y han demostrado disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁰ Al comparar una dieta rica en ácidos grasos saturados frente una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), la dieta rica en MUFA aumenta la expresión genes antiinflamatorios, disminuye el LDL colesterol y aumenta la concentración de ácido oleico en sangre y tejido adiposo.⁵¹

IV.2.5.1.3. Fibra

La ingesta de fibra a partir de cereales no purificados se relaciona de forma inversa con la insulinoresistencia y, por tanto, con una menor prevalencia de DM y SM.⁵² La fibra soluble parece no disminuir el riesgo de diabetes mellitus en estudios observacionales y en un metanálisis que incluía 328.212 pacientes.⁵³ La fibra insoluble, sin embargo, se asocia a disminución del riesgo de diabetes mellitus.^{54, 55}

IV.2.5.1.4. Micronutrientes

Minerales tales como magnesio, calcio, potasio, cinc, vanadio y cromo disminuyen la resistencia a la insulina, y así se han relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus.³⁷

IV.2.5.1.5. Dieta mediterránea

La dieta mediterránea, definida como una dieta saludable, se caracteriza por un elevado consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva, bajo consumo de grasas saturadas, moderada-alta ingesta de pescado, moderado-bajo consumo de leche y queso, baja ingesta de carne roja y una moderada y regular ingesta de vino con las comidas. Diversos estudios basados en la dieta mediterránea han demostrado disminuir la incidencia de DM y el número de complicaciones asociadas al síndrome metabólico.^{56, 57}

Otros La soja está comenzando a ser reconocida como un alimento importante para el control del síndrome metabólico, principalmente por su acción sobre los lípidos sanguíneos y las citoquinas inflamatorias. El consumo de soja ha demostrado ser beneficioso en el síndrome metabólico al disminuir la resistencia a la insulina, LDL colesterol y las concentraciones séricas de péptido C.⁵⁹ También se ha comprobado como dietas ricas en soja mejoran la función endotelial y la inflamación.⁶⁰ Te verde, canela, ginseng, Momordica charantia L, Coptis chinensis y Humulus lupulus contienen sustancias fitoquímicas capaces de mejorar la señalización celular de la insulina, pudiendo jugar un papel importante en la prevención del síndrome metabólico.⁶¹

V. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicadores	Escala
----------	------------	-------------	--------

Edad	Es la edad que posee el paciente al momento del estudio.	20 – 29 años. 30 – 39 años. 40 – 49 años. 50 – 59 años. 60 – 69 años. 70 – 79 años. 80 – 89 años. 90 años o más.	Numeral
Sexo	Es la definición fenotípica del género al que pertenecen las personas.	Masculino Femenino	Nominal
Antecedentes patológicos personales	La narración o descripción de patologías del paciente	Hipertensión arterial Hepatitis A Diabetes mellitus tipo 1 Diabetes mellitus tipo 2 Dislipidemia Obesidad Its Enfermedad neurológica Otras	Nominal

Hábitos tóxicos	Es la rutina o abuso del consumo de sustancias que son perjudiciales para la salud.	Alcohol Café Drogas Tabaco Otros	Nominal
Rasgos de síndrome metabólico	Son manifestaciones características o específicas de esta patología.	Obesidad central por perímetro abdominal Hipertrigliceridemia en tratamiento farmacológico. HDL bajo o en tratamiento farmacológico. Diabetes Mellitus Hipertensión arterial	Nominal
Método diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado de salud.	Pruebas de función hepática Ultrasonografía hepática Biopsia hepática	Nominal

Tratamiento	Es el manejo que se aplica a la patología procurando el bienestar y mejora de calidad de vida del paciente.	Dieta Ejercicio Farmacológico Otros	Nominal
--------------------	---	--	---------

VI. Material y método

VI.1 Tipo de estudio

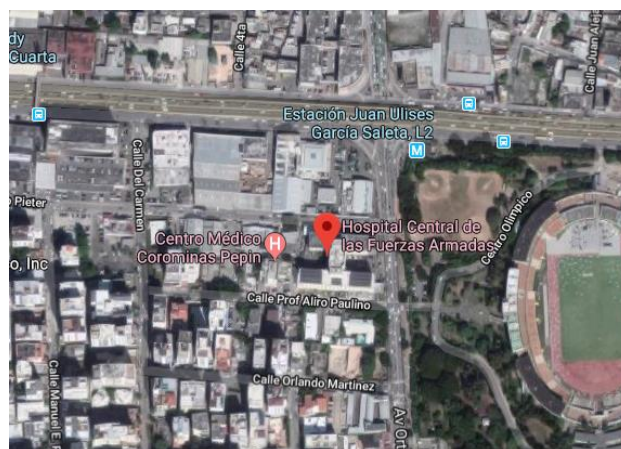
Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal con recolección de información retrospectiva, en el cual se determinó la relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

VI.2 Demarcación geográfica

La investigación se realizó en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, de Santo Domingo, Distrito Nacional, de la República Dominicana, ubicado en la Avenida Ortega y Gasset, al norte la Av. John F. Kennedy, al sur la Calle Prof. Aliro Paulino, al este Av. Ortega y Gasset y al Oeste la Calle del Carmen.



Mapa cartográfico



Satélite

VI.3 Universo

El universo estuvo conformado por 43 pacientes atendidos en el Hospital Central de las Fuerzas armadas con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, durante el periodo de estudio.

VI.4 Muestra

La muestra estuvo compuesta por 29 pacientes con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica los cuales presentaron rasgos de síndrome metabólico, durante el periodo de estudio.

VI.5 Criterios

VI.5.1. De inclusión

- a. Pacientes con esteatohepatitis alcohólica y rasgos de síndrome metabólico.
- b. Pacientes adultos (≥ 20 años) y de ambos sexos.

VI.5.2 De exclusión

- a. Pacientes que se negaron a contestar el formulario para la recolección de la información.
- b. Pacientes no aptos para responder el formulario por impedimento neurológico o psiquiátrico.
- c. Pacientes con consumo excesivo de alcohol y antecedentes de hepatopatía crónica.

VI.6 Método y técnicas de investigación para la recolección de la información

Se trató de un estudio no probabilístico, en el cual se estudiaron los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y rasgos del síndrome metabólico asistidos en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Para la recolección de estos datos se elaboró una carta dirigida a la Coordinadora de Residencias médicas de dicho Hospital, solicitando el permiso para la recolección de los datos.

VI.7 Instrumento de la investigación

Se diseñó un formulario tipo cuestionario, el cual contiene las preguntas en base a los objetivos específicos y las variables, donde se procesó la información a través de los datos de los pacientes evaluados con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica con rasgos del síndrome metabólico asistidos en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

VI.8 Aspectos éticos implicados en la investigación

La investigación se realizó bajo los principios de la ética y la aprobación del hospital. Con la absoluta confidencialidad del expediente de los pacientes los datos obtenidos se utilizaron única y exclusivamente con interés científico, siendo utilizada la información para la realización de esta información. Siempre respetando el derecho de autoría de las bibliografías consultadas. Los resultados obtenidos no fueron objeto de manipulación ni de alteración alguna.

VII. Resultados

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Tabla 1 Relación universo y muestra

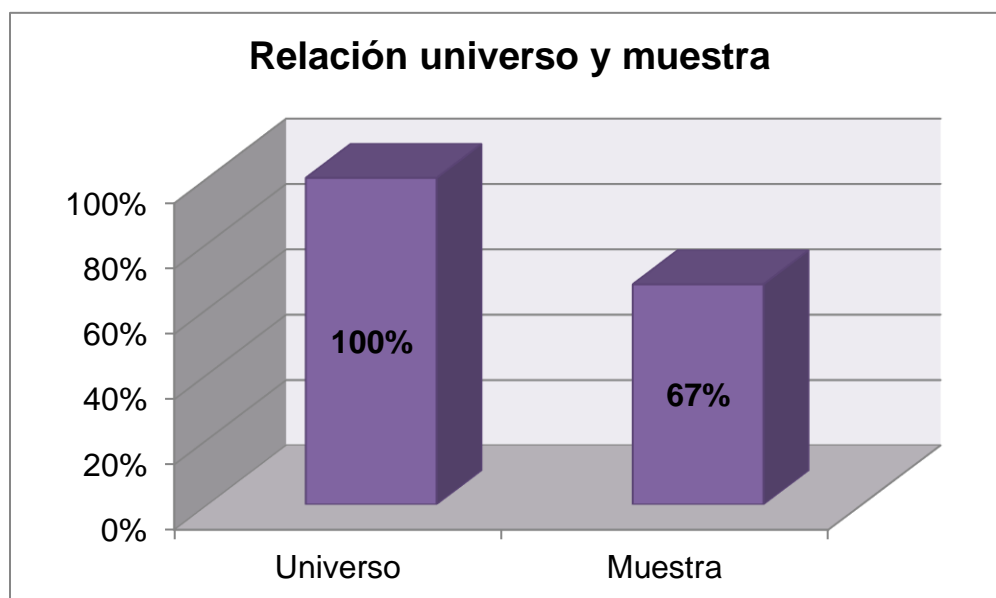
Relación	Frecuencia	Porcentaje
Universo	43	100

Muestra	29	67
---------	----	----

Fuente: Directa

Análisis: Esta tabla indica que el universo estuvo conformado por 43 pacientes correspondiente al 100% de los casos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, durante el periodo de estudio; la muestra estuvo conformada por 29 pacientes para un 67% de los casos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica los cuales presentaron rasgos del síndrome metabólico.

Grafico 1. Relación universo y muestra



Fuente: Tabla 1

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Tabla 2 Distribución según la edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje
20 - 29 años	1	3
30 - 39 años	8	28

40 - 49 años	10	34
50 - 59 años	5	17
60 - 69 años	2	7
70 - 79 años	1	3
80 - 89 años	2	7
Total	29	100

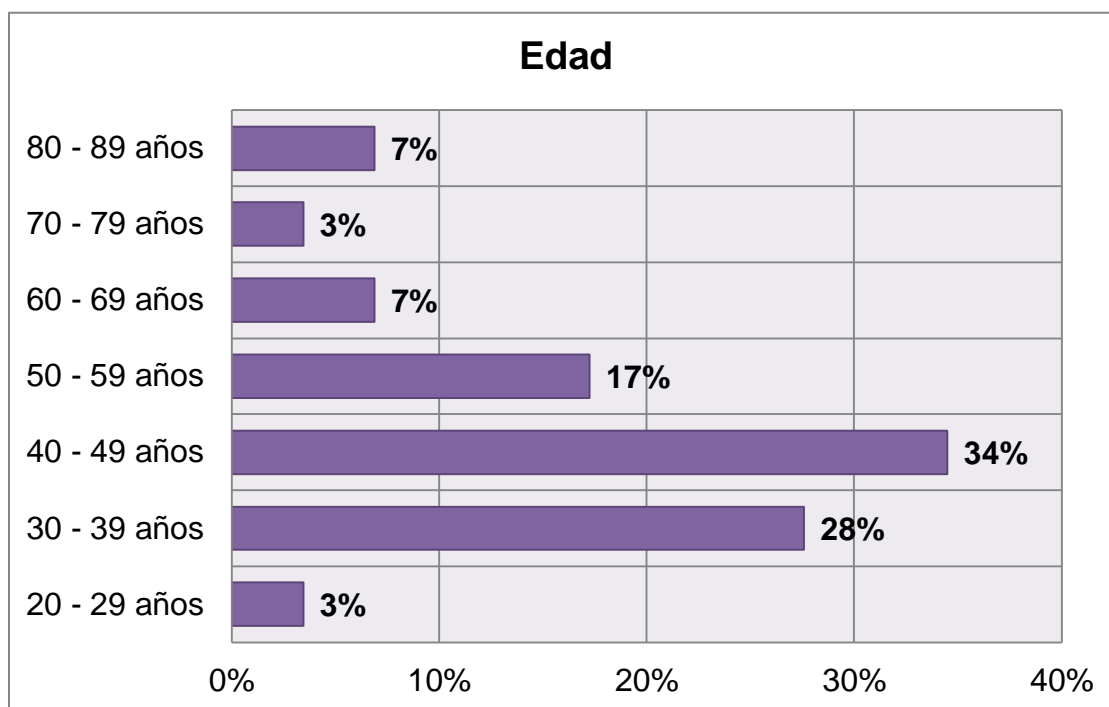
Fuente: Directa

Análisis: El grupo de edad más afectado fue de 40 – 49 años con 10 casos para un 34%, seguido de 30 – 39 años con 8 casos para un 28%, el grupo etario de 50 – 59 años presento una frecuencia de 5 casos para un 17%, en menor frecuencia los grupo de 60 – 69 años y de 80 – 89 años con 2 casos para un 7% respectivamente; los grupos de 20 – 29 años y de 70 – 79 años presentaron una frecuencia de 1 caso correspondiente al 3% respectivamente.

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Grafico 2. Edad

Fuente: Tabla 2



Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Tabla 3 Distribución según el sexo

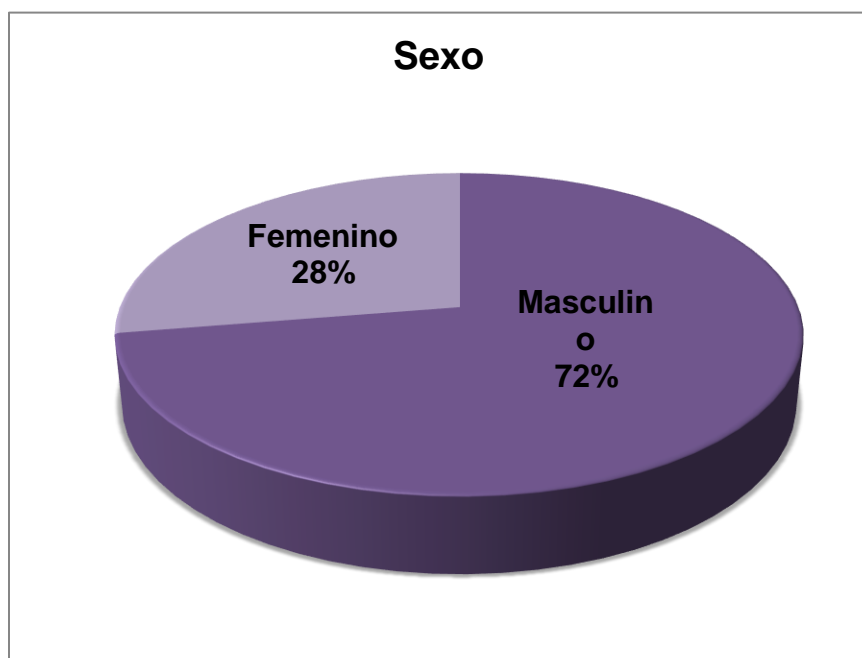
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	21	72
Femenino	8	28
Total	29	100

Fuente: Directa

Análisis: El sexo masculino presento una frecuencia de 21 casos para un 72%, mientras que el sexo femenino presento una frecuencia de 8 casos para un 28%.

Grafico 3. Sexo

Fuente: Tabla 3



Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Tabla 4 Distribución según los antecedentes personales patológicos.

Antecedentes personales patológicos	Frecuencia	Porcentaje
-------------------------------------	------------	------------

Hipercolesterolemia	25	86
Obesidad	23	79
Hipertrigliceridemia	22	76
Hipertensión arterial	15	52
Diabetes Mellitus tipo II	12	41

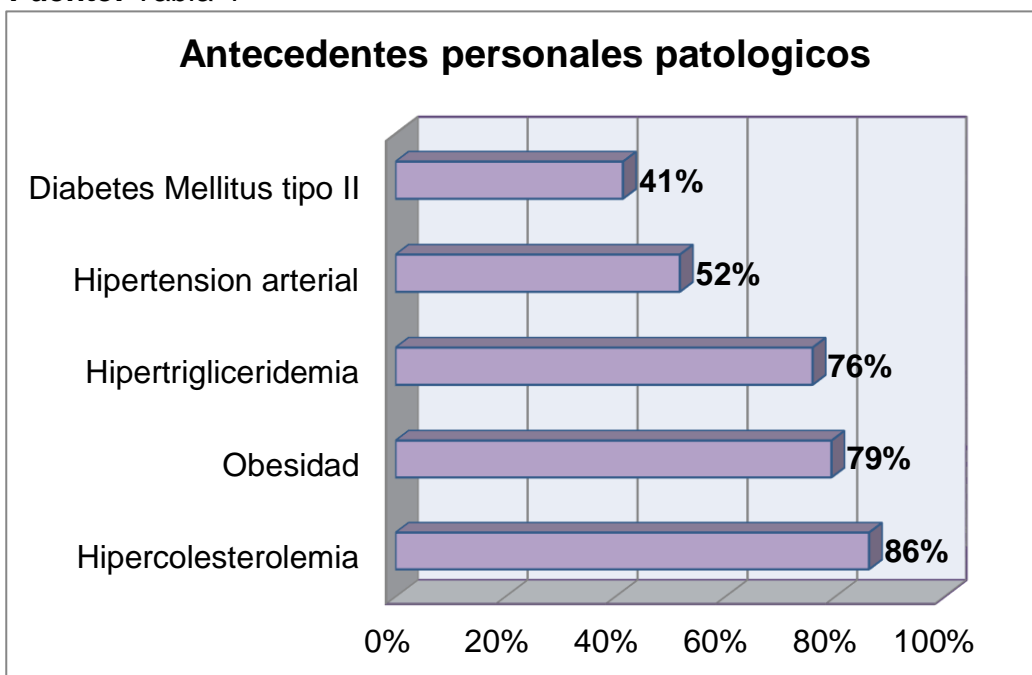
Fuente: Directa

Análisis: La Hipercolesterolemia fue el antecedente patológico más frecuente con 25 casos para un 86%, seguido de Obesidad con 23 casos para un 79%, la Hipertrigliceridemia estuvo presente en 22 casos para un 76%, en menor frecuencia, Hipertensión arterial con 15 casos para un 52% y Diabetes Mellitus con 12 casos correspondiente al 41%.

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Grafico 4. Antecedentes personales patológicos

Fuente: Tabla 4



Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

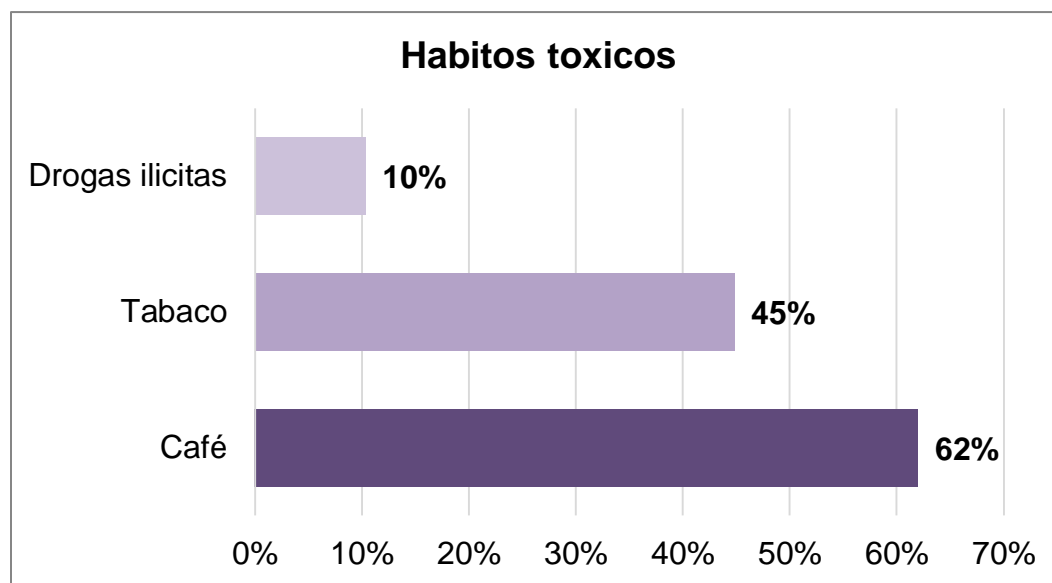
Tabla 5 Distribución según los hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Frecuencia	Porcentaje
Café	18	62
Tabaco	13	45
Drogas ilícitas	3	10

Fuente: Directa

Análisis: El hábito tóxico más frecuente fue el café con 18 casos para un 62%, seguido por el tabaco con 13 casos para un 45% y en menor frecuencia, drogas ilícitas con 3 casos para un 10%.

Grafico 5. Hábitos tóxicos



Fuente: Tabla 5

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Tabla 6 Distribución según los rasgos del síndrome metabólico

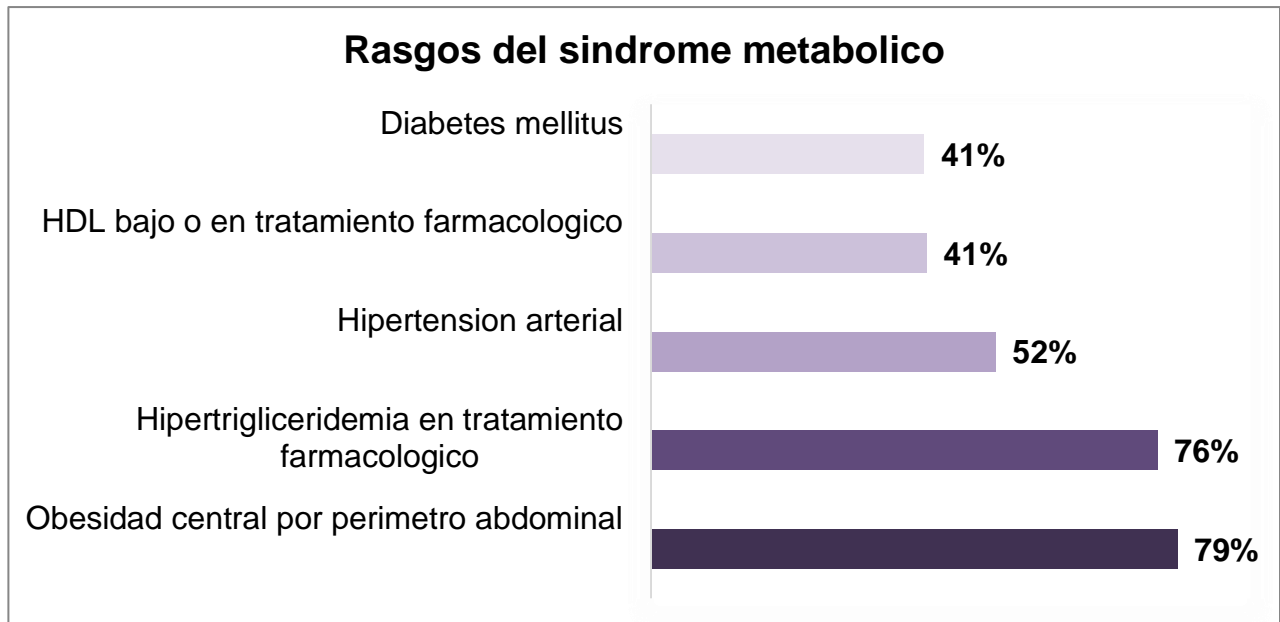
Rasgos de síndrome metabólico	Frecuencia	Porcentaje
Obesidad central por perímetro abdominal	23	79
Hipertrigliceridemia en tratamiento farmacológico	22	76
Hipertensión arterial	15	52
HDL bajo o en tratamiento farmacológico	12	41
Diabetes mellitus	12	41

Fuente: Directa

Análisis: La obesidad central por perímetro abdominal fue la enfermedad más frecuente del síndrome metabólico con 23 casos para un 79%, seguido de Hipertrigliceridemia con 22 casos correspondientes al 76%, la hipertensión arterial presento una frecuencia de 15 casos para un 52%, en menor frecuencia, HDL bajo o en tratamiento farmacológico y diabetes mellitus con 12 casos para un 41% respectivamente.

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Grafico 6. Rasgos del síndrome metabólico



Fuente: Tabla 6

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

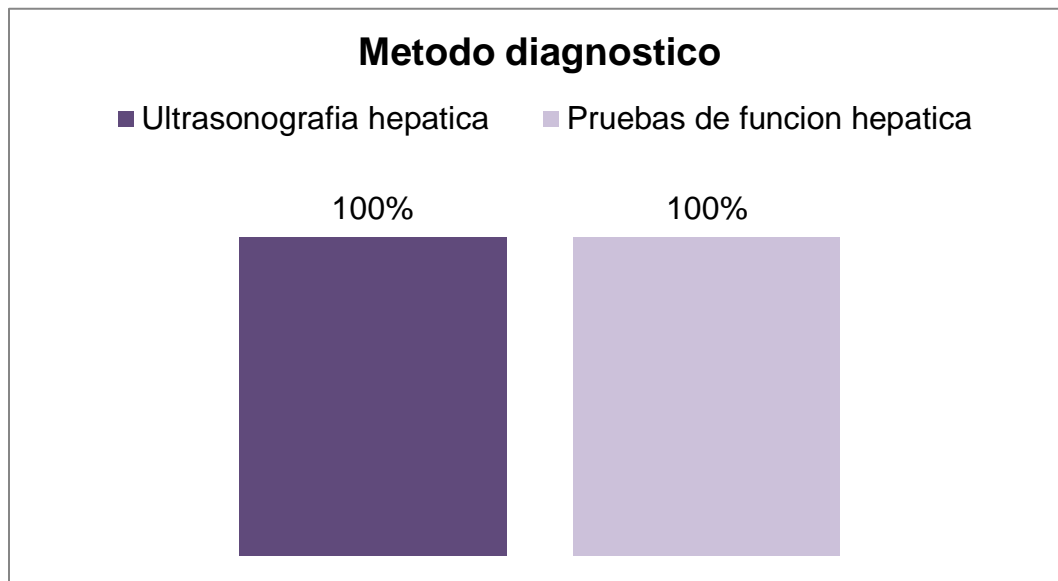
Tabla 7 Distribución según el método diagnóstico

Método diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Ultrasonografía hepática	29	100
Pruebas de función hepática	29	100

Fuente: Directa

Análisis: La ultrasonografía hepática y las pruebas de función hepática fueron el método diagnóstico aplicado a los 29 casos correspondiente al 100%.

Grafico 7. Método Diagnóstico



Fuente: Tabla 7

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

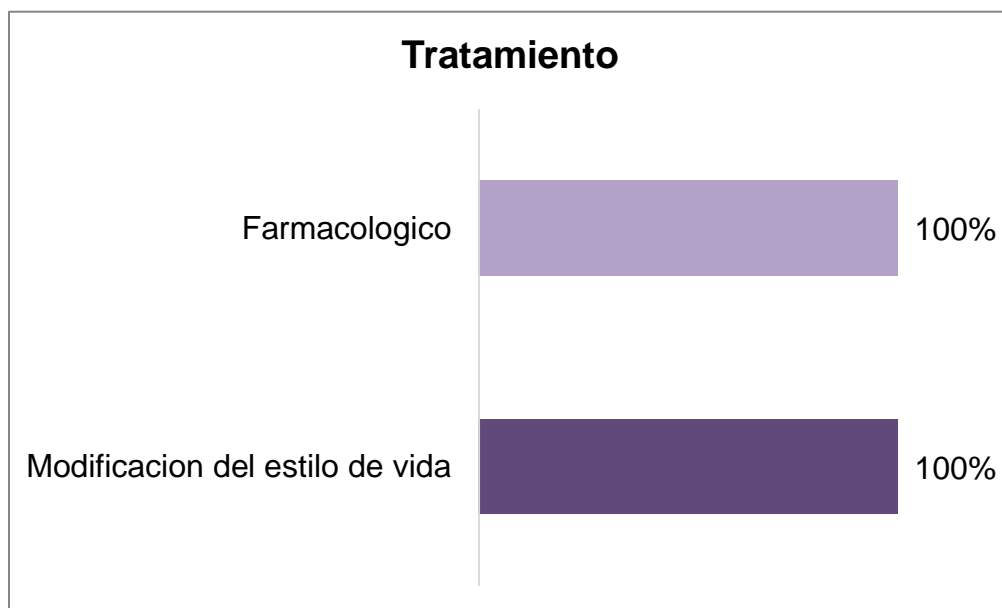
Tabla 8 Distribución según el tratamiento

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Modificación del estilo de vida	29	100
Farmacológico	29	100

Fuente: Directa

Análisis: Modificar el estilo de vida y tratamiento farmacológico fue la medida aplicada en los 29 casos correspondiente al 100% respectivamente.

Grafico 8. Tratamiento



Fuente: Tabla 8

VIII. Discusión

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal con recolección de información retrospectiva, en el cual se determinó la relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018. El universo estuvo conformado por 43 pacientes correspondiente al 100% de los casos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, durante el periodo de estudio; la muestra estuvo conformada por 29 pacientes para un 67% de los casos con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica los cuales presentaron rasgos del síndrome metabólico.

Según la edad, los grupos más frecuentes fueron de 40 – 49 años presentándose en el 34% de los casos y de 30 – 39 años en un 28%. Estos datos difieren del estudio realizado por **Victoria Gatón et col**,⁴ en el cual el 37.1 % de los pacientes eran mayores de 60 años.

El sexo masculino se presentó en el 72% de los casos. Datos que coinciden con el estudio realizado por **Javier Lizardi-Cervea, et al**⁷ en el cual el sexo masculino correspondió al 74%.

Según los antecedentes personales patológicos la hipercolesterolemia afectó al 86% de la población estudiada, además de la obesidad presente en el 79% de los casos y la Hipertrigliceridemia en un 76%. Estos datos guardan relación con el estudio realizado por **Javier Lizardi-Cervera, et al**⁷ en el cual la obesidad se encontró en 36.49% de los pacientes, y 63% con hipercolesterolemia, 43% con triglicéridos elevados.

Los rasgos más característicos del síndrome metabólico fueron obesidad central por perímetro abdominal presente en el 79% de los casos, Hipertrigliceridemia presente en el 76% de la población estudiada, la hipertensión arterial afectó al 52% de los casos y en menor frecuencia, HDL bajo y la diabetes mellitus presente en el 41% respectivamente. Estos datos presentan similitud con el estudio realizado por **Javier Lizardi-Cervera, et al**⁷ en el cual las enfermedades del síndrome metabólico asociadas a los pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica con mayor frecuencia fueron la obesidad e hiperlipidemia. En el estudio realizado por **Erika L. Zamora, et al**⁶ se determinó que del 100% de

pacientes con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica el 77% presento síndrome metabólico.

La ultrasonografía hepática y las pruebas de función hepática fueron el método diagnóstico realizado al 100% de los casos. En el estudio realizado por **Jop Vicente José**⁵ se encontró que al 5% de los casos se les realizo ultrasonografía hepática con diagnóstico de esteatohepatitis.

IX. Conclusiones

Los grupos de edades más frecuentes fueron de 40 – 49 años afectando al 34% de los casos y de 30 – 39 años presente en el 28%. La esteatohepatitis no alcohólica se diagnostica entre los 40 y 60 años, aunque puede presentarse en cualquier edad.

El sexo masculino se presentó en el 72% de los casos. Antes se consideraba que la esteatohepatitis no alcohólica era casi exclusiva de las mujeres. Sin embargo a partir del 1994 esa percepción cambio y comenzó a quedar claro que la EHNA tenía igual distribución por el sexo.

La Hipercolesterolemia afecto al 86% de la población estudiada, además de la obesidad presente en el 79% de los casos y la Hipertrigliceridemia en un 76%, el 52% presento hipertensión arterial y el 41% diabetes mellitus. Todos estos son considerados factores de riesgo para la esteatohepatitis no alcohólica.

El café fue el hábito toxico más frecuente en un 62%. Algunos estudios apuntan que el consumo de café podría ser beneficioso para los pacientes con EHNA.

Los rasgos más característicos del síndrome metabólico fueron obesidad central por perímetro abdominal presente en el 79% de los casos e Hipertrigliceridemia presente en el 76% de la población estudiada, el 52% presento hipertensión arterial y en menor frecuencia, HDL bajo y diabetes mellitus con un 41% respectivamente. Este estudio demuestra que la esteatohepatitis no alcohólica está relacionada a los componentes del síndrome metabólico, de los cuales los más frecuentes son obesidad, diabetes y dislipidemia.

La ultrasonografía hepática y las pruebas de función hepática fueron los métodos diagnósticos realizados en el 100% de los casos. Estas pruebas complementarias sugieren el diagnostico de esteatohepatitis no alcohólica aunque a veces es necesario realizar biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

La modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico fue la terapia aplicado al 100% de los casos. En la actualidad, el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica se centra, por una parte, en controlar los factores asociados, como la diabetes, la

obesidad, y la dislipidemia. La esteatohepatitis no alcohólica se cura, pero se debe seguir una dieta impuesta por el médico consistente sobre todo en eliminar la carne roja, alimentos altos en grasas saturadas y carbohidratos refinados; aumentar carne blanca, pescados y vegetales.

X. Recomendaciones

- Al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, llevar un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, debido a que es una enfermedad que puede progresar a cirrosis hepática.
- A los profesionales de la salud, estar actualizados con el tema de esteatohepatitis no alcohólica y síndrome metabólico para así brindar una mejor asistencia al paciente y hacer un diagnóstico certero de estas patologías.
- A los pacientes, obedecer las pautas establecidas por su médico con la finalidad de brindar una mejor calidad de vida y reducir al máximo los factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica y el síndrome metabólico.
- Al Ministerio de Salud Pública, orientar a la población dominicana mediante charlas realizadas por el personal de las Unidades de Atención Primaria en Salud sobre estas patologías para que la información llegue hasta los lugares más vulnerables de nuestro país, así lograr que nuestros ciudadanos tengan conocimiento de estas enfermedades y reconozcan el momento oportuno para buscar asistencia médica.
- A la Sociedad de Gastroenterología, enfatizar más sobre el tema de esteatohepatitis no alcohólica ya que es una entidad poco estudiada.

XI. Referencias

1. Lizardi-Cervera J, y cols. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma. *Gac Méd Méx* 2004; 140, Supl 2: 7782.
2. Macías-Rodríguez R. U., Torre A. Fisiopatología de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Un enfoque especial en la resistencia a la insulina. *Rev Invest Clin* 2009; 61 (2): 161-72.
3. Victor Idrovo Cubides, Luis Gonzalo Guevara. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: nafld. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2004; 19(1): p. 27-31.
4. Victoria Gatón, Pamela Celeste y Merán Beltré, Lisbeth. Frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con hígado graso en el Centro de Gastroenterología de la Ciudad Sanitaria Dr. Luís Eduardo Aybar, Noviembre 2015 – Enero 2016
5. Jop Vicente Jose. Utilidad de pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonido en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con DM2 en el HGRO 1. Veracruz, Mexico. 2014.
6. Erika L. Zamora, et al. La Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico en la consulta externa del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México en 2013.
7. Javier Lizardi-Cervera, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática en la Clínica de Gastroenterología y Unidad de Hígado. Departamento de Medicina Interna. Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F. en el 2006.
8. Verónica Martín Domínguez, Rosario González Casas, Jorge Mendoza Jiménez-Ridruejo, Luisa García, Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. *Rev Esp Enfer. Dig.* [Online].; 20013 [cited 23 Dic, 2017] 105 (7),

409-420.

Available

from:

http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf.

9. James OFW, Day CP. Non-alcoholic esteatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29:495-501.
10. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899-905.
11. Griffin P. Rodgers MD,MACP. NIDDK [Internet]. [Online].; 2012 [cited 2018 Enero 22].
12. Sadler. TW. *Embriología Medica Langman*. 13th ed. Barcelona: WK; 2015.
13. Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci As, Kasper DL, Loscalzo J. *Harrison principios de medicina interna*. 18th ed. DI HSea, editor. Mexico: McGraw-Hill; 2012.
14. Alicia Sahuquillo, MD, Juan Solera Albero, MD, José Antonio Rodríguez Montes, MD, Ángel Celada Rodríguez, MD, et al. Esteatosis hepática no alcohólica y factores de riesgo cardiovascular en atención primaria *Gastroenterol*. 2016
15. Lizarzaburu Robles, J. C. Síndrome metabólico: Concepto y aplicación práctica. *An Fac Med*. 2013;74(4):315-20
16. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc Latinoam Diab*. 2010;18(1):25-44.
17. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Practice*. 2011;93(2):243-7.

18. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
19. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation. 2005; 112: 2735-52.
20. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
21. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.
22. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Rev Asoc Latinoam Diab. 2010;18(1):25-44.
23. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. Diab Res Clin Practice. 2011;93(2):243-7.
24. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture. Diabetologia. 2009;53(7):1270-87.
25. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF Communications. 2006:1-16.

26. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutrition*. 2006;83(6):1237-47.
27. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J*. 2005;149(1):20-32.
28. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture. *Diabetologia*. 2009;53(7):1270-87.
29. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(7):933-46.
30. Won KB, Chang HJ, Kim HC, Jeon K, Lee H, Shin S, et al. Differential impact of metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis according to the presence of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:41.
31. Carlos A. Aguilar-Salinas, Rosalba Rojas, Francisco J. Gómez-Pérez, Aurora Franco, Gustavo Olaiz, Juan A. Rull, et al. El síndrome metabólico: un concepto en evolución. *Gac Méd Méx*. 2004;140(2):S41-S8.
32. Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos en el Perú. *An Fac med*. 2007;68(1):38- 46.
33. Cárdenas Quintana H, Sánchez Abanto J, Roldán Arbieta L, Mendoza Tasayco F. Prevalencia del Síndrome Metabólico en personas a partir de los 20 años de edad. Peru, 2005. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83(2):257-65.
34. World Health Organization. Obesity and overweight. Updated March 2013 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/Index.html>
35. Ahima RS. Digging deeper into obesity. *J Clin Investig*. 2011;121(6):2076-9.

36. Albornoz López, R. Pérez Rodrigo, I. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutr. clin. diet. hosp.* 2012; 32(3):92-97
37. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 60:317-326.
38. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008;42:256-63.
39. Bradley U, Spence M, Courtney CH, McKinley MC, Ennis CN, McCance DR et al. Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance and cardiovascular risk: a randomized control trial. *Diabetes* 2009;58:2741-8.
40. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate diet weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2009;90:23-32.
41. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009;44:297-309.
42. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Kekalainen J, Salopuro T, Sivenius K et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1417-27.
43. Esposito K, Maiorino MI, Palo CD, Giugliano D. Dietary Glycemic Index and Glycemic Load Are Associated with Metabolic Control in Type 2 Diabetes: The CAPRI Experience. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/met.2009.0096>.
44. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2082-90.

45. The Diabetes and Nutrition study group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 361-6.
46. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutierrez-Alcantara C, Munoz C, Rojo G, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2006; 25:581-7.
47. Martin de Santa Olaya L, Sanchez Muniz FJ, Vaquero MP. Ácidos grasos n-3 en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. *Nutr Hosp* 2009;24:113-27.
48. Tierney AC, Roche HM. The potencial role of olive oli-derived MUFA in insulina sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.
49. Kien CL. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr Diab Rep* 2009;9:43-50.
50. Covas MI, Nyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H et al. The effect of polyphenols in olive oli on hearth disease risk factors: a randomized trial. *Ann Inter Med* 2006;145:333-341.
51. Van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1656-64.
52. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, De Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:127-33.

53. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:956–965.
54. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. *JAMA.* 2000;284:1534–40.
55. Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, et al. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11:49–56.
56. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:27-47.
57. Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, De la Torre R et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-1203.
58. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004;292:1433-9.
59. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Padyab M, Hu FB, Willett WC. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:735-41.
60. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30:967-73.
61. Minich DM, Bland JS. Dietary Management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. *Nutr Rev* 2008;66:429-44.

62. Fieldman M. Sleisenger, Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y hepáticas. 8th ed. eds R, editor. Buenos Aires: Panamericana; 2008.

XII. Anexos

XII.1. Cronograma

Variable		Tiempo 2018 - 2019
Selección del tema	2018	Abril
Búsqueda de referencias		Julio
Ejecución de recolección de datos		Julio – Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Julio
Sometimiento y aprobación	2019	Mayo 2019
Redacción del informe		Mayo
Revisión del informe		Junio
Encuadernación		Junio
Presentación		Junio

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

Relación de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con rasgos de síndrome metabólico en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el periodo Julio – Diciembre 2018.

Formulario No: _____

1. Edad:

- a. 20 – 29 años.
- b. 30 – 39 años.
- c. 40 – 49 años.
- d. 50 – 59 años.
- e. 60 – 69 años.
- f. 70 – 79 años.
- g. 80 – 89 años.
- h. 90 años o más.

2. Sexo:

- a. Masculino
- b. Femenino

3. Antecedentes personales patológicos:

- a. Hipertensión arterial
- b. Hepatitis A
- c. Hipertrigliceridemia
- d. Hipercolesterolemia
- e. Diabetes mellitus tipo 1
- f. Diabetes mellitus tipo 2
- g. Its
- h. Obesidad
- i. Enfermedades neurológicas

- j. Otras:
- 4. Hábitos tóxicos:
 - a. Alcohol
 - b. Café
 - c. Drogas
 - d. Tabaco
 - e. Otros:
- 5. Rasgos de síndrome metabólico:
 - a. Obesidad central por perímetro abdominal
 - b. Hipertrigliceridemia en tratamiento farmacológico.
 - c. HDL bajo o en tratamiento farmacológico.
 - d. Resistencia a la insulina
 - e. Hipertensión arterial
- 6. Método diagnóstico:
 - a. Pruebas de función hepática
 - b. Ultrasonografía hepática
 - c. Biopsia hepática
- 7. Tratamiento:
 - a. Modificación del estilo de vida
 - b. Farmacológico
 - c. Otros:

