

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria

SEGUIMIENTO EN ESTILO DE VIDA Y FACTORES DE RIESGO EN
PACIENTES QUE PRESENTAN HALLAZGOS SONOGRAFICOS DE
ESTEATOSIS HEPÁTICA, UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA
DR. INOCENCIO DIAZ PIÑEYRO, DURANTE EL PERIODO
ENERO-DICIEMBRE 2019.



Tesis de post grado para optar por el titulo de Magister en:
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

Sustentante:

Dra. Rosilys Rodríguez Ramírez

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Rossy Molina

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional 2020

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

| | |
|---|----|
| I. Introducción. | 1 |
| I.1. Antecedentes. | 2 |
| I.2. Justificación. | 5 |
| II. Planteamiento del problema. | 6 |
| III. Objetivos. | 7 |
| III.1. General. | 7 |
| III.2. Específicos. | 7 |
| IV. Marco teórico. | 8 |
| IV.1. Esteatosis hepática. | 8 |
| IV.1.1.1. Hígado graso leve. | 9 |
| IV.1.1.2. Hígado graso moderado. | 9 |
| IV.1.1.3. Hígado graso severo. | 9 |
| IV.1.2. Tipos de esteatosis hepática. | 9 |
| IV.1.2.1. Esteatosis no alcohólica. | 9 |
| IV.1.2.1.1. Factores de riesgo y patogenia. | 10 |
| IV.1.2.1.2. Epidemiología. | 12 |
| IV.1.2.1.3. Fisiopatología. | 13 |
| IV.1.2.2. Esteatosis alcohólica. | 14 |
| IV.1.2.2.1. Metabolismo del alcohol. | 15 |
| IV.1.2.2.2. Fisiopatología. | 16 |
| IV.1.2.2.3. Características clínicas. | 17 |
| IV.1.2.2.4. Determinación de la severidad y pronóstico. | 18 |
| IV.1.2.3. Hígado graso focal. | 20 |
| IV.1.3. Síndrome metabólico. | 20 |
| IV.1.4. Etiopatogenia. | 21 |
| IV.1.5. Síntomas y signos. | 25 |

| | |
|---|----|
| IV.1.6. Patogenia. | 26 |
| IV.1.7. Histopatología. | 28 |
| IV.1.8. Diagnóstico. | 29 |
| IV.1.8.1. Ecografía hepática. | 30 |
| IV.1.8.2. Pruebas de laboratorio. | 31 |
| IV.1.8.3. Pruebas de imagen. | 32 |
| IV.1.8.4. Elastografía transitoria (FibroScan) | 33 |
| IV.1.8.5. Espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM) | 33 |
| IV.1.8.6. Fuerza de radiación acústica de impulsos (ARFI) o elastosonografía | 33 |
| IV.1.8.7. Elastografía por resonancia magnética. | 33 |
| IV.1.9. Causas y factores de riesgo de la esteatosis hepática. | 34 |
| IV.1.10. Alimentación en la Esteatosis hepática. | 35 |
| IV.1.10.1. Ejercicio físico. | 35 |
| IV.1.10.2. Alimentación. | 35 |
| IV.1.10.3. Azúcares. | 35 |
| IV.1.10.4. Grasas. | 36 |
| IV.1.10.5. Alcohol. | 36 |
| IV.1.10.6. Café. | 36 |
| IV.1.11. Alimentos permitidos. | 36 |
| IV.1.12. Alimentos que no deben consumirse. | 37 |
| V. Operacionalización de las variables. | 38 |
| VI. Material y métodos. | 39 |
| VI.1. Tipo de estudio. | 39 |
| VI.2. Área de estudio. | 39 |
| VI.3. Universo. | 39 |
| VI.4. Muestra. | 39 |
| VI.5. Criterios de inclusión. | 39 |
| VI.6. Criterios de exclusión. | 40 |
| VI.7. Instrumento de recolección de datos. | 40 |
| VI.8. Procedimiento. | 40 |
| VI.9. Tabulación. | 40 |

| | |
|---|----|
| VI.10. Análisis | 40 |
| VI.11. Aspectos éticos | 40 |
| VII. Resultados | 42 |
| VIII. Discusión. | 48 |
| IX. Conclusiones | 49 |
| X. Recomendaciones | 50 |
| XI. Referencias. | 51 |
| XII. Anexos. | 55 |
| XII.1. Cronograma. | 55 |
| XII.2. Instrumento de recolección de datos. | 56 |
| XII.3. Costos y recursos. | 57 |
| XII.4. Evaluación | 58 |

AGRADECIMIENTOS

Dios: El primer lugar para Dios, ya que sin El nada de esto seria posible. Gracias por darme la fuerza y sabiduría a lo largo de estos 4 años, en cada momento de dificultad me mantuvo de pie para salir victoriosa. Todo se lo debo a El.

A mi familia; por su gran apoyo durante toda esta trayectoria siempre pendiente para que yo pueda realizar un proyecto más en mi vida.

A la doctora; Diberka Hernández y Oscarina Vásquez, por su colaboración de manera incondicional en el proyecto, orientándome sobre la importancia de investigar esta patología y facilitándome los medios para la ejecución de este trabajo de investigación.

A Director Dr. Marcos Peñalo del Centro de Salud Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, por permitirme realizar mi trabajo de investigación en el centro.

Asesores: a mí asesor metodológico, Dra. Claridania Rodríguez, por su entrega y dedicación. A la Dra. Rossy Molina por su trabajo como asesora clínica, gracias por su disposición y apoyo durante este proceso.

El sustentante.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar el seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática, unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante el periodo enero-diciembre 2019. Estuvo constituido por todos los pacientes asistidos a la unidad de atención primaria. Estuvo constituido por 62 pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática. El 24.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían una edad de 40-49 años. El 58.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían eran del sexo femenino. El 79.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su estilo de vida fue la alimentación. El 43.5 por ciento de los pacientes con estilo de vida que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según sus factores de riesgos fue Obesidad, Hipertrigliceridemia. El 50.0 por ciento de los pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su índice de masa corporal fue normal. El 53.2 por ciento de los pacientes presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática de grado II.

Palabras clave: estatosis hepática, hallazgos sonográficos, obesidad.

ABSTRACT

A descriptive, prospective study was carried out to determine lifestyle follow-up and risk factors in patients presenting sonographic findings of hepatic steatosis, Dr. Inocencio Díaz Piñeyro primary care unit, during the period January-December 2019. It was established by all patients attended to the primary care unit. It consisted of 62 patients with lifestyle and risk factors that present sonographic findings of hepatic steatosis. 24.1 percent of the patients with lifestyle and risk factors presenting sonographic findings of hepatic steatosis were 40-49 years old. 58.1 percent of the patients with lifestyle and risk factors presenting sonographic findings of hepatic steatosis had were female. 79.1 percent of the patients with lifestyle and risk factors that present sonographic findings of hepatic steatosis according to their lifestyle was diet. 43.5 percent of lifestyle patients presenting sonographic findings of hepatic steatosis according to their risk factors were Obesity, Hypertriglyceridemia. 50.0 percent of patients presenting sonographic findings of hepatic steatosis according to their body mass index were normal. 53.2 percent of patients present sonographic findings of grade II hepatic steatosis.

Key words: hepatic stosis, sonographic findings, obesity.

I. INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática es la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos. Esta enfermedad hepática comprende desde el punto de vista histopatológico un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis) hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, en ausencia de otras alteraciones que si pueden acompañar al daño histológico por alcohol, como son la necrosis esclerosante hialina, la lesión vena-oclusiva de la enfermedad alcohólica, la proliferación ductular, colangiolititis y colestasis aguda.¹⁻²

La esteatosis hepática consiste en la acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos como consecuencia de un desequilibrio entre su síntesis y su secreción al torrente sanguíneo. Si bien tradicionalmente la etiología más reconocida de la esteatosis hepática era el consumo excesivo de alcohol, en los últimos años se ha observado que la causa más frecuente es la denominada enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA).

La ecografía es un procedimiento económico, accesible, rápido, preciso sencillo, cómodo, no invasivo, no causa dolor, no se emplea radiación, posee alta sensibilidad y exactitud para obtener imágenes, es una prueba que está siendo ampliamente difundida entre el mundo médico en la actualidad por su inocuidad y su rapidez, y sobre todo es fundamental en el estudio de variedad de órganos y en especial del hígado para determinar si existe la Esteatosis en sus diferentes grados.¹⁻²

La Esteatosis Hepática a nivel mundial, presenta tendencias ascendentes, debido a múltiples factores, las autoridades, de allí que las autoridades deben tomar decisiones pertinentes frente al problema. El presente tema de investigación, fue escogido considerando la alta incidencia de pacientes que reportan problemas de Esteatosis Hepática a nivel mundial.

La detección precoz de la Esteatosis Hepática en sus primeras etapas, es de capital importancia ya que puede convertirse en una enfermedad crónica muy grave, producir una cirrosis hepática e inclusive producir la muerte En la presente investigación se describe la preocupante situación en que se encuentran los

pacientes por no tener un conocimiento real de la sintomatología, incidencia y trascendencia real de la Esteatosis Hepática.

La Esteatosis Hepática es una patología frecuente en la población mundial, que se ha incrementado en los últimos años a niveles alarmantes, sin distinguir a las personas por su edad, sexo o condición social, mientras la mayoría de la población no hace una verdadera conciencia de lo grave que se puede volver este problema si no se corrige con prontitud. La detección precoz de la Esteatosis Hepática en sus primeras etapas, es de capital importancia ya que puede convertirse en una enfermedad crónica muy grave, producir una cirrosis hepática e inclusive producir la muerte.³

I.1. Antecedentes

Carvalho Alves et al 2014 realizó un estudio descriptivo con el objetivo de Verificar potenciales factores de riesgo asociados a la esteatosis hepática como: consumo de alcohol, exceso de peso, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Resultados: Hubo asociación entre la esteatosis hepática y condiciones socioeconómicas, el renta familiar ≤ 2 salarios mínimos presentó Razón de Prevalencia (RP) = 1,35, IC 95%, 1,18-1,54) y escolaridad $< 1^{\circ}$ grado (RP = 1,44, IC 95%, 1,27-1,64). Respecto a las características antropométricas, clínicas y perfil lipídico, hubo asociación con exceso de peso (RP = 1,59, IC 95%, 1,38-1,83), circunferencia abdominal en el intervalo de muy alto riesgo (RP = 2,28, IC 95%, 1,68-3,09), hipertensión arterial (RP = 1,30, IC 95%, 1,15-1,48) y diabetes mellitus (RP = 1,23, IC 95%, 1,07-1,64), high density lipoprotein cholesterol-HDLc bajo (RP = 1,96, IC 95%, 1,55-2,48), triglicéridos-TG elevado (RP = 2,10, IC 95%, 1,64-2,68). En el modelo de regresión con factores de riesgo para la esteatosis hepática, se constató que tres variables permanecieron independientemente asociadas, circunferencia abdominal en el intervalo de muy alto riesgo (RP ajustada = 1,74), high density lipoprotein cholesterol-HDLc bajo (RP ajustada = 1,39) y exceso de peso (RP ajustada = 1,28).⁴

Vanessa Karina Montalvo Jara et al 2017 realizó un estudio descriptivo, prospectivo con el objetivo determinar los factores de riesgo asociados

frecuentemente a Esteatosis Hepática no Alcohólica en pacientes adultos del Hospital de Especialidades Básicas La Noria. Resultados. Hubo 106 (53%) mujeres y 94 (47%) varones, en todo el estudio. Siendo las mujeres las que presentaron mayor frecuencia de esteatosis hepática en comparación con los controles (77% vs. 29% respectivamente), el odds ratio obtenido fue 8.196 (I.C.95%: 4.343 – 15.470). La edad media de los casos y controles fue de 55.76 ± 11.500 años y 59.12 ± 12.147 años ($p = 0.044$) respectivamente, encontrándose que la edad menor de 50 años (entre 40 y 50 años) es factor de riesgo en el presente estudio; el odds ratio obtenido fue 1.879 (I.C.95%: 1.037 – 3.405). Se observó que el IMC mayor a 30 kg/m² fue más frecuente en el grupo de casos en comparación con los controles (49% vs. 1%; $p = 0.0001$), el odds ratio fue 95.118 (I.C.95%: 12.764 – 708.813). Existe una mayor frecuencia de dislipidemia en el grupo de casos en comparación con los controles (79% vs. 11%, $p = 0.0001$), el odds ratio obtenido fue 30.437 (I.C.95%: 13.815 – 67.058). Se observó una mayor frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de casos en comparación con los controles (67% vs. 4%; $p = 0.0001$), el odds ratio fue 48.727 (I.C.95%: 16.489 – 143.99).⁵

Balbin tovar et al 2015 realizó un estudio de tipo correlacional, retrospectivo y transversal con el objetivo de evaluar la relación que existe entre la Obesidad R (IMC > 25) y la Esteatosis Hepática en los pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central-Lima Julio 2012 a julio 2014). La obesidad R es un factor elevado para desarrollar una Esteatosis Hepática no Alcohólica, un 87.5% de los pacientes presenta un IMC mayor de 25 que en este caso está representado por la variable Obesidad R; y tan solo un 12.5% tienen un IMC menor de 25, De la Tabla se puede interpretar que un 43.3% presenta hipertriglidemia e hipercolesterolemia y un 26.92% presenta Diabetes Metlitus 2 como diagnóstico, igual porcentaje se puede observar con los pacientes que presentan solo hipertriglicidemia y tan solo un 3.84% presenta hipercolesterolemia, estadísticamente concluye que: existe correlación alta estadísticamente significativa en la población entre factores de riesgo (Obesidad R) y Esteatosis Hepática no Alcohólica en pacientes.⁶

Labanda Diana del Cisne Pineda et al 2016 realizó un estudio descriptivo, transversal – retrospectivo con el objetivo de determinar la correlación del hallazgo

ecográfico de esteatosis hepática no alcohólica con el índice de masa corporal, transaminasas y triglicéridos, y la caracterización de acuerdo al género y edad del Hospital Manuel Ygnacio Monteros. A través de la revisión de Historias clínicas individuales y de exámenes de laboratorio se encontró predominio del género femenino en 61%, siendo los adultos menores (40-60 años) la edad en la que prevalece esta patología. Se encontró alteración de las aminotransferasas en un 41% en caso de la ALT (Alanina aminotransferasa) y de 37% en la AST (Aspartato-aminotransferasa). Se presentó hipertrigliceridemia con valores entre 200 - 499 mg/dl en un 35%; además se observó un 39% de pacientes que presentó Sobrepeso y el 29% Obesidad Grado I. Los resultados sugieren que existe cierto grado de relación entre las variables, encontrando el mayor porcentaje de casos en el grado ecográfico moderado, además que la progresión de esta enfermedad se puede predecir a través de la alteración de aminotransferasas, siendo necesario para el diagnóstico definitivo la biopsia hepática.⁷

I.2. Justificación.

La Esteatosis Hepática es una patología frecuente en la población mundial. La Esteatosis Hepática es conocida también como hígado graso, se produce cuando la acumulación de grasa excede el 5% del peso total del órgano, comprende alteraciones del hígado en su forma y función, causa inflamación que evoluciona a fibrosis con daño hepático crónico. Usualmente asintomática, puede producir dolor en el hipocondrio derecho u otros trastornos, que son ignorados por los pacientes.

El método diagnóstico de mayor utilidad, es la Ecografía considerado el mejor examen imagenológico para detectar la Esteatosis Hepática en forma precoz ya que ofrece múltiples ventajas, y permite realizar rastreos de alta sensibilidad y especificidad al detectar la Esteatosis Hepática, evidenciando la infiltración grasa del hígado, cuando produce incremento difuso de su ecogenicidad, comparada con la ecogenicidad de los riñones.⁷

La obesidad y la DM 2 son los 2 factores de riesgo más frecuentes en el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica. Ambas entidades cursan con resistencia a la insulina periférica. Estas dos enfermedades condicionan también el acumulo de ácidos grasos libres en los hepatocitos.⁷

Se espera que esta investigación sea útil para los futuros en Imagen, se sugiere promover un control ecográfico anual a la población en general, la ecografía es una poderosa herramienta para diagnosticar Esteatosis Hepática y otras patologías, obtiene parámetros de exactitud y resultados inmediatos. Deben realizarse amplias campañas de salud preventiva e informativa sobre la Esteatosis Hepática incentivando un cambio de estilo de vida para evitar cuadros clínicos complicados que pueden causarles la muerte a las personas cuando no son detectados a tiempo.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La esteatosis hepática, “hígado graso” o “infiltración grasa” es una de las anormalidades más comunes detectadas en estudios de imágenes. En Estados Unidos tiene una prevalencia del 46 por ciento. A nivel de América Latina se presenta entre el 30 a 50 por ciento de la población general.^{7,8}

El hígado graso es en la actualidad la principal causa de enfermedad hepática crónica y su prevalencia oscila a escala mundial entre 2.8 por ciento y 46 por ciento. Puede presentarse desde una simple esteatosis o bien con inflamación y daño al hepatocito o esteatohepatitis. Sus manifestaciones más severas son la cirrosis hepática, el hepatocarcinoma o la insuficiencia hepática.

De hecho, una vez presente el hígado graso, la probabilidad de regresión del daño hepatocelular es mayor en sujetos sin síndrome metabólico, al igual que en aquellos que disminuyen su peso corporal. Se ha estimado una prevalencia de 26.6 por ciento en la población adulta.^{7,8}

El hígado es el mayor órgano del cuerpo humano. En el adulto pesa acerca de 2500 gramos, en los niños es proporcionalmente superior. Por eso, en aquellos muy jóvenes es hasta cierto punto responsable de la protuberancia abdominal. La penetración de la glucosa en los hepatocitos se da por difusión facilitada por transportador de membrana, lográndose rápidamente un equilibrio con la extracelular.

En el hepatocito la glucosa es rápidamente transformada en glucosa-6-fosfato y de ahí a glucosa-1-fosfato, siendo incorporada al glucógeno, reacción catalizada por la glucógeno sintetasa, proceso llamado de glucogénesis, principal forma de almacenamiento de carbohidratos del organismo humano. Este proceso se da en los hepatocitos periportales.^{7,8}

Debido a frecuencia de lo anteriormente descrito nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuál es el seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática, unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, durante el periodo enero-diciembre 2019?

III. OBJETIVOS.

III.1. General.

Determinar el seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática, unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, durante el periodo enero-diciembre 2019?

III.2. Específicos.

1. Determinar la edad de los pacientes con hallazgos sonográficos de esteatosis hepática.
2. Identificar el sexo de los pacientes con hallazgos sonográficos de esteatosis hepática.
3. Evaluar los diferentes de grados de esteatosis.
4. Determinar los factores de riesgos en pacientes que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática.
5. Determinar el índice de masa corporal.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Esteatosis hepática.

El hígado graso esteatosis hepática es una enfermedad del hígado en la cual determinadas grasas (denominadas grasas neutras, como la triglicerina o los fosfolípidos) se almacenan en las células del hígado. Si un tercio de las células hepáticas muestran una acumulación de grasa, estamos hablando de un hígado ligeramente graso. A partir de dos tercios, la esteatosis hepática es considerable y con más de dos tercios es grave.⁹

El hígado graso, comúnmente conocido en el ámbito sanitario como esteatosis hepática, es una enfermedad generalmente benigna del hígado que se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos y de triglicéridos en las células hepáticas. Los síntomas del hígado graso por regla general suelen ser dolor en la parte superior derecha del abdomen, malestar general, fatiga crónica, y sensación de pesadez, en especial después de las comidas.

Aunque también es cierto que existen pacientes que no tienen síntomas, cuestión peligrosa hasta cierto punto dado que la enfermedad puede evolucionar de manera silenciosa a estadios más graves.

Hace algunos años el hígado graso se relaciona con el consumo de alcohol en grandes cantidades, aunque en la actualidad cada vez son más los especialistas que relacionan el aumento de personas con esta patología con los altos niveles de obesidad, de colesterol y triglicéridos.⁹

La esteatosis hepática es la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos. Esta enfermedad hepática comprende desde el punto de vista histopatológico un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis) hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, en ausencia de otras alteraciones que si pueden acompañar al daño histológico por alcohol, como son la necrosis esclerosante hialina, la lesión veno-oclusiva de la enfermedad alcohólica, la proliferación ductular, colangiolititis y colestasis aguda.

La esteatosis hepática no alcohólica se presenta en sujetos que no beben alcohol o que beben en forma moderada (94 cm. en el hombre y > 80 cm. en la mujer; con

frecuencia se acompaña de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m². Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono o bien DMT2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero > 150 mg / dl, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector) con cifras < 40 mg/dl en el hombre y < de 50 mg/dl en la mujer e hipertensión arterial > 140/90 mmHg.¹⁰

IV.1.1.1. Hígado graso leve.

Infiltración en el lóbulo hepático derecho se presenta como un aumento mínimo en la ecogenicidad del hígado en comparación con la de la corteza renal. Los vasos intrahepáticos y del diafragma aparecen normales.

IV.1.1.2. Hígado graso moderado.

La infiltración se demuestra por un aumento moderado de la ecogenicidad del hígado en relación a la corteza renal y de una visualización ligeramente afectada del diafragma y los vasos intrahepáticos.

IV.1.1.3. Hígado graso severo.

La infiltración se muestra con un marcado aumento de la ecogenicidad del hígado con escasa penetración del parénquima y visualización alterada de los vasos intrahepáticos y el diafragma que inclusive puede no visualizarse.¹⁰

IV.1.2. Tipos de esteatosis hepática.

IV.1.2.1. Esteatosis no alcohólica.

La esteatosis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad que se manifiesta con las características histológicas de la hepatopatía alcohólica en personas que no consumen una cantidad significativa de alcohol. Se han empleado varios términos para denominar esta entidad, tales como hepatopatía pseudoalcohólica, hepatitis tipo alcohólica, hepatitis de hígado graso, hepatitis diabética no alcohólica de Laënnec y esteatonecrosis. Varios estudios retrospectivos han sugerido que es una enfermedad poco frecuente y que aparece más a menudo en mujeres obesas de mediana edad.

Comúnmente se asocian con la EHNA hiperglucemia, hiperlipidemia o ambas y se piensa que son situaciones predisponentes. Otros factores de riesgo identificados son la alimentación parenteral total, la desnutrición calórico-proteica, el bypass yeyunoileal y el uso de ciertas drogas. Algunas comunicaciones sugieren que la EHNA puede ser más común de lo que originalmente se sospechó y que muchos pacientes afectados carecen de los típicos factores de riesgo.

Actualmente, las implicancias clínicas de la EHNA están claramente definidas. Si bien se ha comprobado progresión a la cirrosis, y algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones clínicas de hipertensión portal y de insuficiencia hepática, muchos otros parecen tener un curso indolente. La falta de información acerca de la historia natural de la EHNA plantea la discusión sobre si es adecuado indicar estudios diagnósticos invasivos o desarrollar tratamientos específicos para los pacientes con esta enfermedad. Los esfuerzos para prevenir o tratar la EHNA también se han visto limitados por la escasa comprensión de su patogenia. Son necesarios estudios epidemiológicos y estudios básicos que proporcionen nuevos datos que puedan usarse como guía en el manejo de los pacientes con EHNA.¹¹

IV.1.2.1.1. Factores de riesgo y patogenia.

Se han asociado con la EHNA numerosos agentes diferentes y diversos trastornos. Estos pueden dividirse en dos grandes categorías: 1) drogas y tóxicos y 2) alteraciones metabólicas, adquiridas o congénitas.

Si bien resulta evidente que se han encontrado algunas de las características histológicas de la EHNA o todas ellas en una amplia variedad de cuadros, la mayoría de las series publicadas sobre esta enfermedad destacan una notoria predilección por las mujeres de mediana edad con obesidad, diabetes mellitus no insulino dependiente o hiperlipidemia.

Considerando la naturaleza variada de las situaciones que se han asociado con EHNA, no resulta sorprendente que aún no se haya identificado ningún mecanismo común que pueda explicar la patogenia de esta enfermedad. Esto ha llevado a especular que la EHNA puede ser el resultado final de diversas agresiones: esto significa que su patogenia es multifactorial. Se han propuesto varios mecanismos

como causas de EHNA, tales como desequilibrio aminoácido, hiperglucemia (por administración de glucosa en exceso o diabetes mellitus), desequilibrio de hormonas anticetogénicas y cetogénicas (catabólicas) en la sangre de la circulación portal y endotoxemia (por sepsis o translocación bacteriana asociada a la inanición). Claramente, cada uno de estos procesos, que no se excluyen mutuamente, puede cambiar el metabolismo favoreciendo la lipogénesis neta más que la lipólisis.

Dado que la hepatitis y la cirrosis ocurren con mucha menor frecuencia que la esteatosis, puede pensarse que solo algunas pocas causas de esteatosis pueden provocar progresión histológica a la cirrosis o bien que sean necesarias agresiones adicionales para producir esta evolución.¹¹

Si lo último es cierto, las lecciones aprendidas en los trabajos sobre hepatopatía alcohólica pueden ser útiles para clarificar los mecanismos que dirigen la progresión de la enfermedad en la EHNA. Se ha vinculado a las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y ciertas citocinas inducibles por TNF, como la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8), con la patogenia de los estadios avanzados de la hepatopatía alcohólica, incluidas la esteato hepatitis y la cirrosis. Las evidencias surgidas de varios trabajos sugieren que estas citocinas también pueden estar involucradas en la progresión de la hepatopatía de algunos pacientes con EHNA. Por ejemplo, la esteatohepatitis y la cirrosis ocurren comúnmente en pacientes con esteatosis relacionada con obesidad a quienes se realiza un bypass yeyunoileal, procedimiento quirúrgico que probablemente aumenta la endotoxemia portal y estimula la producción hepática de TNF- α .

El TNF- α es un potente inhibidor de la lipoproteinlipasa; así, el aumento del TNF- α disminuye la lipólisis en los tejidos periféricos y promueve la síntesis y la acumulación hepática de triglicéridos. El TNF- α también puede incluir las síntesis hepáticas de otras citocinas, incluidas la IL-8, que produce quimiotaxis neutrófila, y, de esta manera, puede promover una respuesta inflamatoria que causa una lesión peroxidativa de las membranas lipidas y, finalmente, necrosis del hepatocito. Se ha visto que el tratamiento con metronidazol mejora la hepatopía después del bypass yeyunoileal, lo cual confirma la importancia de la endotoxemia y de las citocinas inducidas por la endotoxina en la progresión de la ENHA.¹¹

Existen evidencias que surgen que otros estados metabólicos asociados con la EHNA pueden estimular la inducción de citocinas por la endotoxina. Por ejemplo, la administración de endotoxina produce niveles circulantes anormalmente elevados de TNF- α y aumenta la resistencia a la insulina en los ratones obesos, animales que tienen varias alteraciones metabólicas que aparecen en seres humanos con diabetes tipo II asociada con obesidad. No se comprende bien la base de esta sensibilidad aumentada a la endotoxina, pero puede incluir una disfunción mitocondrial relacionada con la enfermedad, la que genera un estado de estrés oxidativo, potente activador de la transcripción de los genes de citocinas. La diabetes tipo II y la obesidad también incrementan las concentraciones hepáticas de ácidos grasos libres, los que pueden potenciar los efectos citotóxicos del TNF- α . De cualquier manera, existe al menos una observación que proporciona un elemento indirecto para la teoría de que las citocinas proinflamatorias pueden estar aumentadas en los pacientes con EHNA: los niveles de clearance de antipirina están disminuidos en los pacientes con EHNA, y se sabe que las citocinas proinflamatorias comprometen la actividad de varias enzimas del citocromo P 450, incluidas las que metabolizan la antipirina. Sin embargo, hasta ahora no existe información disponible que correlacione el grado de inducción de las citocinas con el estadio de la hepatopatía en los pacientes con EHNA.¹¹

IV. 1.2.1.2. Epidemiología

La prevalencia en la población general es del 20-30 por ciento en los países occidentales y del 15 por ciento en los asiáticos. La EHNA se ha observado en sujetos de todas las edades, incluyendo niños, donde la prevalencia (10-15 %) es menor que en los adultos. Como regla general, la prevalencia aumenta con la edad, afectando por igual a ambos sexos. Entre un 90 al 100 por ciento de los pacientes diagnosticados de obesidad presentan algún grado de EHNA. Entre los que padecen DM-2 la prevalencia oscila del 10 al 75 por ciento y en aquellos con hiperlipidemia entre el 20 y el 92 por ciento.¹²

En cuanto al espectro de la enfermedad, la EH varía entre el 39-51 por ciento, la EHNA del 20-35 por ciento y la cirrosis alrededor de un 3 por ciento. Se considera

que la EHGNA es la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente y de cirrosis criptogénica en adultos.

La variabilidad de manifestaciones, de la progresión y curso de la enfermedad entre individuos de diferentes razas, así como la incidencia observada en algunas familias, ha despertado el interés por el estudio de mutaciones que pudieran determinar una predisposición genética. Se desconocen por ahora los genes responsables, pero se han propuesto numerosos candidatos: a) genes relacionados con obesidad abdominal y DM-2; b) genes supresores de la salida de las VLDL (very low-density lipoprotein) de los hepatocitos; c) mutaciones y polimorfismos de genes asociados al estrés oxidativo o del gen de la enzima protectora superóxido dismutasa; y d) genes responsables de la respuesta inflamatoria y de la fibrogénesis. Entre las mutaciones en estudio están la sobreexpresión de genes como receptor 1 del TNF- α , M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos) y del TRAIL- R2 (estimulante de la apoptosis).

La existencia de un polimorfismo no sinónimo rs738409 en el gen PNPLA. Predice la gravedad en pacientes con EHGNA y su asociación con la fibrosis. Los estudios actuales se centran en análisis tipo «genome-wide association» para identificar marcadores de gravedad de la EHGNA.¹²

IV.1.2.1.3. Fisiopatología.

Dentro del organismo, el hígado juega un papel crucial para controlar el flujo de ácidos grasos y de triglicéridos, así como su metabolismo y su síntesis almacenándolos, secretándolos y oxidando los ácidos grasos de gran cadena a ácidos grasos libres. El hígado corresponde al exceso de ingestión de alimentos potencialmente generadores de triglicéridos, ya que la oxidación de los ácidos grasos libres se considera la principal fuente de energía y fuente para la glucogénesis en individuos en ayunas.

Los triglicéridos son incorporados hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) partículas que son transportadas fuera del hígado a los tejidos periféricos, los ácidos grasos y triglicéridos se pueden almacenar principalmente en el tejido adiposo de los seres humanos. En los sujetos normales y sanos, la lipólisis de ayuno causa

liberación de triglicéridos hacia el plasma en forma de ácidos grasos no esterificados en tanto que los adipocitos toman los ácidos grasos libres.

En 1998 Day y cols., lanzaron la hipótesis de dos hits para explicar la presencia de hígado graso. En el primer hit se desarrollaría solamente la presencia de esteatosis hepática y que es la acumulación de triglicéridos (3 carbonos y glicerol) en los hepatocitos. El desarrollo de esteatosis es una forma de ubicación ectópica de lípidos, acumulándose por el trastorno producido por el desbalance entre el consumo, la oxidación y disposición de triglicéridos, el consumo incluye problemas en la oxidación mitocondrial que produce cuerpos cetónicos, secreción de triglicéridos en partículas de VLDL. Muchos estudios en animales y en humanos han mostrado que hay una relación de obesidad y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un factor patogénicamente fundamental para el desarrollo de la esteatosis.¹²

IV.1.2.2. Esteatosis alcohólica.

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. De acuerdo con estimaciones realizadas por la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA), su frecuencia es de 118/100,000 en hombres y de 21/100,000 en mujeres. Según este informe, los grupos de edad más afectados corresponden a los que se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida.

Se sabe también que 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol. El alcohol se considera una toxina hepática directa; sin embargo, sólo alrededor de 10 a 20 por ciento de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica (HA). Esto implica una interacción compleja de factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad. La HA se origina por la ingesta abundante de etanol, aunado a un consumo del mismo por tiempo prolongado y se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general, esta última con elevado índice de mortalidad.¹³

La mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de HA varía enormemente. En general, aquéllos con enfermedad leve requerirán únicamente tratamiento de soporte y control sintomático, con respuesta adecuada; sin embargo,

pacientes con enfermedad severa difícilmente responden a cualquier forma de tratamiento. La cantidad y duración de la ingesta de alcohol son los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. El tipo de bebida y los patrones de consumo son factores que están menos claros.

Las mujeres son más susceptibles; es decir, desarrollan enfermedad hepática avanzada con la ingesta de menores cantidades de alcohol, en comparación con los hombres. Las diferencias dependientes del género resultan de los efectos pobremente comprendidos de los estrógenos y el metabolismo del alcohol. Se ha reportado en la literatura que la mayor susceptibilidad del género femenino pudiera deberse a una menor actividad de alcohol deshidrogenasa gástrica (ADH), resultando en una mayor concentración plasmática de etanol. La raza también es factor importante, siendo los hispanos quienes parecen ser más susceptibles. La cantidad determinante para desarrollar enfermedad hepática por alcohol se estima en alrededor de 60 a 80 gramos por día durante al menos 10 años para el género masculino, mientras que para el femenino es suficiente una ingesta de alrededor de 20 a 40 gramos por día durante al menos 10 años.¹⁴

La ingesta de 160 gramos de alcohol por día se asocia con incremento de hasta 25 veces más en el riesgo para desarrollar cirrosis. La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) es un factor de comorbilidad importante en la progresión de la enfermedad hepática por alcohol. Incluso la ingesta moderada de alcohol (20 a 50 gramos por día) incrementa el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se sabe que los pacientes con infección crónica por VHC y que son alcohólicos desarrollan enfermedad hepática descompensada a menor edad y tienen peor pronóstico respecto de la supervivencia. Además, la ingesta de alcohol mayor a 50 gramos por día en pacientes infectados por VHC disminuye la eficacia del tratamiento con interferón. El daño hepático por alcohol puede también verse agravado por factores metabólicos como la obesidad y el hígado graso.

IV.1.2.2.1. Metabolismo del alcohol.

Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol; sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos con mayor especificidad. La primera fase en el

metabolismo del etanol ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima ADH gástrica. En el hígado, el etanol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: El sistema de la ADH, localizado en el citosol; el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplasmático, y el sistema de la catalasa, ubicado en los peroxisomas.

La ADH metaboliza el 80 por ciento de la cantidad total de etanol, formando acetaldehído. Simultáneamente hay reducción del cofactor nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) a nicotina-adenina-dinucleótido reducido (NADH). El acetaldehído es convertido en acetato a nivel mitocondrial por la enzima acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH). El acetaldehído es un metabolito altamente tóxico. Durante el consumo crónico del alcohol, la actividad de la ADH origina exceso de NADH, alterándose el equilibrio REDOX. Este cambio en el potencial electroquímico origina hiperlactacidemia, cetosis, aumento en la concentración de ceglicerofosfato, y deterioro del ciclo del ácido cítrico.

Asimismo, el exceso de NADH favorece la acción de la xantina oxidasa, que durante la degradación de las purinas libera radicales libres de oxígeno; este hecho es la base del daño inducido por el etanol. Durante el consumo crónico de alcohol hay gran actividad del sistema MEOS, el cual metaboliza hasta el 10 por ciento del etanol ingerido. Esto se debe a la inducción del citocromo P450, que libera electrones incrementando aún más la formación de radicales libres de oxígeno. En condiciones normales o fisiológicas, la catalasa metaboliza menos del 1 por ciento del etanol. Sin embargo, en casos de alcoholismo crónico, Handler reportó incremento en su actividad debido al aumento de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) a partir de la oxidación de los ácidos grasos.¹⁵

IV.1.2.2.2. Fisiopatología.

Es bien conocido que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. Las actividades que desempeña el TNF-alfa son mediadas a través de los receptores p55 y p75 (TNFRp55 y TNFRp75). Los receptores solubles del TNF-alfa (TNFsRp55 y TNFsRp75) se derivan del enclavamiento proteolítico de las porciones extracelulares

de sus respectivos receptores de membrana asociados al TNF. Existen reportes acerca de la elevación progresiva de los niveles plasmáticos de dichos receptores solubles (TNFsRp55 y TNFsRp75), conforme es mayor la severidad del daño hepático, alcanzando valores máximos en pacientes cirróticos con HA severa. Dentro de la fisiopatología de la HA se sabe que el TNF-alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol.

El etanol promueve este daño al alterar la transducción de señales, ocasionando predominancia de las señales de muerte celular (apoptosis y necrosis). El estrés oxidativo, que favorece la peroxidación de lípidos, también se ha implicado en el daño hepático necrótico por etanol. Además, el etanol induce al citocromo P450 en los microsomas, así como a la xantina oxidasa molibdo-flavo enzima en el citosol. El P450 metaboliza al acetaldehído derivado del metabolismo del etanol; durante este paso se generan radicales libres tóxicos.

La activación de células de Kupffer y la liberación de sus citocinas pro-inflamatorias, incluyendo al TNF-alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático. La respuesta inmune innata, a través de la liberación de macrófagos, la liberación de quimiocinas y citocinas, TNF-alfa, IL-1 β , IL-6 e IL-8, así como la respuesta inmune adaptativa a la formación de acetaldehído y radicales hidroxietilo, también son responsables de la patogénesis del daño inducido por etanol en la HA. Diversas intervenciones terapéuticas han sido empleadas, centrándose en bloquear uno o más de los mecanismos implicados en la patogénesis del daño hepático inducido por el etanol.¹⁶

IV.1.2.2.3. Características clínicas.

La HA se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se ha descrito como síntomas frecuentes. La ictericia se presenta en un 10-15 por ciento de casos. Alrededor del 60 por ciento de pacientes con HA leve o moderada no presentan sintomatología.

La HA severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre hepatomegalia e ictericia e incluso puede manifestarse como un cuadro de falla

hepática aguda. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues deben considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño encefálico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff). La presencia de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico se puede deber a sepsis, uso de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal.¹⁷

IV.1.2.2.4. Determinación de la severidad y pronóstico.

En la actualidad, se dispone de varios sistemas para predecir la supervivencia en pacientes con HA. La primera clasificación que surgió fue para estratificar el riesgo de pacientes cirróticos que serían sometidos a intervención quirúrgica, fue la de Child–Turcotte modificada por Pugh, ésta constituye una herramienta clínica pronóstica de fácil acceso en pacientes cirróticos; sin embargo, en pacientes con HA existen otras específicamente diseñadas para predicción de supervivencia. Para estimar la severidad de la HA se dispone del índice discriminador de Maddrey que toma en cuenta la función del tiempo de protrombina y la bilirrubina total. El tiempo de protrombina al ingreso del paciente, así como la bilirrubina sérica total, son variables independiente y significativamente asociadas con elevada mortalidad en pacientes con HA.

Estas variables sirven para realizar el cálculo del índice discriminatorio de Maddrey modificado. Tiene un alto valor predictivo positivo respecto al pronóstico para estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días. Cuando el resultado es mayor a 32, se puede establecer mal pronóstico que conlleva a una mortalidad mayor del 50 por ciento. Sin embargo, la gran variabilidad entre uno y otro centro hospitalario para medir el tiempo de protrombina, la elevada mortalidad registrada en la literatura incluso en pacientes con un índice discriminatorio de Maddrey menor de 32 y una baja especificidad de la prueba, llevó a algunos investigadores a desarrollar otros sistemas alternativos de estratificación de riesgo.¹⁸

También para predecir el pronóstico en HA se dispone de la escala de Glasgow que toma en cuenta: bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, urea sérica, leucocitosis y edad. Un rango entre 5 y 7 predice mortalidad de 7 por ciento a 28 días y 12 por ciento a 56 días; un rango entre 8 y 9 predice mortalidad de 21 y 33 por

ciento respectivamente; finalmente, un rango entre 10 y 12 se asocia con mortalidad de 67 a 80 por ciento respectivamente. El MELD (Mayo Endstage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de un paciente con enfermedad hepática basado en los valores de bilirrubina total, el Ratio Internacional Normalizado (INR) y creatinina.

Fue inicialmente diseñado para predecir mortalidad en los siguientes 3 meses, en pacientes que se someterían a tratamiento quirúrgico para descompresión del sistema portal en presencia de hipertensión portal. Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Los valores van de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. Actualmente es usado para estimar la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático (pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano debido a que tiene peor pronóstico en lo que respecta a la supervivencia). El valor mínimo es 1 para cada una de las variables. Se usa para pacientes mayores de 12 años. El valor se redondea al entero más cercano. Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. A pesar de un puntaje bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implica aumento en el ratio de mortalidad. Otras aplicaciones del MELD que también han sido ya validadas son la HA, en donde un puntaje de MELD mayor a 11 es equivalente a un puntaje de Maddrey de 32; el síndrome hepatorenal, cirrosis y sepsis, riesgo de morbilidad quirúrgica en enfermedades hepáticas, entre otros.

Como inconveniente, destaca que es difícil de aplicar y engorroso en su manejo, subsanado en parte por la facilidad de acceso vía Internet a calculadoras del mismo, así como la no validez para su empleo en pacientes con síndrome hepatopulmonar y enfermedades sistémicas. Diversos estudios han comparado el MELD con la Escala de Child-Turcotte-Pugh para la predicción de supervivencia en pacientes en espera de trasplante hepático, mostrando resultados inconsistentes. A pesar de ello, los criterios objetivos usados en el MELD han permitido adoptarlo como un buen predictor de mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

La fórmula para calcular la escala MELD = $9.57 \log(\text{creatinina}) + 3.78 \log(\text{bilirrubina}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,43$. El modelo de Lille toma en cuenta la edad y los

valores que corresponden a bilirrubina total, albúmina y creatinina séricas antes del inicio de tratamiento con esteroide, así como la respuesta después de 7 días de tratamiento con esteroide, evaluando la diferencia ocurrida en la bilirrubina sérica total respecto del valor basal pretratamiento. La fórmula para calcularlo es compleja; sin embargo, existen calculadoras disponibles vía internet (www.lillemodel.com). Una puntuación de Lille mayor a 0.45 indica falta de respuesta al tratamiento con esteroide.¹⁹

IV.1.2.3. Hígado graso focal

En oposición a la EHNA, que es un proceso parenquimatoso difuso, el hígado graso focal es un proceso localizado o en parches que simula una lesión ocupante en el hígado. Desde que fue descrito por primera vez en 1980 por Brawer y col, este trastorno ha sido reconocido con mayor frecuencia como resultado del aumento de la sensibilidad de las imágenes abdominales por ecografía, TC y RM. El hígado graso focal tiene patrones característicos en la TC: en general forma no esférica, ausencia de efecto de masa y valores de atenuación tomográficos compatibles con tejido blando. La densidad del hígado graso focal es cercana a la del agua, a diferencia de las metástasis hepáticas, que tienen una densidad próxima a la de los hepatocitos. La ecografía y la RM pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de hígado graso focal. La presencia de efecto de masa, áreas de hipoecogenicidad e hiperecogenicidad, una forma irregular o una historia de neoplasia previa hacen difícil el diagnóstico de hígado graso focal por medios de invasivos. En tales pacientes es útil realizar una biopsia con aguja fina guiada por ecografía para distinguir el hígado graso focal de otras masas hepáticas. No existen pruebas de que la patogenia del hígado graso focal sea similar a la de la EHNA. Más aun, en ausencia de hepatopatía concomitante o de fondo con frecuencia se observa regresión de esta lesión. Por esto, no se justifica indicar tratamiento específico.¹¹

IV.1.3. Síndrome metabólico.

El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones, entre las que figura la obesidad, especialmente de tipo central, con una circunferencia en la cintura

mayor de 94 centímetros en el hombre y de 80 centímetros en la mujer; con frecuencia va unida a un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kilogramos por metros cuadrados de superficie corporal.

Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono, o bien diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero mayor de 150 miligramos por decilitro (mg/dL), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector), con cifras inferiores a 40 mg/dL en el hombre y 50 mg/dL en la mujer, e hipertensión arterial mayor a 140/90 mm de Hg.

IV.1.4. Etiopatogenia.

Las causas implicadas en la aparición de la esteatosis se han dividido en 2 grupos: uno de origen metabólico congénito, como la abetalipoproteinemia, las hepatoesteatosis familiar, la galactosemia y glucogenosis; y el otro de génesis adquirida, como la diabetes mellitus, la obesidad, la hiperlipidemia, los ayunos prolongados, entre otros. Además de las causas tóxicas, por los fármacos (glucocorticoides, antirretrovirales, estrógenos, tetraciclinas y bleomicina) y los metales, como el fósforo, talio, uranio, entre otros.²⁰

El porqué algunos individuos obesos desarrollan solo esteatosis hepática y otros esteatohepatitis, sin lograr definir qué es lo que perpetúa el ciclo de daño hepatocelular y la fibrogénesis, que conduce a formas más invasivas de la enfermedad como la cirrosis y el cáncer; son interrogantes sobre la fisiopatología de esta entidad, que obligan a tener en cuenta la predisposición genética y la descripción de distintos polimorfismos en poblaciones en riesgo o la identificación de posibles genes predisponentes.²¹

Normalmente el hígado tiene 5 gr de grasa por cada 100 gr de peso, con una mayor abundancia de los fosfolípidos, que llegan a constituir aproximadamente hasta 50 por ciento del contenido total; en menor proporción, es decir, en 7 por ciento, se hallan los triglicéridos y el colesterol no esterificado. La condición indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática es la retención de triglicéridos y ácidos grasos provenientes del tejido adiposo en los hepatocitos, los que se acumulan por la

pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres, asociado a una disminución de la actividad de la insulina, cuya función es inhibir el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentar la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos, e impedir la beta-oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos.²²

Los estados de hiperinsulinismo, como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad, entre otros, disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, con la insulinoresistencia como el factor más implicado en el desarrollo de esteatosis hepática, aunque se reconoce que el trastorno metabólico inicial ocurre en los tejidos periféricos y que la esteatosis resultante tiende a agudizar la insulinoresistencia.

En la esteatosis hepática, al igual que en otros padecimientos metabólicos, se altera la liberación de adipocinas, proteínas sintetizadas específicamente en el adipocito, que comparten funciones de regulación de energía y procesos de inmunidad. La alteración en la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo conduce a una serie de anormalidades metabólicas e inflamatorias.¹¹ Asimismo, las adipocinas actúan en forma variable, ya sea autocrina, endocrina o paracrina, e incluyen proteínas relacionadas con moléculas de regulación inmune y citocinas (TNF- α , IL-6, TGF- β), proteínas que afectan la función endotelial y vascular (angiotensinógeno, proteínas del sistema renina-angiotensina e inhibidores de la activación del plasminógeno), hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de insulina y fuentes de energía (adiponectina, resistina y leptina), el metabolismo de lípidos y lipoproteínas (ácidos grasos libres, lipasa lipoproteica); proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos (apolipoproteína E y proteína fijadora de retinoides) y varios factores endocrinos (corticoesteroides y esteroides sexuales).

La adiponectina es la hormona circulante más abundante en humanos, se expresa únicamente en los adipocitos y guarda una relación inversa en su concentración en la obesidad central o visceral, en la hipertrigliceridemia, en la diabetes mellitus de tipo 2 y con los marcadores aterogénicos apo-B y apo-E³⁴. La insulinoresistencia se ha relacionado a niveles circulantes muy bajos de adiponectina y se revierte con la administración de dicha hormona. En el hígado, la adiponectina aumenta la

sensibilidad a la insulina para inhibir la gluconeogénesis y regula el metabolismo de ácidos grasos libres a través de la supresión de la lipogénesis y la activación de su oxidación.

Las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina explican por qué los niveles bajos de esta pueden aumentar la necrosis celular y provocar la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.¹²⁻¹⁴ El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina derivada de los adipocitos, cuyo papel en la insulinoresistencia es alterar la señalización de la insulina inhibiendo las funciones de una proteína intracelular, conocida como el sustrato proteico del receptor de insulina, a través de la fosforilación de la serina. En personas obesas y en las que padecen diabetes mellitus de tipo 2, los niveles circulantes de TNF- α están elevados y la acumulación de ácidos grasos libres en los hepatocitos y zonas periféricas, alteran la permeabilidad de la membrana, disminuyen la actividad enzimática, dañan en forma directa a los capilares arteriales y venosos, y estimulan la expresión del factor de necrosis tumoral.

Los pacientes con esteatohepatitis presentan daño en la ultraestructura de las mitocondrias, a diferencia de aquellos con esteatosis simple o de los sujetos normales. El aumento en los niveles de ácidos grasos libres produce estrés oxidativo, en gran parte causante de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Las mitocondrias son la fuente principal de especies reactivas de oxígeno, desencadenantes de daño y muerte celular, y como consecuencia de esteatohepatitis y fibrosis, producidas por diferentes mecanismos, como la lipoperoxidación, inducción de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, e inducción también de ligandos Fas40. Se ha notificado que las citocinas proinflamatorias pueden ser inducidas por endotoxinas en presencia de proliferación bacteriana.

La elevada prevalencia de mutación del gen HFE con niveles altos de hierro, se ha relacionado al estrés oxidativo. Por su parte, la leptina se produce en el tejido adiposo y juega un papel importante en la modulación de la ingestión de alimento y en el gasto energético; ejerce una influencia pro-inflamatoria al regular la respuesta a células T aumentando la producción de citocinas, al mismo tiempo que aumenta la

fagocitosis por los macrófagos. La IL-6 tiene una función trascendental en procesos inflamatorios al regular la función tanto de células B como de células T.

El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que la grasa subcutánea, mientras que la IL-6 se asocia a insulinoresistencia y se ha demostrado que altera la señalización de la insulina en los hepatocitos. Los niveles de IL-6 están aumentados en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. Una proteína nombrada resistina, encontrada en proadipocitos en diferenciación hacia adipocitos maduros, es un potente agente proinflamatorio cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, en correlación con el grado de resistencia a la insulina en el hígado, pero no con la resistencia a la insulina en el músculo. El angiotensinógeno se ha encontrado en los adipocitos y parece ser importante en la esteatosis hepática.

Los antagonistas de angiotensinógeno-II mejoran el funcionamiento hepático en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis.^{6,13-15} Todo lo anteriormente expuesto es la teoría del doble impacto, que indica que para la aparición de la esteatohepatitis son necesarios 2 momentos: el primero de ellos es el ingreso excesivo de ácidos grasos libres al hepatocito, de manera que se saturan los sistemas de betaoxidación mitocondrial y se acumulan los ácidos grasos libres y triglicéridos, lo que condiciona el surgimiento de la esteatosis simple; y el segundo impacto se produce por la oxidación microsomal y betaoxidación peroxisomal, el efecto adicional de estrés oxidativo con liberación de citoquinas proinflamatorias y TNF, acumulación de polimorfonucleares y activación de células estrelladas, que lleva al desarrollo de la esteatohepatitis, la necrosis, la fibrosis y la cirrosis.

Actualmente se propone una hipótesis general para la patogenia de la EHNA: la "hipótesis de los ataques múltiples", donde el síndrome metabólico juega un papel importante debido a la resistencia a la insulina y al proceso proinflamatorio mediado por diferentes proteínas y componentes inmunitarios. La identidad de los múltiples "ataques" es diferente en cada paciente y hasta el momento no está bien definida.²³

IV.1.5. Síntomas y signos.

De forma similar a otros tipos de enfermedad hepática crónica del hígado, la mayoría de pacientes con EHNA están asintomáticos (48-100%) y un pequeño porcentaje aquejan síntomas inespecíficos, tales como astenia o dolor/malestar en el hipocondrio derecho. Bacon et al.²⁴ encontraron algún síntoma previo al diagnóstico de la enfermedad en aproximadamente un 25 por ciento de sus pacientes. A la exploración física el hallazgo más frecuente es la hepatomegalia, que aparece en el 75 por ciento de enfermos, según la mayoría de estudios. Los estigmas de hipertensión portal son infrecuentes, aunque es posible encontrar esplenomegalia en el 25 por ciento de casos. Rara vez se detectan signos o síntomas sospechosos de enfermedad hepática avanzada, tales como ictericia, encefalopatía, ascitis o arañas vasculares.

La mayoría de los pacientes con EHNA son asintomáticos, como sucede en otros tipos de hepatopatía crónica. Así, frecuentemente se diagnostica EHNA por alteraciones encontradas en estudios de laboratorio de rutina. Algunos pacientes con EHNA consultan al médico por fatiga, malestar y vaga molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen. De acuerdo con Bacon y col. estos síntomas precedieron el diagnóstico en el 36 por ciento de sus pacientes. Si bien numerosos pacientes niegan tener síntomas de hepatopatía, se encuentra hepatomegalia en la mayoría de las series publicadas, y en varios estudios llega al 75 por ciento de los pacientes. Los signos de hipertensión portal aparecen con mucha menor frecuencia, si bien en una serie se encontró esplenomegalia en el momento del diagnóstico en cerca del 25 por ciento de los pacientes.

En oposición a la mayoría de los pacientes con EHNA, algunos pacientes con ciertos tipos de esteatosis inducida por drogas se presentan de modo dramático, con una rápida evolución de la insuficiencia hepática severa. Por ejemplo, se ha comunicado insuficiencia hepática fulminante y muerte en pacientes tratados con ciertos análogos de nucleosidos, agentes antimetabólicos o tetraciclina. En otros pacientes con alteraciones congénitas del metabolismo (p.ej. tirosinemia) la esteatosis parece progresar con rapidez a la cirrosis y comúnmente lleva a la muerte por complicaciones hepáticas variadas, incluido el carcinoma hepatocelular.

IV.1.6. Patogenia.

Hipótesis que tratan de explicar la patogenia de la EGNAH:

1. Teoría de los 2 golpes. Explica los cambios histológicos ocurridos por 2 golpes que expresan 2 mecanismos sucesivos, «primera agresión» es la acumulación de grasa en el hepatocito y «segunda agresión» se relacionaría con el estrés oxidativo, la peroxidación de los lípidos, la producción de aldehído malónico, de 4-hidroxinonenal, de citoquinas proinflamatorias, la activación de las células estrelladas del hígado y el estímulo de la fibrogenesis.

La acumulación de grasa ocurre por varias condiciones que favorecen este mecanismo:

- Aumento del flujo de ácidos grasos al hígado, que favorece su captación. La fuente de estos triglicéridos es endógena (tejido adiposo) y exógena (absorción intestinal).
- Incremento de la síntesis endógena de triglicéridos por la esterificación de los ácidos grasos captados por el hepatocito.
- Disminución de la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
- Disminución de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos.²⁵

La lipoperoxidación ocurre por aumento de la producción de radicales libres que favorecen el estrés oxidativo. Este último proceso es seguido por la activación de la cascada inflamatoria y de células que intervienen en la inflamación.

1. Variabilidad genética. Dada la variabilidad biológica y las diferencias del desarrollo progresivo de la enfermedad, se ha planteado el mecanismo de la variabilidad genética donde se demuestran diferentes polimorfismos genéticos (polimorfismo genético del citocromo microsomal P450 2E1, 4A47, 4A48, del promotor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), o del promotor de la interleucina 10 y los polimorfismos de genes que codifican las proteínas implicadas en la generación de metabolitos reactivos de oxígeno, las defensas antioxidantes y las citocinas).
2. Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Es la hipótesis que plantea un sobre crecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo cual provoca una endotoxemia, llegando las toxinas al hígado por vía portal y estas

desencadenan elevadas concentraciones del TNF-a. Si a esto le sumamos una aumento de la sensibilidad a endotoxinas y citoquinas, es mayor el daño directo de ellas en el hepatocito lo cual eleva la producción de radicales libres. Todo lo anterior también favorece el estrés oxidativo.²⁶

3. La insulinoresistencia. La EGNAH se asocia estrechamente con el síndrome de resistencia a la insulina. Este fenómeno favorece la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. Ellos dentro del hepatocito son sustratos e inductores de las lipoxigenasas del citocromo mitocondrial, aumentan los niveles de citocromo P450 2E1, por consiguiente se eleva la producción de radicales libres. Igualmente, se predispone de esta manera al estrés oxidativo y se favorece la peroxidación de los lípidos de membrana del hepatocito. Se conoce además que el TNF-a desempeña un papel importante en los mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina para el desarrollo de la EGNAH. La obesidad central se ha asociado con altos niveles de TNF-a, la misma se refleja por un mayor índice cintura/cadera (considerado como predictor de esteatosis hepática).

Estos son los mecanismos básicos, comunes a las diferentes condiciones predisponentes para la génesis de la EGNAH. La combinación de varios mecanismos patogénicos se puede evidenciar en los modelos siguientes:

En la diabetes tipo 2, aumentan los ácidos grasos libres captados por el hepatocito que se asocian al mecanismo de la insulinoresistencia. Así mismo se incrementa el CYP2 E1 y puede existir, al mismo tiempo, un síndrome de sobre crecimiento bacteriano que provoca un elevado nivel de TNF-a.

En la obesidad, se suman, al aumento de los ácidos grasos libres, dependiendo de la insulinoresistencia, la susceptibilidad al daño hepático producido por endotoxinas y por un incremento del TNF-a. En el caso del síndrome de sobre crecimiento bacteriano causado por bypass yeyunoileal o gastroplastia que son cirugías indicadas como tratamiento de la obesidad, se genera el paso de toxinas, citoquinas al sistema porta y se desencadenan así los efectos del TNF-a sobre el hepatocito. Cuando por el contrario se produce una pérdida brusca de peso, se predispone al desarrollo de EGNAH por un aumento de la lipólisis que trae aparejado un

incremento de los ácidos grasos libres, y de los niveles de CYP2 E1, además, de la depleción del glutatión mitocondrial.²⁷

IV.1.7. Histopatología.

La esteatosis hepática puede ser microvacuolar o macrovacuolar, en dependencia del tamaño de las vacuolas grasas. Los triglicéridos son su componente principal, aunque pueden acumularse varias clases de lípidos.

La esteatosis microvacuolar consiste en la aparición de pequeñas vacuolas grasas citoplasmáticas. Las células pueden o no estar agrandadas. Ocurre en una variedad de enfermedades genéticas y adquiridas, incluyendo enfermedades metabólicas, el hígado graso del embarazo, el síndrome de Reye, la degeneración espumosa del alcoholismo y reacciones hepatotóxicas a drogas y toxinas.²⁸

En la esteatosis macrovacuolar, los hepatocitos comprometidos son de mayor tamaño que el resto. La fusión de vacuolas produce quistes grasos, a veces acompañados de mínima inflamación, en forma de lipogranulomas. Es la lesión clásica vinculada al alcoholismo crónico y se encuentra en gran número de condiciones, como la desnutrición/ kwashiorkor, la nutrición parenteral, la obesidad, la diabetes tipo 2, la hepatitis C, el bypassyeunoileal, etc.

En muchos casos, generalmente en los más severos, existe un patrón mixto de esteatosis, macrovacuolar y microvacuolar. Existen múltiples clasificaciones que intentan describir los diferentes grados y estadios. Expondremos una de ellas, la cual consideramos más útil para el médico en la práctica clínica.²⁸

La infiltración grasa del hígado tiene diferentes grados que van desde la esteatosis simple, pasan por la esteatohapatitis hasta la fibrosis y/o cirrosis. Cada uno de ellos puede tener un estadio según su severidad (porcentaje de hepatocitos afectados) en leve, moderada y severa.

La distinción entre la etiología alcohólica y la no alcohólica desde la histopatología lo establecen más criterios cuantitativos que cualitativos ya que en la forma alcohólica son más abundante los cuerpos hialinos de Mallory, hay mayor densidad del infiltrado polimorfonuclear y grados avanzados de fibrosis, por ello se recomienda

que el diagnóstico histopatológico sea el de esteatohepatitis y que su causa sea determinada por los antecedentes de alcoholismo del paciente.²⁸

Las principales características histológicas de la EHNA incluyen esteatosis (hígado graso), hepatitis (inflamación parenquimatosa) y grados variables de fibrosis (cirrosis). Al igual que en la hepatopatía alcohólica, la esteatosis en la EHNA es predominante macrovesicular y se distribuye en forma más o menos difusa a través del lobulillo hepático, aunque en ocasiones se ha comunicado esteatosis microvesicular importante o en la zona 3 (perivenular).

En la EHNA, el patrón de infiltración lobular, con células inflamatorias agudas y crónicas y formación de cuerpos de Mallory, se asemeja al observado en algunos pacientes con hepatopatía alcohólica. Los individuos con EHNA también pueden desarrollar fibrosis perivenular o sinusoidal, como la observada en la hepatopatía inducida por alcohol. Al igual que en los pacientes con fibrosis inducida por alcohol, la fibrosis relacionada con la EHNA puede progresar a cirrosis. En realidad la EHNA es indistinguible histológicamente de la hepatopatía alcohólica. Esto sugiere que las características histológicas de la EHNA, como las de la hepatopatía alcohólica, pueden variar con el tiempo en un individuo dado. Presumiblemente, la esteatosis es el principal hallazgo en la etapa temprana de la enfermedad, pero la evolución puede estar salpicada de episodios de esteatohepatitis y, finalmente, se desarrolla cirrosis en algunos pacientes. Parte de la confusión existente respecto al pronóstico puede explicarse por una falla en la apreciación de las variaciones en el tiempo de las características histológicas de la EHNA. Esto se origina en la falla general de estudios epidemiológicos a largo plazo de pacientes con EHNA.²⁸

IV.1.8. Diagnóstico.

Los antecedentes de obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, así como la ingestión de fármacos como la amiodarona, el diltiazem, el tamoxifeno, los esteroides y antirretrovirales, además de determinados hábitos dietéticos, como una ingestión abundante de carbohidratos y grasa animal, y la práctica nula de ejercicios o la vida sedentaria, deben tenerse en cuenta ante el posible diagnóstico de la enfermedad.²⁹

Entre 48-100 por ciento de los pacientes permanecen asintomáticos; por tanto, se puede considerar que la EHNA es una enfermedad silente, que constituye motivo de consulta en muchos afectados cuyas pruebas de función hepática han resultado alteradas de forma persistente en un chequeo rutinario, o en quienes se demostró la presencia de cambios de infiltración de grasa en el parénquima hepático a través de una ecografía abdominal.

No obstante, algunos pueden describir dolor leve en el hipocondrio derecho, que es el síntoma más constante, referido como sensación de pesantez, o de "víscera consciente", aunque su intensidad puede llegar a percibirse con mayor intensidad durante algunas actividades físicas o luego de la ingestión de bebidas alcohólicas o de algunas comidas. Otras manifestaciones clínicas presentes son la adinamia y la astenia persistente, las digestiones lentas y la flatulencia.²⁹

La exploración física puede ser normal o se puede encontrar hepatomegalia indolora, pero en la fase de EHNA llega a ser sensible, de superficie lisa, consistencia blanda y borde más o menos fino que se puede tornar más romo e indoloro, según el proceso de fibrosis toma lugar dentro de la propia glándula, que pueden tener las características de un hígado cirrótico en estadios avanzados, con signos de hipertensión portal. En el cuadro clínico es frecuente hallar las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad o el factor desencadenante, como aumento del panículo adiposo, indicativo de obesidad, síntomas de hipertensión arterial, de insulinoresistencia e incluso manifestaciones de diabetes latente, como polineuropatía diabética u otras, aun sin haberse presentado la entidad metabólica; no en vano algunos autores plantean que el hígado graso suele ser el heraldo de la diabetes mellitus.

IV.1.8.1. Ecografía hepática.

La ecografía es uno de los métodos de diagnóstico por imagen más eficaz para el hallazgo de anomalías hepáticas. Permite un estudio detallado del parénquima detectando cambios de ecogenicidad, lesiones focales o difusas y facilitando la toma de muestras para citología o biopsia. Las indicaciones para realizar un estudio ecográfico hepático son, entre otras: sospecha de hepatomegalia, masas, ascitis,

ruptura diafragmática, pérdida de peso, elevaciones de transaminasas y vómitos y/o diarrea de origen desconocido.³⁰

Preparación.

Para la ecografía abdominal se requiere que el/la paciente acuda en ayunas o haya dejado de comer o beber 6 horas antes del examen. La ecografía en la esteatosis hepática puede variar dependiendo de la cantidad de grasa y si los depósitos son difusos o focales.

Infiltración grasa focal:

Puede simular una afección neoplásica. En la infiltración grasa focal, existen regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un parénquima hepático normal. Recíprocamente, pueden aparecer islas de parénquima hepático normal como más hipogénicas dentro de una infiltración hepática grasa densa.³⁰

IV.1.8.2. Pruebas de laboratorio

Hasta el 80% de los pacientes con EHGNA tienen las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, independientemente de si se trata de una esteatosis simple o una steatohepatitis, excepto en aquellos pacientes con una cirrosis establecida. Éstos pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina así como un descenso de la albúmina, plaquetas y alargamiento del tiempo de protrombina.³¹

Por el contrario, es común encontrar alteraciones bioquímicas que se relacionan con las comorbilidades que se asocian con la EHGNA, particularmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, es frecuente la alteración de los lípidos séricos, especialmente la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de colesterol HDL, así como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La ferritina sérica en ocasiones está elevada en los pacientes con EHGNA, por lo que en estos casos se debe analizar la saturación de transferrina y, si está anormalmente aumentada, realizar el genotipado del gen de la hemocromatosis hereditaria. Dado que la EHGNA puede coexistir con otras enfermedades crónicas del hígado, es imprescindible

descartarlas mediante determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas que incluyan marcadores víricos, autoanticuerpos, cupremia, cupruria y ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, hormonas tiroideas y anticuerpos antiendomisio o antitransglutaminasa. También debe descartarse de manera cuidadosa el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.³¹

IV.1.8.3. Pruebas de imagen

Tanto la ecografía como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado. Sin embargo, estas pruebas de imagen no permiten diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis con o sin fibrosis. De entre ellas, la ecografía es la técnica más; osequible y económica y, por tanto, sería la técnica a utilizar en primer lugar. Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en ocasiones la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de lesiones nodulares.³²

El hallazgo característico y más constante es el aumento de la ecogenicidad hepática y se debe al depósito de grasa (esteatosis) en los hepatocitos. Dependiendo del número de hepatocitos con grasa, este depósito puede ser leve (33%). Esta hiperecogenicidad es de grano fino muy denso lo que confiere al hígado un aspecto "brillante". Otros hallazgos que pueden encontrarse en la esteatosis hepática son una disminución en la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma y una atenuación posterior del sonido. Se distinguen tres grados acográficos que se corresponden aproximadamente con los tres grados de intensidad del depósito de grasa en el hígado.³²

- Grado I o leve: El hígado es levemente hiperecogénico.
- Grado II o moderado: El parénquima hepático es más ecogénico y existe una ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y una leve atenuación posterior del sonido.
- Grado III o severo: La ecogenicidad está muy aumentada, lo que produce un hígado muy brillante, y existe una visualización muy pobre de los vasos

intrahepáticos, un borramiento del diafragma y una marcada atenuación posterior del sonido.³²

IV.1.8.4. Elastografía transitoria (FibroScan)

Es un método no invasivo que evalúa la fibrosis hepática y parece ser más sensible que los marcadores serológicos. La precisión para evaluar la fibrosis avanzada y la cirrosis es buena pero es poco fiable en las personas obesas (IMC > 28), en presencia de ascitis y cuando los espacios intercostales son estrechos. Recientemente se ha incluido un nuevo parámetro denominado "Controlled Attenuation Parameter" (CAP), que permite valorar eficientemente la esteatosis y la fibrosis directamente mediante el FibroScan.³³

IV.1.8.5. Espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM)

Mide la fracción de protones de grasa y los niveles de triglicéridos hepáticos (HTGC). Un HTGC > 5 % es el nivel de diagnóstico de EH. La ERM caracteriza los procesos metabólicos que intervienen en la regeneración celular, por lo que se puede evaluar cuantitativamente la intensidad de la esteatosis en la EHGNA. Un aumento de la relación A TP/ fosfato podría ser una señal de progresión a una fase avanzada de fibrosis. La ERM parece más específica que los anteriores procedimientos, pero es necesaria la validación mediante estudios controlados.

IV.1.8.6. Fuerza de radiación acústica de impulsos (ARFI) o elastosonografía

Propuesta como un método alternativo al FibroScan, utiliza ondas acústicas para determinar la rigidez mecánica del hígado. Una ventaja del ARFI es que se integra en una ecografía convencional del sistema, y así, se puede realizar durante las pruebas estándar.³³

IV.1.8.7. Elastografía por resonancia magnética

Posee una mayor precisión diagnóstica de la fibrosis y no se ve tan condicionada por el IMC.

IV.1.9. Causas y factores de riesgo de la esteatosis hepática

La causa principal de formación del hígado graso es la captación de los ácidos grasos libres y su depósito en el hígado. Si esta situación evoluciona y se produce un fenómeno inflamatorio hepático, se produce la esteatohepatitis, pudiendo progresar a cirrosis si la inflamación crónica se transforma en fibrosis.

El mecanismo de filtro del hígado se vería alterado en fases muy avanzadas. Como hemos comentado, frecuentemente el hígado graso está asociado al alcoholismo crónico, pero hay otras causas que originan el trastorno, así como diversos factores de riesgo que incrementan las posibilidades de padecerlo como:

1. Diabetes mellitus: ocurre en la mitad de los pacientes con DM tipo II.
2. Obesidad: el 60-90% de las personas con obesidad importante acaban desarrollando esteatosis hepática.³⁴
3. Hipertrigliceridemia
4. Síndrome metabólico y resistencia a la insulina. El aumento de ácidos grasos libres en estas situaciones conlleva un mayor acumulo de estos en vísceras, como el hígado fundamentalmente, y a nivel muscular.
5. Diverticulosis: presencia de divertículos en el intestino.
6. Antecedentes familiares de esteatosis hepática.
7. Hepatitis C crónica.
8. Nutrición deficiente: se han descrito casos de esteatosis en pacientes con inanición prolongada y con malnutrición proteico-calórica.
9. Fármacos: tetraciclinas por vía intravenosa, corticosteroides, tamoxifeno, metotrexato, ácido valproico, etc.
10. Exposición a agentes tóxicos: como el tetracloruro de carbono (que se usa como líquido refrigerante).
11. Síndrome de la apnea del sueño.
12. Hipotiroidismo.
13. Embarazo: esteatosis hepática aguda del embarazo, una complicación muy rara y cuya causa se desconoce.

14. Niveles altos de colesterol y/o de triglicéridos en la sangre: favorecen el depósito de grasa en el hígado.

IV.1.10. Alimentación en la Esteatosis hepática

IV.1.10.1. Ejercicio físico

Está demostrado que la práctica regular de ejercicio físico es el mayor y más eficiente estímulo para disminuir el depósito de grasa, ya que mejora la dislipemia y la resistencia a la insulina y potencia la pérdida de peso. Se recomienda un ejercicio aeróbico moderado de al menos 30-45 minutos al día, adaptado a las posibilidades de cada persona (algunos ejemplos pueden ser caminar, nadar, bailar, subir escaleras.³⁵

IV.1.10.2. Alimentación

En caso de sobrepeso u obesidad se debería plantear una pérdida de peso gradual durante un período de 6-12 meses (máximo una pérdida de 1,5 kg por semana). La pérdida de peso repercute directamente en la eliminación de grasa del hígado, por lo cual mejora la esteatosis de forma clara. No se recomiendan las pérdidas de peso rápidas mediante dietas muy restrictivas ni los períodos prolongados de ayuno, puesto que provocan una movilización de ácidos grasos que pueden acabar afectando al hígado y agravando la esteatosis. Se debe prestar especial atención a reducir la ingesta de alimentos hipercalóricos con un alto contenido en azúcares, especialmente en fructosa, y alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol.³⁵

IV.1.10.3. Azúcares.

Un consumo excesivo incrementa los triglicéridos y aumenta el riesgo de sobrepeso y de esteatosis hepática. La fructosa es un tipo de azúcar que se encuentra de forma natural en alimentos vegetales como la fruta, el zumo natural de fruta o la miel. El consumo de fruta debe ser diario (2-3 piezas al día), mientras que la miel y los zumos naturales deberían evitarse o consumirse de forma ocasional. La fuente principal de consumo de fructosa y azúcares se encuentra concentrada de

forma importante en productos procesados tales como las galletas, los cereales de desayuno, la bollería y los zumos comerciales. Las bebidas tipo cola, Fanta®, bíter Kas®, Nestea®, tónica, isotónicas, etc., tienen un alto contenido en azúcares, por lo que se desaconsejan. Sus variantes light, 0% o dieta tampoco son recomendables, ya que contribuyen al depósito de grasa en el hígado (a lo sumo, su consumo debería ser ocasional).³⁵

IV.1.10.4. Grasas.

Un consumo excesivo de grasas aumenta el depósito de éstas en el hígado, lo cual causa esteatosis hepática y puede desencadenar esteatohepatitis. Según el tipo de grasa que consumamos, habrá más o menos riesgo de esteatosis. Se deben evitar las grasas perjudiciales y potenciar el consumo de alimentos con grasas más saludables

IV.1.10.5. Alcohol.

Su consumo contribuye al depósito de grasa en el hígado, por lo que está totalmente contraindicado.³⁵

IV.1.10.6. Café.

Según estudios recientes, parece ser que el café puede tener efectos positivos en la esteatosis hepática. Por ello, un consumo moderado (máximo 3 tazas al día) y regular de café filtrado sin azúcar puede resultar beneficioso.

IV.1.11. Alimentos permitidos

Una de las recomendaciones principales para ir eliminando la grasa acumulada en el hígado es disminuir de peso (en caso tenga sobrepeso), debido a que cuando se pierde por lo menos un 10% del peso actual, los niveles de las enzimas del hígado mejoran y favorecen la eliminación de la grasa acumulada. Por ello los alimentos que pueden incluirse en la dieta son:

1. Consumir entre 4 a 5 porciones entre frutas y vegetales al día como calabacín, berenjena, lechuga, tomate, cebolla, zanahoria, manzana, pera, durazno, papaya, fresas, moras, frambuesas, naranja, limón, ciruelas;
2. Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibras como arroz, pan, cereales y pasta integral;
3. Carnes blancas como pollo y pavo sin piel y pescados;
4. Leche y yogur descremados;
5. Huevos y quesos blancos bajos en grasa.

El tipo de grasa que puede consumirse cuando se tiene hígado graso son las grasas poliinsaturadas, monoinsaturadas y los alimentos ricos en omega-3. Algunos ejemplos de estos tipos de grasa son el aceite de oliva y de linaza crudo, el aguacate, las semillas como las de chía o girasol, frutos secos como cacahuete, nueces, almendras y pescados como el salmón, la trucha, las sardinas y caballa.

IV.1.12. Alimentos que no deben consumirse

Los alimentos que no deben consumirse para evitar la acumulación de grasa en el hígado son:

1. Carnes rojas con alto contenido de grasa.
2. Quesos amarillos, queso crema, chocolate, galletas de mantequilla, productos de pastelería en general.
3. Embutidos salchichas, mortadela, tocino, chorizo, jamón.
4. Salsas como mayonesa, ketchup y otras en general.
5. Mantequilla, margarina, manteca.
6. Cubitos de carne o de pollo.
7. Azúcar de mesa o alimentos procesados e industrializados que lo contengan como tortas, galletas, ponquecitos, jugos pasteurizados, refrescos.
8. Evitar comidas rápidas o congeladas listas para consumir como lasaña, nuggets o pizzas.
9. Evitar arroz, pasta y pan blanco.
10. Bebidas alcohólicas
- 11.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

| Variable | Definición | Indicador | Escala |
|-------------------------|---|--|----------|
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la aplicación del instrumento de recolección. | Años cumplidos. | Nominal |
| Sexo | Características biológicas que definen un ser humano como hombre o mujer. | Masculino. Femenino. | Ordinal |
| Estilo de vida | Son un conjunto de comportamientos o actitudes que desarrollan las personas, que unas veces son saludables y otras son nocivas para la salud. | Ejercicios Alimentación Dieta | Nominal |
| Factores de riesgo | Es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. | Diabetes mellitus Obesidad Hipertigliceridemia Hipotiroidismo. Otros | Ordinal |
| Índice de masa corporal | Es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo. | Bajo peso. Normal. Sobrepeso. Obesidad grado I, Obesidad grado II. Obesidad | De razón |
| Hallazgos sonográficos | Son las manifestaciones que se encuentra por medio de la sonografía. | Grado I. Grado II. Grado III. | Ordinal |

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar el seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática, unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante el periodo enero-diciembre 2019.

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en la unidad de atención primaria, Clínica Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Ubicado en el sector la Altagracia Santo Domingo Oeste.



Mapa cartográfico



Vista aéreas

VI.3. Universo.

Estuvo constituido por todos los pacientes asistidos a la unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante el periodo enero-diciembre 2019.

VI.4. Muestra.

Estuvo constituido por 62 pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográficos de esteatosis hepática asistidos a la unidad de atención primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante el periodo enero-diciembre 2019.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Pacientes con esteatosis hepática.
2. Ambos sexos.

3. Pacientes que estuvieron durante el periodo de estudios.

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Los que se negaron a participar.
2. Barrera del idioma.

VI.7. Instrumento de recolección de los datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborado por el sustentante, la cual contiene 6 preguntas cerradas y abiertas, donde se rescribe datos sociodemográficos: edad, sexo y datos de pacientes que presentaron esteatosis hepática tales como: índice de masa corporal, hallazgos sonográficos, estilo de vida, factores de riesgos, etc. (Ver anexo IV.6.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.8. Procedimiento.

El formulario fue llenado a partir de las informaciones contenidas de las entrevistas aplicadas a los pacientes, esos formularios fueron llenados por la sustentante durante el periodo de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación.

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

VI.10. Análisis.

Se analizó por medio de frecuencias simples.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁶ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³⁷ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo

fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Juan Pablo Pina de San Cristóbal, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

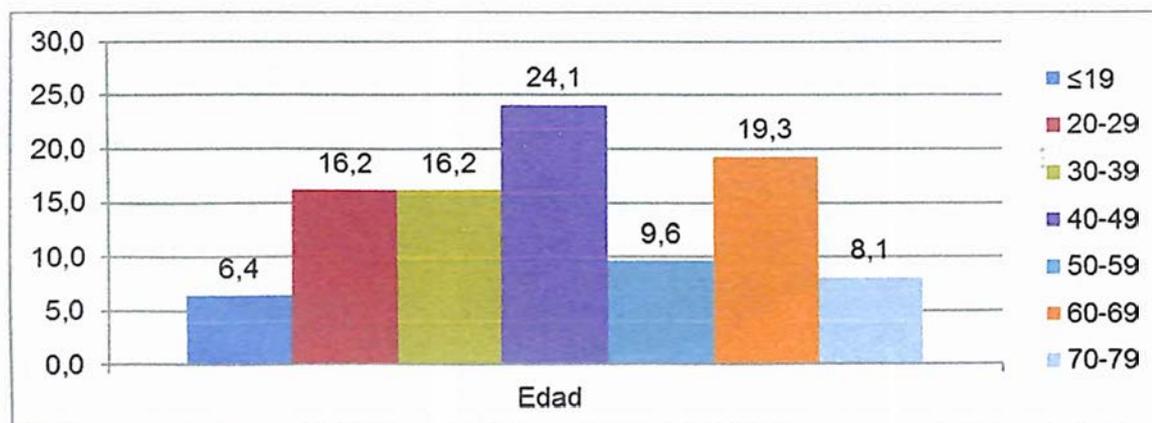
Cuadro 1. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019.

| Edad (años) | Frecuencia | % |
|-------------|------------|-------|
| ≤19 | 4 | 6.4 |
| 20-29 | 10 | 16.2 |
| 30-39 | 10 | 16.2 |
| 40-49 | 15 | 24.1 |
| 50-59 | 6 | 9.6 |
| 60-69 | 12 | 19.3 |
| 70-79 | 5 | 8.1 |
| Total | 62 | 100.0 |

Fuente: expediente clínico

El 24.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían una edad de 40-49 años, el 16.2 por ciento de 20-29, 30-39 años, el 19.3 por ciento de 60-69 años, el 8.1 por ciento de 70-79 años y el 6.4 por ciento menor o igual de 19 años.

Gráfico 1. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019.



Fuente: cuadro 1

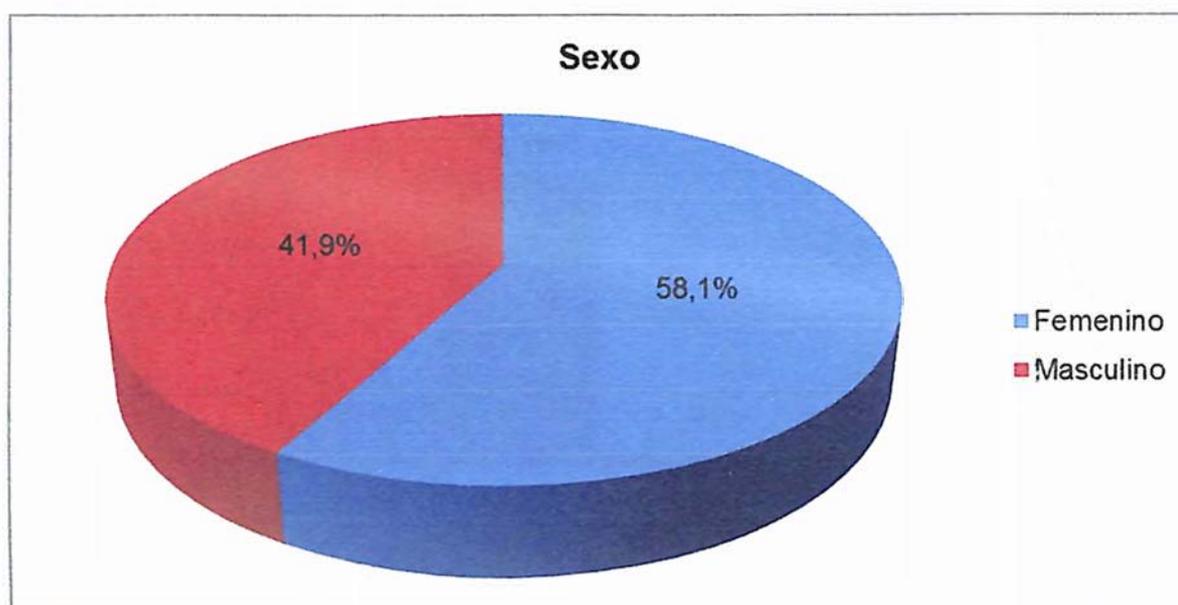
Cuadro 2. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según sexo

| Sexo | Frecuencia | % |
|-----------|------------|-------|
| Femenino | 36 | 58.1 |
| Masculino | 26 | 41.9 |
| Total | 62 | 100.0 |

Fuente: expediente clínico

El 58.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían eran del sexo femenino y el 41.9 por ciento masculino.

Gráfico 2. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según sexo



Fuente: cuadro 2.

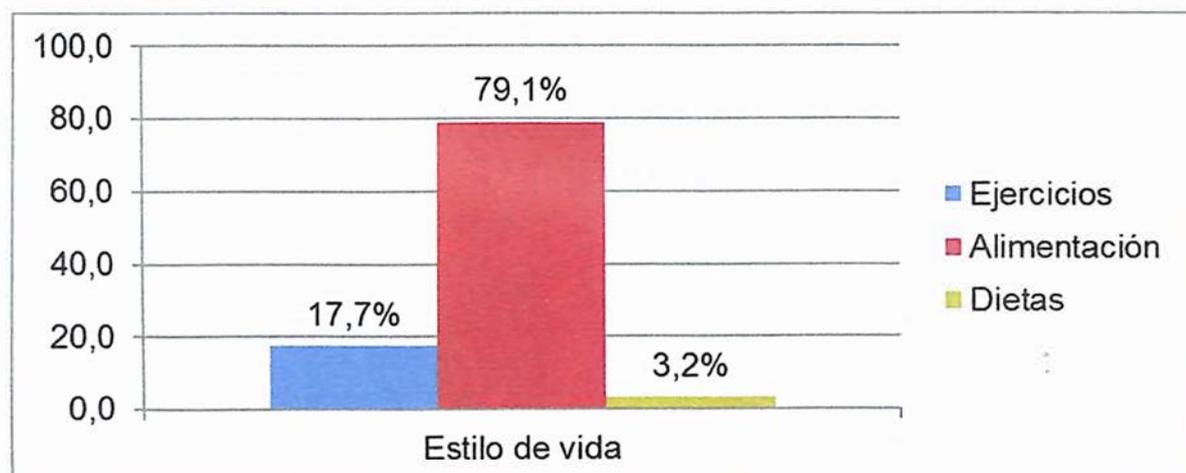
Cuadro 3. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según estilo de vida

| Estilo de vida | Frecuencia | % |
|----------------|------------|-------|
| Ejercicios | 11 | 17.7 |
| Alimentación | 49 | 79.1 |
| Dietas | 2 | 3.2 |
| Total | 62 | 100.0 |

Fuente: expediente clínico

El 79.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su estilo de vida fue la alimentación, el 17.7 por ciento ejercicios y el 3.2 por ciento dietas.

Gráfico 3. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según estilo de vida



Fuente: cuadro 3.

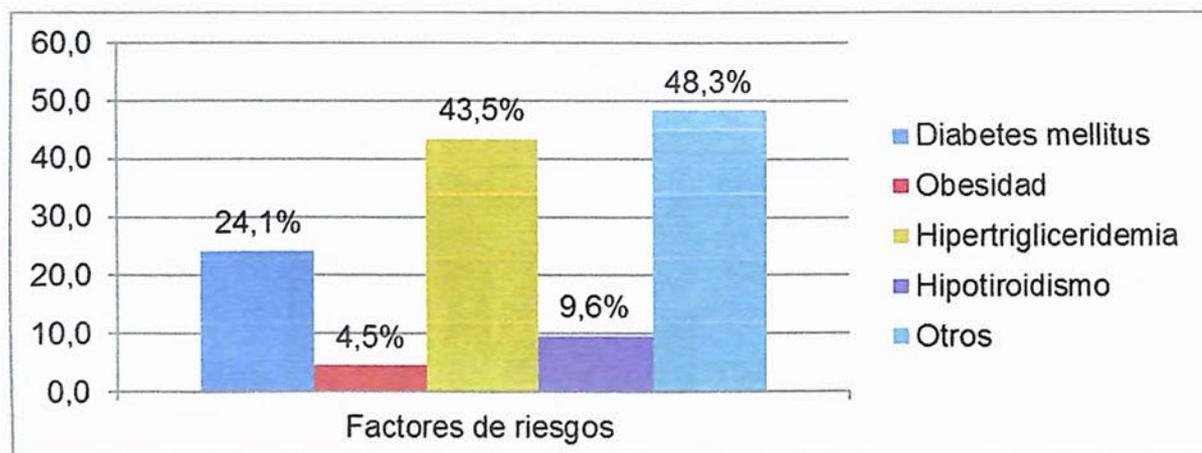
Cuadro 4. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según factores de riesgos

| Factores de riesgos | Frecuencia | % |
|----------------------|------------|------|
| Diabetes mellitus | 15 | 24.1 |
| Obesidad | 27 | 43.5 |
| Hipertrigliceridemia | 27 | 43.5 |
| Hipotiroidismo | 6 | 9.6 |
| Otros | 30 | 48.3 |

Fuente: expediente clínico

El 43.5 por ciento de los pacientes con estilo de vida que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su factores de riesgos fue Obesidad, Hipertrigliceridemia, el 9.6 por ciento hipotiroidismo, el 24.1 por ciento diabetes mellitus y el 48.3 por ciento otros.

Gráfico 4. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según factores de riesgos



Fuente: cuadro 4.

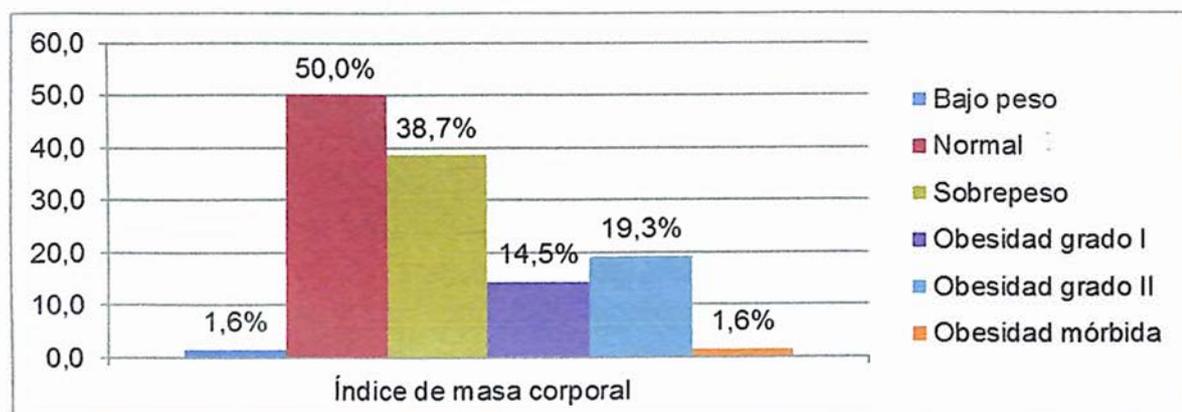
Cuadro 5. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según índice de masa corporal

| Índice de masa corporal | Frecuencia | % |
|-------------------------|------------|------|
| Bajo peso | 1 | 1.6 |
| Normal | 31 | 50.0 |
| Sobrepeso | 24 | 38.7 |
| Obesidad grado I | 9 | 14.5 |
| Obesidad grado II | 12 | 19.3 |
| Obesidad mórbida | 1 | 1.6 |

Fuente: expediente clínico

El 50.0 por ciento de los pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su índice de masa corporal fue normal, el 38.7 por ciento sobrepeso, el 19.3 por ciento obesidad grado II, el 14.5 por ciento obesidad grado I, el 1.6 por ciento bajo peso, obesidad mórbida.

Gráfico 5. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según índice de masa corporal



Fuente: cuadro 5.

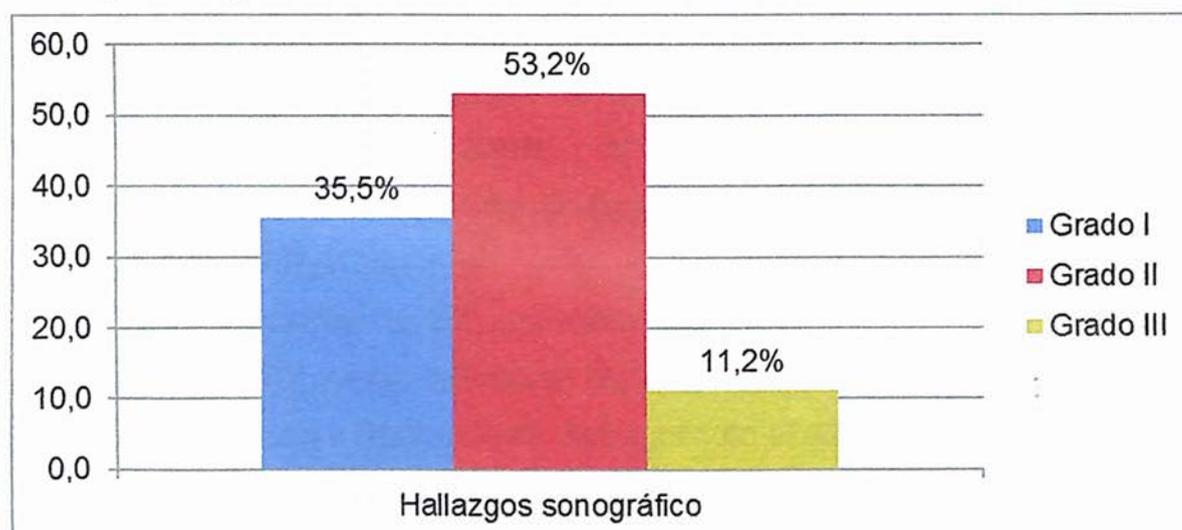
Cuadro 6. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según hallazgos sonográfico

| Hallazgos sonográfico | Frecuencia | % |
|-----------------------|------------|-------|
| Grado I | 22 | 35.5 |
| Grado II | 33 | 53.2 |
| Grado III | 7 | 11.2 |
| Total | 62 | 100.0 |

Fuente: expediente clínico

El 53.2 por ciento de los pacientes presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática de grado II, el 35.5 por ciento grado I y el 11.2 por ciento grado III.

Gráfico 6. Seguimiento en estilo de vida y factores de riesgo en pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática, Unidad de Atención Primaria Dr. Inocencio Díaz Piñeyro, Durante en el periodo Enero-Diciembre 2019. Según hallazgos sonográfico



Fuente: cuadro 6.

VIII. DISCUSIÓN.

El 24.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían una edad de 40-49 años; en un estudio realizado por María Luisa Gutiérrez García en el Hospital Universitario Fundación Alcorcon, Madrid, España 2016, donde el 32.3 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían una edad de 40-49 años.

El 50.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática son del sexo femenino; en un estudio realizado por Vanessa Karina Montalvo en el Hospital de Especialidades Básicas La Noria 2017, donde el 63.3 eran del sexo masculino.

El 79.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su estilo de vida fue la alimentación; en un estudio realizado por Balbin Tovar en el Hospital Militar Central-Lima Julio 2014, donde el 80.3 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su estilo de vida fue la alimentación.

El 43.5 por ciento de los pacientes con estilo de vida que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según sus factores de riesgos fue Obesidad, Hipertrigliceridemia; en un estudio realizado por Labanda Diana del Cisne Pineda Loja, Ecuador 2016, donde el 53.3 por ciento presentaron diabetes mellitus como factor de riesgos siendo este el porcentaje más alto que nuestro estudios.

El 50.0 por ciento de los pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su índice de masa corporal fue normal; en un estudio realizado por Angélica Beatriz Feria Rodríguez en el servicio de ecografía del Centro de Apoyo al Diagnostico Medico Medical, donde el 63.3 por ciento de los pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su índice de masa corporal fue normal.

IX. CONCLUSIONES.

Vistos y analizados de los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 24.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían una edad de 40-49 años.
2. El 58.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática tenían eran del sexo femenino.
3. El 79.1 por ciento de los pacientes con estilo de vida y factores de riesgo que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su estilo de vida fue la alimentación.
4. El 43.5 por ciento de los pacientes con estilo de vida que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según sus factores de riesgos fue Obesidad, Hipertrigliceridemia.
5. El 50.0 por ciento de los pacientes que presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática según su índice de masa corporal fue normal.
6. El 53.2 por ciento de los pacientes presentan hallazgos sonográfico de esteatosis hepática de grado II.

X. RECOMENDACIONES

1. Reducir ligeramente el consumo de carbohidratos de la dieta (pastas, arroces, patata, pan y otros cereales).
2. Eliminar de la dieta zumos de fruta industriales, bebidas refrescantes con azúcar, pastelería, dulces, azúcar de mesa.
3. Aumentar el consumo de frutas y verduras, alimentos integrales y el consumo de alimentos ricos en omega-3 como pescados azules y frutos secos, en especial las nueces.
4. Llevar a cabo una dieta equilibrada dirigida por un dietista-nutricionista quien prescriba dicha planificación dietética, para evitar la pérdida de peso bruscamente ya que predispone a la inflamación y fibrosis hepática.
5. Eliminar el consumo de alcohol y reducir el consumo de grasas saturadas como quesos curados y lácteos.
6. Realizar ejercicios de carácter aeróbico (caminar rápido, trotar suavemente, bicicleta llaneando, patinar, bailar, elíptica, etc.). Se recomienda una frecuencia de 3 a 5 veces por semana con una duración de unos 30 minutos.
7. Realizar visitas de seguimiento al establecimiento de salud cada tres meses para dar seguimiento a la patología y sonografía control anual.
8. Referir al gastroenterólogo los pacientes con esteatosis hepática grado II, III, con hipertensión y diabetes para su evaluación y seguimiento.
9. Estudio de fibroscan anual a los pacientes con esteatosis grado III para vigilancia de fibrosis.

XI. REFERENCIAS

1. Otero, W. El hígado en cirugía. Revista Colombiana Gastroenterología. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/43070571>.2013
2. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Viral Herat [Internet]. 2011 Sep [citado 15 Dic 2016];18(Suppl1):1-16.
3. Lee YC, Wu JS, Yang YC. Moderate to severe, but not mild, nonalcoholic fatty liver disease associated with increased risk of gallstone disease. Scand J Gastroenterol. 2014; 49(8):1001-6.
4. Carvalho Alves; Verificar potenciales factores de riesgo asociados a la esteatosis hepática como: consumo de alcohol, exceso de peso, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2; Hospital José Carrasco Arteaga-Cuenca, 2014.
5. Vanessa Karina Montalvo; Factores de riesgo asociados frecuentemente a Esteatosis Hepática no Alcohólica en pacientes adultos del Hospital de Especialidades Básicas La Noria 2017.
6. Balbin tovar; Evaluar la relación que existe entre la Obesidad R (IMC> 25) y la Esteatosis Hepática en los pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central-Lima Julio 2012 a julio 2014.
7. Labanda Diana del Cisne Pineda; Correlación del hallazgo ecográfico de esteatosis hepática no alcohólica con el índice de masa corporal, transaminasas y triglicéridos, y la caracterización de acuerdo al género y edad del Hospital Manuel Ygnacio Monteros 2016.
8. Besada C, Ulloa M., Levy E. García R. Tomografía Computada Multislice: ¿cómo, cuándo, por qué y para qué? Pág. 153-157, Servicio Diagnóstico por Imágenes. Hospital Italiano. Argentina 2015.
9. Redacción Onmeda Hígado graso (esteatosis hepática): Definición (19 de Marzo de 2012).
10. Eisenberg, R. Diagnóstico por Imagen, Patrones de Diagnóstico Diferencial. Vol. II. Madrid – España. Editorial Márban. 2015. Págs. 815 – 820.

11. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6ta edición. Buenos Aires, Argentina. Editora medica panamericana. 2013.
12. Romero FP. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Rev Esp Enferm Dig* 2014;101:521-7.
13. Mailliard ME, Sorrell ME. Hepatopatía alcohólica. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS y cols, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ava Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 2013: 2043-2046
14. Cho CHP, Hong JK. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child Turcotte Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrhosis. *Liver International* 2012; 1: 221-226
15. Naveau S, Abella A. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptor p55 and Lipid Peroxidation in Patients With Acute Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 96: 3361-3367.
16. Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 12: 6909-6921.
17. Robert L. Carithers RL, McClain C. Alcoholic liver disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editores. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease pathophysiology diagnosis management. 8th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016: 1771-1788.
18. Mathurin P, Abdelnour M. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2016; 38: 1363-1369.
19. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Medical progress: Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2013; 360: 2758-69.
20. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-61.
21. Méndez Sánchez N, Gutiérrez Grobe Y, Chávez Tapia C, Kobashi Margain RA, Uribe M. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Méx.* 2010; 75(2): 143-8.

22. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3): 274-85.
23. Díaz Fondén J, Pereira Despaigne OL, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Hodelín Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *MEDISAN.* 2015 [citado 6 May 2015]; 19(3).
24. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 2013; 107: 1103-1109.
25. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the patogénesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care.* 2013;27:2057 - 66.
26. Pedrosa, C. Diagnóstico por imagen. Vol. II abdomen y pelvis. Madrid- España. Editorial MCgraw - Hill-Interamericana. 2012. Pág. 845 – 1450.
27. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshani K. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of Insulin resistance. *Gastroenterology.* 2001;107:1183-92.
28. Kotish A, Diehl AM. Animal models of steatosis. *Semi Liver Dis.* 2001;21:89-104.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55(6): 2005-23.
30. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: Papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. *Clinical Liver Disease.* 2013 [citado 6 May 2015]; 2(4).
31. Fallucca F, Pozzilli P. Physical exercise, public health and quality of life in diabetes. *DiabetesMetab Res Rev.* 2013;25 suppl1 :81-3
32. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology* 2013; 148:293-300.

33. Jellinger PS Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. Clin Cornerstone. 2013;88uppl 7:830-42.
34. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons Romero Fetal. Adiponectin and its receptors in non alcoholicsteatohepatitis, Gut, 2013;54: 117-21.
35. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, et al. Serum adiponectin , C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. JPediatrEndocrinoiMetab. 2013; 21:23-9.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

| Actividades | Tiempo: 2019-2020 | |
|---|-------------------|-------------|
| Selección del tema | 2020-2019 | Noviembre |
| Búsqueda de referencias | | Diciembre |
| Elaboración del anteproyecto | | Enero |
| Sometimiento y aprobación | | Febrero |
| Recolección de la información | | Marzo-Abril |
| Tabulación y análisis de la información | | Mayo |
| Redacción del informe | | Junio |
| Revisión del informe | | Julio |
| Encuadernación | | |
| Presentación | | |

XII.2. Instrumento de recolección de datos

SEGUIMIENTO EN ESTILO DE VIDA Y FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES QUE PRESENTAN HALLAZGOS SONOGRAFICOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA, UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA DR. IGNOCENCIO DIAZ PIÑEYRO, DURANTE EL PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2019.

Formulario No: _____

Fecha: _____

1. Edad : _____
2. Sexo: F ___ M _____
3. Estilo de vida: Ejercicios _____ Alimentación _____ Dieta _____
4. Factores de riesgos: Diabetes mellitus _____ Obesidad _____
Hipetrigliceridemia _____ Hipotiroidismo _____ Otros _____
5. Índice de masa corporal: Bajo peso _____ Normal _____ Sobrepeso _____
Obesidad grado I _____ Obesidad grado II _____ Obesidad mórbida _____
6. Hallazgos sonográficos: Grado I ___ Grado II ___ Grado III _____

XII.3. Costos y recursos.

| XII.3.1. Humanos | | | |
|--|---------------|-----------|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Un investigador o sustentante • Dos asesores • Archivistas y digitadores | | | |
| XII.3.2. Equipos y materiales | Cantidad | Precio | Total |
| Papel bond 20 (8 1/2 x 11) | 3 resmas | 170.00 | 510.00 |
| Papel Mistique | 1 resma | 480.00 | 480.00 |
| Borras | 1 unidad | 20.00 | 20.00 |
| Bolígrafos | 1 docena | 15.00 | 15.00 |
| Sacapuntas | 1 unidad | 5.00 | 5.00 |
| Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x | | | |
| Impresora HP 932c | | | |
| Scanner: Microteck 3700 | | | |
| Software: | | | |
| Microsoft Windows XP | | | |
| Microsoft Office XP | | | |
| MSN internet service | | | |
| Omnipage Pro 10 | | | |
| Dragon Naturally Speaking | | | |
| Easy CD Creator 2.0 | | | |
| Presentación: | | | |
| Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector | 1 unidad | 1,600.00 | 1,600.00 |
| Cartuchos HP 45 A y 78 D | 2 unidades | 600.00 | 1,200.00 |
| Calculadoras | 1 unidad | 75.00 | 75.00 |
| XII.3.3. Información | | | |
| Adquisición de libros | | | |
| Revistas | | | |
| Otros documentos | | | |
| Referencias bibliográficas (ver listado de referencias) | | | |
| XII.3.4. Económicos | | | |
| Papelería (copias) | 500 copias | 0.35 | 175.00 |
| Encuadernación | 12 informes | 80.00 | 960.00 |
| Inscripción | 1 inscripción | 10,000.00 | 10,000.00 |
| Alimentación | | | 2,000.00 |
| Transporte | | | 2,000.00 |
| Imprevistos | | | 1,000.00 |
| Total | | | \$20,040.00 |

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra Rosily Rodríguez Ramírez

Dra. Rosily Rodríguez Ramírez

Dra. Rossy Molina Cuevas
Médico Familiar y Comunitario
Exq. 501-04

Asesores:

[Signature]

Dra Rossy Molina

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Rossy Molina

Jurado:

[Signature]

Dra. Leydi Tavares

Dra Carmen Díaz Morey
Médico Familiar y Comunitario
Exq. 370-94

Dra. Carmen Díaz

Dra Annia Jiménez

Dra. Annia Jiménez

Autoridades:



Director General de Residencias

Médicas y Post grado

Del Hospital de las Fuerzas Armadas

Dra Annia Y. Jimenez E
Médico Familiar y Comunitario
Exq. 356-13 / GMB 26514

Dra. Annia Y. Jimenez E



Jefe de Enseñanza

Hospital Central de las Fuerzas

Armadas

Dra Rossy Molina

Coordinador de residencia

Medicina Familiar y Comunitaria

Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Dra. Rossy Molina Cuevas
Médico Familiar
Exeq. 501-04
Colegiatura 18110

Dra. Rossy Molina Cuevas

[Signature]

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Coordinadora de Postgrado



Dr. William Duke

Decano de la Facultad de Ciencias de la salud

Fecha de presentación: 15/6/2020

Calificación: 98