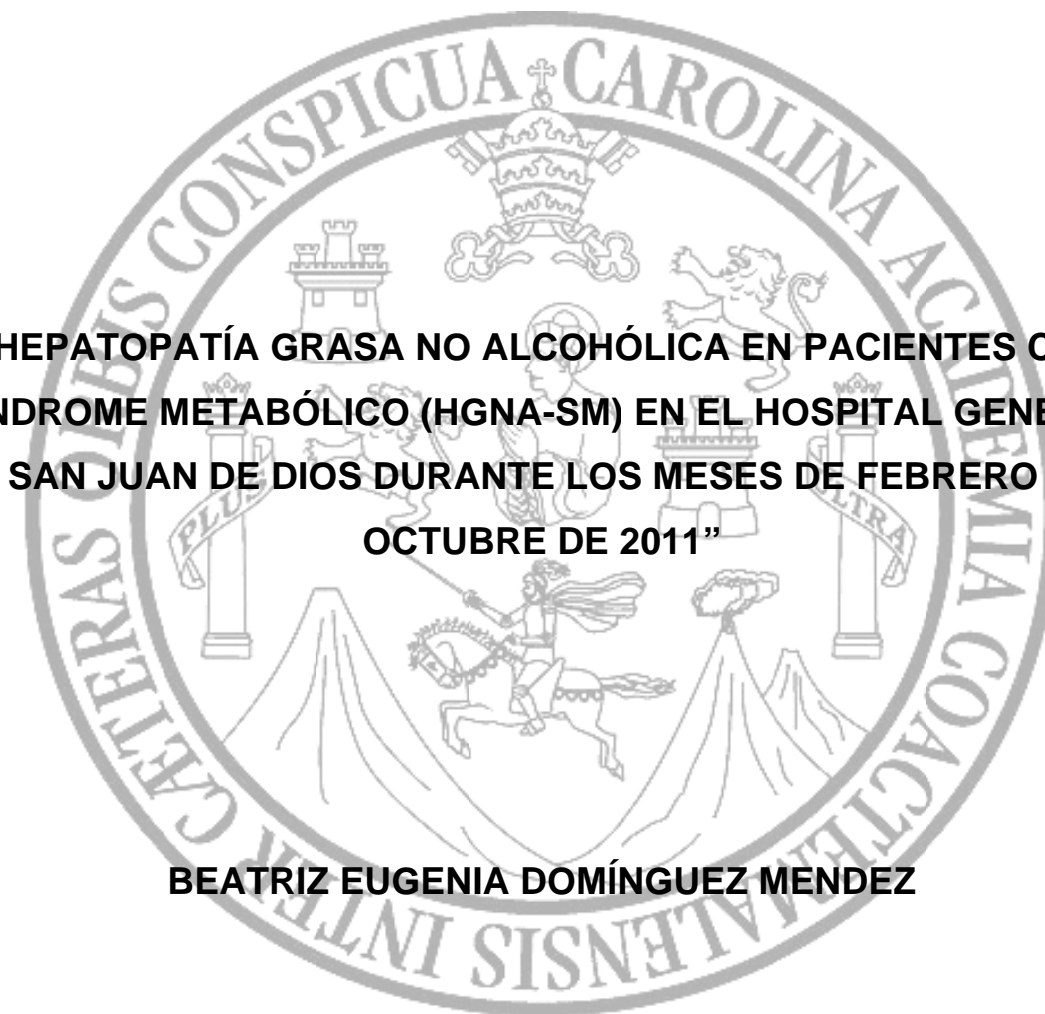


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown. The seal is surrounded by Latin text: "CAROLINA ACADEMIA COACTIVA" at the top, "SACRIS CIBIS CONSPICUA" on the left, and "ALATENSIS INTER" at the bottom. There are also two banners with the words "PLUS" and "ULTRA" on either side of the central figure.

**“HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME METABÓLICO (HGNA-SM) EN EL HOSPITAL GENERAL
SAN JUAN DE DIOS DURANTE LOS MESES DE FEBRERO A
OCTUBRE DE 2011”**

BEATRIZ EUGENIA DOMÍNGUEZ MENDEZ

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Medicina Interna
Enero 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Beatriz Eugenia Domínguez Mendez

Carné Universitario No.: 100018273


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Hepatopatía grasa no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico (HGNA-SM) en el Hospital General "San Juan de Dios" durante los meses de febrero a octubre de 2011.**

Que fue asesorado: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2013.

Guatemala, 17 de enero de 2013


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 23 de octubre de 2012

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré y revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“Hepatopatía Grasa no alcohólica en Pacientes con Síndrome Metabólico (HGNA-SM), en el Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de febrero a octubre de 2011”**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

DRA. MAYRA E. CIFUENTES
MÉDICO Y CIRUJANA
COL. 5916

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Asesor y Revisor de Tesis
Docente Responsable Postgrado Medicina Interna
Jefe Unidad Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
MECA/Roxanda U.

Cc. Archivo



Guatemala, 11 de octubre de 2012

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado Doctor Oliva González:

Por este medio hago de su conocimiento que el informe de investigación **“Hepatopatía Grasa no Alcohólica en Pacientes con Síndrome Metabólico (HGNA-SM), en el Hospital General San Juan De Dios, durante los meses de febrero a octubre de 2011”**; presentado por la doctora: Beatriz Eugenia Domínguez Méndez, ha sido aprobado por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo atentamente.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Doctor José Rómulo López Gutiérrez
Docente Responsable Postgrado Medicina Interna
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por siempre acompañarme y ser la Luz constante que me guía; por las oportunidades que me ha brindado y por todas las bendiciones que he recibido.

A la Virgen María, por ser esa Madre amorosa que consuela y guía a sus hijos.

A mi esposo, por su ayuda incondicional, por su paciencia y apoyo, por todo el amor que me da.

A mis padres, por estar siempre pendiente de mis necesidades, apoyarme e incentivarme a superarme y a luchar por lograr mis metas.

A mi hermana, por su ánimo y apoyo constantes, por ser mi incondicional amiga y compañera.

A toda mi familia y amigos, gracias por su ayuda y consejos durante los años de universidad.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser fuente de conocimiento que comparte toda su riqueza con sus estudiantes.

Al Hospital General San Juan de Dios, a mis Maestros que laboran en él y a sus Pacientes, por enseñarme el arte de la medicina interna.

ÍNDICE DE CONTENIDO

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
	2. 1. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico	3
	2. 2. Enfermedad hepática grasa no alcohólica	6
	2. 3. Esteatohepatitis no alcohólica	7
	2. 4. Patogénesis del Hígado Graso	7
III.	Objetivos	11
IV.	Materiales y Métodos	12
	4. 1. Diseño del estudio	12
	4. 2. Población y muestra	12
	4. 3. Criterios de inclusión	12
	4. 4. Criterios de exclusión	13
	4. 5. Operacionalización de las variables	13
	4. 6. Procedimientos	17
V.	Resultados	19
VI.	Discusión y Análisis	22
VII.	Referencias Bibliográficas	26
VIII.	Anexos	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1. Operacionalización de Variables	13
Tabla No. 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio HGNA-SM diagnosticados con Síndrome Metabólico	22
Tabla No. 3. Criterios propuestos para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico	33
Tabla. No. 4. Causas de Enfermedad Hepática Grasa	34

RESUMEN

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) cubre el espectro de la enfermedad hepática que va desde la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés, Nonalcoholic Steatohepatitis) y cirrosis. En el año de 1980, Ludwig y cols. describieron por primera vez la esteatohepatitis no alcohólica, y desde entonces ha crecido el interés por dicha entidad y sus estadios previos.

El objetivo del presente estudio fue determinar si existe relación entre el síndrome metabólico y NAFLD, así como describir las características socio-demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con ambos diagnósticos.

Metodología. Es un estudio observacional, descriptivo. Se evaluó a 26 pacientes (19 del sexo femenino y 7 del sexo masculino), con un promedio de edad de 49.30 ± 7.72 años, de las clínicas de cardiología, endocrinología, hipertensión y diabetes del Hospital General San Juan de Dios, a quienes se les diagnosticó síndrome metabólico por medio de criterios internacionales (AHA/NHLBI), durante los meses de febrero a octubre, de 2011. A todos los pacientes se les solicitó enzimas hepáticas y ultrasonografía hepática, previa exclusión de otras causas de hepatopatía.

Resultados. El 73% de los pacientes presentó alteración de una o más enzimas hepáticas con hallazgo ultrasonográfico de esteatosis hepática, datos compatibles con NAFLD. El mayor porcentaje de pacientes diagnosticados tanto con síndrome metabólico, como con NAFLD (68%) fue de sexo femenino. Se encontró mayor incidencia de NAFLD en pacientes con mayor circunferencia abdominal ($p = 0.2092$), elevación de triglicéridos ($p = 0.0222$), menor nivel del colesterol HDL ($p = 0.2251$) y mayor nivel de glucosa ($p = 0.0217$). La enzima hepática más alterada en el grupo de pacientes con síndrome metabólico y NAFLD fue la ALT ($p = 0.000$), seguida de la AST ($p = 0.000$).

Conclusión. Los resultados de la investigación realizada confirman nuevamente la importante relación entre el síndrome metabólico y la hepatopatía grasa no alcohólica, así como la relación estadísticamente significativa entre un mayor valor de triglicéridos y de glucosa y la presencia de NAFLD.

I. INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica en muchas ocasiones nos enfrentamos a pacientes con pruebas hepáticas alteradas sin sintomatología alguna o que solamente presentan leve malestar abdominal. Para el año de 1980, Ludwig y cols. describieron por primera vez la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y desde ese entonces ha crecido el interés por dicha entidad.^{1,2} La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) cubre el espectro de la enfermedad hepática que va desde la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés, Nonalcoholic Steatohepatitis) y cirrosis. De acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, la NAFLD se define como el acumulo de grasa que excede el 5% al 10% del peso, determinado por el porcentaje de hepatocitos cargados de grasa visibles por microscopía electrónica.³

Se ha observado en múltiples estudios la correlación entre el síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica.^{1, 2, 3, 4} Los pacientes con síndrome metabólico, definido por varias entidades internacionales en años pasados, pueden, debido a los factores de riesgo que presentan, mostrar compromiso hepático en diferentes formas de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Estudios epidemiológicos han documentado que particularmente aquellos individuos que presentan obesidad abdominal y otras características asociadas a la resistencia a la insulina (factor determinante del síndrome metabólico), como lo son hipertrigliceridemia, hipertensión o hiperglicemia, presentan elevado riesgo de enfermedad cardiovascular.^{3, 5, 6} Vale la pena mencionar que no todos los sujetos obesos desarrollan el síndrome e incluso individuos con peso adecuado pueden ser insulino resistentes.⁷

El hígado, una vez graso, es resistente a la insulina y produce un exceso de glucosa y VLDL³, lo cual conlleva a hiperglicemia, hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de HDL-C.

En el presente estudio se investigó la correlación entre pacientes diagnosticados con síndrome metabólico por criterios internacionales (AHA/NHLBI) y la prevalencia de hepatopatía no alcohólica con sus alteraciones bioquímicas (elevación de alanina transferasa -ALT-, aspartato transferasa -AST-, fosfatasa alcalina -FA- y gamma glutamil transferasa -GGT- e imagenológicas).

En todo el mundo, no siendo Guatemala la excepción, ha aumentado notablemente el número de pacientes diagnosticados con síndrome metabólico, o síndrome de resistencia a la insulina como algunos autores lo describen. Tal síndrome está constituido por un conjunto de características que le confieren al paciente un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y muerte por la misma.^{8,3}

No existen en nuestro país estudios descritos y publicados sobre la correlación de hepatopatía grasa no alcohólica, entidad recientemente descrita, y síndrome metabólico. Se han presentado algunos estudios y descripciones de las características de los pacientes en cuestión en países occidentales e incluso orientales¹, pocas descripciones existen sobre alteraciones hepáticas y síndrome metabólico en países latinoamericanos⁹ y es muy difícil el encontrar información sobre el tema en nuestro país.

Debido a lo anterior y a la alta prevalencia del síndrome metabólico en Guatemala, se hizo necesaria la investigación de hepatopatía grasa no alcohólica en los pacientes que como ya se mencionó, presentan tan elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por dichas causas. La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede variar desde una simple esteatosis con evolución benigna de modificarse diferentes factores de riesgo, hasta cirrosis grasa no alcohólica que lleva consigo todas las implicaciones sociales y económicas para el paciente y el país.

II. ANTECEDENTES

2.1. RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a la insulina ha sido definida como la disminución en la capacidad de la insulina para producir una adecuada respuesta fisiológica capaz de mantener la homeostasis de la glucosa.⁸

A través del tiempo se han postulado varias definiciones del síndrome metabólico, también llamado síndrome de resistencia a la insulina por algunos autores. Desde 1998, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) notó la importancia y las consecuencias a largo plazo de los factores de riesgo tradicionales que lo conforman, varios grupos se han dado a la tarea de profundizar sobre el tema. En dicho año la OMS enfatizaba la resistencia a la insulina como el factor de riesgo más importante en dicho síndrome y requería evidencia de tal para su diagnóstico, éste último se hacía en el paciente que exhibía uno o más marcadores de resistencia a la insulina más dos factores de riesgo adicionales. Varios tipos de evidencia indirecta de resistencia a la insulina fueron aceptados, ya que la misma es difícil de medir directamente en el entorno clínico, así se aceptaban la intolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés, impaired glucose tolerance), glucosa en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés, impaired fasting glucose), diabetes mellitus tipo 2 o distribución inadecuada de glucosa bajo condiciones hiperinsulinémicas euglicémicas como hallazgos que respaldaban la pobre respuesta del organismo a el estímulo insulínico. Los otros factores de riesgo incluídos para el diagnóstico eran la obesidad, hipertensión, alto nivel de triglicéridos, nivel de HDL-C reducido o microalbuminuria.¹⁰

En 1999 el Grupo Europeo para el Estudio de Resistencia a la Insulina (EGIR, por sus siglas en inglés, European Group for Study of Insulin Resistance), propuso una modificación de la definición de la OMS. Este grupo utilizó el término “síndrome de resistencia a la insulina” mas que síndrome metabólico. Igualmente asumieron que la resistencia a la insulina es la causa principal y el diagnóstico requería evidencia de la misma. Dentro de sus criterios, el nivel de insulina plasmática sobre el cuartil superior de la población definía la resistencia a la insulina, el anterior criterio más otros dos factores –obesidad abdominal, hipertensión, triglicéridos elevados o nivel de HDL-C reducido y glucosa plasmática elevada-, constituían el diagnóstico de síndrome de resistencia a la insulina. EGIR excluyó los pacientes con

diabetes mellitus tipo 2 del síndrome, ya que la resistencia a la insulina fue vista primariamente como un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. (Ver Anexo No. 1, Tabla No. 3).¹⁰

En el año 2001, el Programa Educativo Nacional del Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés, National Cholesterol Education Program) Panel III de Tratamiento del Adulto (ATP III, por sus siglas en inglés, Adult Treatment Panel III) introdujo criterios clínicos alternativos para la definición del síndrome metabólico. El propósito del ATP III fue el identificar poblaciones con mayor riesgo a largo plazo de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés, atherosclerotic cardiovascular disease). La definición de dicho grupo no requería demostración de resistencia a la insulina per se. Los criterios no requerían algún factor específico para el diagnóstico, la presencia de 3 de 5 factores establecía el diagnóstico; estos factores eran obesidad abdominal (también altamente correlacionada con resistencia a la insulina), triglicéridos elevados, niveles de HDL-C reducidos, presión arterial elevada y glucosa plasmática en ayunas elevada (IFG o diabetes mellitus tipo 2). Se propuso que la obesidad abdominal era un factor de riesgo importante para el síndrome (circunferencia abdominal mayor o igual a 102 cm (40 in) en hombres y mayor o igual a 88 cm (35 in) en mujeres), aunque dicho factor no se tomó como prerrequisito para el diagnóstico, ya que menores grados de circunferencia abdominal que los definidos como anormales, a menudo se asocian con otros criterios. El ATP III notó que algunos individuos que presentaban solamente otros 2 criterios del síndrome metabólico, parecían ser resistentes a la insulina incluso con circunferencias abdominales marginalmente elevadas (94-101 cm en hombres o 80-87 cm en mujeres), de serlo así, dicha población se beneficiaría de intervenciones clínicas similares a las mencionadas para el síndrome en cuestión. El ATP III, así como la OMS, permitió el diagnóstico en presencia de diabetes mellitus tipo 2.¹⁰

En el año 2003, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés, American Association of Clinical Endocrinologist) modificó los criterios del ATP III, reenfoándose nuevamente en la resistencia a la insulina, como la causa principal de factores de riesgo metabólicos. Utilizaron el término “síndrome de resistencia a la insulina” nuevamente. Los criterios mayores fueron definidos como IGT, triglicéridos elevados, HDL-C reducido, presión arterial elevada y obesidad, no se especificó un número exacto de factores para hacer el diagnóstico, el cual se basaba en el criterio clínico del médico. Otros factores que se mencionaron fueron historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o

diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico e hiperuricemia. Este grupo no toma en cuenta la diabetes mellitus como parte del síndrome. ¹⁰

En el año 2005, la Fundación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés, International Diabetes Foundation) publicó nuevos criterios. Nuevamente consideraron que la obesidad abdominal se correlacionaba altamente con la resistencia a la insulina, que no requerían mediciones de resistencia a la insulina más laboriosas. La definición del síndrome propuesta por la IDF, hace de la obesidad abdominal un factor necesario para el diagnóstico, cuando la anterior está presente, 2 factores de riesgo adicionales de los listados en la definición de la ATP III son suficientes para el diagnóstico. La IDF reconoció y enfatizó las diferencias étnicas en la correlación entre la obesidad abdominal y los otros factores de riesgo del síndrome metabólico. ¹⁰

También en el año 2005 la Asociación Americana del Corazón/ Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI, por sus siglas en inglés, American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute) propuso nuevos criterios diagnósticos, dicho grupo mantiene los criterios mencionados en el ATP III, con pequeñas modificaciones. Se redujo el umbral de IFG de 110 a 100 mg/dl por ejemplo. Nuevamente se hace mención de la presencia de individuos quienes con circunferencias abdominales moderadamente incrementadas (entre 94-101 cm en hombres y 80-87 cm en mujeres), pueden manifestar características de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, dentro de las características que pueden predisponer a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en dichos individuos se mencionan las siguientes: diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado antes de la edad de 60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C reactiva mayor a 3 mg/dl, microalbuminuria, IGT y apo B total elevada. (Ver Anexo No, 1, Tabla No. 3) ¹⁰

A lo largo de los años se han desarrollado varios estudios en relación al síndrome metabólico, algunos han utilizado los criterios definidos por la OMS, algunos otros los mencionados por el ATP III u otra entidad de las ya mencionadas, de lo anterior parten las discrepancias en los resultados obtenidos. ¹¹ Sin embargo, lo más importante es el resaltar que sea cual sea la definición, este conjunto de características predice un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. ³

2.2. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) cubre el espectro de la enfermedad hepática que va desde la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés, Nonalcoholic Steatohepatitis) y cirrosis. De acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, la NAFLD se define como el acúmulo de grasa que excede el 5% al 10% del peso, determinado por el porcentaje de hepatocitos cargados de grasa visibles por microscopía electrónica. La esteatosis atribuible a NAFLD es típicamente macrovesicular. El consumo de alcohol no debe exceder las 14 unidades/semana (20 gramos/día), y causas como hepatitis vírica (Hepatitis B y C), tóxicas, autoinmunes (anticuerpos antinucleares y anti músculo liso claramente elevados), así como otras causas de esteatosis (enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia), deben descartarse.³

El contenido de grasa puede ser cuantificado por diferentes metodologías, dentro de las cuales se recomienda la espectroscopía de resonancia magnética de protones (IH-MRS), aunque el “gold standard” para la cuantificación de grasa hepática sigue siendo la biopsia hepática, ya que también provee información sobre las características de la esteatosis, si es micro o macrovesicular, y sobre la inflamación y fibrosis. Sin embargo está limitada por el pequeño tamaño de su muestra comparado con la IH-MRS, así como por lo invasivo del procedimiento. Otras modalidades de imagen incluyen la resonancia magnética rápida, tomografía computarizada y ultrasonografía.³

El nivel sérico de ALT se correlaciona con la grasa hepática, independientemente de la presencia de obesidad, sin embargo, en estudios comparativos con IH-MRS, solo explica el 17% al 19% de sus variaciones. Incluso en algunos estudios los niveles séricos de ALT han sido normales en sujetos con grasa hepática aumentada.^{4, 12} Lo anterior implica que niveles séricos normales de ALT no excluyen esteatosis. Niveles séricos de AST y de GGT también correlacionan con el contenido hepático graso independientemente sea o no el paciente obeso. Los niveles séricos de ALT deben ser medidos en muestras recién extraídas, ya que la actividad disminuye por la congelación y descongelación.³

La grasa hepática se relaciona con los componentes de síndrome metabólico de diversas maneras. La prevalencia de esteatosis se incrementa con la obesidad.^{1, 13} La insulina sérica medida en ayunas se correlaciona con el contenido de grasa hepático independiente de la edad, género e IMC. El hígado graso es resistente a la acción de la insulina para suprimir la

producción de glucosa hepática, lo que resulta en hiperglicemia e hiperinsulinemia.^{3, 14} Así, tanto la resistencia hepática a la insulina, como el aclaramiento de insulina deteriorado contribuyen a la hiperinsulinemia en ayunas.³

2. 3. ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

El diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) incluye, adicionalmente a la esteatosis macrovesicular, inflamación lobular y abalonamiento hepatocelular en la biopsia. La esteatohepatitis no alcohólica aumenta el riesgo de muerte, particularmente por enfermedad cardiovascular, pero también por causas relacionadas con el hígado, comparada solamente con esteatosis.^{15, 16} Para el diagnóstico de esta entidad se necesita la biopsia hepática preferiblemente. Existe también una puntuación para la fibrosis de la NAFLD, la cual predice fibrosis correctamente en el 90% de pacientes sin necesidad de métodos invasivos. Esta puntuación incluye la edad, hiperglicemia, IMC, conteo plaquetario, albúmina y el ratio AST/ALT, se podría entonces evadir la biopsia hepática en el 75% de pacientes según los autores de la anterior¹⁷, sin embargo se necesita más evidencia sobre los datos mencionados. Existen además otras escalas no invasivas como el puntaje BARD, el FibroTest, OELF y ELF que podrían predecir la presencia de fibrosis hepática.¹⁸ En la actualidad el “gold standard” del diagnóstico de NASH continúa siendo la biopsia hepática.³ Se están corriendo actualmente y se han publicado en años pasados diversos estudios sobre la correlación de métodos diagnósticos no cruentos para hepatopatía grasa no alcohólica y sus variantes.^{18, 19, 20, 21, 22}

2. 4. PATOGÉNESIS DEL HÍGADO GRASO

Los ácidos grasos en los triglicéridos hepáticos derivan de los remanentes de quilomicrones dietarios, ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo o de quilomicrones hidrolizados a una tasa excesiva que no puede ser recaptada por los tejidos (excedente) y de lipogénesis de novo. Bajo condiciones de ayuno, los ácidos grasos se originan predominantemente de la lipólisis del tejido adiposo. La contribución de la lipólisis esplácnica a los ácidos grasos libres

hepáticos se aproxima al 30% en los hombres y mujeres visceralmente obesos. Postprandialmente, la contribución de la vía excedente y la recaptación de remanentes de quilomicrones se incrementa y puede representar hasta la mitad de los ácidos grasos secretados como VLDL-TG. La lipogénesis de novo representa menos del 5% en los sujetos normales en el estado postprandial. En sujetos con hígado graso, las tasas de lipogénesis de novo parecen ser significativamente elevadas.³

Es de suma importancia el resaltar que la insulina normalmente inhibe la liberación de ácidos grasos libres por las células adiposas o adipositos, cuando existe resistencia a la insulina, como lo vemos en el síndrome metabólico, se libera una cantidad exagerada de ácidos grasos libres, los cuales son transportados al hígado y al músculo, donde tienen diversos efectos como estimular la síntesis de glucosa hepática, lo que exacerba la hiperglucemia; además debemos de tomar en cuenta que los ácidos grasos libres son oxidados en el hígado en una pequeña proporción, la mayor parte de ellos son re-esterificados para formar triglicéridos los cuales cuando se acumulan en el hígado dan lugar a la esteatosis hepática o hígado graso, hecho frecuente en el síndrome metabólico.⁸

Están también relacionados con la esteatosis hepática la resistencia a la acción de la leptina y una menor concentración de adiponectina, lo que favorece el acumulo de triglicéridos en el hepatocito por menor activación de los receptores PPARs alfa y estimulación de los receptores gama. Tanto a la leptina como a la adiponectina se les ha otorgado un papel importante en la fisiopatogenia del síndrome metabólico. Existen receptores a la leptina en los centros cerebrales del apetito y su activación suprime el apetito, se estima que en personas obesas existe resistencia a la leptina, la cual tiene además capacidad de bloquear la secreción de insulina. La adiponectina, producida por el adipocito, siendo entonces una adipocitoquina, previene en sujetos sanos el desarrollo de cambios vasculares y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la hipoadiponectinemia asociada a niveles elevados de PAI-1 y TNF alfa, presente en sujetos obesos, principalmente en aquellos con acumulación de grasa visceral, es condicionante de daño vascular y trastornos metabólicos que incluyen la resistencia a la insulina, factor central en la etiopatogenia del síndrome metabólico.⁸

Se hace mención en algunos trabajos que la hepatopatía grasa no alcohólica primaria parece desarrollarse en dos fases. En la primera, la hiperproducción de adipocinas, en el contexto de un proceso inflamatorio subclínico, conduce a resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Ello lleva tanto a lipólisis, con aumento de ácidos grasos circulantes y su captación

hepática, como a hiperinsulinemia. En el hepatocito, la lipogénesis resultante, junto a la disminución de excreción de lipoproteínas, induce la acumulación grasa (esteatosis), que supone cierta agresión oxidativa pero que queda contrarrestada por la activación de proteínas desacoplantes mitocondriales y sistemas antioxidantes. En la segunda fase, la exacerbación del catabolismo graso por beta y omegaoxidación promueve una hiperactividad de la cadena respiratoria, con sobreproducción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno que superan la capacidad antioxidante. Esos agentes conducirán a lesión hepatocelular y necrosis, inflamación y fibrosis (esteatohepatitis), debido a la inducción tanto del ligando Fas como de citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, factor β transformador del crecimiento e interleucina 8) y de peroxidación lipídica y sus subproductos (malondialdehído e hidroxinonenal). La implicación de otros factores (hierro hepático, disfunción de células de Kupffer o endotoxemia) es incierta. ²

En cuanto a la clasificación o escala histopatológica de la hepatopatía grasa no alcohólica, cabe mencionar la clasificación de Matteoni et al., utilizado por varios autores ². Los anteriores definen: a) hígado graso no alcohólico, que incluye a pacientes con esteatosis sola o con esteatosis asociada a inflamación inespecífica (tipos 1 y 2, respectivamente); b) NASH o EHNA, cuando existe esteatosis más signos de lesión hepatocelular, como degeneración balonizante, hialina de Mallory y/o necrosis, y fibrosis de cualquier intensidad o extensión (tipos 3 y 4, respectivamente), y c) la cirrosis grasa no alcohólica, el estado más evolucionado de la enfermedad. ²

La hepatopatía grasa no alcohólica parece ser de origen multifactorial, y su origen y evolución son el resultado de diversos acontecimientos epigenéticos, en especial dietéticos y de estilo de vida, que inciden en un contexto genético adecuado para promover múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas. Dentro de las teorías importantes de la patogenia de NAFDL la teoría pionera fue la del doble impacto. El primer impacto parece ser una resistencia a la insulina (RI) periférica con resultado de acumulación grasa en el hígado (esteatosis), y el segundo, un estrés oxidativo crónico que conduce a una lesión hepatocelular y fibrosis (esteatohepatitis). La teoría del multi-impacto fue sugerida posteriormente, en ella se diferencia la génesis subsiguiente de cirrosis (tercer impacto) y, eventualmente, de hepatocarcinoma (cuarto impacto). ²

El paciente con hepatopatía grasa no alcohólica es un paciente que debe de ser evaluado de manera integral, muchos factores, como hemos podido darnos cuenta, juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad a estadios avanzados. La

hepatopatía grasa no alcohólica no debe de ser conceptualizada y abordada solamente como una enfermedad hepática, sino como parte de un síndrome inflamatorio-metabólico²³ que conlleva un alto impacto en la sobrevida de los pacientes de no ser identificado a tiempo y tratado tanto con cambios en el estilo de vida, así como con terapias médicas, muchas de las cuales aún se encuentran en estudio actualmente.²¹

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la relación entre síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Describir las características socio-demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica.

3.2.2 Describir la prevalencia de hepatopatía grasa no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo.

4. 2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes de las clínicas de consulta externa de cardiología, endocrinología, hipertensión y diabetes del Hospital General San Juan de Dios, a quienes se les diagnosticó síndrome metabólico según los criterios internacionales (AHA/NHLBI),¹⁰ durante los meses de febrero a octubre, de 2011. Se incluyeron pacientes citados para seguimiento, así como pacientes de primer ingreso.

4. 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos.
- Mayores a 13 años.
- Ausencia de infecciones hepáticas virales.
- Ausencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- Ausencia de antecedentes de ingesta de alcohol significativa (mayor a 20 gramos al día).
- Ausencia de otras formas de enfermedad hepática crónica y otras causas de hepatopatía grasa (cirugías previas –bariátrica y biliopancreática-, antecedentes nutricionales, uso de ciertos medicamentos, trastornos metabólico – genéticos, exposición a hepatóxicos o sospecha/ confirmación de cáncer hepatocelular. (Ver Anexo No. 2, Tabla 4)

4. 4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedente de enfermedades metabólicas hereditarias.
- Hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 agudamente descompensada.
- Pacientes hospitalizados por cualquier enfermedad aguda.
- Antecedente de neoplasia.

4. 5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla No. 1. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Dato obtenido verbalmente por el médico y anotado en la ficha de recolección de datos.	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Características físicas y constitutivas que diferencian al hombre de la mujer.	Dato obtenido verbalmente por el médico y anotado en la ficha de recolección de datos, clasificando al paciente en masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino

Síndrome Metabólico	Síndrome caracterizado por resistencia a la insulina, diagnosticado por la presencia de 3 o más de los criterios establecidos por la AHA/NHLBI. (2005)	Dato obtenido por el médico, diagnosticándose por la presencia de 3 o más de los criterios establecidos por la AHA/NHLBI. (2005)	Cuantitativa	Nominal	Presencia Ausencia
Circunferencia Abdominal anormal	Circunferencia abdominal elevada, \geq a 102 cm en hombres, \geq a 88 cm en mujeres. Se propone un valor de corte \geq 90 cm (35 in) en hombres, \geq 80 cm en mujeres de origen Asiático-americano e hispano.	Datos obtenidos por el médico mediante la medición de la circunferencia abdominal, valores anormales \geq 90 cm en hombres, \geq 80 cm en mujeres.	Cuantitativa	Numérica	Centímetros (cm)
Hipertrigliceridemia	Nivel de triglicéridos \geq a 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o en tratamiento para hipertrigliceridemia.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal \geq 150 mg/dl o en tratamiento para hipertrigliceridemia	Cuantitativo	Numérico	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Hipocolesterolemia HDL	HDL-C $<$ 40 mg/dl (1.03 mmol/L) en hombres, $<$ 50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres o en tratamiento para HDL-C reducido.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal HDL-C $<$ 40 mg/dl en hombres, $<$ 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para HDL-C reducido.	Cuantitativo	Numérico	Milimol por litro (mmol/L)

Hipertensión arterial	Presión arterial \geq 130/80 mmHg o en tratamiento antihipertensivo en un paciente con historia de hipertensión arterial.	Datos obtenidos por el médico mediante la medición de la presión arterial con esfigmomanómetro aneroide. Valores anormales \geq 130/80 mmHg o en tratamiento antihipertensivo en un paciente con historia de hipertensión arterial.	Cuantitativo	Numérico	Milímetros de mercurio (mmHg)
Glucosa en ayunas alterada	Nivel de glucosa en ayunas \geq 100 mg/dL o en tratamiento para glucosa elevada.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal \geq 100 mg/dL o en tratamiento para glucosa elevada.	Cuantitativo	Numérico	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Hepatopatía grasa no alcohólica	Acúmulo hepático de grasa hepático el 5% al 10% del peso hepático, determinado por el porcentaje de hepatocitos cargados de grasa visibles por microscopia electrónica.	Dato obtenido por el médico, diagnosticándose por la elevación de una o más enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, GGT) y ultrasonido con esteatosis hepática.	Cuantitativa	Nominal	Presencia Ausencia
Alanina transferasa (ALT)	Enzima hepática. Valor normal de 11 a 66 U/L.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal \geq 66 U/L.	Cuantitativo	Numérico	Unidades por litro (U/L)

Aspartato- trans- ferasa (AST)	Enzima hepática. Valor normal de 15 a 46 U/L.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal ≥ 46 U/L.	Cuantitativo	Numérico	Unidades por litro (U/L)
Fosfatasa alcalina (FA)	Enzima hepática. Valor normal de 9 a 36 U/L.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal ≥ 36 U/L.	Cuantitativo	Numérico	Unidades por litro (U/L)
Gamma glutamil transfe- rasa (GGT)	Enzima hepática. Valor normal de 38 a 126 U/L.	Resultado obtenido por método de laboratorio del HGSJDD. Valor anormal ≥ 126 U/L.	Cuantitativo	Numérico	Unidades por litro (U/L)
Ultrasonido hepático	Método diagnóstico en el que se evalúa la ecogenicidad hepática y anomalías estructurales.	Dato dado por la unidad de radiología del HGSJDD, en donde se valoraba la presencia o ausencia de esteatosis hepática.	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia

4. 6. PROCEDIMIENTOS

Inicialmente se diagnosticó síndrome metabólico a 42 pacientes por los criterios de la AHA/NHLBI.¹⁰ Para el diagnóstico del anterior se evaluó la circunferencia abdominal de los pacientes utilizando una cinta métrica estándar. Se midió la presión arterial al paciente sentado en el brazo izquierdo con esfigmomanómetro anerode de adulto adecuadamente calibrado, marca Riester®, en dos ocasiones separadas. Tras la evaluación clínica del paciente se procedió a solicitar niveles de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa a los pacientes en el laboratorio clínico del HGSJDD, requiriéndoles 14 horas de ayuno previo. Se tomaron en cuenta también los laboratorios anteriores de los pacientes, si éstos no tenían más de dos meses de haberse realizado. Se hizo el diagnóstico de síndrome metabólico cuando tres o más de las cinco variables mencionadas se encontraron anormales de acuerdo a los valores establecidos en los criterios de la AHA/NHLBI¹⁰ (Ver Anexo No. 1, Tabla No. 3).

Todos los pacientes que se enrolaron en el estudio dieron su consentimiento informado antes de iniciar la recolección de datos.

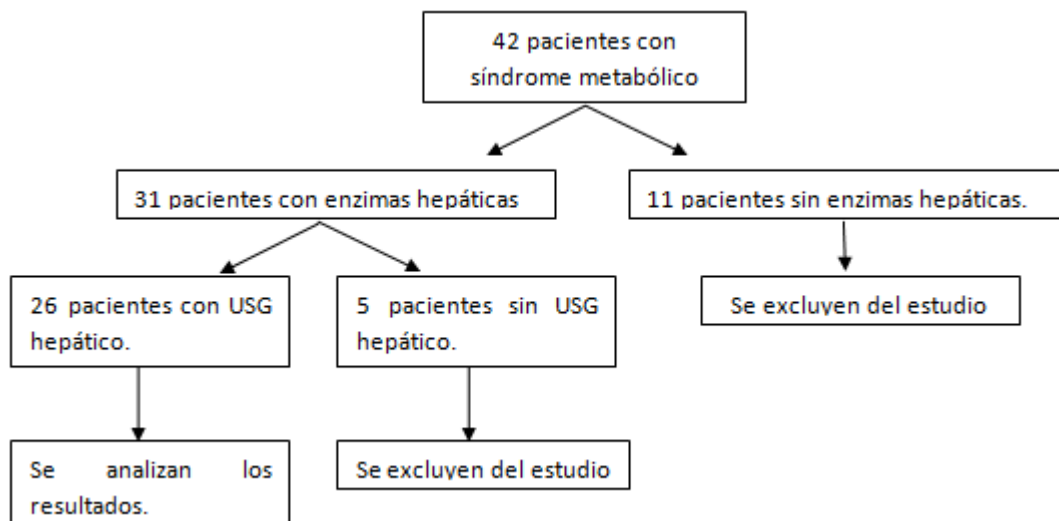
Luego del diagnóstico de síndrome metabólico se inició el tamizaje de los pacientes solicitando enzimas hepáticas: alanino transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), gamma glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA).

A todos los pacientes se les realizó un interrogatorio y examen físico minucioso para descartar otras formas de enfermedad hepática crónica y otras causas de hepatopatía grasa (Ver Anexo No. 2. Tabla No. 4)²⁴. 31 de los 42 pacientes iniciales se realizaron enzimas hepáticas y se valoró su anormalidad.

Se solicitó además a los pacientes ultrasonografía hepática, la cual fue realizada por los médicos residentes del departamento de radiología del HGSJDD con el ultrasonógrafo marca Philips, Serie EnVisor C, con Doppler color, haciendo uso del transductor convexo de 7 mega Hz. Finalmente, 26 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico, contaban con resultados tanto de enzimas hepáticas, como con ultrasonido hepático.

Los datos obtenidos fueron ingresados al programa estadístico Epi Info 7 y analizados mediante estadística descriptiva y análisis de varianza (ANOVA).

Figura No. 1. Pacientes que se ingresaron en el estudio (HGNA-SM)



V. RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico, de ellos el 69% fue de sexo femenino, cuyo promedio de edad se encontraba en 48 años \pm 7.78 años; los pacientes del sexo masculino (31%) presentaban una media de edad de 52 años \pm 7.34 años. Los pacientes no tenían antecedentes de infecciones hepáticas virales, VIH, ingesta significativa de alcohol (mayor a 20 gramos al día) ni otras formas de enfermedad hepática crónica u otras causas de hepatopatía grasa. (Ver Anexo No. 2, Tabla 4)

Todos los pacientes que ingresaron al estudio cumplían 3 de los cinco criterios para síndrome metabólico de acuerdo a la definición de la AHA/NHLBI (2005), (Ver Anexo No. 1, Tabla No.3). El promedio de circunferencia abdominal de los pacientes con síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) fue mayor que la de los pacientes sin hepatopatía grasa no alcohólica (122.95 cm \pm 23.82 cm vs. 109.57 cm \pm 22.28 cm, $p = 0.2092$).

El nivel de triglicéridos fue notablemente mayor en los pacientes con NAFLD, 233.37 mg/dl \pm 95.06 mg/dl vs. 144.29 mg/dl \pm 5.99 mg/dl en los pacientes sin este hallazgo con una p de 0.0222. El nivel de colesterol HDL fue menor en el grupo de los pacientes con NAFLD al compararlo con los pacientes sin NAFLD (31.95 mg/dl \pm 10.30 mg/dl vs. 37.57 \pm 9.96 mg/dl, $p = 0.2251$).

En relación a los valores de presión arterial no se observó diferencias entre grupos. Respecto al valor de glucosa hubo diferencia significativa entre el grupo de pacientes con NAFLD y el grupo sin NAFLD (182.95 mg/dl \pm 53.55 mg/dl vs. 129.86 \pm 31.04 mg/dl, $p = 0.0217$).

Tabla No. 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio, diagnosticados con Síndrome Metabólico

	Pacientes con NAFLD†		Pacientes sin NAFLD †	<i>p</i> (ANOVA)
	N (%)	26	N (%)	
	19 (73)		7 (27)	
Sexo				
Femenino	13 (50)		5 (19)	
Masculino	6 (23)		2 (8)	
Edad (años)	49.68 ± 6.64 (40 – 63)		48.29 ± 10.70 (36 – 67)	0.6908
Criterios para Síndrome Metabólico				
Circunferencia abdominal (cms)	122.95 ± 23.82 (92 – 160)		109.57 ± 22.28 (92 – 150)	0.2092
Triglicéridos (mg/dl)	233.37 ± 95.06 (140 – 442)		144.29 ± 5.99 (137 – 154)	0.0222
HDL(mg/dl)	31.95 ± 10.30 (20 – 55)		37.57 ± 9.96 (24 – 52)	0.2251
Presión sistólica (mmHg)	135.79 ± 10.58 (120 – 160)		144.29 ± 11.34 (130 – 160)	0.0871
Presión diastólica (mmHg)	87.11 ± 6.08 (70 – 95)		88.57 ± 6.90 (80 – 100)	0.6033
Glucosa (mg/dl)	182.95 ± 53.55 (92 – 298)		129.86 ± 31.04 (89 – 175)	0.0217
Criterios para Hepatopatía Grasa no Alcohólica				
Valores de Enzimas Hepáticas				
ALT (U/L)‡	110.63 ± 23.27 (72 – 152)		48.14 ± 14.25 (20 – 60)	<0.0001
AST (U/L) ‡	72.63 ± 13.66 (45 – 100)		35 ± 4.43 (31 – 42)	<0.0001
GGT (U/L)‡	62.47 ± 31.34 (30 – 132)		26.29 ± 3.77 (22 – 32)	0.0061
FA (U/L) ‡	130.26 ± 32.53 (76 – 220)		95.43 ± 17.06 (65 – 120)	0.0132
USG esteatosis hepática	19		7	

* NAFLD: Hepatopatía Grasa no Alcohólica-Síndrome Metabólico.

† Diagnosticado por USG + la presencia de ≥ 1 valor de enzimas hepáticas alterado.

‡ ALT: alanino transferasa, AST: aspartato transferasa, GGT: gamma glutamil transferasa, FA: fosfatasa alcalina.

Se tomaron como datos positivos compatibles con el diagnóstico de hepatopatía grasa no alcohólica uno o más valores anormales de enzimas hepáticas [alanino transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA)] detallados en la Tabla No. 1, así como el resultado anormal en la ultrasonografía hepática, compatible con esteatosis hepática.

La enzima cuyo resultado se encontró alterado con mayor frecuencia en los sujetos en estudio fue la ALT (73%) con un promedio de 93.81 ± 35.18 U/L, seguida por la AST en el 69% de los pacientes, con una media de 62.50 ± 20.71 U/L, GGT (50%) con un promedio de 52.73 ± 31.28 U/L y FA en el 38% de pacientes, con una media de 120.89 ± 32.86 , todos los datos mostraron significancia estadística ($p < 0.05$)

Diecinueve pacientes, (73%) incluidos en el estudio presentaron pruebas de laboratorio y ultrasonográficas compatibles con hepatopatía grasa no alcohólica, de ellos 13 (68%) pertenecían al sexo femenino y 6 (32%) al masculino. De los pacientes con síndrome metabólico sin hepatopatía grasa no alcohólica, 5 pertenecían al sexo femenino (71%) y 2 al sexo masculino (29%).

VI. DISCUSIÓN

Sabemos que en todo el mundo, ha aumentado notablemente el número de pacientes diagnosticados con síndrome metabólico, o síndrome de resistencia a la insulina como algunos autores lo describen. Este síndrome está constituido por un conjunto de características que están relacionadas con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y muerte por dicha causa.^{8,3}

Desde hace algunos años se ha descrito una relación importante entre síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD)^{1, 2, 8, 9, 13, 16}, por ejemplo el estudio Knobler H. et al.¹ describe en una población israelí, una relación importante entre circunferencia abdominal aumentada, niveles elevados de glicemia y valores anormales del perfil de lípidos con la elevación crónica de enzimas hepáticas, hallazgo que tras intervenciones en el estilo de vida y dietéticas revierte en la mayor parte de sus pacientes.

Algunos autores como Kotronen A, et al., han llegado a proponer el hallazgo de NAFLD, como criterio diagnóstico de síndrome metabólico³. El vínculo entre estas dos entidades es fuerte, siendo la hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) resultado de una fisiopatología similar a la descrita en pacientes con síndrome metabólico.² Se considera que el hígado graso es resistente a la insulina y que la grasa hepática está correlacionada significativamente con todos los componentes del síndrome metabólico independientemente de la obesidad.³

Los resultados de la investigación realizada confirman de nuevo la asociación entre síndrome metabólico y NAFLD. El 73% de los pacientes con síndrome metabólico diagnosticado por criterios internacionales (AHA/NHLBI), presentó además datos de laboratorio y ultrasonográficos compatibles con hepatopatía grasa no alcohólica.

La mayoría de la población estudiada (19 de 26 pacientes), pertenecía al sexo femenino, no podemos con estos datos hacer conclusiones en cuanto a la mayor incidencia por sexo de síndrome metabólico en la población de Guatemala, pues se estudió solo una muestra de los pacientes que acuden a un centro de tercer nivel. Por lo regular, un alto porcentaje de pacientes atendidos en el HGSJDD, pertenece al sexo femenino, pacientes en su mayoría amas de casa que no cuentan con cobertura por el IGSS (Instituto Guatemalteco de Seguridad Social).

Los valores de algunas de las variables que se tomaron en cuenta para el diagnóstico de síndrome metabólico variaron entre los pacientes con y sin presencia de NAFLD.

Los pacientes con síndrome metabólico y NAFLD, presentaron una circunferencia abdominal mayor a la de los pacientes sin hepatopatía grasa no alcohólica (Tabla No. 2), aunque los resultados no demostraron significancia estadística ($p = 0.2092$) por lo que no se pueden hacer análisis concluyentes a este respecto. Estudios como el de Knobler et al. también han encontrado relación entre estas dos variables.¹ Luyckx et al. describen que la obesidad es la condición que se ha asociado en la mayoría de estudios a NAFLD/NASH.²⁸ El estudio de Nannipieri, et al. demostró que en una población hispana semejante a la nuestra (México), los pacientes con mayor circunferencia abdominal, tenían también mayor alteración de valores de glucosa y resistencia a la insulina.⁹

El valor de triglicéridos medido en cada grupo de pacientes sí demostró por su parte significancia estadística ($p = 0.0222$). Existe una importante relación entre el valor anormal de triglicéridos en la sangre y el riesgo de NAFLD en el paciente con diagnóstico de síndrome metabólico. Previamente se ha postulado ya que el paciente con resistencia a la insulina presenta una mayor liberación de ácidos grasos libres por las células adiposas que finalmente pueden re-esterificarse para formar triglicéridos, los que al acumularse en el hígado dan lugar a estosis hepática o hígado graso.⁸

El nivel de glucosa sanguínea en los pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico y NAFLD fue de 182.95 ± 53.55 , comparado con un promedio de 129.86 ± 31.04 en los pacientes sin diagnóstico de NAFLD ($p = 0.0217$). La fisiopatología de la diabetes mellitus se relaciona notablemente con la de hepatopatía grasa no alcohólica, como se ha mencionado ya en varios estudios.^{3, 5, 8} Normalmente la insulina inhibe la liberación de ácidos grasos libres por los adipositos; en el síndrome metabólico, donde existe resistencia a la insulina, se libera una gran cantidad de ácidos grasos libres que son transportados al músculo e hígado, en éste último se estimula la síntesis de glucosa, lo que exacerba la hiperglucemia.^{3, 8} Lo anteriormente mencionado puede explicar el porqué en el presente estudio se encontraron mayores niveles de glicemia en el paciente con diagnóstico de síndrome metabólico y hepatopatía grasa no alcohólica, refiriéndose esta última relación probablemente al avance de la enfermedad, más que un hallazgo aislado. Kotronen describe que esta sobreproducción de glucosa

incrementa invariablemente el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.³ Todo paciente con síndrome metabólico presenta las alteraciones metabólicas explicadas; probablemente conforme avanza la enfermedad se presenten en el sujeto los hallazgos de laboratorio y ultrasonográficos de NAFLD.

Se observaron menores niveles de colesterol HDL en los pacientes con síndrome metabólico y NAFLD vs. el grupo de pacientes con síndrome metabólico pero sin diagnóstico de NAFLD ($p = 0.2251$). En el estudio de Knobler. et al. se encontró significancia estadística entre menores niveles de HDL y la presencia de síndrome metabólico.¹

En el estudio de Nannipieri et al. se encontró significancia estadística entre los valores de ALT, AST, FA y GGT elevados y la presencia de intolerancia a la glucosa y diabetes, sin embargo, después del análisis estadístico que realizaron, solamente fue la GGT la que mostró ser un predictor independiente de intolerancia a glucosa o diabetes.⁹ La enzima hepática que se encontró con mayor frecuencia elevada en el presente estudio en los pacientes con síndrome metabólico fue la ALT, en un 73% ($p < 0.0001$), datos compatibles con estudios previos relacionados al tema^{1, 9, 18, 19, 20, 26}, la AST se encontró elevada en un 69% de los pacientes ($p < 0.0001$); en un menor porcentaje (50% de los 26 pacientes) encontramos anormalidades en la GGT ($p = 0.0061$) y por último, en el 38% de los casos encontramos elevación de FA ($p = 0.0132$). En cuanto a los datos de laboratorio debemos mencionar que en estudios previos se ha mencionado que los valores de ALT han variado dependiendo del manejo de la muestra, es decir, su actividad disminuye con el congelamiento y descongelamiento²⁷, es por ello que se les solicitó a los pacientes acudir al laboratorio el día que se procesara la muestra.

En este estudio se observa una relación importante entre el diagnóstico de síndrome metabólico y el de hepatopatía grasa no alcohólica, pudiendo ser esta última componente de un mismo conjunto de diagnósticos relacionados con las características clínicas y demográficas del síndrome metabólico.

Si bien el método diagnóstico “estándar de oro” para el diagnóstico de hepatopatía grasa no alcohólica/ esteatohepatitis alcohólica, es la biopsia hepática, consideramos que el tamizaje mediante métodos menos cruentos y más aceptados por nuestros pacientes, constituye un buen inicio para el estudio de esta enfermedad que puede llegar a tener un final muy dramático de no controlarse (cirrosis terminal). De encontrar

estos datos anormales debe aconsejarse al paciente el realizarse una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico e instituir a su vez medidas que eviten la progresión o bien, reviertan de ser posible, la hepatopatía diagnosticada.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knobler, H., et al. "Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome." *Q J Med.* 1999; 92: 73-79.
2. Moreno Sánchez, Diego. "Patogenia de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria." *Med Clin (Barc).* 2005; 124 (17): 668-77.
3. Kotronen, Anna y Yki-Järvinen, Hannele. "Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular biology.* 2008; 28; 27-38.
4. Browning, JD., et al. "Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity." *Hepatology.* 2004; 40; 1387-1295.
5. Lakka, HM., et al. "Abdominal Obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men." *Eur Heart J.* 2002; 23: 706-713.
6. Lapudus, L., et al. "Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up for participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden." *Br Med J (CLin Res Ed).* 1984; 289; 1257-1261.
7. Retiman, M.L., et al. "Lipoatrophy revisited." *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11: 410-416.
8. Guadalajara Boo, José Fernando. "Síndrome Metabólico". *Cardiología.* Méndez Editores. Sexta Edición. México, 2006. Páginas 745-762.
9. Nannipieri, Mónica MD, et al. "Liver Enzymes, the Metabolic Syndrome, and Incident Diabetes." *The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care.* 2005; 28: 1757-1762.

10. Grundy, Scott M., et al. "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement." *Circulation* 2005; 112; 2735-2752.
11. Bonora, E., et al. "Metabolic Syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description." Cross-sectional data from de Bruneck Study. *International Journal of Obesity*. 2003; 27, 1283-1289.
12. Szczepaniak L.S., et al. "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population." *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: E462-E468.
13. Wasastjerna, C., et al. "Fatty liver in diabetes. A cytological study." *Acta Med Scand*. 1972; 191: 225-228.
14. Seppala-Lindroos, A., et al. "Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men." *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3023-3028.
15. Ekstedt, M., et al. "Long-term follow-up patients with NADLS and elevated liver enzymes." *Hepatology*. 2006; 44:865-873.
16. Liou, I., et al. "Natural history of nonalcoholic steatohepatitis." *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (3 Suppl 1): S11-S116.
17. Angulo, P., et al. "The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NADLD." *Hepatology*. 2007; 45: 846-854.
18. Wieckowska, Anna M.D., Feldstein, Ariel M.D. "Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive." *Semin Liver Dis*. 2008 Nov; 28(4):386-95. Epub 2008 Oct 27.

19. Neuschwander-Tetri, Brent A. et al. "Clinical, Laboratory and Histological Associations in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Hepatology* 2010; 52:913-924.
20. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. "Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future." *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):582-9.
21. Smith, Briohny W. and Adams, Leon A. "Non-alcoholic fatty liver disease." *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2011; 48(3): 97–113
22. Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD. "Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis." *Br Med J* 1986; 292: 13-15.
23. Farrell, Geoffrey C. et al. "NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implication." *Gut and Liver* 2012 Apr; 6(2): 149-171
24. Angulo, Paul M.D. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *N Engl J Med*, 2002; Vol. 346, No. 16
25. Hultcrantz R, Gabrielsson N. "Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy." *J Intern Med* 1993; 223: 7 – 12.
26. Sattar, Naveed, et. al. "Elevated Alanine Aminotransferase Predicts New-Onset Type 2 Diabetes Independently of Classical Risk Factors, Metabolic Syndrome, and C-Reactive Protein in the West Scotland Coronary Prevention Study." *Diabetes* 2004; 53: 2855 – 60.
27. Williams KM, et al. "Stability of serum alanine aminotransferase activity." *Transfusion*. 1987; 27: 431 – 433.

28. Luyckx, F.H., et al. "Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss." *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 2000; 26: 98-106.

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1. Tabla No. 3. Criterios Propuestos para el Diagnóstico Clínico del Síndrome Metabólico

Medición Clínica	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Resistencia a la Insulina	IGT, IFG, T2DM o sensibilidad disminuida a la insulina, más 2 de los siguientes	Insulina plasmática > 75° percentil, más 2 de los siguientes	Ninguno, tres de los siguientes 5	IGT o IFG, más cualquiera de los siguientes basado en el criterio clínico	Ninguno	Ninguno, tres de los siguientes 5
Peso corporal	Hombres: radio cintura-cadera > 0.90; mujeres > 0.85 radio cintura cadera > 0.85 y/o IMC >30 kg/m2	Circunferencia abdominal \geq a 94 cm en hombres o >80 cm en mujeres	Circunferencia abdominal \geq a 102 cm en hombres o \geq a 88 cm en mujeres	IMC \geq a 25 km/m2	Circunferencia abdominal aumentada (específico para cada población), más dos de los siguientes	Circunferencia abdominal elevada \geq a 102 cm (40 in) en hombres, \geq a 88 cm en mujeres (35 in). Se propone un valor de corte \geq 90 cm (35 in) en hombres, \geq 80 cm (31 in) en mujeres de origen Asiático-americano.
Lípidos	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl y/o HDL-C < 35 mg/dl hombres, < 39 mg/dl mujeres	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl y/o HDL-C < 39 mg/dl hombres y mujeres	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl HDL-C < 40 mg/dl hombres, < 50 mg/dl mujeres	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl HDL-C < 40 mg/dl hombres, < 50 mg/dl mujeres	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl o en tratamiento HDL-C < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento	Triglicéridos \geq a 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o en tratamiento para hipertrigliceridemia HDL-C < 40 mg/dl (1.03 mmol/L) en hombres, < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres o en tratamiento.

Presión arterial	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg, o en tratamiento	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento en un paciente con historia de hipertensión.
Glucosa	IGT, IFG o DM2	IGT o IFG (no incluye diabetes)	IGT o IFG (no incluye diabetes)	IGT o IFG (no incluye diabetes)	≥ 100 mg/dl o en tratamiento para glucosa elevada
Otros	Microalbuminuria		Otras características de resistencia a la insulina		

Fuente: Modificada de: Grundy, Scott M., et al. "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement." *Circulation* 2005; 112; 2735-2752.

Anexo No. 2. Tabla No. 4. Causas de Enfermedad Hepática Grasa

Nutricionales	Drogas	Metabólicas o Genéticas	Otras
Malnutrición protéico-calórica	Glucocorticoides	Lipodistrofia	Enfermedad inflamatoria intestinal
Hambruna	Estrógenos sintéticos	Disbetalipoproteinemia	Diverticulosis de intestino delgado con sobrecrecimiento bacteriano
Nutrición parenteral total	Aspirina	Enfermedad de Weber-Christian	HIV
Pérdida rápida de peso	Bloqueadores de los canales de calcio	Enfermedad de Wolman	Hepatotoxinas del ambiente
Cirugía bariátrica	Amiodarona	Almacenamiento de ésteres de colesterol	Fósforo
	Tamoxifeno	Hígado graso agudo del embarazo	Petroquímicos
	Tetraciclina		Hongos tóxicos
	Metotrexate		Solventes orgánicos
	Maleato de perhexilina		Toxinas de <i>Bacillus cereus</i>
	Ácido valpróico		
	Cocaína		
	Agentes antivirales:		
	Zidovudina		
	Didanosina		
	Fialuridina		

Fuente: Angulo, Paul M.D. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease." N Engl J Med, 2002; Vol. 346, No. 16

Anexo No. 3. Instrumento de Recolección de Datos

Boleta No. _____

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hepatopatía Grasa no Alcohólica en pacientes con Síndrome Metabólico (HGNA-SM), en el Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de febrero a octubre de 2012

Edad del paciente: _____

Sexo del paciente: _____

Etnia del paciente: _____

Síndrome Metabólico

Circunferencia abdominal: _____ cms

Triglicéridos: _____ mg/dL

HDL: _____ mg/dL

Presión sistólica: _____ mm/Hg

Presión diastólica: _____ mm/Hg

Glucosa: _____ mg/dL

Síndrome Metabólico: SÍ NO

Hepatopatía Grasa No Alcohólica

ALT _____ mg/dL

AST _____ mg/dL

GGT _____ mg/dL

FA _____ mg/dL

USG con esteatosis hepática SI NO

Hepatopatía Grasa No Acohólica SI NO

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-333/2012

16 de octubre de 2012

Doctora
Beatriz Eugenia Domínguez Méndez
JEFE DE RESIDENTES
DEPTO. MEDICINA
Edificio

Doctora Domínguez:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, le comunica que el Informe Final de la Investigación Titulada "HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO (HGNA-SM), FEBRERO A OCTUBRE DE 2011, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,


Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c. archivo

Julia

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

EL AUTOR CONCEDE EL PERMISO PARA REPRODUCIR TOTAL O PARCIALMENTE Y POR CUALQUIER MEDIO LA TESIS TITULADA: HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO (HGNA-SM) EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE LOS MESES DE FEBRERO A OCTUBRE DE 2011, PARA PROPÓSITOS DE CONSULTA ACADÉMICA. SIN EMBARGO QUEDAN RESERVADOS LOS DERECHOS DE AUTOR QUE CONFIERE LA LEY, CUANDO SEA CUALQUIER OTRO MOTIVO DIFERENTE AL QUE SE SEÑALA LO QUE CONDUZCA A SU REPRODUCCIÓN O COMERCIALIZACIÓN TOTAL O PARCIAL.