



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
MEDICINA HUMANA

TÍTULO

“PREVALENCIA Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICO - ANALÍTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO DE ORIGEN NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL BÁSICO DE HUAQUILLAS”

Tesis previa a la obtención del título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR:

Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

DIRECTORA:

Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Médico Internista

Loja - Ecuador
2016

CERTIFICACIÓN

Loja, Diciembre del 2015

Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Médico Internista

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado: **“PREVALENCIA Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICO - ANALÍTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO DE ORIGEN NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL BÁSICO DE HUAQUILLAS”**, realizado por el Doctor Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez; ha sido cuidadosamente asesorado y revisado durante su desarrollo, constatando que cumple con todos los requisitos de fondo y de forma establecidos por la Universidad Nacional de Loja y por el Área de la Salud Humana por lo que se autoriza su presentación, como requisito previo a la obtención del título de Especialista en Medicina Interna.


Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Médico Internista

DIRECTORA DE TESIS



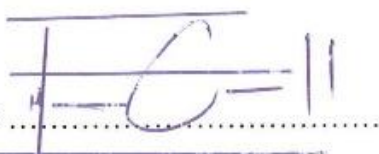
AUTORÍA

Yo, Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez, declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional - Biblioteca Virtual.

Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

Firma:

Handwritten signature of Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez, consisting of stylized initials 'SAPG' followed by a vertical line and two horizontal lines.

Cédula: 110378943-2

Fecha: Enero del 2016

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS POR PARTE DEL AUTOR PARA LA CONSULTA, REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO.

Yo, **Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez**, declaro ser autor de la Tesis titulada: **“Prevalencia y variables antropométricas y clínico - analíticas asociadas a la enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta de Medicina Interna del Hospital Básico de Huaquillas”**, como requisito para optar al Grado de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**; autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional:

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del País y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la Tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, firma el autor en la Ciudad de Loja, a los 06 días del mes de Enero del dos mil dieciséis.

FIRMA:.....

AUTOR: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

CÉDULA: 110378943-2

DIRECCIÓN: Parroquia el Valle. Calles: Portoviejo entre Esmeraldas y Manta

CORREO ELECTRÓNICO: seartu17dj@yahoo.es

CELULAR: 0959117931

DATOS COMPLEMENTARIOS

DIRECTORA DE TESIS: Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, Médico Internista

TRIBUNAL DE GRADO: Dra. Ximena Cleofe Vásquez Cabrera Presidenta
Dra. Gabriela de los Ángeles Chacón Valdiviezo Vocal
Dr. Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez Vocal

DEDICATORIA

Este trabajo, producto de constante empeño y dedicación quiero dedicárselo primeramente a Dios y a la Virgen del Cisne, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida y por guiarme por el buen camino, dándome fortaleza para seguir adelante con mis metas propuestas.

A mis queridos padres y hermanos por su apoyo permanente y motivación en momentos difíciles, quienes por ellos soy lo que soy, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A mi amada esposa, Diana, por su paciencia, amor y comprensión, virtudes demostradas en cada momento de mi carrera de especialización, depositando su confianza en cada reto que se me presentaba. Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis hijas Josselyn Anahí, Emily Daniela y tierno hijo Johan Arturo que llegó a mi vida para iluminar mis días con su sonrisa y por ser los motores de mi vida. Los amo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la bendición de haber culminado esta meta en mi vida. A mis queridos padres y esposa, por siempre confiar en mí y ser fuentes de apoyo constante e incondicional en toda mi vida profesional y más aun en los momentos difíciles de mi carrera profesional.

Además un sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por abrirme sus puertas para mi formación profesional. Al personal docente de la Carrera de Postgrado de Medicina Interna, quienes han sido mis maestros y guías, al impartirme sus conocimientos y experiencias en mi formación del día a día. A mi directora de tesis Dra. Sara Felicita Vidal Rodríguez, que supo brindarme su valioso tiempo y experiencia para dirigir adecuadamente el desarrollo de mi tesis y así llegar a su excelente culminación.

a. TÍTULO:

**“PREVALENCIA Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICO -
ANALÍTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO DE
ORIGEN NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE
ACUDEN A LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
BÁSICO DE HUAQUILLAS”**

b. RESUMEN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una enfermedad muy frecuente, que afecta a personas que no consumen significativamente alcohol, con un incremento en pacientes con obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Las medidas antropométricas y los parámetros bioquímicos se han propuesto como métodos predictores útiles y simples de enfermedad hepática grasa no alcohólica, por lo que el objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia y las variables antropométricas y clínico – analíticas asociadas a la enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta de Medicina Interna del Hospital Básico de Huaquillas. La investigación fue descriptiva, prospectiva y transversal. El universo estuvo conformado por 159 pacientes diabéticos tipo 1 y 2 que acudieron a la consulta de Medicina Interna entre los meses de Agosto a Diciembre del 2015. La muestra fue de 70 pacientes diabéticos tipo 2 en edades comprendidas entre 30 y 80 años, sujetos a los criterios de inclusión. De acuerdo a los resultados se encontró que existe una menor prevalencia de hígado graso no alcohólico representado por un 44% frente al 56% de los pacientes con otros factores etiológicos desencadenantes; prevaleciendo en el sexo femenino con el 74%. Los pacientes con 6-12 años de evolución de su diabetes presentan hígado graso Grado II (22%). Un 54% presentan obesidad corporal, predominando la de Grado I con el 34%, mientras que el 77% presentan obesidad abdominal. El 91% presentan riesgo elevado y el 9% riesgo muy elevado para enfermedad cardiovascular. Se evidenció valores elevados en el Grado I de hígado graso de glucosa con el 34%, triglicéridos con el 36% y de fosfatasa alcalina con el 35%; y en el Grado II resultó elevados el colesterol con 69% y TGP con el 71%. De los 70 pacientes estudiados se determinó que todos presentan hipertensión arterial (100%), el 26% enfermedad vascular periférica, el 19% enfermedad cerebrovascular y el 4% enfermedad miocárdica isquémica. Finalmente, se determinó que el 59% presentan hígado graso Grado II, mientras que el 41% hígado graso Grado I.

PALABRAS CLAVE: Prevalencia, Hígado graso no alcohólico, Diabetes Mellitus Tipo 2, Antropometría, Parámetros bioquímicos.

b. SUMMARY

Nonalcoholic fatty liver disease is a very common disease that affects people who do not consume alcohol significantly, with an increase in patients with obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia. Anthropometric measurements and biochemical parameters have been proposed as useful and simple methods predictors of nonalcoholic fatty liver disease, so the aim of this study was to establish the prevalence and anthropometric and clinical variables - Analytical associated with fatty liver disease Nonalcoholic source in type 2 diabetic patients attending the consultation of Internal Medicine Hospital Basic Huaquillas. The research was descriptive, prospective and cross. The universe consisted of 159 patients with diabetes type 1 and 2 who attended the consultation of Internal Medicine between the months of August to December 2015. The sample consisted of 70 patients with type 2 diabetes aged between 30 and 80 years, subject to the inclusion criteria. According to the results it found that there is a lower prevalence of NAFLD represented by 44% compared to 56% of patients with other etiological triggers; prevalent in females with 74%. Patients with 6-12 years of evolution of diabetes have fatty liver Grade II (22%). 54% percent body obesity, predominantly Grade I with 34%, while 77% have abdominal obesity. 91% at high risk and 9% very high risk for cardiovascular disease. High values was evidenced in the Grade I foie gras with 34% glucose, 36% triglycerides and alkaline phosphatase 35%; and the Grade II elevated cholesterol was 69% and 71% TGP. Of the 70 patients studied was determined that all have hypertension (100%), 26% peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, 19% and 4% ischemic myocardial disease. Finally, it was determined that 59% have fatty liver Grade II, while 41% fatty liver Grade I.

KEYWORDS: Prevalence, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, anthropometry, biochemical parameters.

c. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en un problema creciente de salud pública en todo el mundo. Aumenta la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, lo que probablemente se encuentra entre las características clínicas más importantes asociadas a la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La enfermedad ha alcanzado proporciones de epidemia y es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales, en los que aproximadamente el 20 al 30% de los adultos de la población general tienen enfermedad hepática grasa no alcohólica. La EHGNA se clasifica histológicamente en Hígado graso no alcohólico (HGNA) y Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), tanto de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas y llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC. La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética.

De acuerdo a (García C. , 2011) señala:

La dislipemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia o bajas concentraciones séricas de colesterol HDL, es otra alteración metabólica que se observa en la mayoría de los casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica. La hipertensión arterial, especialmente hipertensión sistólica, es un predictor independiente de EHGNA. Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo.

También (Córdova, Alemán, & Cantú, 2009) determinan:

La enfermedad hepática grasa no alcohólico aparece en sujetos de todas las edades. La prevalencia en adultos se incrementa con la edad, específicamente entre los 40 y 50 años. El estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) señala, ser menor en los ancianos, aunque es más temprana en pacientes del género masculino (40 años) que en el femenino (60 años).

Muchos centros aceptan que el nivel máximo permitido de consumo de alcohol para la definición de hígado graso no alcohólico (HGNA) es un consumo diario de 20 g. en mujeres y 30 g. en hombres. Causas más raras de hígado graso no alcohólico son ciertos fármacos (amiodarona, diltiazem, esteroides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, estatinas y tratamiento antirretroviral) y la pérdida intensa de peso después de derivaciones gastrointestinales.

Hasta el momento, la evidencia es cada vez mayor en cuanto a que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica avanzada, la cual se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, en forma independiente del riesgo conferido por los factores de riesgo tradicionales y los componentes del síndrome metabólico.

De acuerdo a (Giovanni & PD, 2010) refieren:

Dada la estrecha asociación entre la enfermedad hepática grasa no alcohólica y los marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica, no es sorprendente que los pacientes con diagnóstico ecográfico de EHGNA tengan mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, comparados con los sujetos control sin esteatosis. En un estudio de aproximadamente 3.000 pacientes no seleccionados con diabetes mellitus tipo 2, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular, coronaria y vascular periférica fue notablemente más elevada en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica que en los pacientes sin EHGNA, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, la duración de la diabetes, el grado de control glucémico, el uso de hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antihipertensivos o medicamentos antiplaquetarios y los componentes del síndrome metabólico.

Si bien corrientemente se emplean los niveles de aminotransferasas séricas como indicadores de gravedad de la enfermedad, debe tenerse en cuenta que dichos niveles pueden ser oscilantes en el tiempo y que su elevación (habitualmente entre 1 a 2 veces el valor normal) se observa sólo en 50% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es decir, puede existir enfermedad hepática significativa aún con niveles de aminotransferasas normales. Por otra parte, es importante tener en cuenta que una relación AST/ALT mayor de 1 sugiere la presencia de fibrosis.

En nuestro país no se disponen con certeza de datos de prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica y menos de hígado graso no alcohólico, sin embargo cabe anotar que paulatinamente se observa incremento de la obesidad en nuestro medio y la consulta de hígado graso ocupa un lugar importante dentro de la consulta de Gastroenterología. No hay cifras exactas sobre la magnitud del problema en los Estados Unidos, pero en general se acepta que la EHGNA afecta entre el 30% y el 40% de la población adulta, con mayores tasas de prevalencia entre los pacientes con el síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2; 40% de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica puede tener esteatohepatitis no alcohólica, de estos del 10% al 15% pueden progresar hacia la cirrosis. Entre adolescentes el hígado graso es probablemente la causa más común de enfermedad hepática.

El reconocimiento de la importancia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, su asociación con el síndrome metabólico y con el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares ha impulsado el interés para la realización de la presente investigación, cuyos objetivos es establecer la prevalencia de enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico; identificar las variables antropométricas y clínico-analíticas asociadas a la enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico; determinar la relación entre enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico y enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta de Medicina Interna del Hospital Básico de Huaquillas, con el fin de establecer medidas específicas de prevención y modificación de los factores de riesgo y evitar su progresión a fases más avanzadas de daño hepático.

d. REVISIÓN DE LITERATURA

1. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

De acuerdo a (Pérez Blanco, Villar Gómez, Martínez Pérez, & Calzadilla, 2013):

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una entidad con una prevalencia mundial alrededor del 30% al 45%, incluye dentro de su presentación evolutiva al hígado graso no alcohólico (HGNA) y a la Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Se relaciona a obesidad, preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo 2. Se plantea que es el componente hepático del síndrome de insulinoresistencia o síndrome metabólico, condición que incluye un grupo de anomalías clínicas relacionadas, frecuente en sujetos con insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensatoria, asociadas a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, con evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición a desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. Estas condiciones son consideradas como riesgo metabólico y alto riesgo aterosclerótico, caracterizado por la asociación a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, con una alta morbilidad y mortalidad secundaria.

Según (Carrillo & Murciño, 2011) indica:

El hígado graso no alcohólico (HGNA), es una de las causas más frecuentes de alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos. No es una enfermedad benigna, ya que el 32% de los enfermos progresan a fibrosis, el 20% a cirrosis y el riesgo de muerte relacionada a disfunción hepática es del 12% a 10 años.

En 1980, Ludwig, acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) al describir una serie de 20 pacientes sin antecedente de ingesta de alcohol, con datos bioquímicos e histológicos compatibles con hepatitis alcohólica.

1.1. Etiología

Las entidades asociadas a hígado graso no alcohólico se enumeran en la **Tabla 1**. Los componentes del síndrome metabólico (entre ellos, la obesidad) son factores de riesgo asociados a HGNA:

- 80% de los pacientes obesos presentan hígado graso no alcohólico. En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la prevalencia por biopsia, es de 86% de esteatosis, 74% de fibrosis, 24% de EHNA y 2% de cirrosis. Existe una correlación entre el IMC y el grado de esteatosis, y la cantidad de grasa visceral e intraabdominal (marcadores de resistencia a la insulina) son mejores predictores de esteatosis hepática que la grasa corporal total.
- En adultos con hiperlipidemia, 64% presentan elevación de enzimas hepáticas (47% ALT, 45% GGT), y 50% presentan cambios ultrasonográficos de EHNA. Existe una asociación entre la hipertrigliceridemia severa y/o hiperlipidemia mixta con la aparición de HGNA por ultrasonografía. La hiperglicemia es un predictor de cambios ultrasonográficos de HGNA.
- 75% de los pacientes con hígado graso no alcohólico presentan intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus; ésta última podría ser un factor pronóstico de progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (CHC).

Tabla 1. Causas de hígado graso no alcohólico

Metabólicas ⁷³		Tóxicas ⁷³	
Congénitas	Adquiridas	Fármacos	Metales
Abetalipoproteinemia	Diabetes mellitus	L-Asparaginasa	Antimonio
Hepatoesteatosis familiar	Obesidad	Azacitidina	Bario
Galactosemia	Hiperlipidemia	Metotrexate	Cromo
Glucogenosis	Kwashiorkor	Azaserina	Fósforo
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Marasmo	Bleomicina	Talio
Homocistinuria	Ayuno prolongado	Puromicina	Uranio
Deficiencia sistémica de carnitina		Tetraciclinas	
Tirosinemia		Amiodarona	
Síndrome de Weber-Christian		Dicloroetileno	
Enfermedad de Wilson		Estrógenos	
		Orotato	
		Tamoxifeno	
		Glucocorticoides	
		Antirretrovirales	

Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

También se ha documentado mayor incidencia de hígado graso no alcohólico en otros escenarios que condicionan incremento del aporte hepático de ácidos grasos, como derivación biliopancreática, resección extensa del intestino delgado, cortocircuito gástrico, cortocircuito yeyunoileal, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, anemia grave y nutrición parenteral total.

1.2. Fisiopatología

Actualmente se emplea el modelo de “doble golpe” propuesto por Day y James. El primer golpe es provocado por la acumulación de los triglicéridos hepáticos. Esto puede producirse por un aumento en la síntesis hepática de los mismos, un aumento en el transporte, una disminución en la salida (disminución de síntesis de VLDL) y/o una disminución de la oxidación lipídica. El “segundo golpe”, está dado por el daño inducido por las citoquinas inflamatorias o adipoquinas, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo (**Figura 1**).

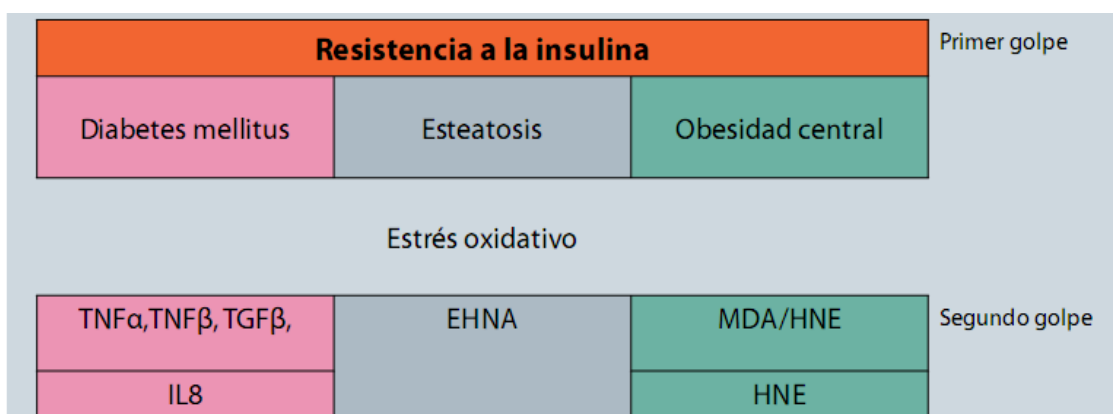


Fig. 1. Factores incluidos dentro del primer y segundo golpe en el desarrollo de EHNA según el modelo propuesto por Day y James.

Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

En el hepatocito, los ácidos grasos libres (AGL) son oxidados en la mitocondria, esterificados a triglicéridos y convertidos en fosfolípidos y ésteres de colesterol para ser secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). Cuando los triglicéridos se acumulan en el hígado, aparece la esteatosis hepática, característica histológica distintiva del hígado graso no alcohólico.

Al incrementar el aporte de ácidos grasos libres al hígado, estos actúan como ligandos para el factor de transcripción PPAR- α y aumenta la oxidación de ácidos grasos en la

mitocondria, microsomas y peroxisomas; los productos de la oxidación de los ácidos grasos libres, (peróxido de hidrógeno, superóxido y peróxidos lipídicos) generan peroxidación lipídica y estrés oxidativo.

El estrés oxidativo genera disminución del 50% en la actividad enzimática de la cadena respiratoria incrementando la relación ADP/ATP, lo que la peroxidación lipídica. Algunos productos intermedios de la peroxidación lipídica (malondialdehído y 4-hidroxinoneal) son quimiotácticos de neutrófilos, estimulan las células estelares hepáticas y aumentan la secreción del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), provocando inflamación y fibrosis (**figura 2**).

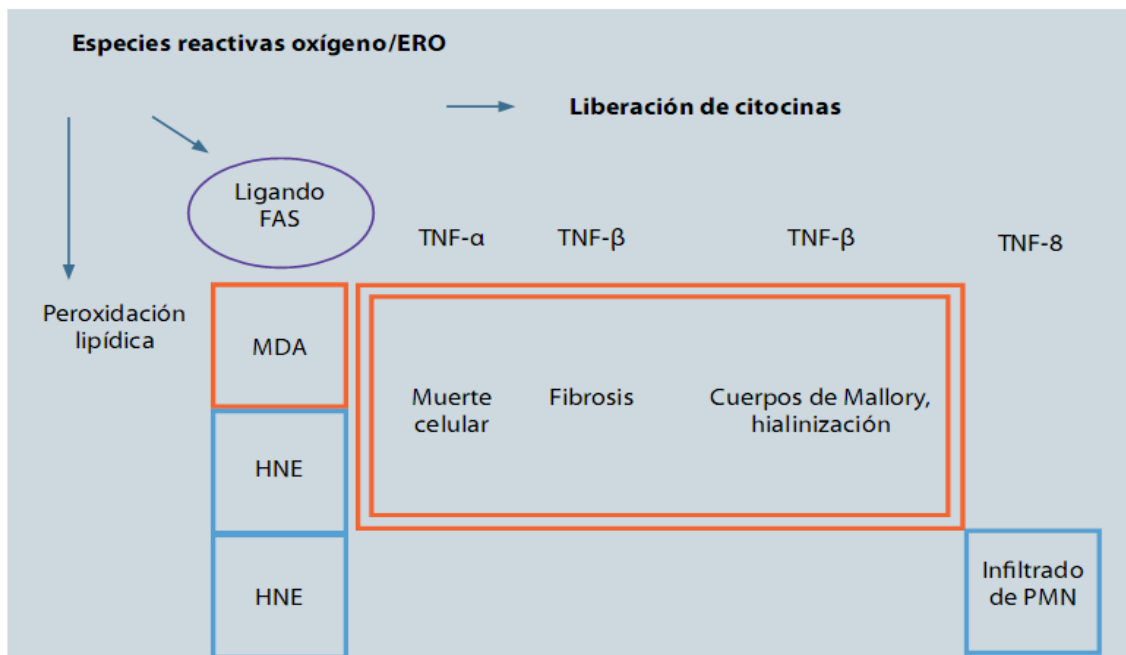


Fig. 2. Efecto de la peroxidación lipídica y las citocinas proinflamatorias en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

Los pacientes con hígado graso no alcohólico presentan menor capacidad para generar antioxidantes y sistemas de depuración de especies reactivas de oxígeno (ERO). Además, tienen menor secreción de apo β postprandial y defectos en la lipidación de esta lipoproteína, lo que aumenta su susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por amiodarona o tetraciclina.

Según (Méndez Sánchez, Guterrez, Chávez Tapia, Kobashi Margain, & Uriba, 2010) señalan:

La generación de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria puede tener consecuencias adversas adicionales como el daño oxidativo en el ADN mitocondrial, aumento en la producción de TNF- α y lipoperoxidación directa de las membranas mitocondriales, lo cual produce pérdida del citocromo C de las mitocondrias. La depleción progresiva de citocromo C inicia la apoptosis y la muerte celular. Un segundo mecanismo para la generación de especies reactivas de oxígeno es la activación del sistema de citocromo P450, cuyos componentes principales son CYP2E1 y CYP4A. En estados normales, la insulina regula a la baja la expresión de CYP2E1, mientras que en la resistencia a la insulina se observa una expresión aumentada debido a la falta de los efectos represores de esta hormona.

Por otra parte, (Ron, 2002) determina:

Otros mecanismos implicados incluyen al estrés del retículo endoplásmico, la endotoxemia derivada del intestino y los glucocorticoides. El estrés del retículo endoplásmico se produce por otros estreses biológicos como la hiperinsulinemia y la hiperlipemia, llevando a la activación de varias vías que, a su vez, llevan a la insulinoresistencia, la inflamación, la apoptosis y la disfunción mitocondrial.

También (Solga, 2003) expone:

La endotoxemia se produce por un sobrecrecimiento bacteriano y aumento de la permeabilidad del intestino delgado. Éste, a su vez, lleva a la producción de etanol y a la liberación de lipopolisacáridos los que activan la producción de TNF- α por las células de Kupffer, induciendo la inflamación hepática.

En este sentido (Dowman & Tomlinson, 2010), señalan:

Los glucocorticoides de origen exógeno y endógeno son fuentes bien reconocidas de hígado graso no alcohólico. El mecanismo por el cual esto promueve la acumulación de grasa hepática incluye la inhibición de la β -oxidación y la promoción de la lipólisis de novo del hígado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen niveles normales de cortisol en plasma, lo que sugiere que los mecanismos específicos a nivel tisular son los que dirigen tal disfunción metabólica. Estos hallazgos llevaron a un creciente interés en dos vías enzimáticas que juegan un papel clave en el metabolismo local de los glucocorticoides y la consecuente disponibilidad de éstos para unirse y activar el receptor de glucocorticoides: la 11 β -

hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β -HSD1) y las enzimas reductasas del anillo A ($5\text{-}\alpha$ - y $5\text{-}\beta$). La primera de ellas convierte la cortisona inactiva en cortisol activo. Su inhibición disminuye el peso corporal y el perfil lipídico y mejora la tolerancia a la glucosa. La segunda vía, por su parte, es la responsable del metabolismo del cortisol inactivándolo a tetrahidrometabolitos. En modelos animales en los que se ha inhibido la actividad de dichas enzimas se ha desarrollado insulinoresistencia e hígado graso, por lo que se convierten en potenciales sitios de intervención terapéutica para prevenir el desarrollo y la progresión del hígado graso no alcohólico.

La resistencia a la insulina incrementa la lipólisis periférica, síntesis de triglicéridos y la captación hepática de ácidos grasos. La insulina puede tener efectos nocivos al hígado al generar estrés oxidativo, aumentar la expresión de una proteína lipogénica llamada SREBP (sterol regulatory element-binding protein) y estimular el desarrollo de tejido conectivo, en presencia de hiperglicemia.

El tejido adiposo secreta hormonas y citocinas que modulan la resistencia a la insulina y la cascada inflamatoria en el hígado graso no alcohólico:

1. La **leptina** condiciona resistencia a la insulina en los hepatocitos. En pacientes con hígado graso no alcohólico y fibrosis existen niveles elevados de leptina, pero no hay una relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis y los niveles de leptina al descartar confusores como edad, género, índice de masa corporal, diabetes y resistencia a la insulina. Los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen altos niveles de leptina y bajos del receptor soluble a leptina, sugiriendo resistencia a la leptina.
2. La **adiponectina** disminuye la producción hepática de factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) y ejerce efectos antagónicos en los receptores tisulares del mismo. La administración de adiponectina inhibe la producción hepática de glucosa y favorece la disminución de los niveles plasmáticos de ácidos grasos y su betaoxidación en el músculo. Los niveles de adiponectina son menores en los pacientes con hígado graso no alcohólico.
3. El **$\text{TNF-}\alpha$** es una citocina proinflamatoria relacionada con la resistencia a la insulina; se encuentra elevada en pacientes con EHNA, pero tiene menor correlación con el desarrollo de EHNA que la hipoadiponectinemia.

4. La **resistina** proteína sintetizada en el tejido adiposo y macrófagos, se ha relacionado a la resistencia a la insulina y exacerbación de la respuesta inflamatoria. Se encuentra elevada en pacientes con hígado graso no alcohólico y sus niveles se correlacionan con el grado histológico de esteatohepatitis.
5. El **angiotensinógeno II** probablemente juega un papel importante en la fisiopatología del hígado graso no alcohólico, ya que sus antagonistas mejoran las pruebas de función hepática y atenúan la fibrosis en modelos experimentales.

Con respecto, (Angulo, Petrovic, & Lindor, 2004) observó:

Hasta 30% de los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen altos niveles séricos de ferritina y se ha encontrado asociación entre la hiperferritinemia y resistencia a la insulina, así como los niveles de hierro hepático con el grado de fibrosis, pero no se ha demostrado correlación entre los niveles de hierro y la mortalidad o progresión a cirrosis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, el desarrollo de fibrosis perisinusoidal es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que activa a las células estelares hepáticas. Los mecanismos de activación de esas células incluyen aumento en la producción hepática de factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) en respuesta a los productos de peroxidación lipídica, liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y TGF- α .

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipoxia crónica intermitente se relaciona con un aumento en los niveles hepáticos de peroxidación lipídica y citocinas proinflamatorias, inflamación lobular y fibrosis hepática (**figura 3**).

También, (Dowman & Tomlinson, 2010) señala:

Adicionalmente se ha propuesto un nuevo componente en la génesis de este fenómeno: el llamado “tercer golpe”, que es la inadecuada proliferación hepatocitaria. En el hígado sano la muerte celular estimula la replicación de los hepatocitos maduros que reemplazan las células muertas y reconstituyen la función del tejido normal. Sin embargo, el estrés oxidativo, característica central en la patogenia del hígado graso no alcohólico, inhibe la replicación de los hepatocitos maduros llevando a una expansión de la población de células progenitoras hepáticas. Estas células pueden

diferenciarse tanto en células ovales como en células intermedias, semejantes a los hepatocitos, que están fuertemente correlacionadas con el estado de fibrosis. En el daño mantenido, el desarrollo de fibrosis/cirrosis es dependiente de la eficacia de los hepatocitos en regenerarse. Por lo tanto, la muerte celular con una proliferación alterada de los hepatocitos progenitores representa el mencionado “tercer golpe”.

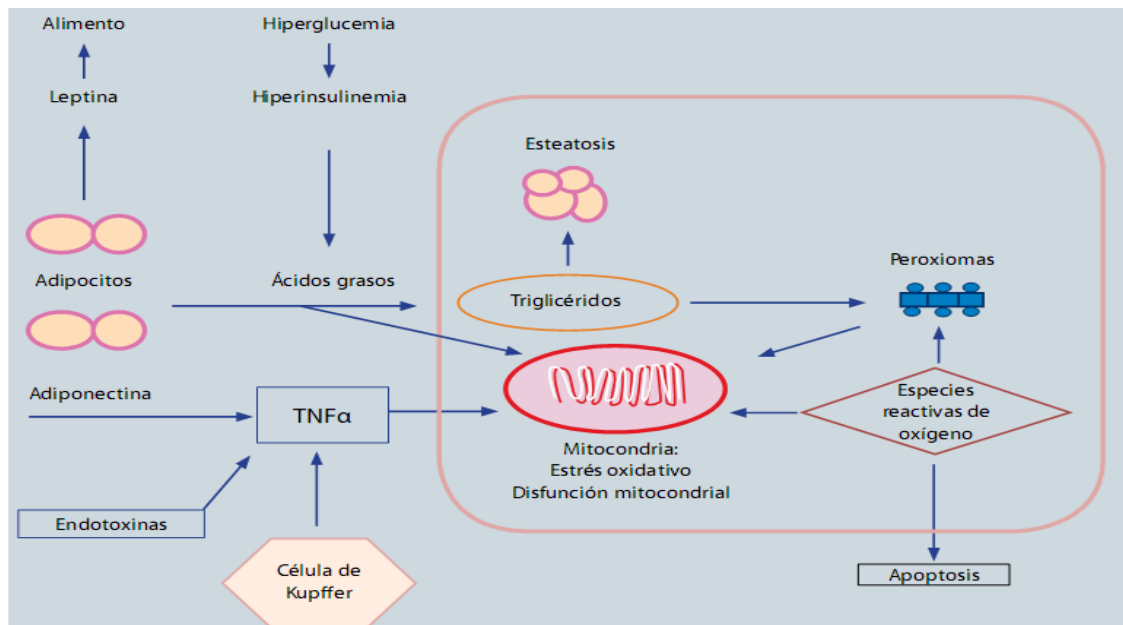


Fig. 3. Fisiopatología del hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica
Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

1.3. Historia natural

La mayoría de los pacientes con esteatosis hepática permanecen estables. De los pacientes con esteatohepatitis, 25-35% progresan a fibrosis, 65-75% permanecen estables o presentan regresión de la fibrosis y 9-20% progresan a cirrosis (**figura 4**). En los primeros 5 años tras el diagnóstico de cirrosis asociada a EHNA, 40% de los pacientes presentan complicaciones de cirrosis y 62% lo harán en los primeros 7 años. Este curso clínico es similar al de los pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC), pero con mayor mortalidad; 33% a 7 años, con una supervivencia de 9.3 meses tras el diagnóstico de cirrosis.

Según (Crespo, y otros, 2001), determinan: “no se ha establecido si el carcinoma hepatocelular (CHH) forma parte de los desenlaces posibles del HGNA; se ha descrito

una asociación entre esteatohepatitis no alcohólica y desarrollo de carcinoma hepatocelular”.

Se ha descrito que 10% de los pacientes con cirrosis relacionada a esteatohepatitis no alcohólica desarrollan carcinoma hepatocelular tras 7 años de seguimiento. A mayor edad, menores concentraciones séricas de AST y menor índice de actividad histológica, son factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis avanzada.

La población con HGNA tiene una sobrevida menor a la población sana; los factores de riesgo para progresión de la enfermedad/mortalidad incluyen, alteraciones en la glucosa en ayuno, diabetes mellitus tipo 2, mayor índice de masa corporal y mayor edad.

Independientemente de la progresión de la enfermedad hepática, (Pagano, Soardo, Pilon, Milocco, & et.at, 2006), señala:

Los pacientes con HGNA tienen un mayor riesgo de otras complicaciones relacionadas con diferentes componentes del síndrome metabólico. Los pacientes con HGNA diagnosticado mediante ultrasonido aún con pruebas de función hepática con alteraciones mínimas tienen una mayor prevalencia de placas de aterosclerosis carotídea.

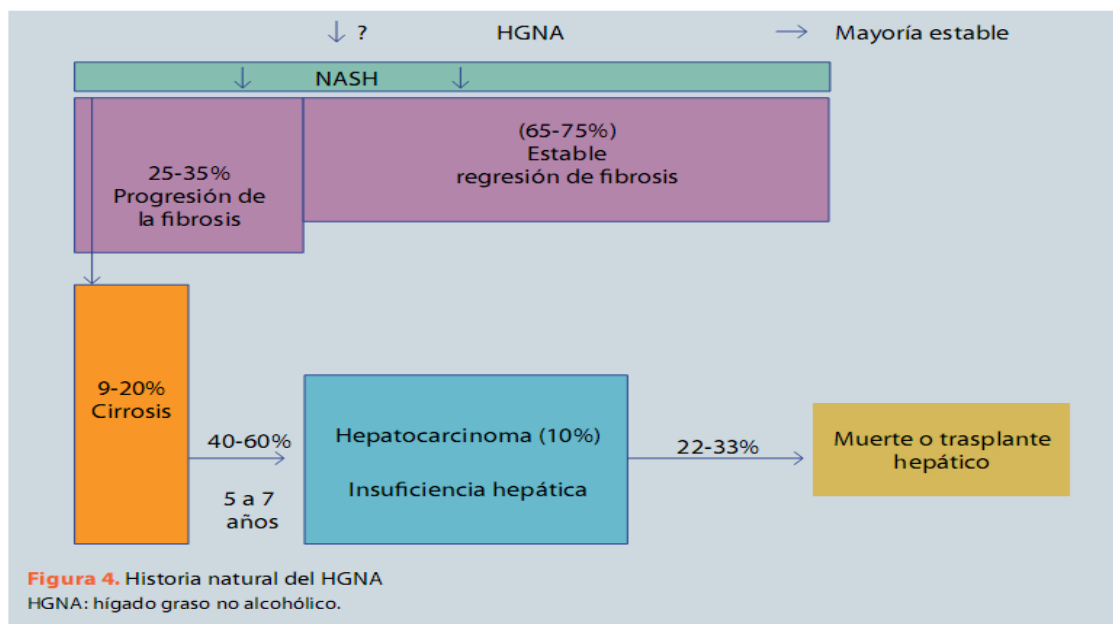


Fig. 4. Historia natural del hígado graso no alcohólico (HGNA)

Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

La presencia de HGNA es un factor predictor de riesgo de infarto agudo al miocardio, síndromes coronarios agudos, eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

1.4. Diagnóstico

La mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) no tienen signos ni síntomas de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico, aunque algunos refieren astenia, adinamia y ligero dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La exploración física puede ser normal o encontrarse datos de hepatopatía crónica o hipertensión portal, lo que sugiere una enfermedad avanzada y que la cirrosis está presente (**figura 5**).

Frecuentemente, el paciente con hígado graso no alcohólico (HGNA) es diagnosticado a partir del hallazgo incidental de anomalías en estudios de laboratorio. Una leve o moderada elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT), o ambas, es lo más común y con frecuencia la única alteración de laboratorio encontrada en pacientes con hígado graso no alcohólico.

El índice AST/ALT es usualmente menor de 1 pero este índice se incrementa en la fibrosis avanzada conduciendo hacia una pérdida de su exactitud diagnóstica en pacientes con cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica. La fosfatasa alcalina (FA) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), o ambas, están por encima del rango normal en algunos pacientes, aunque su rango de elevación es menor que el observado en la hepatitis alcohólica.

Otras alteraciones incluida la hipoalbuminemia, tiempo prolongado de protrombina e hiperbilirrubinemia pueden encontrarse en pacientes en estadio cirrótico de la enfermedad. Entre 20 y 50% de los pacientes existe aumento de la ferritina y aumento del índice de saturación de la transferrina (IST). Sin embargo los niveles de hierro hepático son usualmente normales.

El diagnóstico de hígado graso no alcohólico requiere la exclusión de abuso de alcohol como causa de enfermedad hepática. Un consumo diario de 20 gr. en mujeres y de 30 gr. en hombres pueden ser suficientes para causar una enfermedad del hígado inducida por el alcohol en algunos pacientes.

La graduación alcohólica se expresa en grados y mide el contenido de alcohol absoluto en 100 cc, o sea el porcentaje de alcohol que contiene una bebida; es decir un vino que tenga 13 grados, significa que 13 cc de cada 100 cc son de alcohol absoluto, es decir el 13%. El grado alcohólico viene expresado en los envases como (°) o bien como vol%.

Desde la perspectiva sanitaria tiene mayor relevancia determinar los gramos de etanol absoluto ingerido, que no el volumen de bebida alcohólica. Para calcular el contenido en gramos de una bebida alcohólica basta con multiplicar los grados de la misma por la densidad del alcohol (0,8).

La fórmula sería:

$$\text{gramos alcohol} = \frac{\text{volumen (expresado en c. c.)} \times \text{graduación} \times 0,8}{100}$$

Es decir si una persona consume 100 c.c. de un vino de 13 grados, la cantidad de alcohol absoluto ingerida es:

$$\frac{100 \text{ c. c.} \times 13 \times 0,8}{100} = 10,4 \text{ gr alcohol puro}$$

Otro ejemplo, en una cerveza de cuarto (250 c.c.) y de graduación 4,8 grados, la cantidad de alcohol absoluto es:

$$\frac{250 \times 4,8 \times 0,8}{100} = 9 \text{ gr alcohol puro}$$

Tabla 2. Grados de alcohol de algunas bebidas

GRADOS DE ALCOHOL DE ALGUNAS BEBIDAS	
NOMBRE	GRADOS DE ALCOHOL
Cervezas	4 – 10°
Vinos	11 – 18°
Licores Dulces	20 – 35°
Destilados*	36 – 45°
*Incluye coñac, brandy, ginebra, ron, anís, whisky y otros aguardientes.	

Fuente: (Cuartas Vásquez, 2011)

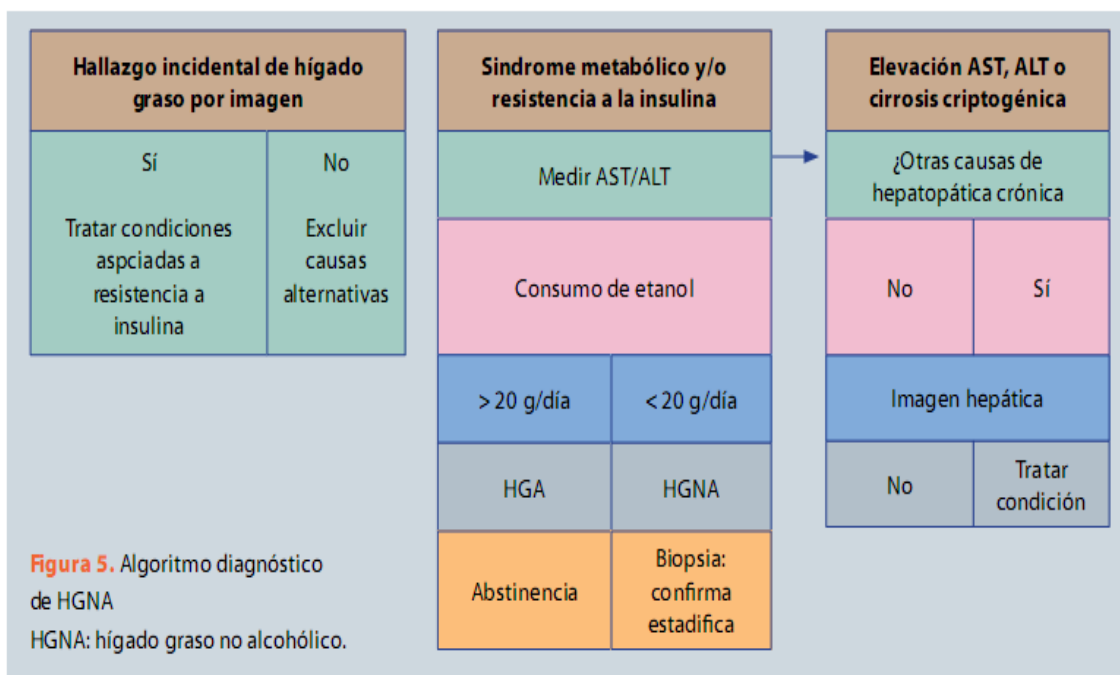


Fig. 5. Algoritmo diagnóstico del hígado graso no alcohólico.

Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

Según, (Bugianes, Leone, Marchesini, Brunello, & Carucci, 2002):

La ecografía tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en la detección de la esteatosis y una sensibilidad y especificidad del 77% y 89% respectivamente para detectar fibrosis. La sensibilidad de este método disminuye conforme el IMC del paciente aumenta, y es óptima cuando el porcentaje de esteatosis hepática es de por lo menos 30%. La esteatosis aparece hiperecogénica en relación al riñón derecho o el bazo.

El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad:

- **Grado I:** el hígado es levemente hiperecogénico.
- **Grado II:** 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:** 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.

El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis (**figura 6**).

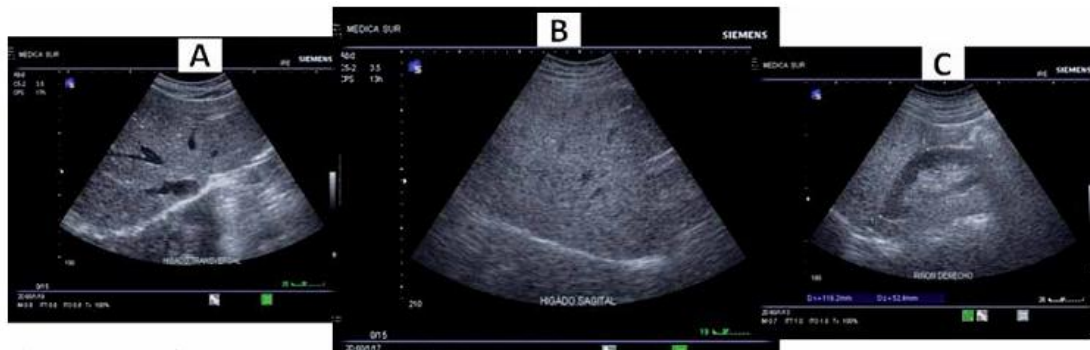


Fig. 6. Diagnóstico ultrasonográfico de la esteatohepatitis no alcohólica. **A)** Hígado de características ultrasonográficas normales. **B y C)** Patrón ultrasonográfico de la EHNA caracterizado por aumento de la ecogenicidad en relación al riñón derecho.
Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

La tomografía no contrastada puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis, en ella la escala de grises refleja el grado de radiación absorbida y se expresa en unidades Hounsfield (HU). La diferencia en unidades Hounsfield medida entre el hígado y el bazo se correlaciona con el número de hepatocitos con infiltración grasa. Para una esteatosis del 33%, la sensibilidad es del 82-93% con una especificidad del 100%. El mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis es la resonancia magnética (RM) (**figura 7**).

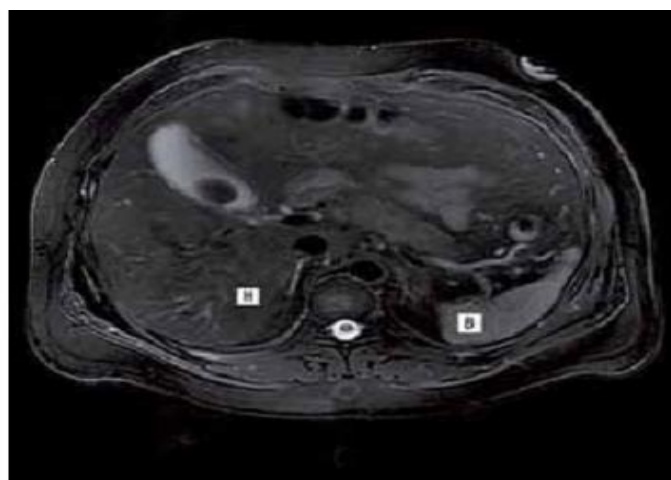


Fig. 7. Características por resonancia magnética de la esteatohepatitis no alcohólica. Nótese que el hígado (H) es hipointenso en relación al bazo (B)
Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esteatosis hepática es del 100 y 92.3% respectivamente. Normalmente en la fase T1 el hígado se observa hiperintenso en relación al bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hace que la imagen del hígado se vea menos intensa.

Cuando el hígado y el bazo presentan intensidades iguales se habla de esteatosis leve y cuando el hígado es menos intenso que el bazo de esteatosis moderada/severa. Es posible dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopía.

La elastografía (FibroScan), técnica ultrasonográfica que mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y que sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática en el paciente de forma no invasiva. El resultado se obtiene de forma inmediata y se puede repetir periódicamente de forma segura.

De acuerdo a (Francanzani, Burdick, Raselli, & Pedotti, 2008):

El FibroScan tiene una correlación estrecha con los hallazgos histológicos en pacientes con hepatopatía crónica por HVC, HBV, coinfección HIV-HCV, hepatitis autoinmune e hígado graso no alcohólico y diferentes puntos de corte correlacionan con la existencia de várices esofágicas grado 2/3, cirrosis Child - Pugh B y ascitis, pero su sensibilidad disminuye en pacientes con IMC mayor a 28.

La biopsia hepática se considera la única prueba disponible para conocer el grado de afección en pacientes con sospecha de hígado graso no alcohólico y es la prueba de oro para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad. De esta manera, la utilidad de la biopsia hepática radica en la posibilidad de evaluar el grado de inflamación y la severidad de la fibrosis.

Según (Dowman & Tomlinson, 2010) determina:

El papel de la biopsia hepática es controversial. Muchos médicos consideran al hígado graso no alcohólico como un diagnóstico de exclusión cuando las pruebas clínicas y de laboratorio no revelan otra causa de daño hepático crónico y el examen radiológico muestra hígado graso. En su mayoría, los pacientes con HGNA no son sometidos a biopsia. El mayor argumento en contra de la realización de la biopsia es que los

hallazgos histológicos no afectarán el manejo de la mayoría de los pacientes, debido a que las opciones terapéuticas son pocas y el grado de daño observado no modifica el manejo más allá de la reducción de peso y la realización de actividad física.

Así pues la biopsia hepática es útil para:

1. Establecer el diagnóstico morfológico, incluyendo la distinción entre esteatosis simple y esteatohepatitis.
2. Proporcionar indicadores sobre la etiología, sobre todo, en los casos en los que puede haber otro factor etiológico añadido.
3. Evaluar la severidad de la enfermedad usando los sistemas de gradación y estadificación histológicos.
4. Confirmar la presencia de la enfermedad, particularmente en los casos donde los factores de riesgo para el síndrome metabólico están ausentes.
5. Monitorizar la respuesta al tratamiento mediante biopsias repetidas en la evaluación de nuevas aproximaciones terapéuticas en el contexto de ensayos clínicos.

Conceptualmente (Dowman & Tomlinson, 2010) considera: “degeneración grasa a una infiltración grasa de más del 5% de los hepatocitos; hígado graso a una infiltración grasa que supera el 50% de los hepatocitos y esteatohepatitis no alcohólica al hallazgo de infiltrado inflamatorio y balonamiento de las células hepáticas”.

Por otra parte, (Brunt & Tinakos, 2005) considera:

Al microscopio de luz blanca se puede distinguir la presencia de gotas de grasa en el citoplasma de la célula hepática, término conocido como “esteatosis” que puede ser macro y microvesicular. Según Brunt y col, la esteatosis puede ser evaluada como leve si afecta menos del 33% de los hepatocitos, moderada entre un 33% y 66% y severa por encima de un 66%.

Una vez establecido el diagnóstico histológico se usa la clasificación de Brunt, una escala semicuantitativa para la clasificación de esteatohepatitis no alcohólica. Dicha clasificación valora:

1. El grado de esteatosis

- 0: No esteatosis
- I: < 33%

- II: 33-66%
- III: > 66%

2. Inflamación hepática

- 0 = Ausencia de inflamación
- 1 = Inflamación portal leve
- 2 = Inflamación portal o intraacinar leve a moderada
- 3 = Inflamación lobular y portal mayor al grado 2

3. Fibrosis hepática

- 0 = Ausencia de fibrosis.
- 1 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve
- 2 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal
- 3 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos
- 4 = Cirrosis

1.5. Tratamiento

En la actualidad el tratamiento de primera línea para el hígado graso no alcohólico se apoya en dos pilares fundamentales: la dieta y el ejercicio. El hígado graso no alcohólico es el componente hepático del síndrome metabólico y el tratamiento inicial de todas las formas de hígado graso no alcohólico debe encaminarse a la corrección del sobrepeso, la resistencia a la insulina y la dislipidemia, responsables del primer golpe en el desarrollo de hígado graso no alcohólico (**figura 8**).

Una disminución del 5% del peso corporal mantenida a largo plazo mejora significativamente los niveles de ALT y una reducción del 10% disminuye los datos ultrasonográficos de esteatosis y los estigmas clínicos de hepatopatía en pacientes con HGNA. Sin embargo, la disminución del peso debe realizarse de manera juiciosa a razón de no más de 1.6 kg. por semana ya que una pérdida mayor conlleva paradójicamente un mayor daño hepático. Las modificaciones en el estilo de vida son el tratamiento de elección para el sobrepeso pero pueden ser necesarios fármacos adyuvantes e incluso manejo quirúrgico. Las dietas bajas en grasa (30%) son el régimen alimenticio recomendado por el National Cholesterol Education Program y la American Heart Association.

Las dietas bajas en carbohidratos (< 100 g/día) conllevan un aumento en la ingesta de proteínas y grasas manteniendo un alto grado de saciedad pero inducen un estado de cetogénesis y se desconoce su seguridad a largo plazo.

Según (Myers, 2009): “la actividad física disminuye el índice cintura/cadera, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, las concentraciones de IL-6, IL-5, TNF- α ”.

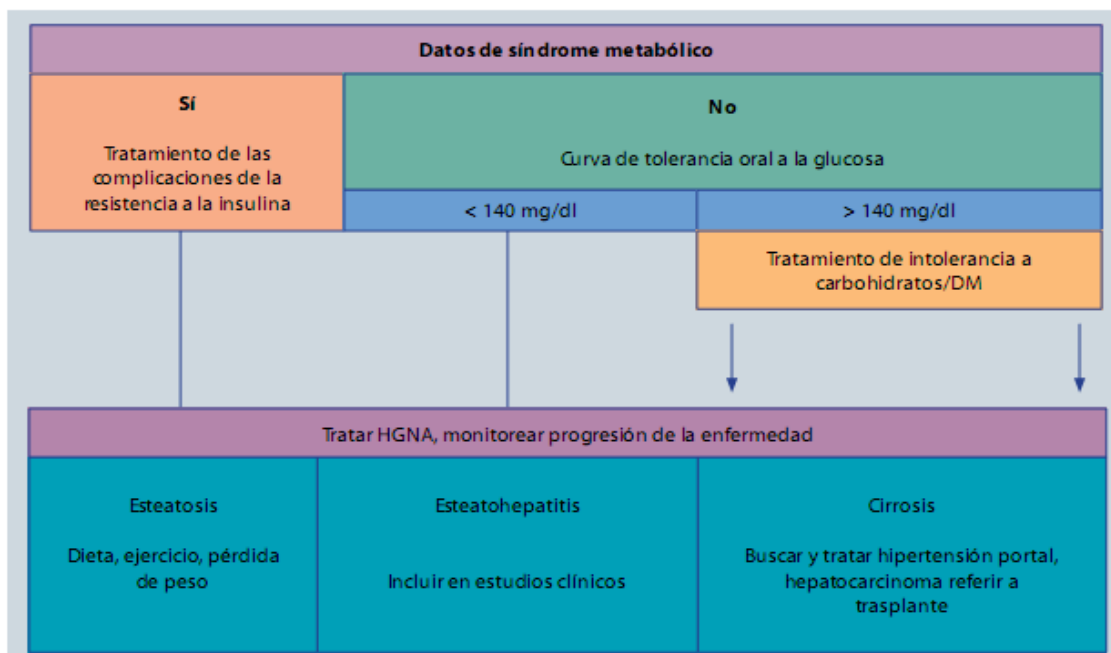


Fig. 8. Algoritmo terapéutico para el manejo del hígado graso no alcohólico
Fuente: (Carrillo & Murciño, 2011)

En conjunto, un plan dietético y ejercicio aeróbico logran mejorías mucho mayores que las logradas con cada uno de ellos por separado. El Orlistat reduce la infiltración grasa del hígado, el grado de fibrosis, el nivel de transaminasas, colesterol total, triglicéridos, LDL, índice HOMA y la hemoglobina glicosilada en pacientes con HGNA/EHNA, sometidos a dieta hipocalórica. La Sibutramina disminuye los niveles de transaminasas y los datos ultrasonográficos de EHNA en pacientes obesos. Tanto la sibutramina como el orlistat disminuyen las manifestaciones ultrasonográficas de esteatohepatitis y los niveles de transaminasas cuando se administran en conjunto con una dieta hipocalórica en sujetos obesos con EHNA, pero también se observó elevación de la fosfatasa alcalina con ambos fármacos.

De acuerdo a (Ryan, Abbasi, Lamendola, & Carter, 2007):

Para pacientes con obesidad severa (IMC mayor a 35) la cirugía bariátrica representa una opción terapéutica; además de ser efectiva en la reducción del peso corporal disminuye diversos marcadores relacionados con hígado graso no

alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica, la hipertensión arterial, los niveles de aminotransferasas y diversos biomarcadores tipo 2 de esteatohepatitis no alcohólica a los 12-30 meses tras la cirugía, siguiendo la pérdida de peso. Los posibles efectos colaterales incluyen problemas de malabsorción, malnutrición y deficiencia de micronutrientes.

Según (Sanyal, Chalasani, & et.al, 2010), otros medicamentos han demostrado un efecto benéfico en pacientes con hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica e incluyen:

Metformina: Contribuye a la disminución del peso corporal en los pacientes obesos con y sin diabetes e induce la disminución de la grasa corporal total y de la grasa visceral. Este efecto se le atribuye a que suprimiendo el apetito contribuye a la disminución de la ingesta neta de calorías. También este mismo efecto se le atribuye de manera adicional en los obesos con insulinoresistencia debido a una disminución en la hiperinsulinemia. Estudios en humanos ha demostrado que disminuye los niveles de ALT, insulina, péptido C, la actividad necroinflamatoria, el nivel de esteatosis y la hepatomegalia.

Tiazolidinedionas: En algunas revisiones sistemáticas se ha mostrado que las tiazolidinedionas mejoran la esteatosis y la inflamación y reportes más actuales añaden que también estos fármacos mejoran el balanceo y la fibrosis. Es conocido que las tiazolidinedionas influyen en el valor de la alanina aminotransferasa, la cual tiene una caída media de alrededor de 14 UI/l pero esta enzima está relacionada con la actividad necroinflamatoria y no necesariamente tiene una relación paralela con la actividad histológica. Sin embargo, las tiazolidinedionas pueden relacionarse con una mejoría histológica al influir en la insulinoresistencia sugiriendo esto que podrían ser menos efectivas en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica no diabéticos.

Con respecto a la diferencia entre el uso de la rosiglitazona y la pioglitazona a la luz de la evidencia actual la segunda aventajaría a la primera por permitir una mejoría histológica, aspecto que aún debe investigarse. Además, la pioglitazona se asocia a una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) mientras que la rosiglitazona las incrementa entre un 8% y un 16%. La pioglitazona también se asocia a una menor mortalidad y a menos infartos de miocardio en pacientes diabéticos, mientras que la rosiglitazona aumenta todas las causas de mortalidad. El gran

problema de estos fármacos es que tienen como efecto indeseado la ganancia de peso en un promedio de 4 kg., aspecto que se opone a uno de los objetivos del tratamiento.

Vitamina E: Es un conocido antioxidante. Ha mostrado mejorar la esteatohepatitis, la inflamación lobulillar y las aminotransferasas en un porcentaje de los pacientes, pero no de manera significativa las calificaciones de fibrosis. No se ha demostrado la utilidad de la vitamina E para mejorar los parámetros histológicos en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, e incluso se ha documentado un aumento de la mortalidad cuando se administra en dosis altas.

Betaína: Es un metabolito que pertenece al ciclo de la metionina y que incrementa los niveles de S-adenosilmetionina. Diez pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tratados durante un año presentaron mejoría de los parámetros clínicos e histológicos.

Pentoxifilina: Metilxantina que inhibe el TNF- α . Ha demostrado que en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica disminuye la concentración de transaminasas, los niveles de TNF- α , IL-6, IL-8 y ácido hialurónico. En un estudio de Satapathy y col. (2004), 18 pacientes tratados con este fármaco durante 6 meses mejoraron tanto en los resultados bioquímicos como en la resistencia a la insulina.

Angiotensina: Desempeña un papel en la fibrogénesis hepática a través de la activación de las células estrelladas. Un trabajo realizado con un inhibidor del receptor de la angiotensina 2, *losartán*, tomado durante un año ha mostrado disminuir los niveles séricos de aminotransferasas, marcadores de fibrosis, IGF-1, la necroinflamación y el hierro hepático. Este tratamiento podría ser apropiado para pacientes con esteatohepatitis no alcohólica e hipertensión arterial.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC): Se ha evaluado como agente citoprotector, estabiliza la membrana hepatocitaria, disminuye la expresión de moléculas HLA de clase II y tiene efecto antiapoptótico.

Probióticos: En modelos animales el uso de probióticos disminuye el daño hepático por esteatohepatitis no alcohólica, pero en humanos no se ha comprobado su eficacia en la disminución de transaminasas.

Estatinas: Han demostrado ser hepatoprotectoras y útiles en la reducción del contenido de grasa hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica e hiperlipidemia. Se cree que las estatinas reducen la respuesta inflamatoria en la esteatohepatitis no alcohólica disminuyendo el estrés oxidativo. Estudios in vivo e in vitro muestran una reducción de las especies reactivas de oxígeno por las estatinas independientemente del efecto sobre los lípidos lo que podría influir interrumpiendo la cascada de la peroxidación lipídica. Además las estatinas inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y reducen la producción de citoquinas inflamatorias lo que contribuiría a potenciar su efecto antiinflamatorio en el hígado.

Fibratos: Podrían ser de utilidad en el tratamiento de EHNA. El fenofibrato por ser un agonista PPAR- α podría ser benéfico para los pacientes con EHNA mediante mecanismos similares a los de las estatinas. El gemfibrozil a dosis de 600 mg/día durante un mes normaliza los niveles de ALT en pacientes con EHNA, pero se desconoce su impacto en los marcadores histológicos de EHNA. El Clofibrato ha demostrado ser útil en la disminución de la fosfatasa alcalina, pero su efecto en la disminución en la ALT, GGT y grado histológico de fibrosis es menor al observado con ácido ursodesoxicólico.

El **trasplante hepático** puede ser necesario en pacientes con cirrosis complicada con falla hepática o hepatocarcinoma. El 3% de los trasplantes hepáticos en Estados Unidos corresponden a pacientes con hígado graso no alcohólico en etapa terminal. La supervivencia postrasplante a 1 y 3 años es de 93.7 y 81.2% respectivamente. En el 60-100% de los receptores de trasplante hay recurrencia de la esteatosis con progresión a esteatohepatitis en un tercio de los casos.

2. DIABETES MELLITUS

2.1. Clasificación y diagnóstico de la diabetes

2.1.1. Clasificación

Según (American Diabetes Association, 2015), la diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. **Diabetes Tipo 1** (debido a la destrucción de las células β , por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina).

2. **Diabetes Tipo 2** (debido a un defecto progresivo en la secreción de insulina, en el fondo de resistencia a la insulina).
3. **Diabetes Mellitus Gestacional** (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no es claramente diabetes manifiesta).
4. Los tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo **síndromes de diabetes monogénicas** (como la diabetes neonatal y la diabetes tipo MODY), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y por fármacos o diabetes inducida por productos químicos (tales como en el tratamiento del VIH/SIDA o después de trasplante de órganos).

Así mismo (American Diabetes Association, 2015) determina:

Los paradigmas tradicionales de la diabetes mellitus tipo 2 que se produce sólo en adultos y de la diabetes mellitus tipo 1 sólo en los niños ya no son exactos, ya que ambas enfermedades se producen en ambas cohortes. Ocasionalmente, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar cetoacidosis diabética (CAD). Los niños con diabetes tipo 1 suelen presentar los síntomas característicos de poliuria, polidipsia y cetoacidosis diabética. La aparición de diabetes tipo 1 puede ser variable en los adultos y pueden no presentar los síntomas clásicos como los observados en los niños.

2.2. Pruebas de diagnóstico para diabetes

De acuerdo a (The International Expert Committee, 2009):

La diabetes puede ser diagnosticada en base a criterios de A1C o criterios de glucosa en plasma; ya sea el de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) o el 2-h de glucosa en plasma (2-h PG), valor después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés) con 75 g. de glucosa. (**Tabla 3**). Las mismas pruebas detectan también individuos con prediabetes.

A1C

La A1C tiene varias ventajas a la FPG y OGTT, incluyendo una mayor comodidad (el ayuno no es obligatorio), mayor estabilidad preanalítica y menos perturbaciones del día a día durante el estrés y la enfermedad. Es importante tener en consideración la

edad, raza/etnia y la anemia/hemoglobinopatías al utilizar la A1C para diagnosticar la diabetes.

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de la diabetes

CRITERIOS	
<ul style="list-style-type: none">• A1C \geq 6.5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que es NGSP certificado y estandarizado para el ensayo DCCT.*• FPG \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.*• 2-h PG \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) durante un OGTT. La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.*• En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática al azar \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L).	
<i>*En ausencia de hiperglucemia inequívoca los resultados deben ser confirmados por pruebas repetidas.</i>	

Fuente: (American Diabetes Association, 2015)

Glucosa plasmática en ayunas y 2 horas

Además de la prueba de A1C, el FPG y 2-h PG también se pueden utilizar para diagnosticar diabetes mellitus (Tabla 3). La concordancia entre la glucosa plasmática en ayunas y 2-h PG es imperfecta, como es la concordancia entre A1C y cualquiera de las pruebas a base de glucosa.

Datos nacionales de Salud y Nutrición (NHANES) indican que un punto de corte de A1C \geq 6.5% identifica un tercio menos de casos de diabetes no diagnosticada que un punto de corte de glucosa en ayunas de \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Numerosos estudios han confirmado que comparado con los puntos de corte de A1C y FPG, el valor 2-h PG diagnostica más personas con diabetes.

2.3. Categorías de mayor riesgo para diabetes (Prediabetes)

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus reconoció a un grupo de individuos cuyos niveles de glucosa no cumplía los

criterios para diabetes pero eran demasiado altos para ser considerados normales. "Prediabetes" es el término que se utiliza para las personas con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) y/o intolerancia a la glucosa (IGT) e indican un mayor riesgo para el futuro desarrollo de diabetes. IFG e IGT no deben ser vistos como entidades clínicas por sí mismas sino más bien factores de riesgo para diabetes (**Tabla 4**) y enfermedades cardiovasculares.

2.4. Diagnóstico

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus define IFG como los niveles de FPG 100-125 mg/dl (5.6 a 6.9 mmol/L) e IGT como 2-h PG después de 75 g OGTT los niveles de 140-199 mg/dl (7.8 a 11.0 mmol/L) (**Tabla 5**). Cabe señalar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y numerosas organizaciones de diabetes definen el punto de corte IFG a 110 mg/dl (6.1 mmol/L).

Al igual que con las medidas de glucosa, varios estudios prospectivos que utilizan A1C para predecir la progresión a la diabetes demostraron una asociación fuerte y continua entre A1C y diabetes posterior. Un rango de A1C de 6.0 a 6.5% tenían un riesgo de 5 años de desarrollar diabetes entre 25-50% y un riesgo relativo 20 veces mayor en comparación con un nivel de A1C de 5.0%.

Por lo tanto, es razonable considerar un rango de 5.7 a 6.4% de A1C para la identificación de las personas con prediabetes. Al igual que con las personas con IFG y/o intolerancia a la glucosa, las personas con un nivel de A1C de 5.7 a 6.4% deben ser informados de su mayor riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares y asesorarlos acerca de las estrategias eficaces para reducir sus riesgos.

2.5. Diabetes Tipo 2

Esta forma conocida anteriormente como "diabetes no insulino-dependiente" o "diabetes del adulto", representa el 90-95% del total de la diabetes. La diabetes tipo 2 abarca a los individuos que tienen resistencia a la insulina y por lo general relativa (no absoluta) deficiencia de insulina. Al menos inicialmente, y con frecuencia a lo largo de su vida, estas personas pueden no necesitar tratamiento con insulina para sobrevivir.

Tabla 4. Criterios para pruebas para diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos

CRITERIOS
<p>1. La prueba debe ser considerada en todos los adultos con sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m² o \geq 23 kg/m² en los asiático-americanos) y tener factores de riesgo adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Falta de actividad física• Pariente de primer grado con diabetes• Alto riesgo raza/etnia (por ejemplo, afroamericanos, latinos, nativos americanos, asiático-americano, Islas del Pacífico)• Mujeres que dieron a luz a un bebé de >9 libras de peso o fueron diagnosticadas con diabetes gestacional (GDM)• Hipertensión (\geq 140/90 mmHg o en tratamiento para la hipertensión)• Nivel de colesterol HDL < 35 mg/dl (0.90 mmol/L) y/o nivel de triglicéridos > 250 mg/dl (2.82 mmol/L)• Mujeres con síndrome de ovario poliquístico• A1C \geq 5.7%, IGT o IFG en pruebas anteriores• Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo: obesidad severa, acantosis nigricans)• Historia de ECV
<p>2. Para todos los pacientes, especialmente aquellos que tienen sobrepeso o son obesos, las pruebas deben comenzar a la edad de 45 años.</p>
<p>3. Si los resultados son normales, la prueba debe repetirse en un intervalo mínimo de 3 años con la consideración de pruebas más frecuentes en función de los resultados iniciales (por ejemplo, aquellos con prediabetes deben hacerse la prueba anual) y estado de riesgo.</p>

Fuente: (American Diabetes Association, 2015)

Hay varias causas de la diabetes tipo 2. Aunque no se conocen las causas específicas, la destrucción autoinmune de las células β no se produce y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas conocidas de diabetes. La mayoría, pero no todos, de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos.

Tabla 5. Categorías de mayor riesgo para diabetes (prediabetes)*

• FPG 100 mg/dl (5.6 mmol/L) a 125 mg/dl (6.9 mmol/L) (IFG)
o
• 2-h PG después de 75 g OGTT 140 mg/dl (7.8 mmol/L) a 199 mg/dl (11.0 mmol/L) (IGT)
o
• A1C 5.7 – 6.4%
<i>* Para todas las tres pruebas el riesgo es continuo, que se extiende por debajo del límite inferior del rango y convertirse desproporcionadamente mayor en los extremos superiores del mismo.</i>

Fuente: (American Diabetes Association, 2015)

La obesidad en sí causa cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos por criterios de peso tradicionales pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal. La secreción de insulina es defectuosa e insuficiente en estos pacientes para compensar la resistencia a la insulina. Resistencia a la insulina que puede mejorar con la reducción de peso y/o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, pero rara vez restableciéndola a la normalidad.

La cetoacidosis rara vez ocurre espontáneamente en la diabetes tipo 2, cuando se produce por lo general se presenta en asociación con el estrés de otra enfermedad como una infección. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares.

Sin embargo (American Diabetes Association, 2015) determina:

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con más frecuencia en las mujeres con diabetes mellitus gestacional previa, en aquellos con hipertensión o dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticos americanos). A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética, más que la diabetes de tipo 1. Sin embargo, la genética de la diabetes tipo 2 es poco conocida.

2.5.1. Pruebas para diabetes tipo 2 y prediabetes en adultos asintomáticos

La prediabetes y la diabetes cumplen criterios para conocer las condiciones en las que la detección temprana es la adecuada. Ambas condiciones son comunes e imponen cargas clínicas y de salud pública importantes. A menudo hay una fase presintomática mucho antes del diagnóstico de diabetes tipo 2.

(Erickson, Zakharyan, & et.al, 2012), plantean consideraciones adicionales respecto a las pruebas para la diabetes tipo 2 y prediabetes en pacientes asintomáticos, incluyen lo siguiente:

Edad.- La edad es un factor de riesgo para desarrollo de diabetes. Las pruebas deben comenzar a la edad de 45 años para todos los pacientes, especialmente aquellos que tienen sobrepeso o son obesos.

IMC y Grupo étnico.- Las pruebas deben ser consideradas en los adultos de cualquier edad con IMC ≥ 25 kg/m² y uno o más factores de riesgo para diabetes. Sin embargo, datos recientes y pruebas de la declaración de posición de la ADA “IMC Puntos de corte para identificar estadounidenses de origen asiático en riesgo para Diabetes tipo 2” sugieren que el punto de corte del IMC debe ser menor para la población asiático-americana (entre 23-24 kg/m²). Los datos de la OMS también sugieren que un IMC ≥ 23 kg/m² se debe utilizar para definir el aumento del riesgo en los asiático-americanos.

Medicamentos.- Ciertos medicamentos como los glucocorticoides, diuréticos tiazídicos y antipsicóticos atípicos se sabe que aumentan el riesgo de diabetes y deben ser considerados al determinar un diagnóstico.

También (Johnson & Tabaei, 2005) refiere:

Pruebas de diagnóstico.- La A1C, FPG, y 2-h PG después de 75 g SOG son pruebas diagnósticas apropiadas. Cabe señalar que las pruebas no detectan necesariamente diabetes en los mismos individuos. La eficacia de las intervenciones para la prevención primaria de la diabetes tipo 2 principalmente se ha demostrado entre los individuos con intolerancia a la glucosa y no para las personas con IFG aislada o para aquellos con prediabetes definidos por criterios de A1C.

Intervalo de prueba.- El intervalo apropiado entre las pruebas no se conoce. La justificación para el intervalo de 3 años es que con este intervalo el número de pruebas falsas positivas que requieren pruebas de confirmación se reducirá y los individuos con pruebas falsas negativas se pondrán a prueba antes de que transcurra un tiempo considerable y las complicaciones se desarrollaran.

2.6. Síndromes de Diabetes Monogénica

Defectos monogénicos que causa la disfunción de las células β tales como la diabetes neonatal y MODY representan una pequeña fracción de pacientes con diabetes (<5%). Estas formas de diabetes se caracterizan frecuentemente por la aparición de hiperglucemia en una edad temprana (generalmente antes de los 25 años).

2.7. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)

MODY se caracteriza por la secreción alterada de insulina con defectos mínimos o nulos en la acción de la misma. Anomalías en seis loci genéticos en diferentes cromosomas se han identificado hasta la fecha. La forma más común se asocia con mutaciones en el cromosoma 12 en un factor de transcripción hepática conocido como factor nuclear de hepatocitos (HNF)-1 α . Una segunda forma se asocia con mutaciones en el gen de la glucoquinasa en el cromosoma 7p y resulta en una molécula defectuosa de glucoquinasa. Las formas menos comunes de MODY son el resultado de mutaciones en otros factores de transcripción, incluyendo HNF-4 α , HNF-1 β , el factor promotor de insulina (IPF) -1 y NeuroD1.

2.7.1. Diagnóstico

Según (Hattersley, Bruining, & Shield, 2009) menciona:

Es importante diagnosticar correctamente las formas monogénicas de diabetes ya que estos niños pueden ser diagnosticados incorrectamente como diabéticos tipo 1 o tipo 2, lo que lleva a regímenes de tratamiento subóptimos y retrasos en el diagnóstico de otros miembros de la familia.

El diagnóstico de diabetes monogénica se debe considerar en los niños con los siguientes resultados:

- Diabetes diagnosticada en los primeros 6 meses de vida.

- Antecedentes familiares fuertes de diabetes, pero sin características típicas de la diabetes tipo 2 (no obesos, grupo étnico de bajo riesgo).
- Hiperglucemia leve en ayunas (100-150mg/dl [5.5-8.5 mmol/L]), especialmente en jóvenes y no obesos.
- Diabetes con autoanticuerpos negativos y sin signos de obesidad o resistencia a la insulina.

TEST DE MONOFILAMENTO DE SEMMES-WEINSTEIN DE 5.07 – 10 GRAMOS

Evalúa la sensibilidad a la presión y táctil. Se trata de un filamento de nylon unido a un mango que al doblarse aplica una presión constante de 10 gramos (independientemente de la fuerza que emplee el explorador). Es la prueba aislada de mayor valor predictivo de lesión y cuenta con una sensibilidad entre el 66-91% y una especificidad entre el 34-68%.

TÉCNICA

- 1.- Utilizamos el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein – 10 gramos
- 2.- El paciente se colocará en decúbito supino sobre la camilla de exploración y con los ojos cerrados.
- 3.- El monofilamento de nylon va unido a un mango que al doblarse aplica una presión constante de 10 gramos, con independencia de la fuerza que aplique el explorador.
- 4.- Se presionará con el filamento, perpendicularmente a la piel, que se debe doblar en parte, durante 1 a 2 segundos, y se preguntará al paciente si siente o no su contacto.
- 5.- Se aplicará en 10 puntos de cada pie:

En la planta del pie:

- Falange distal de primer, tercer y quinto dedo
- Cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano
- Dos en medio del pie a nivel de las bases de tercer y quinto metatarsiano
- En el talón

En el dorso del pie:

- En el repliegue entre el 1er y 2º dedo
- Y en la parte media central

6.- No se aplicará sobre zonas de hiperqueratosis o callo, si existe esta se explorará en la piel sana más próxima.

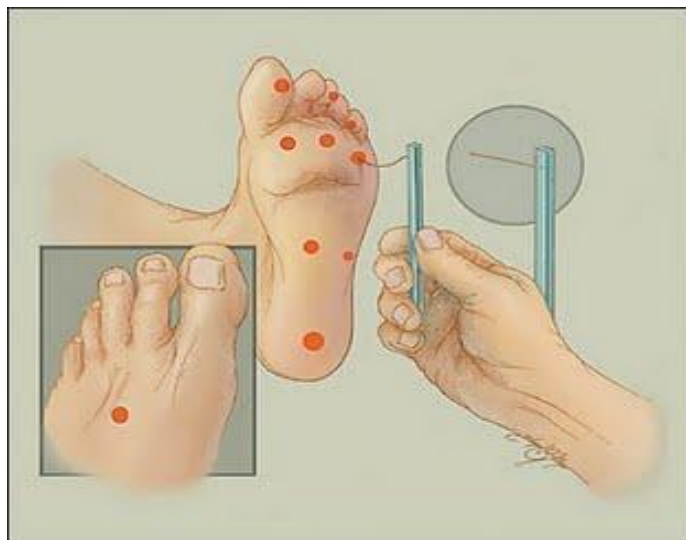


Fig. 9. Test de Monofilamento de Semmes-Weinstein
Fuente: (Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2009)

RESULTADOS:

La exploración será normal si el paciente siente en todos los puntos

La falta de sensibilidad en 4 de los 10 puntos del test tiene un 97% de sensibilidad y un 83% de especificidad para identificar la pérdida de la sensación protectora.

3. OBESIDAD

De acuerdo a (Kauffer, Tavano, Colaizzi, & Rosas, 2007):

La obesidad es la alteración nutricia más común en el mundo desarrollado y está alcanzando proporciones significativas en los países en vías de desarrollo. En la población se asocia con un aumento en la morbilidad y una disminución en la esperanza de vida. Las implicaciones de la obesidad en relación con la salud de los individuos pueden considerarse a partir de varias perspectivas: la magnitud general de la obesidad (cuánto sobrepeso u obesidad tiene un individuo), la dimensión de la reserva corporal de grasa, el patrón de distribución regional de grasa subcutánea (si es obesidad abdominal o fémoro-glútea) y el grado relativo de acumulación de grasa intraabdominal.

Estimaciones mundiales recientes de la OMS aseguran que:

- En el 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 600 millones eran obesos.
- En general, en el 2014 alrededor del 13% de la población adulta a nivel mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.
- En el 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.
- La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014.

3.1. Definición

Según (WGO Guideline, 2012):

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares. En términos generales, se define como un incremento en el porcentaje de grasa corporal acompañado de aumento del peso corporal, como resultado de un desequilibrio entre la incorporación de energía y su utilización. Para diagnosticar y clasificar la obesidad se debe tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) que es el resultado de la división del peso del paciente (en kilogramos) sobre el cuadrado de la altura del paciente (en metros).

En 1997 la Organización Mundial de la Salud (OMS) delimitó el sobrepeso como un IMC mayor de 25 y obesidad como un IMC mayor de 30. Esta definición fue adoptada posteriormente por los Institutos Nacionales de Salud y es estándar mundial a la fecha.

En la Norma Oficial Mexicana para el manejo integral de la obesidad (NOM-174-SSA1-1998), ésta se define como la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo y se determina su existencia en adultos cuando el IMC es mayor de 27 y en población de estatura baja (menor de 1.50 metros en mujeres adultas y de 1.60 metros en hombres adultos) cuando el IMC es mayor de 25. Por otra parte, se considera sobrepeso al estado premórbido de la obesidad, caracterizado por la existencia de un índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27 en población adulta general y en población adulta de talla baja, mayor de 23 y menor de 25.

3.2. Clasificación

3.2.1. Clasificación en función del índice de masa corporal

A pesar de que existen distintos métodos para evaluar la grasa corporal en nuestro organismo, en la práctica clínica y la investigación epidemiológica la antropometría es el método más utilizado. A la hora de efectuar un diagnóstico y una clasificación de la obesidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Obesity Taskforce (IOTF) y las sociedades científicas aconsejan el empleo de datos antropométricos como peso, talla y circunferencia corporal. Dentro de las mediciones antropométricas, el indicador más utilizado en la mayoría de la población para la valoración de adiposidad es la relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, conocido como Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet.

$$\text{IMC} = \text{Peso en kg} / \text{talla en metros al cuadrado}$$

No existen criterios uniformes para marcar los límites de los intervalos de normopeso y sobrepeso según el valor del IMC. Utilizando este índice corporal como criterio, la OMS ha propuesto una clasificación del grado de obesidad en las siguientes categorías:

VALORES LÍMITES DEL IMC (KG/M ²)	
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidad grado I	30,0 – 34,9
Obesidad grado II	35,0 – 39,9
Obesidad grado III	> 40

IMC: índice de masa corporal

Fig. 10. Criterios para definir y clasificar la obesidad según el IMC (OMS)
Fuente: (OMS, 2015)

La Sociedad Española del Estudio de la Obesidad (SEEDO) propuso en los años 2000 y 2007 un límite inferior de peso normal correspondiente a un IMC igual a 18.5 kg/m²,

en concordancia con las recomendaciones internacionales recientes. El sobrepeso, en el que está incluida una gran parte de la población adulta, contempla valores de IMC en el rango de 25–29.9 kg/m². Por otro lado, se ha introducido un nuevo grado de obesidad (grado IV u obesidad extrema) para aquellos pacientes con un IMC mayor de 50 kg/m².

CRITERIOS DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL IMC (SEEDO 2000, 2007)	
VALORES LÍMITES DEL IMC (KG/M ²)	
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 – 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0 – 29,9
Obesidad de tipo I	30,0 – 34,9
Obesidad de tipo II	35,0 – 39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0 – 49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

Fig. 11. Criterios del sobrepeso y la obesidad según el IMC (SEEDO 2000,2007)
Fuente: (SEEDO, 2007)

3.2.2. Clasificación en función de la distribución de la grasa corporal

La distribución de la grasa corporal posee una gran importancia a la hora de predecir las posibles complicaciones derivadas de la obesidad. Se diferencian distintos tipos según el predominio de la grasa:

1. **Obesidad abdominovisceral**, también denominada de **tipo androide o central**.

Según al Blog electrónico (Sitio Médico, 2004) la considera como:

Predominio del tejido adiposo en la mitad superior del cuerpo: cuello, hombros, región superior del abdomen. Este tipo de obesidad, tanto en el varón como en la mujer, se asocia claramente con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular y mortalidad en general, consecuencia directa del estado de insulinoresistencia. Ello se explica porque la grasa

intraabdominal posee características metabólicas diferentes de otros depósitos adiposos: tiene una alta sensibilidad a la movilización de ácidos grasos libres, lo cual redundaría en un aumento de la síntesis de VLDL, LDL, glucosa e insulina.

2. Obesidad gluteofemoral, también denominada ginecoide o periférica.

Igualmente (Sitio Médico, 2004) señala:

Se caracteriza por presentar adiposidad en glúteos, caderas, muslos y mitad inferior del cuerpo. Este tipo de distribución se relaciona principalmente con problemas de retorno venoso en las extremidades inferiores (varices) y con artrosis de rodilla (gonartrosis). La circunferencia de la cadera se correlaciona negativamente con los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Como conclusión, los estrógenos, responsables de esta distribución de grasa corporal podrían constituir un rasgo favorable asociado a menor riesgo cardiovascular y en consecuencia representan un factor protector para el sexo femenino.

3. De distribución homogénea o generalizada, si no hay un claro predominio del exceso de grasa en ninguna zona.

Los parámetros que nos proporcionan la información sobre la distribución de la grasa son: el **Perímetro de la cintura o Circunferencia abdominal (CA)**, o el **Índice cintura-cadera (ICC)**. Algunos autores consideran que la grasa perivisceral, tiene una buena correlación con el perímetro de la circunferencia abdominal y actualmente, se tiende a utilizar la circunferencia de la cintura y el IMC como indicadores de riesgo asociado a desarrollar comorbilidad cardiovascular.

▪ **Índice Cintura / Cadera**

El índice cintura/cadera es una medida antropométrica específica para la valoración de la distribución de la grasa. Es el resultado de la división entre el valor en centímetros de la circunferencia de la cintura por el de la cadera. En la mujer, cuando es superior a 0.9 y, en el varón cuando es superior a 1, se considera obesidad de tipo androide.

En mujeres > 0.9 obesidad androide

En mujeres < 0.9 obesidad ginecoide

En hombres > 1 obesidad androide
En hombres < 1 obesidad ginecoide

▪ **Perímetro de la cintura**

En la actualidad existe un consenso generalizado para utilizar el perímetro de cintura como valoración de la distribución de la grasa ya que es fiel reflejo de la grasa abdominal y por lo tanto del riesgo cardiovascular. Se establecen como valores de **riesgo elevado** > de 95 cm en hombres y > de 82 cm en mujeres y de **riesgo muy elevado** > 102 cm en hombres y > de 88 cm en mujeres.

3.2.3. Clasificación de acuerdo a la celularidad

Distingue 2 tipos de obesidad:

- **Hipertrófica**

Se observa en el adulto, consiste en un aumento de tamaño del adipocito. Se asocia a complicaciones metabólicas y cardiovasculares, dado que presenta una distribución abdominovisceral.

- **Hiperplásica**

En general es la que observamos en la infancia. Se caracteriza por un aumento del número total de adipocitos y por lo general presenta un patrón de distribución ginecoide.

3.3. Etiología

▪ **Factores metabólicos**

Se ha postulado que una anormalidad metabólica básica podría incrementar el almacenamiento energético en el tejido adiposo y producir obesidad por varios caminos:

- ✓ la desviación preferente de los sustratos energéticos hacia la síntesis y el almacenamiento de los triglicéridos.
- ✓ el aumento de la eficiencia para degradar los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos, y almacenar la energía adicional en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.

- ✓ una mayor eficiencia para efectuar trabajo fisiológico, lo que da por resultado una situación en la que se requiere menos energía y el exceso de ésta se convierte en triglicéridos, que se almacenan en el tejido graso.
- ✓ la inhibición de la movilización de la energía almacenada en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.



Fig. 12. Obesidad: Agentes etiológicos
Fuente: (SEEDO, 2007)

- **Factores genéticos**

Se han descrito diversos genes involucrados en la génesis de la obesidad, de acuerdo a (Henufood, 2010) considera:

Aunque se ha evidenciado que sólo un número muy reducido de ellos tiene una relación directa en el desarrollo de esta patología. Las mutaciones genéticas representan menos del 1% de los casos de obesidad y las personas que presentan estos polimorfismos tienen mayor predisposición a padecer obesidad, aunque no significa que estas personas estén predestinadas a ser obesas, ya que también es necesario que el estilo de vida favorezca la aparición de la misma.

- **Factores endocrinos**

Una posible explicación de algunas formas de obesidad se encuentra en el desequilibrio hormonal primario, que al afectar el comportamiento alimentario, el gasto

de energía, o ambos, da por resultado un balance energético positivo, con el consiguiente almacenamiento de la energía en el tejido adiposo. En muchos pacientes obesos se han observado varios cambios en el funcionamiento endocrino; en la mayoría de los casos estos desarreglos son consecuencia más que causa de obesidad.

Según (Bray, 1992):

Entre las alteraciones endocrinas que se asocian con el desarrollo de obesidad se encuentra el síndrome de ovarios poliquísticos, el hiperinsulinismo, el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo, entre otros. Aunque hay que destacar que proporcionalmente ocupan un sitio pequeño en la prevalencia de obesidad en la población.

- **Estilos de vida**

Los cambios recientes en el estilo de vida, caracterizados por un consumo excesivo de energía y una reducción notable en la actividad física, ofrecen una explicación razonable de la etiología de la obesidad.

- **Factores sociales**

Los datos epidemiológicos indican que la prevalencia de obesidad recibe una notable influencia de los factores sociales, económicos, raciales y otros relacionados con el estilo de vida. Lejos está la obesidad de distribuirse de manera uniforme en la sociedad. En los países desarrollados representa un serio problema de salud pública, aunque también los países de economías menos privilegiadas tienen altas prevalencias de obesidad. En general se ha encontrado una relación inversa entre el estado socioeconómico y la prevalencia de obesidad, aunque este fenómeno es más pronunciado en las mujeres.

- **Factores psicológicos**

Las perturbaciones emocionales en ocasiones precipitan la sobrealimentación y acompañan a la obesidad. En individuos obesos se han observado casi todos los tipos de trastornos psicológicos, incluidos la ansiedad, la culpa, la frustración, la depresión y

los sentimientos de rechazo y vulnerabilidad. Sin embargo, no se ha atribuido a la obesidad ninguna personalidad o trastorno psiquiátrico característico.



Fig. 13. Principales factores ambientales que influyen en el desarrollo de la obesidad
Fuente: (SEEDO, 2007)

- **Fármacos**

- Glucocorticoides

- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)

- Ciproheptadina

- Fenotiazinas

Comorbilidades asociadas con la obesidad: Se recomienda buscar signos asociados con:

- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- Enfermedad coronaria
- Osteoporosis
- Artrosis
- Cáncer de mama
- Cáncer de Colon
- Cáncer Endometrial
- Síndrome de apnea del sueño y trastornos respiratorios

- Formación de cálculos y colecistitis
- Disfunción sexual

Los estudios complementarios deben ser direccionados según la historia clínica.

3.4. Análisis y diagnóstico

Se debe identificar la enfermedad por medio de un diagnóstico completo, es decir, no solo determinar que el paciente tiene sobrepeso u obesidad, sino que además se debe clasificar y señalar el riesgo cardiovascular, así como las comorbilidades asociadas para encaminar el abordaje y tratamiento de manera integral.

Factores de riesgo

- Hipertensión arterial
- Diabetes:
 - Glicemia basal >126 mg/dl.
 - Glicemia Post Carga > 200 mg/dl
 - Glicemia al azar > 200 mg/dl, más síntomas de diabetes
- Dislipidemia:
 - HDL < 60 mg/dl
 - Colesterol total >200 mg/dl
 - LDL >130 mg/dl
 - Triglicéridos > 150 mg/dl.
- Edad mayor de 55 años en hombres y mayor de 65 años en mujeres
- Tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular prematura en familiar de 1° grado (hombre < 55 años y mujer < 65 años)
- Aumento de la circunferencia abdominal
- Enfermedad cerebrovascular: evento cerebrovascular, accidente isquémico transitorio
- Enfermedad coronaria: infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria, falla cardíaca
- Enfermedad renal: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina > 2mg/dl)

- Enfermedad vascular periférica
- Síndrome metabólico

Tabla 6. Estratificación cardiovascular

Otros FR	PA normal	PA normal/alta	PA grado 1	PA grado 2	PA grado 3
Sin FR	Riesgo basal	Riesgo basal	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
>3 FR DM, SM, LOB	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto.
ECV- IR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

- La estratificación hace referencia al riesgo de que se presente un evento cardiovascular fatal o no fatal en 10 años
- La línea punteada señala como el enfoque diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial puede variar según el riesgo cardiovascular del paciente.
- FR: Factor de riesgo, PA: Presión arterial, DM: Diabetes mellitus, SM: Síndrome metabólico, LOB: Lesión de órgano blanco, ECV: Enfermedad cardiovascular establecida, IR: Insuficiencia renal.

Fuente: (Mancia, De Backer, Dominiczak, Cifkova, Fagard, & Germano, 2007)

FRECUENCIA CARDÍACA MÁXIMA (FCMAX)

La frecuencia cardíaca máxima (FCmax), es el límite teórico de trabajo del corazón. Es muy útil en entrenamientos, sobre todo para planificar intensidades de trabajo físico. Su cálculo teórico es muy simple y si contamos con un pulsómetro nos puede ser muy útil para entrenar de forma más acertada. Pero no es lo mismo la FCmax para un sedentario que para un entrenado, ni para un hombre y una mujer.

FRECUENCIA CARDÍACA MÁXIMA EN SEDENTARIOS

La fórmula es simple, se resta a 220 la edad.

$$FCmax = 220 - edad$$

FRECUENCIA CARDÍACA MÁXIMA EN ENTRENADOS

Las personas entrenadas suelen tener una frecuencia basal más baja, por tanto la FCmax también será más baja. Diferenciamos entre hombres y mujeres:

$$\text{Hombres: } FCmax = 209 - (0,7 \times edad)$$

$$\text{Mujeres: } FCmax = 214 - (0,8 \times edad)$$

A partir de estas fórmulas, la intensidad se calcula mediante una regla de tres.

Caso práctico:

Paciente de sexo femenino, de 25 años, es deportista y quiere realizar su próximo entrenamiento a su 70%. ¿En torno a qué ppm debería mantenerse durante el mismo?

Al ser una mujer entrenada se utiliza la segunda fórmula:

$$FC_{max} = 214 - (0.8 \times 25) = 194 \text{ ppm.}$$

$$70\% \text{ de } 194 = (70 \times 194) / 100 = 134 \text{ ppm.}$$

La **fórmula de Karvonen** es más precisa pues tiene en cuenta las ppm. en reposo del sujeto. La intensidad se calcula aplicándola:

$$[(FC \text{ max.} - FC \text{ reposo}) \times \%] + FC \text{ reposo}$$

Caso práctico:

Paciente de sexo masculino, tiene 40 años y quiere empezar a realizar actividad física siendo su frecuencia cardíaca en reposo de 90 ppm. Su entrenador le ha recomendado empezar a su 50%. ¿En torno a qué ppm. debería trabajar?

Para calcular su frecuencia cardíaca máxima utilizamos la fórmula para sujetos sedentarios:

$$FC_{max} = 200 - 40 = 160 \text{ ppm}$$

$$FC \text{ a su } 50\% = [(160 - 90) \times (50/100)] + 90 = 125 \text{ ppm.}$$

3.5. Tratamiento

Los primeros pasos a seguir en el tratamiento de la obesidad son los cambios en el estilo de vida, que incluyen un tratamiento dietético-alimentario, psicológico, un plan de actividad física y en los casos en los que sea necesario, farmacoterapia. En los individuos donde la obesidad presente cierta gravedad puede estar indicada la cirugía.

4. DISLIPIDEMIAS

4.1. Etiopatogenia

Pueden ser causadas por defectos genéticos (dislipidemias primarias) o ser consecuencia de patologías o de factores ambientales (dislipidemias secundarias). En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente (dislipidemias de etiología mixta).

1) Dislipidemias de causa genética:

Las principales dislipidemias son la Hipercolesterolemia familiar, la Dislipidemia familiar combinada, la Hipercolesterolemia poligénica, la Disbetalipoproteinemia, las Hipertrigliceridemias familiares y el déficit de HDL. Su prevalencia a nivel poblacional es alrededor del 4-5%, alcanzando un 30-40% en la población portadora de cardiopatía coronaria.

2) Dislipidemias secundarias a patologías:

Hipotiroidismo, Diabetes mellitus, Obesidad, Insuficiencia renal, Síndrome nefrótico, Colestasia biliar.

3) Dislipidemias secundarias a factores ambientales:

Los principales son cambios cuali y cuantitativos de la dieta, falta de ejercicio físico y algunas drogas.

4.2. Clasificación

En la actualidad utilizamos una clasificación basada en la clínica:

- A. Hipercolesterolemia aislada
- B. Hipertrigliceridemia aislada
- C. Hiperlipidemia mixta
- D. Déficit de HDL aislado

A su vez estas pueden complementar su clasificación según etiologías primarias o secundarias como se comentó en etiopatogenia.

Según el Blog Electrónico (Nutrición, 2009) señala:

A. Hipercolesterolemia aislada: Las principales son la hipercolesterolemia familiar, la dislipidemia familiar combinada y la hipercolesterolemia poligénica. Se asocia a patologías como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico en etapa avanzada y a la colestasis. Los principales factores ambientales son un consumo excesivo de ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans, así como el uso de progestágenos y anabólicos androgénicos.

- La **Hipercolesterolemia familiar**. La forma homocigota se presenta en 1 en un millón y se expresa desde la infancia. Es causada por un defecto en la captación y/o internalización de las LDL a nivel celular. Existen antecedentes de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar y por su carácter autosómico dominante siempre tendrá un padre afectado, que presentará una hipercolesterolemia aislada, al igual que los hermanos e hijos comprometidos. Se caracteriza por reducción o ausencia de receptores a LDL, niveles de colesterol total, Col-LDL extremadamente altos en los homocigotos (> 600 mg/dl), presencia de arco corneal, xantomas tendinosos y tuberosos, estenosis aórtica y cardiopatía coronaria en la segunda década de la vida. La forma heterocigota se identifica por niveles de colesterol total mayores de 350 mg/dl y por la presencia de arco corneal y xantomas tendinosos, y se asocia a enfermedad coronaria que aparece entre la tercera y cuarta década de la vida.
- La **Dislipidemia familiar combinada**. Es la consecuencia de una sobre-expresión del gen de Apo-B y se asocia a un incremento de la síntesis y secreción de VLDL. También existen antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar, pero con una expresión fenotípica variable en los familiares. Ello es debido a que en las formas leves y moderadas predomina la elevación de VLDL; y en las formas severas predomina el incremento del LDL y del colesterol total. Se asocia a depósitos tisulares.
- La **Hipercolesterolemia poligénica**. Es la causa genética de mayor prevalencia y se presenta como una hipercolesterolemia aislada leve o moderada. Aunque los defectos a nivel molecular pueden ser múltiples, se ha descrito defectos en las señales de la regulación del colesterol en la secuencia, absorción, captación hepática y actividad del receptor.

El **hipotiroidismo clínico**, se asocia a hipercolesterolemia aislada, ya que la hormona tiroidea regula el número de receptores de LDL. Se ha demostrado en el hipotiroidismo un defecto en la catabolización de las LDL, pudiendo llegar a expresarse como una hipercolesterolemia severa.

El **síndrome nefrótico**, en su fase avanzada se asocia a hipercolesterolemia aislada. Existe una mayor síntesis y secreción de VLDL, con vía preferencial hacia LDL, como una reacción general de las proteínas en respuesta a la pérdida de albúmina.

Igualmente, el Blog Electrónico (Nutrición, 2009) refiere:

La **colestasia intrahepática y extrahepática**, se asocia a hipercolesterolemia aislada. Existe retención de la lipoproteína -X, vehículo de transporte del colesterol en la vía biliar, que tiene características físico-químicas idénticas a las LDL. En las formas crónicas y severas presenta depósitos tisulares e hipercolesterolemias muy elevadas.

El incremento del consumo de ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans en individuos susceptibles (Hipercolesterolemia poligénica, fenotipos de Apo E4) induce una hipercolesterolemia aislada leve a moderada. Por mecanismo no aclarado, el uso de progestágenos y anabólicos androgénicos pueden inducir una hipercolesterolemia aislada.

B. Hipertrigliceridemia aislada

En general, corresponden a defectos leves a moderados del metabolismo de VLDL, ya que los defectos severos se expresan como hiperlipidemia mixta debido al contenido significativo del colesterol de las VLDL.

Como causas genéticas, se reconoce a las dislipidemias familiares combinadas, el déficit leve de Apo C2 y lipasa lipoproteica periférica y la sobre-expresión de Apo C3. Como causas patológicas secundarias, se reconoce a la obesidad, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y al síndrome nefrótico en etapas avanzadas; y como causas ambientales, al consumo excesivo de alcohol, uso de beta bloqueadores, estrógenos, diuréticos tiazidicos e hidratos de carbono, especialmente refinados.

En el **Síndrome de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia** hay incremento de la síntesis de VLDL y se acelera el catabolismo de las HDL. Este se encuentra asociado a la obesidad de predominio abdominal y a la diabetes mellitus tipo 2, y entre sus componentes existe la dislipidemia que característicamente se expresa como una hipertrigliceridemia con nivel de Col-HDL bajo. Los beta bloqueadores y los diuréticos tiazidicos acentúan la resistencia insulínica.

Por otra parte, (Nutrición, 2009) considera:

El riesgo cardiovascular de las hipertrigliceridemias aisladas sigue siendo materia de controversia. Sin embargo, se acepta como un factor de riesgo independiente en mujeres y en diabéticos y posiblemente en hombres sanos y también en aquellos con cardiopatía coronaria. Su posible rol patogénico estaría relacionado con la reducción de los niveles del colesterol de HDL y por un incremento de la densidad y reducción del tamaño de las LDL que las hace más susceptibles a la oxidación. Además, la hipertrigliceridemia tiene un efecto trombogénico, al incrementar los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

C. Hiperlipidemias mixtas

Pueden tener un origen genético: dislipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia, defectos severos relacionados con déficit de Apo C2 y lipasa lipoproteica periférica y por sobre-expresión de Apo C3. Una de las características de esta forma de dislipidemia es su multicausalidad, con concurrencia de factores genéticos, patológicos asociados y ambientales que interfieren con el metabolismo de las VLDL y LDL.

Igualmente, (Bray, 1992) refiere:

En la **disbetalipoproteinemia**, el defecto genético se expresa clínicamente en menos del 10% de los casos, requiriendo para ello la asociación con otra condición que altere el metabolismo de las VLDL. Tiene un elevado riesgo de cardiopatía coronaria precoz y de aterosclerosis periférica. Obedece a un déficit de Apo E o a la presencia de la condición de homocigoto de isoformas Apo E2/E2, por lo que existe un defecto de la captación de remanentes de quilomicrones y de VLDL. Se expresa con una elevación de los triglicéridos y del colesterol total con una relación cercana a 1. Se

asocia a depósitos lipídicos tisulares (xantomas palmares) y frecuentemente, a diabetes mellitus tipo 2 y a obesidad.

Los defectos severos del sistema lipasa lipoproteica, de Apo C2 y la sobre-expresión de Apo C3, se asocian a dislipidemias mixtas con triglicéridos muy elevados (>1000 mg/dl), quilomicrones en ayunas y colesterol HDL muy bajos. Existe una forma que se expresa en la infancia, se asocia a xantomatosis eruptiva, lipemia retinales y hepatomegalia. Existe una forma de expresión en la edad adulta asociada con alta frecuencia a diabetes mellitus tipo 2, obesidad y alcoholismo. Tanto la forma infantil como del adulto conllevan a riesgo de pancreatitis aguda.

D. Déficit aislado de HDL

Un nivel de colesterol de HDL igual o inferior a 35 mg/dl significa un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria. La reducción de los niveles del C-HDL puede resultar de un defecto de la síntesis de Apo A o de una aceleración de su catabolismo por un mayor contenido de triglicéridos, producto de una transferencia desde VLDL cuando éstas están elevadas. Aunque existen los déficit de C-HDL aislado, la gran mayoría de los casos se observa en las hipertrigliceridemias aisladas o hiperlipidemias mixtas.

4.3. Diagnóstico

El diagnóstico de dislipidemia se basa en niveles séricos elevados de colesterol total, de col-LDL, col-HDL y de los triglicéridos, habitualmente solicitado como perfil lipídico, el que debe ser obtenido con un ayuno de 12 horas. De acuerdo a (Díaz, 2003), los valores que se consideran normales según criterios del Panel de expertos ATP III, y los de riesgo son:

Tabla 7. Valores normales y niveles de riesgo cardiovascular

VALORES NORMALES	NIVELES DE RIESGO
Colesterol total: < 200 mg/dl	NIVEL DE RIESGO: > 240 mg/dl
Triglicéridos: < 150 mg/dl	NIVEL DE RIESGO: > 200 mg/dl ALTO RIESGO: > 500 mg/dl
LDL: < 130 mg/dl	NIVEL DE RIESGO: > 130 mg/dl ALTO RIESGO: > 160 mg/dl
HDL: > 50 mg/dl en mujeres > 40 mg/dl en hombres	NIVEL DE RIESGO: < 35 – 40 mg/dl

Fuente: (Fundación BIOS, 2013)

Debe considerarse, según Friedewald, que el Colesterol total es la suma de las lipoproteínas LDL, HDL y VLDL.

$$\text{COLESTEROL TOTAL} = \text{LDL} + \text{HDL} + \text{VLDL (Triglicéridos / 5)}$$

De donde por lo general se estima el LDL

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - \text{Triglicéridos / 5}$$

Según la (Fundación BIOS, 2013):

Esta fórmula es válida si los triglicéridos son menores de 400 mg/dl y en esta circunstancia es válido calcular el colesterol no-HDL, que se calcula restando a la molécula de colesterol el valor de HDL. Mientras el LDL informa sobre el colesterol y Apo B presentes en esta lipoproteína, el colesterol no-HDL representa el colesterol y la Apo B de la LDL, VLDL, IDL.

4.4. Clínica

Se basa en la presencia de formaciones lipídicas en la piel y tendones.

- **Xantomas cutáneos y tendinosos:** Un porcentaje de las dislipidemias, especialmente las más severas, se manifiestan por depósitos (xantomas) cutáneos y tendinosos.

Con el perfil lipídico, se define la característica de la dislipidemia, recordando que el manejo clínico debe tener presente que los lípidos sanguíneos se relacionan con riesgo cardiovascular. Considerar los siguientes factores de riesgo cardiovascular:

Tabla 8. Factores modificables y no modificables de riesgo cardiovascular

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none">• Dislipidemias: HDL < 35 mg/dl LDL > 130 mg/dl• Diabetes / Intolerancia a la glucosa• Hipertensión arterial• Tabaquismo• Sedentarismo• Obesidad	<ul style="list-style-type: none">• Sexo (hombres)• Edad• Antecedentes familiares o herencia

Fuente: (Fundación BIOS, 2013)

Una vez considerados los perfiles lipídicos y factores de riesgo se puede catalogar la categoría de riesgo cardiovascular.

Del estudio Framingham se han elaborado tablas que relacionan la edad, género, tabaquismo e hipertensión arterial para definir el riesgo cardiovascular a 10 o 20 años.

4.5. Tratamiento

Para el manejo farmacológico, la (Fundación BIOS, 2013) recomienda las siguientes alternativas terapéuticas:

- Las estatinas pueden reducir de manera importante el colesterol-LDL, minimizan los eventos cardiovasculares en aproximadamente 30% y son generalmente seguras, pocas personas desarrollan miopatía. Por lo anterior se consideran la terapia de primera línea para el inicio del tratamiento farmacológico.
- Los secuestradores del ácido biliar producen una moderada reducción en la concentración de los LDL, por lo cual es considerado en personas que presentan moderada elevación del LDL, para adultos jóvenes y para mujeres que desean quedar embarazadas.
- El ácido nicotínico reduce efectivamente la dislipidemia aterogénica, debido a que reduce los triglicéridos, aumenta las HDL y transforma las LDL pequeñas en LDL de tamaño normal las cuales son menos aterogénicas, por lo cual se consideran una terapia opcional para el manejo de la dislipidemia aterogénica.
- Los fibratos son efectivos en el manejo de las dislipidemia aterogénicas, producen una disminución de las concentraciones de triglicéridos, por lo cual están recomendados en el manejo de altos niveles de triglicéridos que pueden producir pancreatitis aguda.

e. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo investigativo fue de tipo descriptivo, prospectivo y transversal

UNIVERSO

El universo estuvo conformado por 159 pacientes diabéticos tipo 1 y 2, sin distinción de sexo o raza que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Básico de Huaquillas entre los meses de Agosto a Diciembre del 2015.

MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 70 pacientes diabéticos tipo 2, en edades comprendidas entre 30-80 años, que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Básico de Huaquillas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta de Medicina Interna en edades comprendidas entre 30-80 años.
- Pacientes con ingesta diaria de alcohol menor a 20 gramos en mujeres y 30 gramos en hombres.
- Pacientes que acepten formar parte del estudio, luego de la firma del consentimiento informado para participantes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con ingesta diaria de alcohol mayor a 30 gramos o que refieren alcoholismo como toxicomanía.
- Pacientes con historia previa de enfermedades autoinmunes, hepatitis viral, cirrosis, uso frecuente de fármacos (amiodarona, esteroides, tamoxifeno, metotrexato, estrógenos, antirretrovirales), hemocromatosis.
- Pacientes que no completen los estudios de perfil hepático, lipídico y de ultrasonido hepático.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recolección de datos en la presente investigación fue directa y estructurada, para ello se diseñó un instrumento de recolección de datos, el mismo que aportó la información necesaria para responder a los indicadores previamente establecidos, a fin de cumplir con los objetivos de la investigación (anexo 1).

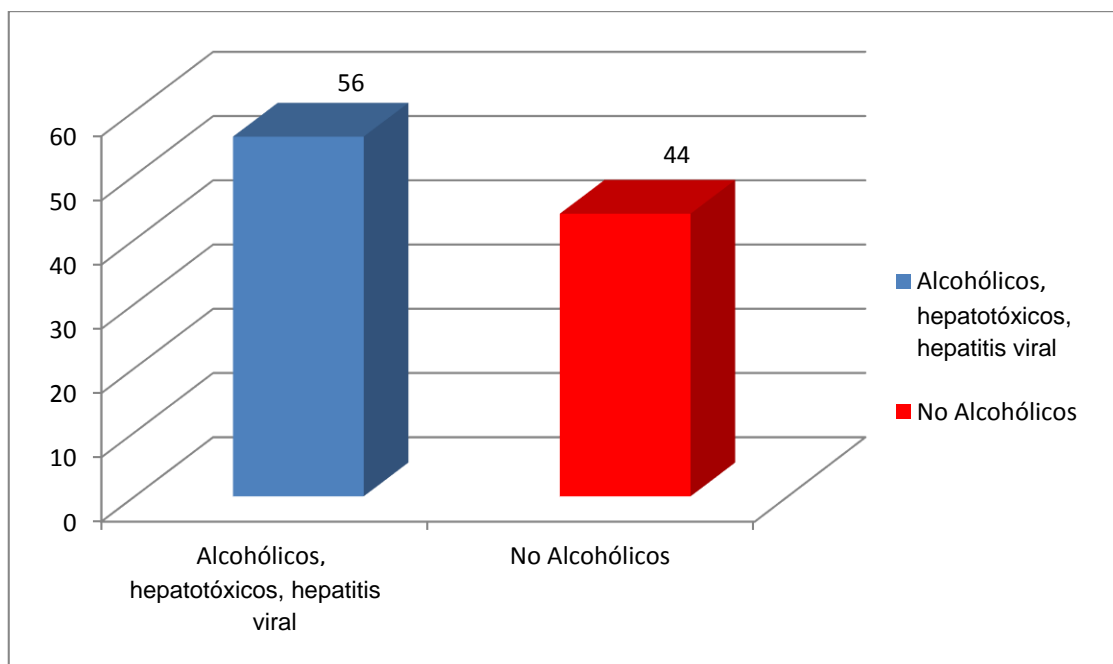
PROCESAMIENTO, ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Los resultados obtenidos fueron almacenados y analizados sobre la línea base realizada en Microsoft Office Excel. Los análisis estadísticos de las variables se interpretaron utilizando los valores de la media y de desviación estándar.

f. RESULTADOS

PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Gráfico N° 1.



Fuente: Formato de recolección de datos

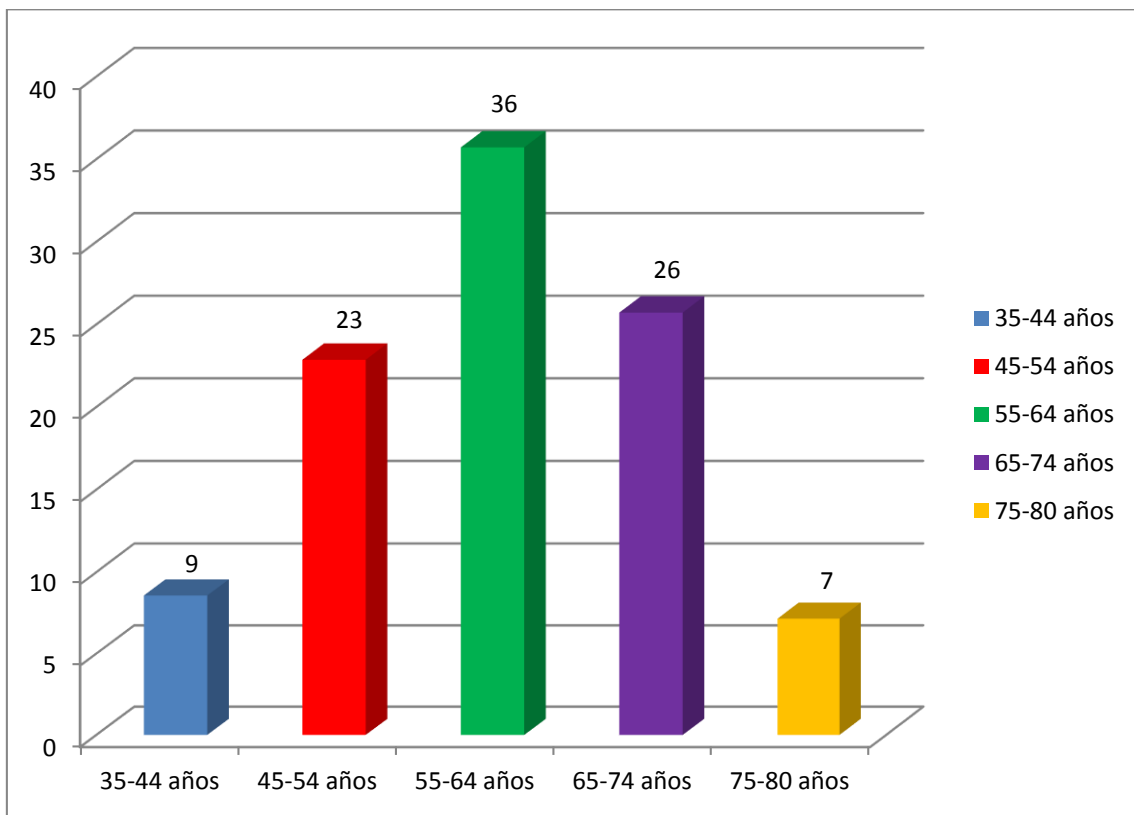
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

La prevalencia de hígado graso no alcohólico fue del 44%, frente al 56% de pacientes con antecedentes de consumo de alcohol, de fármacos hepatotóxicos y que presentan historia previa de hepatitis viral.

EDAD EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico Nº 2.



Fuente: Formato de recolección de datos

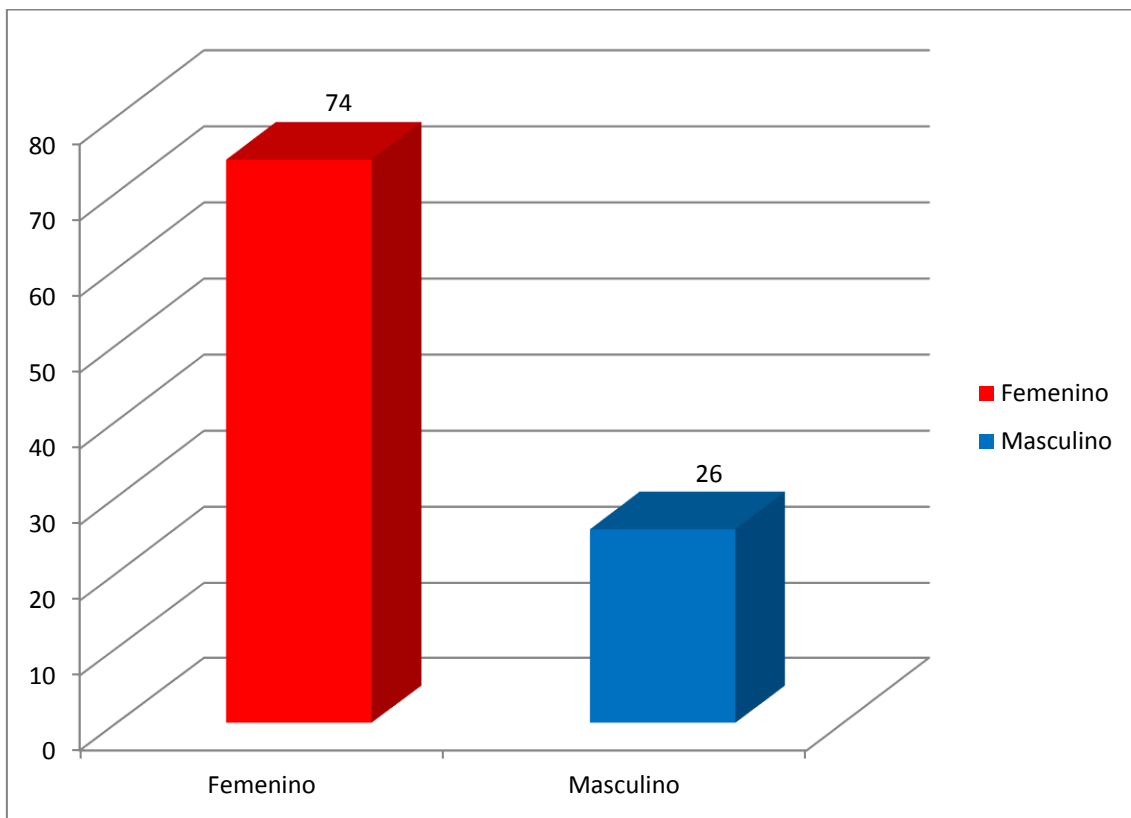
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

El 36% de los pacientes se encuentran en edades entre los 55-64 años, seguido del 26% entre los 65-74 años.

GENERO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 3.



Fuente: Formato de recolección de datos

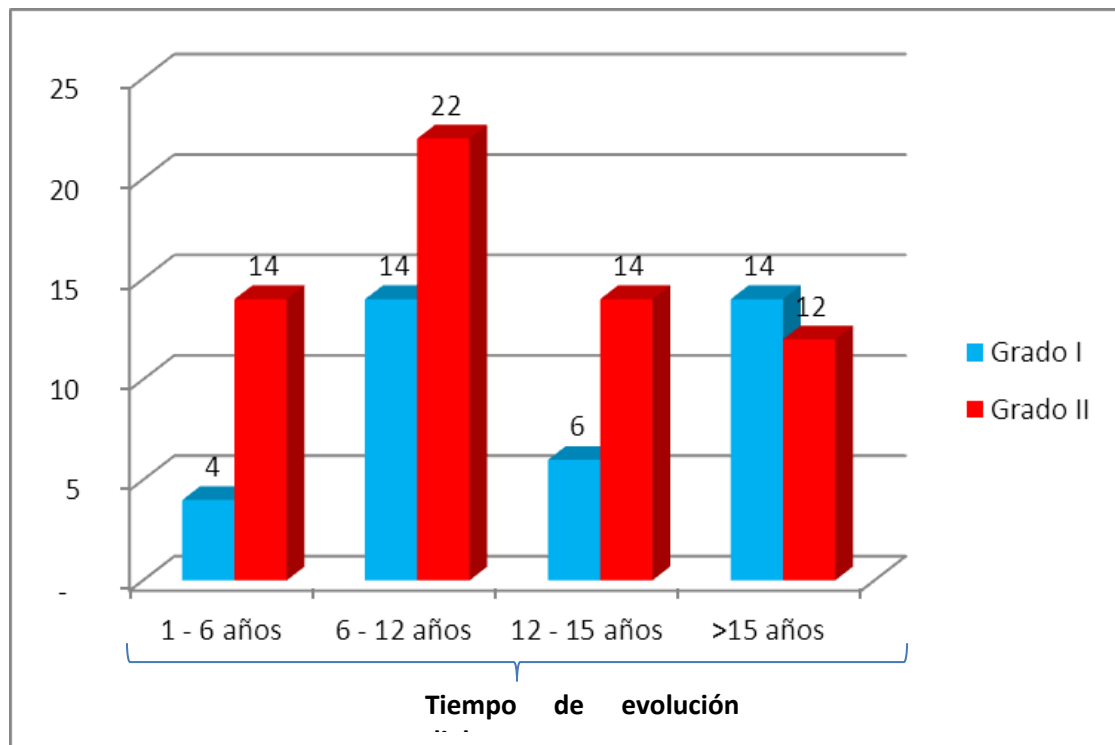
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

Se determinó que el 74% son mujeres y el 26% son hombres.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y GRADO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Gráfico N° 4.



Fuente: Formato de recolección de datos

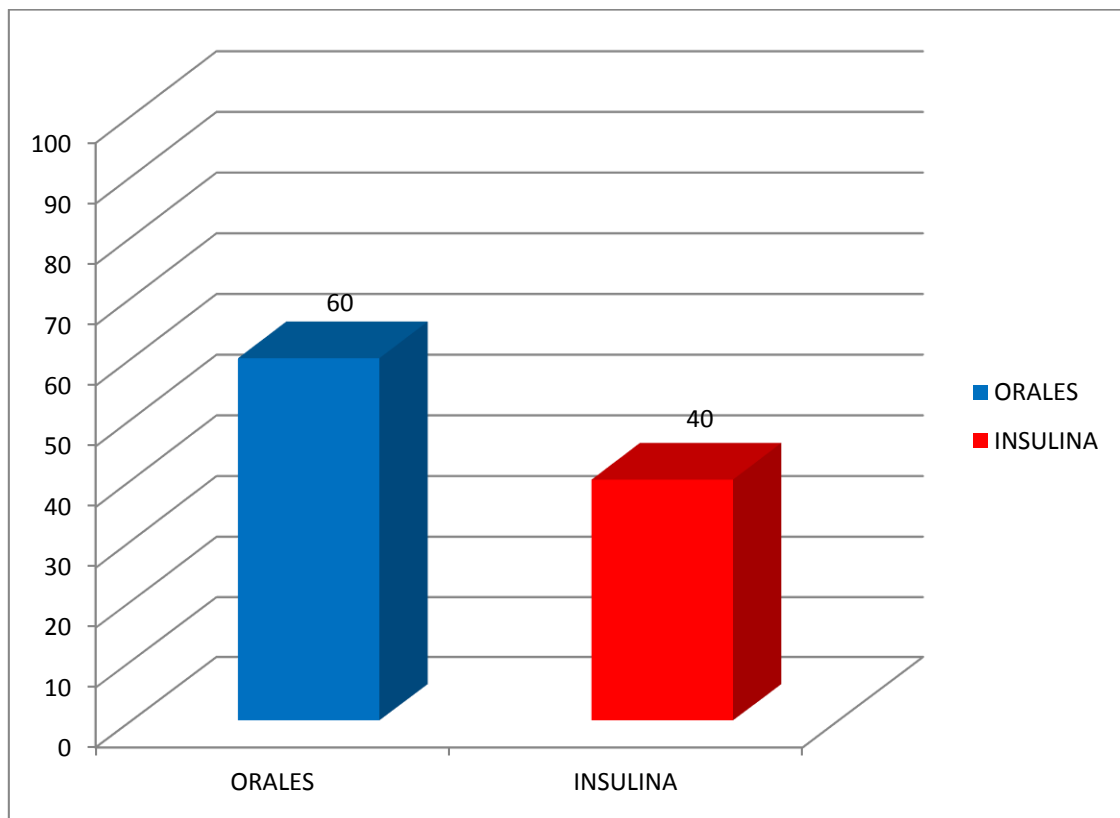
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

El 22% y 14% de los pacientes con 6-12 años de evolución de la diabetes presentan hígado graso grado II y grado I, respectivamente. Mientras que los pacientes con más de 15 años presentan hígado graso grado I (14%).

TIPO DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 5.



Fuente: Formato de recolección de datos

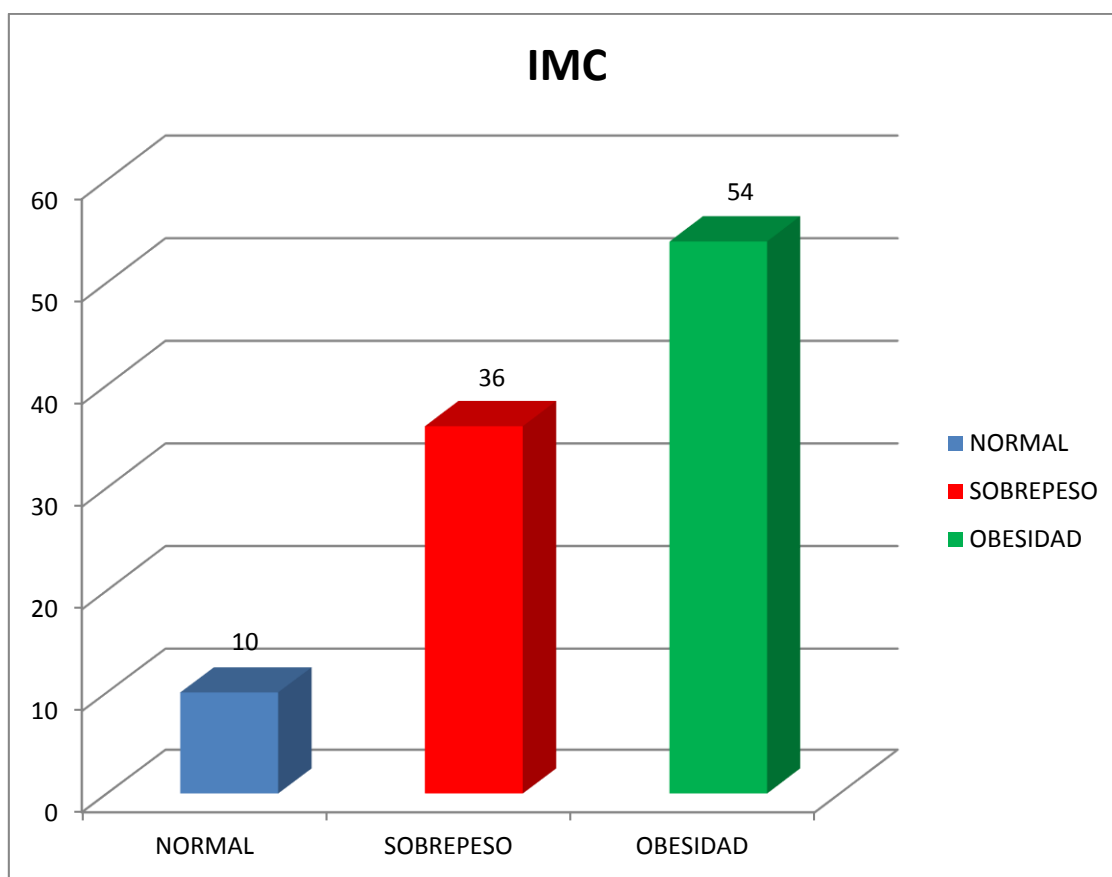
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

El 60% de los pacientes utilizan hipoglucemiantes orales, mientras que el 40% se administran insulina para el control de su diabetes.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 6. A



Fuente: Formato de recolección de datos

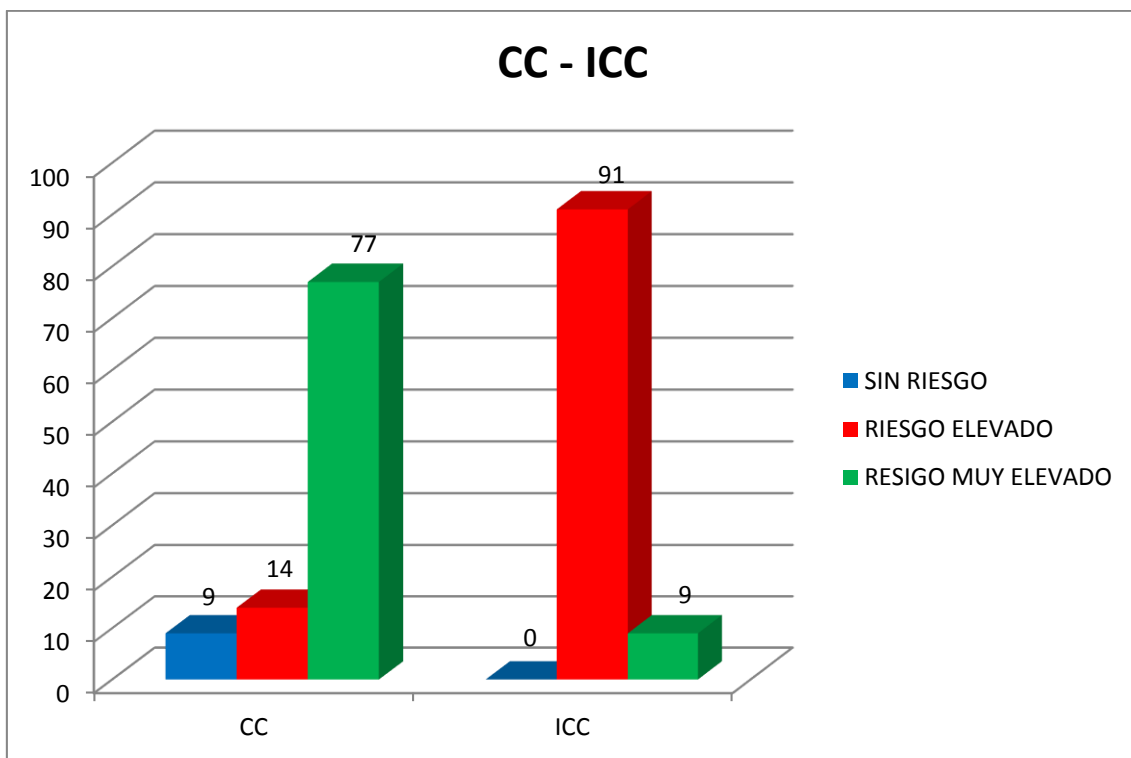
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

El 54% de los pacientes presentan obesidad ($> 30.0 \text{ kg/m}^2$) según la clasificación de la OMS.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 6. B



Fuente: Formato de recolección de datos

Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

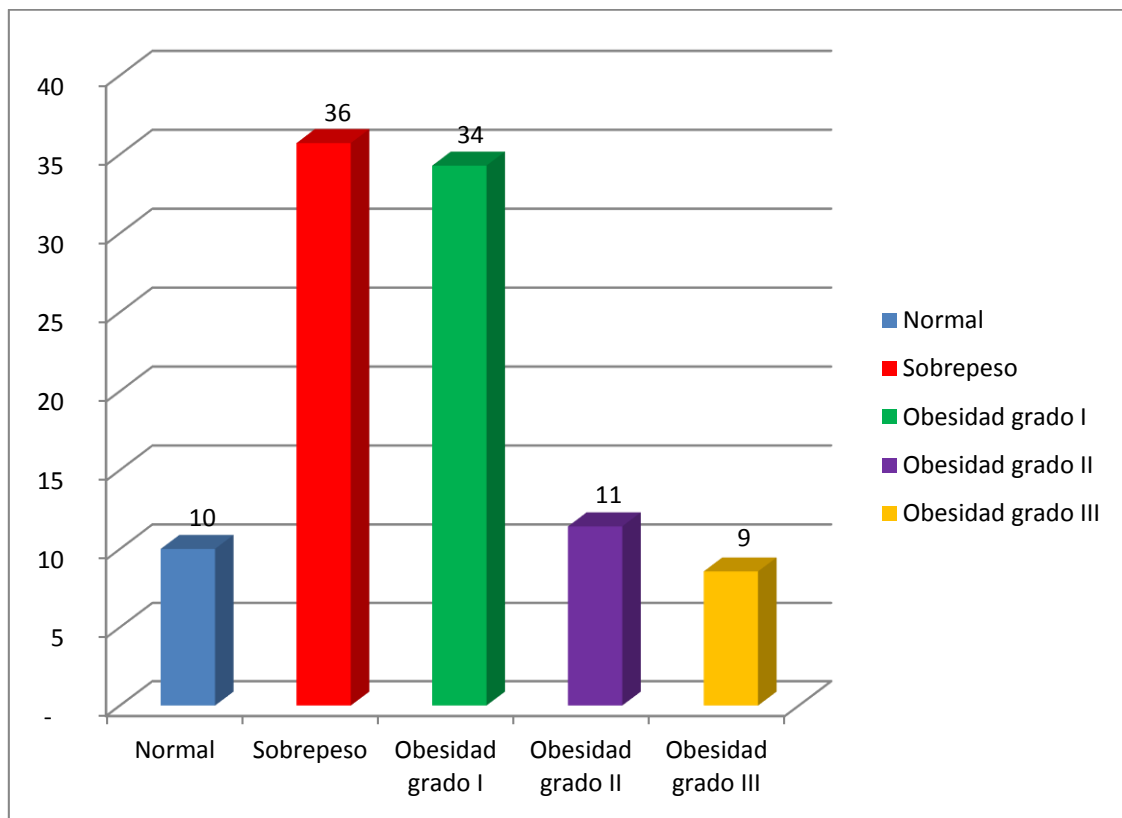
ANÁLISIS:

De acuerdo a la circunferencia de cintura (CC), se determinó una mayor prevalencia de obesidad abdominal, estableciéndose que el 77% presentan riesgo cardiovascular **muy elevado** (H: >102 cm / M: >88 cm), según la clasificación de la ADA.

Según el índice de cintura/cadera (ICC), se determinó que el 91% presentan riesgo **elevado** (H: 0.96-0.99 / M: 0.81-0.84) para enfermedad cardiovascular.

GRADO DE OBESIDAD EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 7.



Fuente: Formato de recolección de datos

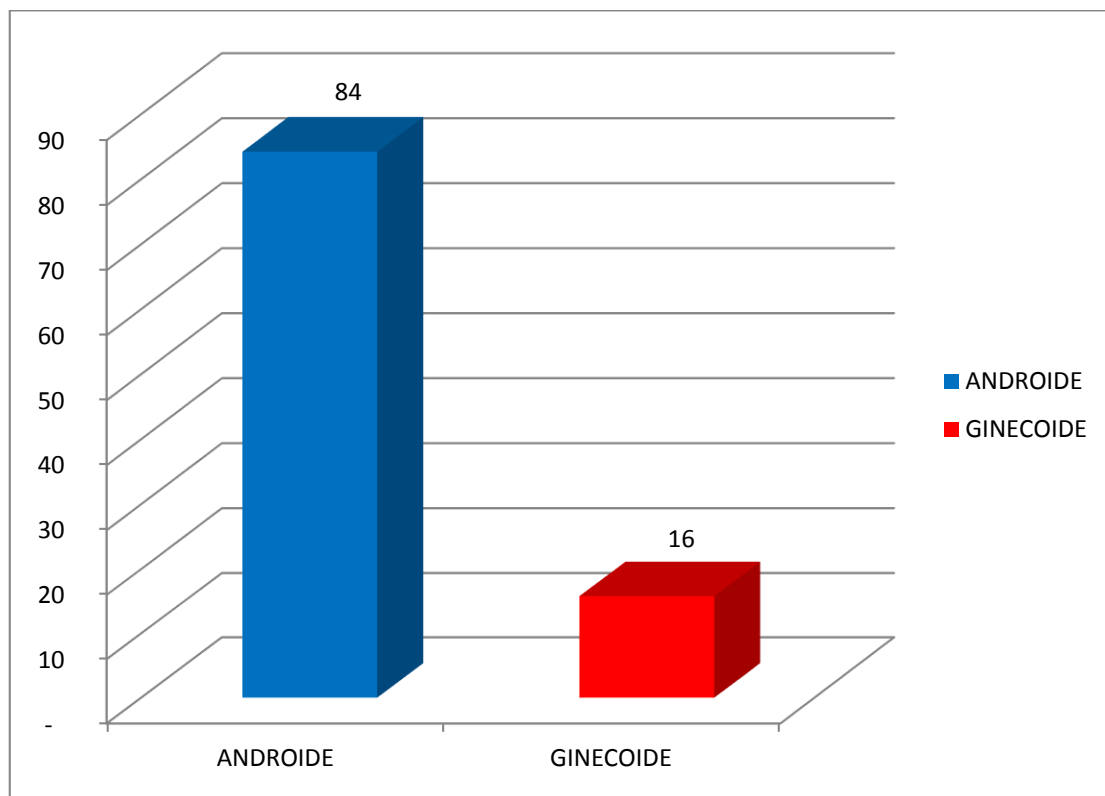
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

Se estableció que el 34% de los pacientes presentan obesidad grado I, mientras que el 11% presentan obesidad grado II.

TIPO DE OBESIDAD EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 8



Fuente: Formato de recolección de datos

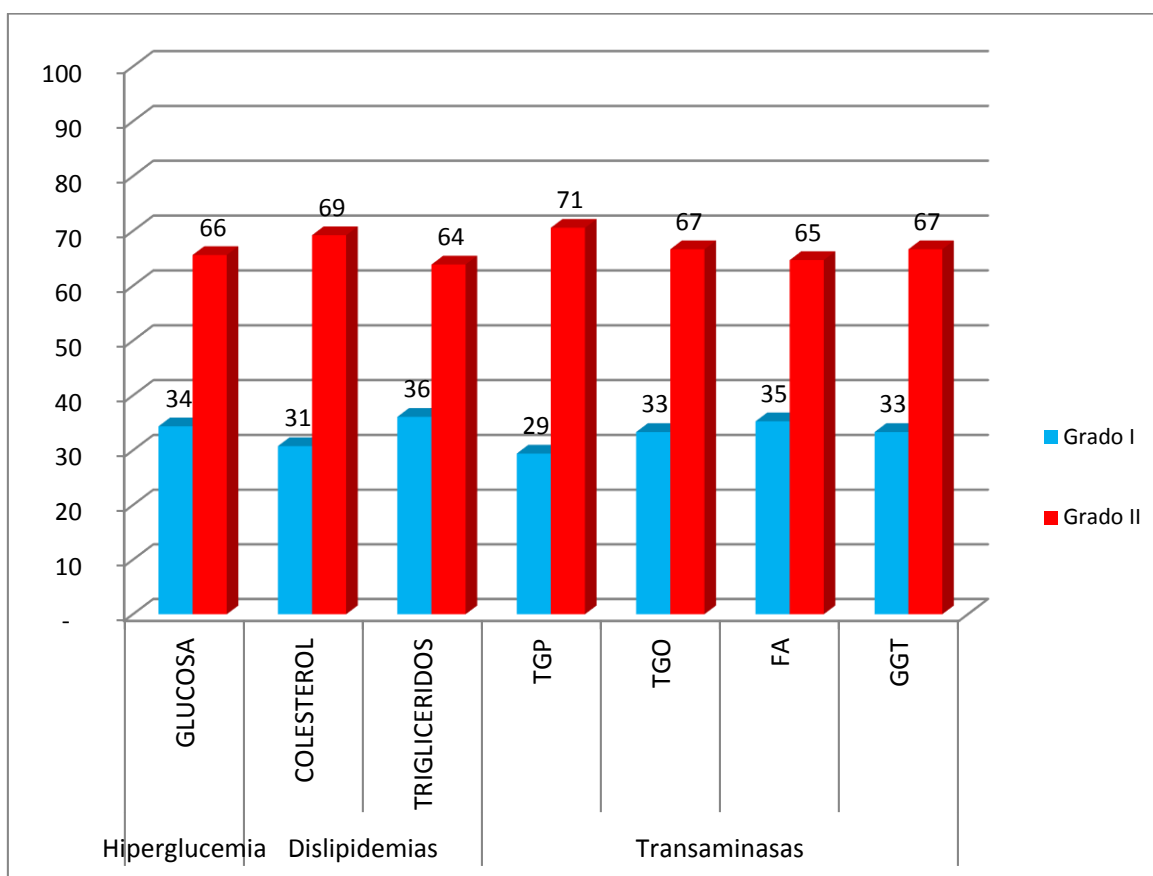
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

El 84% de los pacientes presentan obesidad tipo androide, mientras que el 16% presentan obesidad de tipo ginecoide.

VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico Nº 9.



Fuente: Formato de recolección de datos

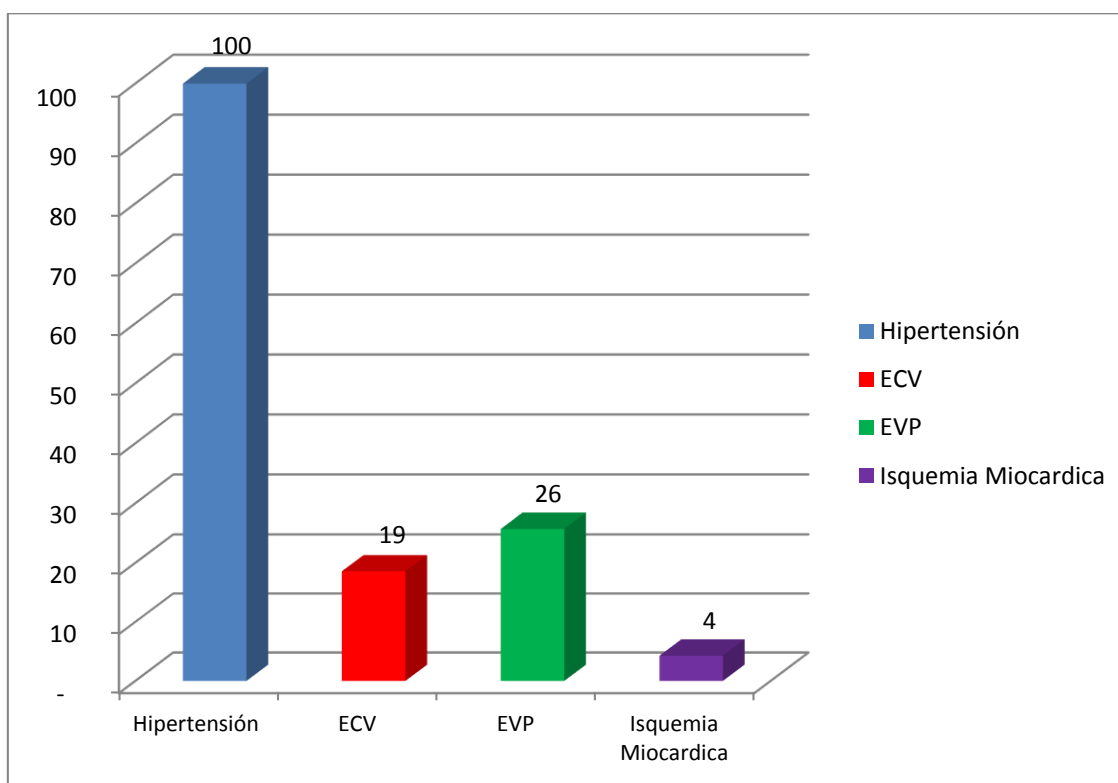
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

Se estableció que en el grado I de hígado graso se encontraron valores elevados de glucosa (34%), de triglicéridos (36%) y de la fosfatasa alcalina (35%). Mientras que en el grado II de hígado graso se evidenció elevación del colesterol (69%) y de la TGP (71%).

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gráfico N° 10.



Fuente: Formato de recolección de datos

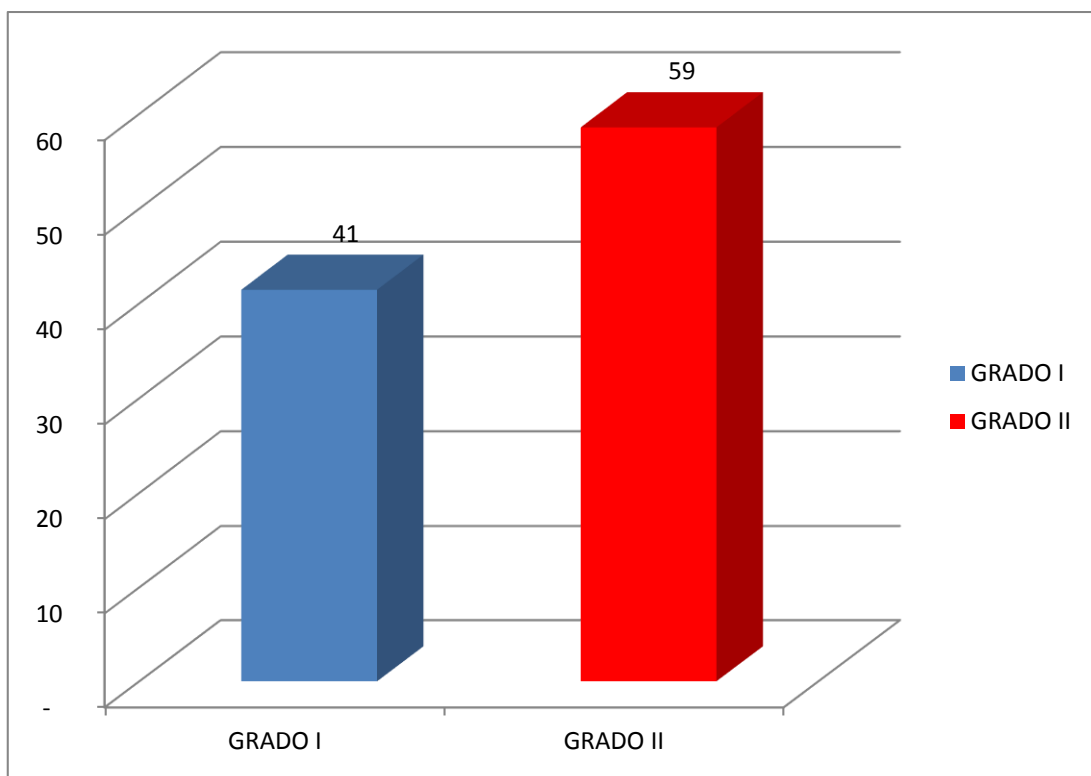
Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS:

Se determinó que el 100% de los pacientes presenta hipertensión arterial, concomitantemente con ello, el 26% enfermedad vascular periférica, el 19% enfermedad cerebrovascular y el 4% enfermedad miocárdica isquémica.

GRADO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Gráfico N° 11.



Fuente: Formato de recolección de datos

Autor: Dr. Segundo Arturo Pullaguari Gutiérrez

ANÁLISIS

Por ultrasonografía se determinó que el 59% presentan hígado graso grado II, mientras que el 41% presentan hígado graso grado I.

g. DISCUSIÓN

En el presente estudio participaron un total de 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Uno de los objetivos fue establecer la prevalencia de hígado graso no alcohólico en los pacientes diabéticos tipo 2 la misma que fue del 44% frente al 56% de los pacientes con otros factores etiológicos desencadenantes, estableciéndose con ello una menor prevalencia de hígado graso de origen no alcohólico; prevalencia inferior a la reportada por (Bosquez Salazar, 2015) con 125 pacientes diabéticos tipo 2 en un estudio realizado en el Hospital Dr. Gustavo Domínguez en la ciudad de Santo Domingo que fue del 56%. De igual manera en otro estudio realizado por (Castro, Banderas, Ramírez, & Escobedo de la Peña, 2012) se encontró una prevalencia de hígado graso no alcohólico del 82.9% en pacientes con síndrome metabólico.

En este estudio se determinó que el 36% de los pacientes se encuentran en edades comprendidas entre los 55-64 años, seguido de un 26% en las edades entre los 65-74 años, predominando en el género femenino con el 74% respecto al género masculino, estableciendo que la mayoría de los pacientes desarrolla la enfermedad a partir de los 45 años, en donde la edad es importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, lo que seguramente es debido al aumento de los desordenes metabólicos. En un estudio realizado por Trimiño Galindo y col., (2011), los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica resultaron estar predominantemente en el grupo etario de 30-49 años. En el estudio efectuado por Sánchez y col, (2011), el porcentaje de pacientes de sexo femenino con esteatosis hepática no alcohólica fue del 50.8%, porcentaje inferior al encontrado en nuestro estudio

De los pacientes estudiados se estableció que el 60% utilizan hipoglucemiantes orales para manejo de su diabetes, determinándose una relación directa entre hígado graso y uso de antidiabéticos orales. Una posible explicación fisiopatológica del por qué el uso de antidiabéticos orales está asociado a la presencia de hígado graso sería porque éstos incrementan la secreción de insulina, lo que provoca un incremento de peso, siendo éste un factor independiente de hígado graso. El 22% y 14% de los pacientes con 6-12 años de evolución de la diabetes presentan hígado graso Grado II y Grado I, respectivamente. Mientras que los pacientes con más de 15 años presentan hígado graso Grado I (14%)

Otro objetivo del estudio fue identificar las variables antropométricas asociadas al hígado graso no alcohólico, determinándose que la presencia de hígado graso no alcohólico tuvo una asociación estadísticamente significativa con la presencia de obesidad corporal y abdominal; en donde un 54% de los pacientes estudiados presentan obesidad corporal, predominando la de Grado I con el 34%, mientras que el 77% presentan obesidad abdominal. Según el índice cintura/cadera se determinó que el 91% presentan riesgo elevado y el 9% riesgo muy elevado para enfermedad cardiovascular. Sung y col., (2009) también encontraron mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hígado graso no alcohólico y siendo aún mayor en aquellos con esteatohepatitis, a diferencia de esta investigación todos los pacientes tenían esteatosis, ninguno fue catalogado como esteatohepatitis. Choi y col, (2009) encontraron riesgo intermedio o alto en pacientes con hígado graso no alcohólico a diferencias de aquellos sin hígado graso no alcohólico, sin embargo este fue un estudio realizado con un mayor número de pacientes (21130 pacientes, 5760 con hígado graso no alcohólico) y en una población distinta a la nuestra.

Se determinó que el 84% de los pacientes presentan obesidad tipo androide, mientras que tan solo el 16% presentan obesidad de tipo ginecoide, existiendo una clara asociación de obesidad abdominovisceral con un aumento del riesgo de desarrollar dislipidemia, enfermedad cardiovascular y de mortalidad en general consecuencia directa del estado de insulinoresistencia.

Otras de las variables estudiadas fueron las analíticas y su asociación al hígado graso no alcohólico evidenciándose que en el grado I de hígado graso se encontraron valores elevados de glucosa (34%), de triglicéridos (36%) y de la fosfatasa alcalina (35%), mientras que en el grado II de hígado graso se evidenció elevación del colesterol (69%) y de la TGP (71%). En el estudio de Brea y col. (2011), se observó mayor prevalencia de alteración de enzimas hepáticas en pacientes con hígado graso. Merat et al, encontró transaminasas elevadas en una frecuencia del 3.5%, la cual fue menor de la reportada en nuestro estudio.

Se determinó que existe una relación estrecha entre hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular. De los 70 pacientes estudiados se determinó que todos presentan hipertensión arterial lo que corresponde al 100% de los casos, concomitantemente con ello el 26% presenta enfermedad vascular periférica, el 19% enfermedad cerebrovascular y el 4% enfermedad miocárdica isquémica. En el estudio

realizado por Sung y col. (2009), se determinó mayor prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con hígado graso no alcohólico.

Finalmente, se determinó que el 59% presentan hígado graso grado II, mientras que el 41% presentan hígado graso grado I.

h. CONCLUSIONES

1. Existe estrecha asociación entre la presencia de hígado graso no alcohólico con un mayor IMC e incremento de la circunferencia abdominal, variables antropométricas que fueron significativamente mayores en el presente estudio.
2. Existe una estrecha relación entre hígado graso no alcohólico y riesgo de eventos cardiovasculares, al establecer la asociación de hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad miocárdica isquémica con esta hepatopatía.
3. En nuestro estudio, la prevalencia de hígado graso no alcohólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que cumplieron con los criterios de inclusión fue del 44%, que por ultrasonografía, predominó la de grado II.
- 4.
5. Al ser las aminotransferasas indicadores sensibles de lesión de la célula hepática se evidenció diferencias estadísticamente significativas, al encontrar valores elevados de las mismas, existiendo una asociación de hipertransaminasemia con hígado graso no alcohólico.
6. Existe una alta asociación entre hígado graso no alcohólico con dislipidemia y diabetes descontrolada al evidenciar un incremento en los valores de colesterol y triglicéridos, así como de la glicemia basal.

i. RECOMENDACIONES

1. A los médicos del primer nivel de atención, sugerir que las medidas antropométricas deben formar parte de las herramientas utilizadas en la valoración de los pacientes diabéticos para la identificación temprana de los factores de riesgo tanto para desarrollo de hígado graso como de eventos cardiovasculares.
2. Establecer como protocolo de rutina en los pacientes diabéticos la realización de exámenes de laboratorio que incluya pruebas de funcionamiento hepático y de perfil lipídico, con el propósito de identificar precozmente alteraciones analíticas que permitan sospechar de la presencia de hígado graso, tras descartar otras etiologías de daño hepático, para su posterior derivación a Gastroenterología.
3. A los médicos del Hospital Básico de Huaquillas, cualquiera que sea su especialidad, de promover el control y seguimiento metabólico de los pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico, a fin de brindar el tratamiento oportuno con un equipo multidisciplinario, debido que a pesar de ser una enfermedad aparentemente benigna, puede tener un curso hacia la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis avanzada y cirrosis con sus complicaciones.
4. Propiciar en los pacientes y familiares estilos de vida saludable a base de una alimentación equilibrada y ejercicio físico como rutina diaria, a fin de disminuir el desarrollo de enfermedades hepáticas y cardiovasculares, siendo éstas las primeras causas de morbimortalidad.

j. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. (2015). *Classification and diagnosis of diabetes*. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. Diabetes Care.
- Angulo, P., Petrovic, L., & Lindor, K. (2004). *insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*.
- Arteaga, A., & Maiz, A. (2003). *Dislipidemias en Diabetes Mellitus*. EDS.
- Bosquez Salazar, R. M. (2015). *Utilidad del índice de esteatosis hepática vs la ecografía hepática para predecir hígado graso no alcohólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II del Club de Diabetes del Hospital "Dr. Gustavo Domínguez Z." en la ciudad de Santo Domingo*. Santo Domingo: Universidad Pontificia Católica de Ecuador.
- Bray, G. (1992). *An approach to the classification and evaluation of obesity*. . Filadelfia: Lippincott.
- Brea, A., & Puzo, J. (2011). *Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico y riesgo cardiovascular*. Clin. Inves Aterioscl.
- Browning, J., Szczepaniak, L., & Dobbins, R. (2004). *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. . United States: Hepatology.
- Brunt, E., & Tinakos, D. (2005). *Pathological features of NASH*. *Front Biosci* .
- Bugianes, E., Leone, V. E., Marchesini, G., Brunello, F., & Carucci, P. e. (2002). *Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*. *Gastroenterology*.
- Carrillo, E., & Murciño, B. (2011). Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Conceptos actuales. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 29-45.
- Castro, M. G., Banderas, D., Ramírez, J., & Escobedo de la Peña, J. (2012). *Prevalencia del hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico*. México: Academia Mexicana de Cirugía.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). *National Center for Health Statics (NCHS)*. Recuperado el 12 de abril de 2015, de Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>.
- Choi, S.-Y., Kim Donghee, M., Kim Hwa, J., & Kang Jin, H. (2009). The Relation Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Coronary Heart Disease in Koreans. *American J of Gastroenterol*, 1953-1960.

- Córdova, V., Alemán, G., & Cantú, A. (2009). *Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente*. México: Med. Int. .
- Crespo, J., Cayón, A., Fernández, G., Hernández, M., Mayorga, M., Dominguez, D., y otros. (2001). *La expresión de genes del factor de necrosis tumoral alfa y receptores TNF, p55 y p75 en pacientes con esteatopepatitis no alcohólica*. Hepatología.
- Cruz, R., Barrera, F., & Arrese, M. (2014). *Obesidad e hígado graso no alcohólico*. *Gastroenterol latinoam*, 65-69.
- Cuartas Vásquez, W. (2011). *Farmacodependencias*. Argentina: Arcop.
- Dávila, J., Morgan, R., Shaib, Y., & Mc. Glynn, K. (2005). . *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study*. United States: Gut.
- Díaz, J. (2003). *Dislipidemias*. *Bases de la Medicina Clínica*, 2-16.
- Dowman, J., & Tomlinson, J. (2010). *Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. QJM.
- Ekstedt, M., Franzen, L., & Bodemar, G. (2006). *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. *Hepatology*. Hepatology.
- Erickson, S., Zakharyan, A., & et.at. (2012). *Newonset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder*. *J Am Geriatr Soc*.
- Farell, G., & Larter, C. (2006). *Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis*. *Hepatology*.
- Francazani, A., Burdick, L., Raselli, S., & Pedotti, L. S. (2008). *Carotid Artery Intima-media Thickness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Am. J Med*.
- Frunchart, J., Sacks, F., Herman, M., Assman, G., & et.at. (2008). *Residual Risk Reduction Initiative. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia*. . *The Amer Journal of Cardiology*.
- Fundación BIOS. (2013). *Guía de Práctica Clínica. Guía de Dislipidemia. Prevención y Manejo de las Dislipidemias*, 1-24.
- García, C. (2011). *Enfermedad e hígado graso no alcohólico*. *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas*, 815-824.
- García, R., & González, A. (2012). *The value of hemoglobin A1c for diagnosis of diabetes mellitus and other changes in carbohydrate metabolism in women with recent gestational diabetes mellitus*. *Endocrinol Nutr*, 362-366.

- Genuth, S., Alberth, K., Bennett, P., & et.at. (2003). Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 3160-3167.
- Giovanni, T., & PD, C. (2010). *Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. . New York: Engl. Med.
- Hattersley, A., Bruining, J., & Shield, J. (2009). The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 10 (Supl 12) 33-42.
- Henufood. (2010). *Obesidad en la edad adulta*. Recuperado el 20 de abril de 2015, de <http://www.henufood.com/nutricion-salud/mejora-tu-salud/obesidad-en-la-edad-adulta/>
- Instituto Médico Europeo de la Obesidad. (2014). *Estadísticas Obesidad 2014*. Recuperado el 02 de mayo de 2015, de <http://stopalaobesidad.com/category/estadisticas-obesidad-2/>
- Johnson, S., & Tabaei, B. (2005). *The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population*. *Diabetes Care*.
- Kauffer, H., Tavano, M., Colaizzi, L., & Rosas, H. (2007). *Obesidad en el adulto*.
- La Brecque, D., Abbas, Z., Ferenci, P., & Ghaffor, K. (2012). World Gastroenterology Organisation. *Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica*, 1-25.
- Linc, Y., & Chen, J. (2005). Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World Journal Gastroenterol*, 38-42.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., & Germano, G. (2007). *Guidelines for Management of Arterial Hypertension*. Europa: European Society of Cardiology.
- Méndez Sánchez, D. N., Guitierrez, D. Y., Chávez Tapia, D. N., Kobashi Margain, D. R., & Uriba, D. M. (2010). Hígado graso no alcohólico y Esteatohepatitis no alcohólica: Conceptus actuales. *Revista de Gastroenterología de México. Supl 2(75)*, 143-148.
- Myers, R. (2009). *Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatol. Nutrición*. (2009). *Dislipenia*. Recuperado el 05 de mayo de 2015, de <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/NutricionPDF/Dislipidemias.pdf>.
- OMS. (2015). *Obesidad y sobrepeso*. N° 311: Nota descriptiva.
- Organización Mundial de la Salud. (2012). Enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *Guías*, 2-31.

- Pagano, C., Soardo, G., Pilon, C., Milocco, C., & et.at. (2006). *El aumento de la resistina sérica en la enfermedad de hígado graso no alcohólico se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática y no a la resistencia a la insulina*. J. Clin Endocrinol Metab.
- Pérez Blanco, L. A., Villar Gómez, E., Martínez Pérez, Y., & Calzadilla, L. (2013). *Enfermedad hepática por depósitos grasos. Una perspectiva actual Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Gastroenterología.
- Petersen, K., Dufour, S., & Hariri, A. (2010). *Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease*. New York: N Engl. Med.
- Picon, M., Murri, M., Muñoz, A., & Fernández, J. (2012). *Hemoglobina A1c versus Prueba de tolerancia oral a la glucosa en el cribado de la diabetes posparto*. Diabetes Care.
- Programa Salud del Adulto. (2000). *Dislipidemias MINSAL. División de Salud de las Personas*.
- Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A., Gombert, S., Giral, P., Bruckert, E., y otros. (2005). *Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease Gastroenterology*. Gastroenterology.
- Ron, D. (2002). *Translational control in the endoplasmic reticulum stress response*. México: Clin Invest.
- Ryan, M., Abbasi, F., Lamendola, C., & Carter, S. (2007). *Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults*. Diabetes Care.
- Sánchez, W., Santana Quindo, M., & col. (2011). *Relación entre insulinemia e hígado graso en pacientes con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de consumo de alcohol crónico ni diabetes mellitus*. Acta Med Colomb, 73-77.
- Sanyal, A., Chalasani, N., & et.at. (2010). *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. . N Engl J Med.
- SEEDO. (2007). *Obesidad en el adulto*. Recuperado el 2 de noviembre de 2015, de <http://www.henufood.com/nutricion-salud/mejora-tu-salud/obesidad-en-la-edad-adulta/>
- Sitio Médico. (2004). *Obesidad Clasificación Clínica*. Recuperado el 22 de abril de 2015, de <http://www.sitiomedico.org/artnac/2004/02/01.htm>.
- Solga, S. (2003). *Non-alcoholic fatty liver disease: lumen– liver interactions and possible role for probiotics*. J Hepatol. QJM.

- Sung, K. M., & col. (2009). The severity of Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increase cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*, 581-586.
- Tellez, F., Sánchez, F., García, S., Chavez, N., Lopez, G., & et.at. (2008). Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 4771.
- The International Espert Committee. (2009). *Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care.
- Trimiño Galindo, L., Galeano Santamaría, C., Padrón Ramos, M., Guardarramas Linares, L., Zangroniz Chiong, D., & Carreras Echeverría, D. (2011). Esteatosis hepática no alcohólica. Relación bioquímicoeco-histopatológica. *Rev. Méd. Electrón.* , 1-10.
- WGO Guideline. (2012). World Gastroenterology Organization Global Guidelines on Obesity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, Volume 46.
- Zhang, X., Gregg, E., & et.at. (2010). *A1C level and future risk of diabetes: a systematic review*. Diabetes Care.

k. ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“PREVALENCIA Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICO - ANALÍTICAS ASOCIADAS
A LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO DE ORIGEN NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL BÁSICO DE HUAQUILLAS”**

El investigador garantizará la total confidencialidad de la información la cual será utilizada solo con fines estadísticos y científicos.

1. **Nombre:** _____
- 2.- **Nº de Historia Clínica:** _____
- 3.-**Edad:** _____
- 4.- **Sexo:** Mujer: _____ Hombre: _____
- 5.- **Ocupación:** Ama de casa _____ Comerciante _____ Empleado _____ Desempleado _____
- 6.- **Estado Civil:** Soltero(a) _____ Casado(a) _____ Unión Libre _____
- 7.- **Escolaridad:** Primaria _____ Secundaria _____ Superior _____ Ninguno: _____
- 8.- **Peso:** _____ **Talla:** _____ **IMC:** _____ **CA:** _____ **ICC:** _____
- 9.- **Grado de Obesidad:** _____
- 10.- **Tiempo de evolución de la diabetes:**
1-3 años _____ 3-6 años _____ 6-9 años _____ 9-12 años _____ 12-15 años _____
15-18 años _____ 18-20 años _____ >20 años _____
- 11.- **Tipo de tratamiento:** Hipoglucemiantes orales _____ Insulinoterapia _____
- 12.- **Glucosa en ayunas:** controlada: _____ descontrolada: _____
- 13.-**Enfermedades Concomitantes:**
Hipertensión Arterial _____ Enfermedad Cerebrovascular _____
Enfermedad vascular periférica _____ Enfermedad isquémica del corazón _____
- 14.- **Ultrasonido hepático:** Hígado normal: _____ Hígado graso: _____
- 15.- **Perfil de lípidos:**
Colesterol:
> 200 mg/dl : _____
Triglicéridos:
>150 mg/dl : _____
- 16.- **Pruebas de funcionamiento hepático:**
Alanina aminotransferasa (AST o TGP): _____ entre 0 y 40 U/L

Aspartato aminotransferasa (ALT o TGO): _____ entre 0 y 40 U/L

Fosfatasa alcalina (FA): _____ entre 40 y 140 U/L

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT): _____ entre 11 y 60 U/L

Bilirrubina Total: _____ entre 0.2 mg/dl y 1 mg/dl

TP: _____ entre 11 y 13 segundos

Plaquetas: _____ entre 150 y 400 x 103/uL

Ferritina sérica: _____ H: 12-300 ng/ml M: 12-150 ng/ml

Hepatitis B (HBsAg): _____

Anticuerpos anti-VHC: _____

17.- **Uso de fármacos hepatotóxicos:** Amiodarona, Esteroides, Tamoxifeno, Metotrexato, Estrógenos, Antirretrovirales o Bleomicina:

Si: _____ No: _____ Especificar: _____

18.- **Historia previa de enfermedad hepática como:** Autoinmunes, Hepatitis viral, Cirrosis, Hemocromatosis, Exposición a metales:

Si: _____ No: _____ Especificar: _____

19.- **Cantidad de alcohol que ingiere a la semana:**

Si: _____ No: _____ Especificar: _____ Gramos: _____

GRACIAS

I. ÍNDICE DE CONTENIDOS

PORTADA	i
CERTIFICACIÓN.....	ii
AUTORÍA.....	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	iv
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
a. TEMA:.....	1
b. RESUMEN.....	2
SUMMARY	3
c. INTRODUCCION.....	3
d. REVISIÓN DE LITERATURA	7
1. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA	7
1.1. Etiología	8
1.2. Fisiopatología.....	9
1.3. Historia natural	14
1.4. Diagnóstico	16
1.5. Tratamiento.....	22
2. DIABETES MELLITUS	26
2.1. Clasificación y diagnóstico de la diabetes.....	26
2.1.1. Clasificación	26
2.2. Pruebas de diagnóstico para diabetes.....	27
2.3. Categorías de mayor riesgo para diabetes (Prediabetes)	28
2.4. Diagnostico	29
2.5. Diabetes Tipo 2.....	29
2.5.1. Pruebas para diabetes tipo 2 y prediabetes en adultos asintomáticos.....	32
2.6. Síndromes de Diabetes Monogénica	33
2.7. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young).....	33
2.7.1. Diagnóstico.....	33

3.	OBESIDAD	35
3.1.	Definición	36
3.2.	Clasificación	37
3.2.1.	Clasificación en función del índice de masa corporal.....	37
3.2.2.	Clasificación en función de la distribución de la grasa corporal	38
3.2.3.	Clasificación de acuerdo a la celularidad	40
3.3.	Etiología	40
3.4.	Análisis y diagnóstico.....	44
3.5.	Tratamiento	46
4.	DISLIPIDEMIAS.....	47
4.1.	Etiopatogenia	47
4.2.	Diagnóstico	51
4.3.	Clínica	52
4.4.	Tratamiento	53
e.	METODOLOGÍA	54
f.	RESULTADOS	56
g.	DISCUSIÓN	68
h.	CONCLUSIONES	71
i.	RECOMENDACIONES.....	72
j.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
k.	ANEXOS.....	78
l.	ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	80