



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR PREDICTIVO DE LA
PROGRESIÓN DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO A
CIRROSIS HEPÁTICA SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
CENTRO MÉDICO NAVAL 2016-2017**

**PRESENTADA POR
STEVE JOSE FRANCISCO DOMÍNGUEZ VEGA**

**ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR PREDICTIVO DE LA
PROGRESIÓN DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO A
CIRROSIS HEPÁTICA SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
CENTRO MÉDICO NAVAL 2016-2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
STEVE JOSE FRANCISCO DOMÍNGUEZ VEGA**

**ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	26
4.1 Tipos y diseño	26
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	27
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

En los últimos años, tanto en Europa, como en Norteamérica se observa el aumento progresivo de enfermedades relacionadas al metabolismo, ya sea por el consumo de alimentos grasos, sedentarismo o por la herencia, hechos que para nuestra realidad no nos aleja de esta situación, tanto la obesidad, antecedentes de dislipidemias y la propia *diabetes mellitus* han tomada mucha importancia en los últimos años, a pesar de cambios de estilo de vida saludable, el deporte, buena alimentación, tratamientos médicos no logran combatir estos problemas (1).

La prevalencia de enfermedad hepática crónica, ya sea desde un hígado sano con antecedentes metabólicos, como una esteatosis hepática, hígado graso, se asocia mucho a las lesiones crónicas del hígado que tendrán un desenlace posible en cirrosis hepática, esto asociado principalmente a antecedentes de ingesta de alcohol, como también a los problemas metabólicos y virales.

A nivel mundial el hígado graso no alcohólico viene teniendo una gran importancia, dejando a un lado al producido por antecedentes de alcohol, por el mismo echo de q el problema metabólico sigue teniendo una importancia mundial creciente. Si asociamos esto a las características del factor étnico (ser hispano tiene una tasa alta de probabilidad, seguido del americano, europeo, al igual se ser varón entre los 40 y 60 años) aumenta nuestros riesgos.

En el Perú, existen estudios relacionados al hígado graso no alcohólico con el síndrome metabólico o a este con la cirrosis hepática, sin considerar a los otros factores de riesgo que pueden progresar y acelerar la evolución de la enfermedad. Además, hasta la fecha la oficina de Estadística y Epidemiología del Centro Medico Naval no tienen datos certeros sobre

cuales son los factores predictivos de la progresion del higado graso no alcohólico a cirrosis hepática; por lo que, de esta manera al realizar este trabajo de investigación se podrá aportar un poco más sobre datos más concluyentes y certeros enfocados a los factores de riesgo más estudiados y frecuentes de la literatura médica mundial (Europea, americana, canadiense, latinoamericana y local).

En el Centro Médico Naval existe un incremento progresivo de pacientes con enfermedad hepática no alcohólica, algunas incipientes y otras avanzadas, que, al estudiar las causas, se observa que no solo los factores metabólicos, también los asociados a *diabetes mellitus*, hipertensión arterial, y algunos solo con un antecedentes, sin tener el metabólico, tiene un incremento significativo en la estadística del nosocomio, dejando como otras causales a las infecciones virales que hasta hace unos años eran las predominantes, junto a la enfermedad hepática causado por el alcohol.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida el síndrome metabólico influye como factor predictivo de la progresión del hígado graso no alcohólico a cirrosis hepática en el Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Naval, de enero a diciembre del año 2016 a 2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Analizar cómo influye en la progresion del higado graso no alcohólico a cirrosis Hepatica en el servicio de Gastroenterologia del Centro Médico Naval de Enero a Diciembre del año 2016 a 2017.

Objetivos específicos

Determinar factores metabólicos implicados en la progresión del hígado graso no alcohólico

Evaluar los factores bioquímicos que influyen en el diagnóstico y progresión del hígado graso no alcohólico

Establecer los factores antropométricos responsables en el desarrollo de la obesidad.

Determinar los factores de Riesgo no modificables.

Determinar el tiempo de Progresión de Esteatosis Hepática a Cirrosis Hepática en pacientes diagnosticados de hígado graso no alcohólico.

1.4 Justificación

La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede afectar hasta el 25% de la población, con cifras mayores en pacientes obesos y con *diabetes mellitus* tipo 2. El principal factor de riesgo es el Síndrome metabólico, especialmente la obesidad central. El comportamiento de la enfermedad va desde ser benigno a maligno, con un espectro de la enfermedad que va desde una persona con esteatosis hepática única, con inflamación inespecífica sin fibrosis (benigna) a riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada, esteatohepatitis no alcohólica, con riesgo a cirrosis e inclusive a hepatocarcinoma (dependiendo antecedente genético y/o factorial)

No se conocen las causas claras de la progresión de la enfermedad pero en la actualidad se han publicado nuevos conocimientos (reportes) con características moleculares, clínicas, epidemiológicas estudios que mencionan al SD metabólico, edad, raza, genética, alteración de bioquímica hepática como predictores de la enfermedad, con significancia clínica.

Por lo tanto, al investigar los factores de riesgos de esta patología asociada a pacientes hospitalizados dará mejor visión de la prevención primaria, siendo beneficioso para ellos al disminuir la morbimortalidad que tiene esta enfermedad.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio se realizará en forma retrospectiva, durante los años 2016 al 2017 a la población del Centro Médico Naval. No será necesario contar con un grupo humano enfocado en el trabajo del estudio, ya que como será un estudio de cohorte retrospectivo a investigar, una sola persona podrá realizarlo sin ningún problema. Se dispondrá de una ficha de recolección de datos en las cuales se evidenciarán los factores de riesgo a estudiar, sin tener la necesidad de que se presenten gastos significativos. Se obtendrá el número suficiente de pacientes para el presente estudio, ya que la oficina de Epidemiología y bioestadística del Centro Médico Naval brindará las facilidades del caso en la obtención de las historias clínicas del número de pacientes a incluir en el estudio.

Es políticamente factible investigar sobre el tema en estudio, ya que al publicar en un futuro este trabajo de investigación, sus resultados y conclusiones serán de aporte a la oficina de epidemiología y estadística del Centro Médico Naval para actuar sobre la prevención primaria, y así evitar una elevada morbi-mortalidad en la población naval.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2016, Zobair M et al. realizaron un meta análisis de estudios observaciones sobre la prevalencia, incidencia de la enfermedad hepática no alcohólica, entre el 1985 y 2015 concluyendo que a medida que la obesidad a nivel mundial siga aumentando y estimule al factor metabólico el estímulo para la producción de hígado graso no alcohólico será mayor (1).

En 2011, Vernon J et al. realizaron una búsqueda y revisión en pudmed desde 1980 y 2010 sobre la incidencia prevalencia e historia natural de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, se concluyó que la incidencia y prevalencia es más alta en poblaciones obesas o con diabetes, y que cursa con una historia natural a fibrosis hepática y algunos casos hepatocarcinoma (2).

En 2015, Wai S et al. realizaron un estudio rambdomizado entre los años de 2008 al 2010 con 3000 habitantes de Hong Kong, y su objetivo fue examinar la prevalencia de hígado graso no alcohólico y fibrosis en la población de dicho estudio, concluye que el hígado graso no alcohólico se encuentre dentro de $\frac{1}{4}$ de la población general adulta, pero la progresión a fibrosis hepática fue baja (3).

En 2009, James F et al. mediante un estudio retrospectivo en el Reino unido con 351 pacientes, demostró que los pacientes en edad media y ancianos, son afectados por igual por el hígado graso no alcohólico, teniendo mayor riesgo los pacientes de avanzada edad (4).

En 2007, Jian G et al. realizaron un estudio longitudinal y de casos y controles , sobre los factores de riesgo para desarrollar hígado graso no alcohólico, con lo que concluye que no están tan diferente a la realidad del

occidente, con semejanzas a la edad de presentación, la prevalencia de las dislipidémias y la diabetes (5).

En 2013, Lloren C et al. realizaron un estudio de casos y controles (327/377 pacientes) sobre los factores de riesgos asociados al hígado graso no alcohólico, concluyendo que la obesidad, la resistencia a la insulina, los valores altos de las transaminasas y GGTP son factores de riesgo, y los mejores predictores son la dislipidemia y síndrome metabólico (6).

En 2014, Arturo J et al. realizaron un estudio prospectivo entre el 2005 y 2013, con una población de 10640, entre hombres y mujeres, evaluando la asociación de indicadores de adiposidad con el desarrollo de hígado graso no alcohólico, concluyendo tanto que la ganancia de peso y el aumento de la circunferencia abdominal son indicadores de este (7).

En el 2016, Vidal R et al. realizaron un estudio descriptiva prospectiva y transversal con 159 pacientes diabéticos, evaluando la prevalencia y variables antropométricas clínicas analíticas asociadas a la enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico en pacientes diabéticos, así demuestra que existe asociación entre el hígado graso no alcohólico con un mayor IMC e incremento de la circunferencia abdominal, variables antropométricas que fueron mayores en dicho estudio (8).

En 2009, Jeffrey B et al. demostraron la relación entre hermanos y padres que padecen obesidad, por lo que se considera factor de alto riesgo y determinante para el niño (9).

En 2005, Bustios et al. realizaron en el Perú un estudio retrospectivo entre el 2001 y 2004 con 475 pacientes sobre las características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del hospital Rebagliati, concluyendo que la mayor incidencia de progresión a cirrosis hepática fue el hígado graso alcohólico (10).

En 2012, Naga Ch et al. realizaron la guía de práctica médica para el diagnóstico y tratamiento para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, respaldados por la sociedad y colegio americano de gastroenterología (11).

En 2004, Parijat C et al. realizaron un estudio en la India sobre la esteatohepatitis no alcohólica y la presencia de *diabetes mellitus*, demostrando la alta prevalencia de la diabetes en la esteatosis hepática, y además la mejor forma de diferenciar la esteatosis hepática con el hígado graso es la biopsia hepática (12).

En 2015, Sánchez S et al. realizaron un estudio retrospectivo en Colombia entre 2009 y 2014, revisando historias clínicas a 162 pacientes concluyendo que la dislipidemia es el factor de riesgo más importante para hígado graso no alcohólico, y el índice de resistencia a la insulina tiene una alta asociación con la enfermedad (13).

En 2016, Rodríguez C et al. realizaron un estudio prospectivo entre el 2014 y 2015, comparándolo con resultados del 2008 y 2009 con 73 centros médicos Españoles para determinar características clínicas del hepatocarcinoma, demostrando que el mayor porcentaje de afección en comparación a hígado graso lo tiene el alcohólico, ya que solo 6% está relacionado al no alcohólico (14).

En 2017, Mildred D et al. realizaron un estudio de corte transversal sobre la asociación entre el hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina observando que ambos producen daño orgánico permanente (15).

En 2015, Kerenia O et al. publicaron un ensayo clínico no aleatorio que tuvo como objetivo el evaluar un programa de ejercicios físicos y dieta saludable sobre los trastornos metabólicos demostrando en el subgrupo de control disminución de presión arterial, aumento del HDL y colesterol total, resultados favorables para modificar el trastorno metabólico (16).

En 2010, Kittichiari P et al. realizaron un ensayo controlado aleatorio para examinar los efectos de la intervención del estilo de vida mediante la dieta el ejercicio, mejorando el estilo de vida, concluyendo que la reducción de peso por ejemplo tras las mejorías en el estilo de vida, disminuye la alteración histológica del hígado graso (17).

En 2017, Barrtit 4th et al, diseñaron un estudio de corte observacional llamado TARGET NASH que estará en tres años, en donde se establecerá un registro para los pacientes para mejorar la salud y reducir el desarrollo de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (18).

2.2 Bases teóricas

Hígado graso no alcohólico

La enfermedad del hígado graso no alcohólica tiene su definición por los diferentes trastornos hepáticos asociados a la esteatosis hepática sin relación al consumo de alcohol ni de otras causas como lo es por ejemplo medicación farmacológica, enfermedades congénitas. Este trastorno destaca por características fisiológicas que van de un simple hígado graso (esteatosis) hasta producir un proceso inflamatoria con daño celular hepático, fibrosis y llegar a una cirrosis (19).

En los últimos años, se queda más establecido la terminología del hígado graso no alcohólico (HGNA o NAFLD), de la esteato hepatitis no alcohólica (EHNA o NASH), ambas son las causas más frecuentes de enfermedades hepáticas a nivel mundial siendo los países del occidente según la Organización Mundial de la Salud los que mayor incidencia tiene, seguida por los países del oriente, américa latina, África y el Caribe (19).

Dentro de los principales problemas de salud a nivel mundial las enfermedades hepáticas principalmente la cirrosis presenta una gran tasa de mortalidad y morbilidad, registrándose las tasas más elevadas de muerte en Moldavia y Hungría que lleva entre el 85 y 91 por 100 000

habitantes, seguidos por Estados Unidos, en Sudamérica, la cirrosis hepática en el Perú ocupa el segundo lugar dentro de las enfermedades digestivas más frecuentes y el quinto en mortalidad en general, teniendo una tasa de mortalidad de 9.48 por 100 000 habitantes (10).

Por lo que se observa, es un problema de salud pública que necesita medidas de prevención, lamentablemente no tenemos suficiente información relacionada a sus características tanto clínicas como epidemiológicas por lo que cuesta tener las medidas preventivas y asistenciales enfocadas a nuestra realidad interesando conocer cuáles son los factores de riesgo de desarrollar la cirrosis hepática partiendo de un hígado graso no alcohólico.

Factores causales

Dentro de los factores que nos llevan al hígado graso no alcohólicos, hay estudios que los clasifican como primarios, y el principal componente de este es el síndrome metabólico que tiene mucha relación con que el paciente sea diabético, obeso, hipertenso y dislipidémico (aumento de colesterol y triglicéridos), en cambio los factores secundarios están relacionados por ejemplo a fármacos, tóxicos, cirugía bariátrica, nutrición parenteral, enfermedades metabólicas congénitas. En la práctica diaria muchos pacientes con hígado graso no alcohólico tienen a la obesidad, a la diabetes y a la hipertensión como principales factores de riesgo (6).

Otro dato importante que apoya las características es la progresión de la esteatohepatitis son las características de la cirrosis criptogénica que está estrechamente relacionado a la enfermedad del hígado graso no alcohólico, estos pacientes tienen una prevalencia de la enfermedad muy alta en relación a los factores de riesgo metabólicos, las biopsias hepáticas van a representar con mucha frecuencia las diferencias entre las características de ese tipo de hígado graso.

Los pacientes con la enfermedad de hígado graso tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma pero probablemente son limitados a los pacientes que tengan fibrosis o cirrosis avanzada. La enfermedad del

hígado graso no alcohólico se define por la ausencia del consumo continuo y reciente del alcohol en cantidades significativas (el consumo significativo de alcohol para el daño hepático se obtiene con más de 21 bebidas alcohólicas por semana en hombres y 14 por semana para mujeres durante un periodo de dos años antes del hallazgo histológico inicial).

Muchos estudios han demostrado que el 75% de los adultos obesos y el 90% los obesos mórbidos en promedio tiene mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Resistencia a la insulina y dislipidemias

La resistencia a la insulina se caracteriza por ser una guía patológica común tanto como para desordenes metabólicos como es la diabetes, como para el hígado graso, no solo por la misma resistencia, si no por el mismo depósito de grasa en el tejido sub cutáneo y en el musculo. Los pacientes con hígado graso tienen además disminución de la degradación de grasas mediadas por la resistencia a la insulina lo que produce aumento de los ácidos grasos en el hígado, acumulándose en células hepáticas.

A pesar de que los triglicéridos se acumulan en la célula hepática, y la falla lipolítica que tiene la resistencia a la insulina, ambos no son los únicos que están implicados en el desarrollo de la enfermedad ya que existen moléculas intermediarias del metabolismo de los ácidos grasos como el ácido lisofosfatídico, ácido fosfatídico y el diacilglicerol (DAG) que guardan relación con moléculas como la acetil coenzima A (Ac-CoA), las ceramidas y acilcarnitinas, estas activan quinasas incluso a la protein-quinasa C quien se relaciona con una regulación a la baja de la señalización de la insulina.

Estos estudios demuestran que la inhibición del receptor tipo *toll 4* (TLR-4) y la proteína MyD88 cambian la concentración de las grasas en el hígado por lo que su expresión está muy relacionada con la acumulación de ceramidas y la inhibición de la fosforilación de la vía de señalización de la insulina con lo que progresa rápidamente a la esteatosis.

Aunque el origen del hígado graso no está cien por ciento aclarada, la teoría que más se acerca relaciona la secuencia de dos eventos principales: primero la resistencia a la insulina con una progresiva acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos, y segundo a una alteración de la función mitocondrial que activa y libera el factor de necrosis tumoral alfa, mediador inflamatorio implicado en la balonización, fibrosis y hialina de Mallory.

Esa grasa acumulada en las vísceras, hígado y esqueleto desempeñan un papel independiente pero superpuesto a la formación de la resistencia a la insulina, ya que forma parte del primer paso y más importante de la génesis de la enfermedad, dado que su mal función contribuye al desequilibrio entre los factores que previenen y promueven la acumulación de ácidos grasos a nivel del hígado, por lo que la célula hepática se expone a los segundos o múltiples golpes o “*hits*” que son mediados por moléculas como las adipocinas como la adiponectina, la proteína fijadora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP) y el factor de crecimiento de los fibroblastos 21, creando los procesos de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial hasta llegar a la destrucción celular, relacionado con la progresión de la esteatosis simple a al esteatohepatitis (23).

En relación a la edad esta enfermedad afecta principalmente a las personas de mediana edad y los ancianos, con el pasar de los años vienen más factores de riesgo para su desarrollo. Los pacientes más ancianos muestran cambios bioquímicos, hematológicos e histológicos más graves, con cirróticos que tienen una edad mayor que aquellos con enfermedad cirrótica leve. Los estudios sugieren que la enfermedad del hígado graso es predominantemente una enfermedad de mediana edad, con una edad media de presentación entre 44 y 50 años, estudios que sugieren que la edad avanzada está asociada con una fibrosis hepática más severa y una mortalidad más alta (6).

Con el progresivo aumento de la prevalencia de obesidad y DM y el riesgo asociado al hígado graso en estos pacientes, la identificación de factores de riesgo relacionados con la predisposición a la obesidad relacionada con

la enfermedad hepática crónica se vuelve cada vez más importante. Los factores ambientales y genéticos probablemente juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad del Hígado graso no alcohólico. Los estudios relacionados a agrupamiento familiar llevan a buscar ciertas alteraciones genéticas que conlleven a los individuos susceptibles a enfermedad del hígado graso. Unos de los genes importantes son los que suprimen el desarrollo de la resistencia a la insulina; pero su prevalencia en los familiares de primer grado de estos pacientes siguen siendo desconocidos. Se realizó un estudio de agregación familiar para identificar la presencia de agrupamiento familiar en la resistencia a la insulina y cuáles son sus complicaciones, incluyendo la de la enfermedad hepática relacionada con la obesidad, mencionando que coexisten dentro de las familias y con frecuencia estaban asociadas con la obesidad y la DM tipo 2 pero, no se informa sobre la resistencia a la insulina ni factores sociales o ambientales potenciales en estos grupos (7).

Consumo de bebidas azucaradas

Muchos estudios demuestran que el consumo de las bebidas con azúcares está asociada con el aumento de peso sin que interese el grupo etario, convirtiéndolo así en posible factor de transformación para la enfermedad del hígado graso. Además refieren que la obesidad general y abdominal, la diabetes tipo 2 y las dislipidémias, son factores predictores del hígado graso no alcohólico.

Por otro lado la prevalencia de esteatosis hepática es mayor en latinos que en blancos no hispanos y afroamericanos, sin la existencia de relación a edad ni género. En los latinos se observó una prevalencia del hígado graso no alcohólico de 45%; 1,4 veces más en blancos no hispanos y 1.9 veces más en afroamericanos.

Se ha observado que el hígado graso no alcohólico aumenta la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad y por ende el síndrome metabólico. En individuos con síndrome metabólico, se observó una prevalencia del

hígado graso no alcohólico de 83%, mayor en hombres que en mujeres.

Realizaron una revisión sistemática y metanálisis para identificar la asociación entre el hígado graso no alcohólico y enfermedades cardiovasculares y se observa que las personas con hígado graso no alcohólico tienen riesgos más altos para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Además se observó una relación consistente entre indicadores de adiposidad y el hígado graso, evaluando el IMC y la circunferencia de cintura como indicador de riesgo para desarrollar el hígado graso no alcohólico, en uno la circunferencia de cintura, la grasa visceral y la masa grasa del tronco, y en un estudio el aumento de peso. En los estudios de más seguimiento (3 a 5 años), se observó un riesgo real entre la circunferencia de cintura y el IMC con el HGNA.

En los resultados de esta revisión, se observó otros factores que influyen en el desarrollo de hígado graso no alcohólico, como el síndrome metabólico, el HOMA, la hiperglucemia, la grasa visceral, y los triglicéridos elevados.

La alta incidencia de HGNA en individuos con sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal es una señal de alarma para una población con alta prevalencia de obesidad. Además de los riesgos cardiovasculares que provoca la obesidad, el HGNA está asociada a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (20).

Según su historia natural varios estudios han investigado la evolución natural de los cambios histológicos del hígado graso no alcohólico, aceptándose que los pacientes que presentan hígado graso simple tiene una progresión histológica mas lenta que los pacientes que tienen esteatohepatitis , la rapidez de esta afecta a un estadio fibrocítico cada 14 años al hígado graso no alcohólico y cada 7 años esteatohepatitis y ambos aumentan, si es que presenta hipertensión arterial. Por lo que se aconseja la vigilancia más estrecha por el riesgo mayor de progresión de la enfermedad (19-20).

Se sabe que el pronóstico de la esteatosis sin necrosis ni fibrosis de los hepatocitos es favorable, con riesgo mínimo de progresión histológica o clínica .

En estudios realizados en pacientes con hígado graso durante un periodo de 18 años basándose en grados de lesión según la biopsia hepática se subdivide en subgrupos histológicos de tipos uno al cuatro que representa la progresión de gravedad que va desde la esteatosis, la inflamación , la necrosis y la fibrosis; la cirrosis y las muertes están más relacionadas al tipo 3 y 4 abarcando un 25 y 11 % respectivamente (23).

La esteatosis y la hepatitis alcohólica son entidades idénticas histológicamente pero difieren en la evolución clínica (23).

Pruebas de función hepática

En relación a las características clínicas y analíticas muchas veces el diagnóstico de la enfermedad del hígado graso es casual por elevación de la bioquímica hepática, por hepatomegalia durante la evaluación medica . Generalmente estos pacientes son asintomáticos pero algunos escriben un dolor difuso en el cuadrante superior derecho el abdomen, cansancio y malestar general; muchas veces por la obesidad no se puede examinar la hepatomegalia que se encuentra en el 75 % de los pacientes. Los estigmas de la hepatopatía crónica como la esplenomegalia los angiomas en araña y la ascitis son raros excepto en paciente con cirrosis .

Se puede encontrar una elevación de las pruebas de función hepáticas en un 50 % de pacientes y hasta un 80% si están en un cuadro avanzado. Se puede encontrar elevación de las transaminasas entre 1.5 y 4 veces su valor normal pero es muy rara vez que sobre pasen el 10 veces su valor normal, generalmente el ALT está en mayor proporción que la AST (esta se encuentra elevada en la hepatopatía alcohólica). Podría estar elevada tanto la fosfatasa alcalina y la ganmaglutalmil transpeptidasa pero la bilirrubina la albumina y la protrombina suele ser normales excepto que se

encuentren en un estallido cirrótico.

Hay estudios donde se han encontrado anticuerpos antinucleares en concentraciones bajas mas no anticuerpos antimitocondriales ni anticuerpos contra la hepatitis B ni hepatitis C. Pero si la esteatosis casi siempre se relaciona con la obesidad visceral acompañada con frecuencia a la infección por el VIH asociándose en una agresiva evolución. Las concentraciones de hierro sérico y hepático pueden estar aumentadas, al igual que la ferritina pudiendo ser marcador de una avanzada enfermedad.

Durante el estudio de una función hepática alterada sin tener etiología pero sospechando de un hígado graso, es muy frecuente solicitar estudios de imágenes. La ecografía hepática es el estudio más utilizado donde se puede encontrar un hígado brillante, con aumento de la ecogenisidad (esteatosis). Tanto la ecografía como la tomografía tiene una sensibilidad de 100 y 93% para ver la grasa hepática cuando afecta más del 30 por ciento del órgano; sin embargo, ninguna de estas, puede diferenciar una esteatosis simple de la forma más avanzada ni puede tampoco predecir la gravedad ni sustituir a la biopsia para obtener el diagnostico confirmatorio (23).

En la patogenia del hígado graso no alcohólico normalmente los ácidos grasos libres después de su absorción intestinal llegan al hígado en forma de quilomicrones o procedentes de la lipólisis del tejido adiposo almacenándose los ácidos grasos en forma de triglicéridos. Ya en el hígado los ácidos grasos libres se oxidan en las mitocondrias esterificándose en triglicéridos sintetizándose en fosfolípidos y esterios de colesterol y se segregan desde el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad. En un estallido normal el centro regulador lo realiza la catecolaminas, el glucagón, la hormona de crecimiento y la insulina. Los triglicéridos pueden acumularse en el hígado cuando hay disminución de las lipoproteínas.

Como ya hemos mencionado la resistencia de insulina y la hiperinsulinemia y el hígado graso están asociados incluso en pacientes delgados sin intolerancia a la glucosa. La diabetes y la obesidad se asocian a grandes

cantidades del ácido graso libre en el plasma, debido a la liberación anormal por los adipocitos resistentes a la insulina. El exceso de ácidos grasos libres contribuye a la resistencia a la insulina mientras la regulación del sustrato uno del receptor de la insulina.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia provocan esteatosis mediante mecanismos alterados de eliminación de ácidos grasos libres donde juegan un rol importante el factor de necrosis tumoral alfa la leptina y la adiponectina. El factor de necrosis tumoral alfa se correlaciona con la masa corporal, alterando la señalización de insulina a regular su señalización mediante el receptor de sustrato 1 del receptor de insulina a través de la fosforilación de la serina lo que contribuye a desarrollar en los obesos la resistencia de insulina. Los adipocitos segregan adiponectina (inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa) que esta disminuidas en la obesidad, en la diabetes, y en el síndrome metabólico.

Importancia de la leptina

La leptina también deriva de los adipocitos y es llamada la hormona de la saciedad, y regula la ingestión de alimentos y la regulación de la energía, importante por que participa en el reparto de la grasa como en la síntesis de triglicéridos en el hígado, existen estudios donde demuestran que está asociado con la intensidad de la esteatosis hepática mas no con el grado de inflamación o fibrosis.

Las semejanzas encontradas en la histología como en la historia natural de la enfermedad hepática graso alcohólica y no alcohólica, nos muestran que pueden estar asociados varios mecanismos comunes de la patogenia, se cree que el estrés oxidativo se la causa inicial para el daño hepático alcohólico, mientras que el exceso de ácidos grasos libres, provoca desestabilización microsomal y estimulación del factor de necrosis tumoral alfa, este último al estar aumentado provoca una regulación altamente sostenida del receptor alfa favoreciendo la oxidación y eliminación de ácidos grasos aumentando el stress oxidativo a través de la producción del

ácido dicarboxílico, predisponiendo a la formación de cáncer. Los ácidos grasos libres son tóxicos para las membranas celulares provocando ácidos grasos tóxicos, alteración mitocondrial superando así los mecanismos protectores de la hepatotoxicidad del hígado graso.

La fibrosis es una características histológica clásica de la enfermedad del hígado graso, creada por la activación y proliferación de las células estrelladas del hígado del espacio de disse produciendo matriz extracelular, colágeno, manteniendo estos componentes la formación de la fibrosis. Ahora se sabe que la hiperinsulinemia, la hiperglicemia, estimula al factor del crecimiento del tejido conectivo, molécula muy importante en la formación de fibrosis.

Dentro de las características histopatológicas se parecen a las del hígado alcohólico la esteatosis es básicamente macro vascular y se distribuye en forma difusa por todo el ovulillo hepático, además de infiltrados inflamatorios linfocíticos neutrofilicos y mixtos leves. Los criterios histológicos no están definidos , la inflamación lobulillar es su principal característica presentado infiltración por linfocitos , otras células mono nucleadas y neutrófilos polimorfosnucleares.

La intensidad de la inflamación varia con la gravedad de la esteatohepatitis y más leve en la esteatosis. Podemos encontrar núcleos con glucógeno además hepatocitos balonzados y necrosis en grado variable características que muestran un peor pronóstico. Es frecuente encontrara los cuerpos de MALLORY que pueden ser pequeños dispersos y escasos el 50% por ciento de los pacientes se pueden encontrar hierro con fibrosis pericelular, perisinusoidal y periportal. La extensión de la fibrosis pueda ir desde hebras finas que rodean pequeñas venas o grupos de células hasta tabiques fibróticos que distorsionan la arquitectura del hígado.

La fibrosis perisinusoidal es la más frecuente en especial en los adultos y es normalmente leve. La cirrosis asociadas a la esteatosis su histología puede ser mínima o ausentes lo que puede produce errores en los diagnósticos .

En relación a la evaluación inicial, el diagnóstico de hígado graso no alcohólico, requiere que haya esteatosis hepática y está confirmada ya sea por imagen o histología, además que no haya consumo de alcohol, que no exista causas coexistentes en relación de una enfermedad hepática crónica. Como las causas alternativas tenemos al consumo de alcohol, hepatitis virales, medicación nutrición parenteral, enfermedad de Wilson y la desnutrición severa como las causas más relevantes.

Evaluación del paciente

Una vez que se inicia la evaluación de un paciente en el que sospechamos enfermedad de hígado graso debemos de excluir todas las etiología que acabamos de mencionar incluyendo las autoinmunes, además se debe tener cuidado si tenemos un aumento en la ferritina sérica por que puede ser común en pacientes con enfermedad de hígado graso y no indica necesariamente un aumento en las reservas de hierro. La elevación de la ferritina sérica y la saturación de transferrina en pacientes con sospecha de esta enfermedad, deben conducir a pruebas de hemocromatosis genética (20).

Se debe considerar una biopsia hepática para evaluar la concentración de hierro hepático y así excluir las lesiones hepáticas significativas y fibrosis en estos tipos de paciente con ferritina sérica elevada. En un estudio reciente publicado por la Red de Investigación Clínica de la Esteatosis hepática, se encontraron autoanticuerpos séricos positivos, definidos como anticuerpo antinuclear > 1: 160 o anticuerpo anti-músculo liso > 1:40 en el 21% de los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica y no fueron asociado con características histológicas más avanzadas (20).

La biopsia hepática es el método más confiable para identificar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, pero se reconoce que está limitada por el costo, el error de muestreo y la morbilidad relacionada con el procedimiento. Los niveles séricos de aminotransferasa y las pruebas de imagen como son la

ecografía, la tomografía computarizada y la RM no evalúan de forma fiable la esteatohepatitis y la fibrosis en estos pacientes por lo que se tiene un interés significativo en desarrollar reglas de predicción clínica y bio marcadores no invasivos para poder identificar la esteatohepatitis (20).

La presencia de síndrome metabólico es un fuerte predictor de la presencia de esteatohepatitis en estos pacientes y se puede utilizarse para identificar mejor a los pacientes con anomalías hepáticas persistentemente anormales que podrían ser diagnósticos y evaluados por una biopsia hepática.

En los últimos años se da mucho interés en métodos no invasivos para identificar fibrosis avanzada, incluyendo la puntuación de la Fibrosis del hígado graso no alcohólico, el panel ELF (fibrosis hepática mejorada) y la elastografía transitoria. La puntuación de Fibrosis se basa en seis variables fácilmente disponibles (edad, índice de masa corporal, hiperglucemia, recuento de plaquetas, albúmina, relación AST (aspartato aminotransferasa) / ALT).

El panel ELF consta de niveles plasmáticos de tres proteínas de rotación matricial (ácido hialurónico, TIMP-1 y PIIINP).

Los niveles circulantes de los fragmentos de citoqueratina-18 (CK18) se han investigado ampliamente como nuevos bio marcadores para la presencia de esteatohepatitis en pacientes con NAFLD estos fragmentos de plasma CK18 aumentaron marcadamente en pacientes con esteatohepatitis en comparación con los pacientes con esteatosis simple o biopsias normales. Aunque aún no está comercialmente disponible.

La elastografía transitoria, que mide el estímulo hepático de manera no invasiva, ha sido exitosa en la identificación de fibrosis avanzada en pacientes con hepatitis B y hepatitis C.

La biopsia hepática sigue siendo el patrón oro para caracterizar la histología hepática en pacientes con esta enfermedad, pero como lo mencionamos anteriormente es caro y conlleva cierta morbilidad, por lo

tanto, debe realizarse en aquellos que beneficiarían más de la orientación diagnóstica, terapéutica y perspectivas pronósticas.

Para el manejo el manejo de los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico consiste en tratar la enfermedad hepática así como las comorbilidades metabólicas asociadas como las hemos visto la obesidad, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus. Como los pacientes con la enfermedad pero sin esteatohepatitis tienen un pronóstico excelente desde el punto de vista histológico arquitectural, los tratamientos dirigidos a mejorar la enfermedad hepática deben limitarse a aquellos con los que tienen esteatohepatitis.

Cambios en el estilo de vida

Muchos estudios medidos por imágenes indican que la modificación del estilo de vida puede reducir las aminotransferasas y mejorar la esteatosis hepática, a través de un amplio espectro de dietas de basadas en diferentes tipos de restricción calórica y composición de macronutrientes , Dieta baja en grasa, grasa saturada vs. grasa insaturada), medida que se toma en cuenta como primer objetivo en el tratamiento incluso en la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico sobre todo en los pacientes con factores de riesgo.

La mejor evidencia para la pérdida de peso como un factor importante como tratamiento para mejorar la histología del hígado en la esteatohepatitis viene de un ensayo que asignó al azar a 31 personas obesas con esteatohepatitis a cambios de estilo de vida intensivos (dieta, modificación del comportamiento y 200 minutos a la semana de actividad física moderada durante 48 semanas). Comparándolo solo con pacientes que solo llevarían dieta. El grupo intensivo tuvo una pérdida de peso de 9.3% frente al 0.2% del grupo de dietética y condujo a una mejoría en esteatosis, necrosis e inflamación, pero no fibrosis.

Es importante destacar que los participantes con una pérdida de peso $\geq 7\%$ tuvieron mejoría significativa en esteatosis, inflamación lobular, globo, y

NAFLD Activity Score. Hubo un patrón similar en el estudio de Harrison et al. donde los participantes que perdieron > 5% de peso corporal mejoraron esteatosis, mientras que los individuos con pérdida de peso \geq 9% tuvieron mejoría significativa en la esteatosis, inflamación lobular, globo y NAS. ²¹

La utilización de medicación sensible a la insulina ha sido evaluada por muchos estudios, demostrando que el efecto de la metformina sobre las aminotransferasa y la histología hepática en pacientes con enfermedad de hígado graso. Estudios comparativos entre la metformina y el uso de vitamina E demostró que las aminotransferasas mejoraron más con la metformina que con la vitamina E o la dieta sola pero sólo hubo una modesta mejoría en la esteatitis hepática (21).

La vitamina E es un antioxidante y se ha investigado para tratar en la esteatohepatitis, a pesar de no tener datos concluyentes ya sea por tipo de muestra de pacientes de dosificación y titulación del componente pero a pesar de estas limitaciones, se puede resumir que el uso de vitamina E está asociado con una disminución de las aminotransferasas en sujetos con enfermedad de hígado graso; provocando mejoría en la esteatosis, en la anatomía y en la globulación y resolución de la esteatohepatitis en adultos con esta patología; además que debemos tener en cuenta la vitamina E no tiene efecto sobre la fibrosis hepática.

Una de las preocupaciones con la vitamina E es la controversial cuestión de si aumenta la mortalidad por accidente. Algunos metanálisis han informado de un aumento en la mortalidad de todos los casos con altas dosis de vitamina E, pero otros no lograron confirmar esta asociación. Un ECA recientemente publicado demostró que la vitamina E administrada a una dosis de 400 UI / día aumentó el riesgo de cáncer de próstata en hombres relativamente sanos (aumento absoluto de 1,6 por 1.000 personas-año de uso de vitamina E).

2.3 Definición de términos básicos

Enfermedad del hígado graso: Es aquel término en que caracteriza todas las enfermedades en que encontramos la presencia de grasa (esteatosis) que puede ser detectado histológicamente o por imágenes (ecografía). El hígado graso puede dividirse en hígado graso alcohólico y no alcohólico (19).

Hígado graso alcohólico: Es aquella lesión hepática que presenta un porcentaje mayor del 5% de células grasas causado por el consumo de bebidas alcohólicas de más de 20 g de alcohol diariamente para las mujeres y más 30 g para los hombres (19).

Enfermedad del hígado graso no alcohólico: Es aquel exceso que presenta más del 5% de grasas en sus células y que no está causado por el consumo de bebidas alcohólicas, ni por causas virales, autoinmunes, el excesos de hierro en el hígado, fármacos hepatotóxicos ni componente hereditario. Esta enfermedad está compuesta por dos alteraciones anatomopatológicas diferentes como lo son el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (19).

Esteatohepatitis no alcohólica: Es además de la presencia de la grasa debe de tener una inflamación con lesión en a nivel de la célula hepática con o sin fibrosis. En este caso si puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática pero rara vez cáncer de hígado (20).

Cirrosis hepática: Es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas de curso progresivo caracterizado por un proceso difuso con pérdida de parénquima hepático, además de formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración que causan la distorsión de toda su arquitectura tanto parénquima como vascular (20).

Resistencia a la insulina: Se le llama a la disminución de la acción de la insulina a nivel celular, por lo que hay una menor captación de la glucosa

produciendo alteraciones en el metabolismo de la glucosa, grasas y proteínas. Frente a la RI el páncreas aumenta la secreción de insulina produciendo un estado de hiperinsulinismo compensatorio (21-22).

Síndrome metabólico: Aquellas alteraciones metabólicas que tienen el riesgo a desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, su valoración dependerá la criterios como son triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl, HDL menor de 40 en varones y menor de 50 en mujeres, una presión arterial mayor de 130/85 mmhg, que exista insulino resistencia, glucosa mayor a 100 mg/dl en ayunas y mayor a 140 mg/dl desde pues tolerancia oral, obesidad abdominal evaluado por el perímetro abdominal mayor de 94 cm para varones y mayor de 88cm para las mujeres, en la medición del índice de masa corporal elevado (23).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIALES

3.1 Formulación de la hipótesis

El síndrome metabólico es parte importante para establecer el diagnóstico causal y progresión del hígado graso no alcohólico.

3.2 Variables y su operacionabilidad

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo que vida de una persona	Cuantitativa	Años	Razón	Adulto 18-20 años Adulto mayor >60 años	Historia clínica
Genero	Ideas y normas de comportamiento que la sociedad estable al sexo	Cualitativa	Masculino (M) Femenino (F)	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Diabetes	Afección crónica que se expresa con glucosa alta en sangre	Cuantitativa	Glucosa	Razón	Presente Ausente	Historia clínica
Hiperglicemia	Aumento anormal de glucosa en sangre	Cualitativa	Glucosa	Razón	Presente Ausente	Historia clínica
Colesterol	Molécula grasa que se transporta en sangre	Cuantitativa	Colesterol	Razón	Hipercolesterolemia >200mg/dl	Historia clínica
Triglicéridos	Molécula de transporte de colesterol	Cuantitativa	Triglicéridos	Razón	>150 mg/dl	Historia clínica
HDL	Sub molécula de colesterol	Cuantitativa	HDL	Razón	Masculino >102 Femenino >88	Historia clínica
Obesidad	Estado caracterizado por exceso de grasa en cuerpo	Cuantitativa	Índice de masa corporal	Razón	Sobrepeso 25-29 Obeso 30-34.9 Obeso mórbido >35	Historia clínica
Perímetro	Medición de la	Cuantitativa	Centimetrometría	Razón	Masculino > 102cm	Historia

abdominal	circunferencia abdominal		abdominal		Mujer >88cm	clínica
PA sistólica	Presión ejercida por la contracción cardiaca	Cuantitativa	Presión arterial braquial	Razón	Normo tensión <130mmhg Hipertensión >130mmhg	Historia clínica
PA diastólica	Presión ejercida por relajación cardiaca	Cuantitativa	Presión arterial braquial	Razón	Normo tensión <85mmhg Hipertension >85mmhg	Historia clínica
Hígado graso no alcohólico	Condición de depósito de grasa en hígado	Mixta	Esteatosis en ecografía	Razón	>5% de grasa en ecografía	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realizará un tipo de estudio de enfoque cuantitativo y de diseño observacional, analítico (caso control) transversal retrospectivo. Para establecer en qué medida el Síndrome metabólico influye como factor predictivo de la progresión de hígado graso no alcohólico a cirrosis hepática en el Servicio De Gastroenterología del Centro Médico Naval entre el 2016 a 2017.

4.2. Diseño muestra

Población universo

Como se trata de un tipo de estudio de enfoque cuantitativo esta población estará integrada por todos los pacientes con enfermedad hepática crónica no alcohólica tratados en el Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Naval.

Población de estudio

Esta población está integrada por todos los pacientes con diagnósticos de Hígado graso no alcohólico y cirrosis hepática.

Tamaño de muestra

El tamaño de población se determinó de acuerdo a datos obtenidos tanto por el servicio de estadística y epidemiología, como en el registro de pacientes hospitalizados del Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Naval.

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo será de tipo probabilístico simple, realizando una aleatorización simple tanto en el grupo de casos y controles. Esto representara una muestra homogénea, estadística y significativamente representativa.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan con los criterios del diagnóstico.
- Dentro de la población a estudiar, incluiremos aquellos que cumplan con los criterios diagnósticos tanto del síndrome metabólico como del hígado graso no alcohólico en este caso esteatosis hepática tanto el criterio de imágenes como sanguíneo.

Criterios de exclusión

- Excluiremos a todos los pacientes con enfermedad hepática crónica debida al consumo de alcohol, por virus, enfermedad hepática autoinmunes, y a pacientes con hiperglicemia que no cumplan criterios metabólicos.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Para la recolección de datos, se solicitó mediante documento a la oficina de docencia e investigación, el permiso correspondiente para la realización de este proyecto, una vez autorizado se realizó otro documento a la oficina de epidemiología y estadística / archivo clínico solicitando la información necesaria para obtener los datos de los pacientes que serán estudiados, tanto de las bases estadísticas como datos en las historias clínicas, reunidos en la ficha de recolección de datos.

Se utilizará como instrumento la realización de una ficha de recolección de datos en donde se encontrará los puntos relacionados a criterios diagnósticos de las enfermedades en estudio, incluso características de imagen para determinar el grado de enfermedad hepática entre esteatohepatitis y cirrosis.

En relación a la calidad de la base de datos, se tendrá un inconveniente ya que el diagnóstico por imágenes de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis, fibrosis es operador dependiente, y los datos

ya están estipulados en la historia clínica teniendo así un sesgo de recolección.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El análisis de los datos se realizará para variables cuantitativas se evaluará mediante medidas de tendencia central, en caso de la mediana mediante rangos intercuantiles y desviación estándar en relación a la media. Se realizaran tablas de contingencia de dos por dos para la evaluación de los probables factores asociados con cálculo de Odds Ratio.

4.5 Aspectos éticos

El aspecto ético en este proyecto de investigación por ser un estudio cuantitativo y de diseño observacional, analítico (caso control) transversal retrospectivo, será presentado al comité de ética del Centro medico naval para su aprobación. Toda la información serán mantenidos en estricta reserva.

CRONOGRAMA

MES 2017	AGOSTO			SETIEMBRE				OCTUBRE	
DIAS	10 al 16	17 al 23	24 al 30	31al 07	7 al 13	14al 20	21 al 27	28 al 04	05 al 11
Desarrollo de Actividades									
Descripción y formulación del problema	x								
Problema de investigación, objetivos, justificación y limitación		X							
Antecedentes de la investigación			x						
Marco teórico				X					
Hipótesis y Variables					X				
Metodología						X			
Cronograma y recursos humanos							x		
Anexos								X	
Entrega de proyecto de investigación									X

PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO ESTIMADO
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	200.00
Impresiones	80.00
Copias	60.00
Anillados del proyecto	10.00
Logística	100.00
Refrigerio	80.00
Transporte 2017	200.00
Transporte 2019	100.00
Total	S/. 1030.00

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

TITULO	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Factores predictivos de la progresión del hígado graso no alcohólico a cirrosis hepática servicio de gastroenterología del centro médico naval 2016-2017	¿en que medida el síndrome metabólico influye como factor predictivo de la progresión del hígado graso no alcohólico a cirrosis hepática en el servicio de gastroenterología del centro médico naval 2016-2017	<p>Objetivo general</p> <p>Analizar como el síndrome metabólico influye en la progresión del hígado graso no alcohólico a cirrosis hepática en el servicio de gastroenterología del centro medico naval de enero a diciembre 2016-2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar factores metabólicos implicados en la progresión del hígado graso no alcohólico.</p> <p>Evaluar los factores bioquímicos que influyen en el diagnostico y progresión del hígado graso no alcohólico.</p> <p>Establecer los</p>	El síndrome metabólico es parte importante para el diagnóstico y progresión del hígado graso no alcohólico	Se realizara un tipo de estudio de enfoque cuantitativo y de diseño observacional analítico (caso control) transversal retrospectivo	Pacientes evaluados en el Servicio de Gastroenterología del Centro Medico Naval enero-diciembre	Ficha de recolección de datos

		factores antropométricos responsables en el desarrollo de la obesidad. Determinar los factores no modificables				
--	--	---	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

			SÍ	NO	
EDAD					
SEXO	Masculino (1) Femenino (0)				
DIABETES	Glucosa basal Glucosa postpandrial Hemoglobina glicosilada	>126mg/dl >200 mg/dl > 6,5 mg/gl			
TRIGLICÉRIDOS		>150 mg/dl			
HDL	Hombres Mujeres	<40 mg/dl <50 mg/dl			
PA SISTOLICA		>130 mmhg			
PA DIASTOLICA		>85 mmhg			
PERÍMETRO ABDOMINAL	Hombres Mujeres	>94 cm >98 cm			
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO					