

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN

FACULTAD DE MEDICINA

E.A.P. MEDICINA HUMANA



**RELACIÓN ENTRE LITIASIS BILIAR O COLECISTECTOMÍA
CON EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL
HOSPITAL II - ESSALUD, HUÁNUCO 2014**

TESISTAS:

WILLIAM ROLANDO FIERRO BARZOLA

GIANMARCO SAÚL MARIANO URETA

Para Optar El Título Profesional De Médico Cirujano

HUÁNUCO, PERÚ

(2016)

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Jimmy Curo Niquén por su asesoría y sus valiosos consejos en la realización del presente trabajo.

Al Dr. Bernardo Dámaso Mata y a todo el personal docente por brindarnos su apoyo y tiempo en el desarrollo de nuestro trabajo.

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a Dios y a nuestros padres por el apoyo incondicional que nos brindaron hasta el término de nuestra profesión, y a nuestros docentes por sus enseñanzas en este bellísimo mundo de la medicina.

RESUMEN

Objetivo: Determinar que existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014.

Métodos: Un estudio de casos y controles se llevó a cabo en 360 sujetos (213 hombres y 147 mujeres) todos pacientes asegurados en EsSalud y que fueron evaluados a fin de formar parte del programa "Reforma de vida" en la misma institución. Se incluyeron 180 personas con síndrome metabólico (casos) y 180 que no presentaban síndrome metabólico (controles); se excluyeron a las personas menores de 18 años y a las personas con enfermedad psiquiátrica.

Se realizó una encuesta en la que se le preguntaba a las personas su edad, género, tipo de dieta, antecedentes patológicos familiares, síndrome metabólico y colecistectomía

Resultados: De los 360 sujetos, respecto a colecistectomía, se encontró que 162 (51,3%) no fueron colecistectomizados y no presentaban síndrome metabólico; 154 (48,7%) colecistectomizados sí presentaron síndrome metabólico, es decir no se encontró una relación significativa ($p = 0,198$, $OR = 1,519$; $IC = 0,801-2,882$). En cuanto a litiasis biliar, aquellos que no presentaron cálculos 171 (50,4%) no tenían síndrome metabólico y 168 (49,6%) sí tenían síndrome metabólico, pero de los que tuvieron cálculos biliares, 9 (42,9%) sí hicieron síndrome metabólico y 12 (57,1%), entonces tampoco se encontró una relación significativa ($p = 0,5$). El Género femenino fue el que presentó mayor número de casos de síndrome metabólico, estos fueron 111 (52,1%), por otro lado, fueron los mayores de 35 años 139 (47,1% de ellos) los que tenían síndrome metabólico. Al considerar la dieta se encuentra una relación significativa ($p = 0$), pero en función del nivel de consumo de grasas.

Conclusión: No hay una relación significativa entre colecistectomía o litiasis biliar con el síndrome metabólico.

Palabras Clave: Enfermedad Arterial Periférica. Índice tobillo brazo. Tabaquismo. Dislipidemia. Hipertension Arterial. Actividad Física.

ABSTRACT

Objective: To determine that a relationship exists between gallstones or cholecystectomy in patients with metabolic syndrome Hospital II - EsSalud, Huanuco 2014.

Methods: A case-control study was conducted on 360 subjects (213 men and 147 women) all insured patients EsSalud and were evaluated to be part of program "Reform of life" in the same institution. 180 people with metabolic syndrome (cases) and 180 who did not have metabolic syndrome (controls) were included; is excluded people under 18 and people with psychiatric illness.

A survey that asked people their age, gender, type of diet, family medical history, metabolic syndrome and cholecystectomy was performed

Results: Of the 360 subjects, compared to cholecystectomy, it was found that 162 (51,3%) were not cholecystectomy and did not have metabolic syndrome; 154 (48,7%) had metabolic syndrome cholecystectomy yes, that is a significant relationship ($p = 0,198$) was found, but quality can be attributed risk for metabolic syndrome ($OR = 1,519$, $CI = 0801-2882$). As for gallstones, those who did not present calculations 171 (50,4%) had metabolic syndrome and 168 (49,6%) had metabolic syndrome itself, but which had bile, 9 (42,9%) did make calculations metabolic syndrome and 12 (57,1%), then no significant relationship ($p = 0,5$ was found, however, gallstones itself constitutes a risk factor. the male gender was the highest estimated incidence of metabolic syndrome, these were 111 (52,1%), on the other hand, were over 35 139 (47,1% of them) those with metabolic syndrome. When considering diet significantly ($p = 0$) is, but depending on the level of consumption fat.

Conclusion: There is no significant relationship between cholecystectomy or gallstones with the metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, cholecystectomy, gallstones, diabetes mellitus, dyslipidemia

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I	11
1. MARCO TEÓRICO	11
1.1 ANTECEDENTES	11
1.2 BASES TEÓRICAS	21
1.2.1 Síndrome metabólico	21
1.2.1.1 Definición:	21
1.2.1.2 Historia	21
1.2.1.3 Fisiopatología	23
1.2.1.4 Colectomía y síndrome metabólico	32
1.2.1.5 Criterios diagnósticos	33
1.2.1.6 Manejo clínico del síndrome metabólico	42
1.2.1.7 Evaluación de riesgos	43
1.2.2 Vesícula biliar	54
1.2.2.1 Función de la vesícula biliar	55
1.2.2.2 Formación de la bilis	56
1.2.2.3 Funciones de la bilis	58
1.2.2.4 Composición de la bilis	60
1.2.2.5 El papel protector de la vesícula biliar	64
1.2.3 Enfermedad Por Cálculos Biliares	68
1.2.3.1 Formación de cálculos biliares	69
1.2.3.2 Cálculos biliares sintomáticos	69
1.2.3.3 Tratamiento quirúrgico de la colestólisis	71
1.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	77
CAPÍTULO II	79
2 METODOLOGÍA	80
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	80
2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	82
2.3 HIPÓTESIS	82
2.4 OBJETIVOS	83
2.5 VARIABLES	84
2.6 DISEÑO	86
2.7 UNIVERSO / POBLACIÓN Y MUESTRA	87
2.7.1 Determinación Del Universo / Población	87
2.7.2 Selección De La Muestra	88
2.7.3 Tamaño Muestral:	90
2.8 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS	92
2.8.1 Fuentes, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	92
2.8.2 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos	93

2.8.3 Procesamiento, Análisis y Presentación de Datos	94
2.8.4 Análisis de Datos	94
CAPÍTULO III	95
3 RESULTADOS	95
CAPÍTULO IV	96
4 DISCUSIÓN	96
5 CONCLUSIONES	102
6 SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES	103
7 LIMITACIONES	105
8. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	106
9 ANEXOS	111
9.1 ANEXO NRO 1	111
9.2 ANEXO NRO 2	114
9.3 ANEXO NRO 3	117
9.4 ANEXO NRO 4	119
9.5 ANEXO NRO 5	120
9.6 ANEXO NRO 6	121
9.7 ANEXO NRO 7	123

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es un problema de salud mundial, su incremento va asociado a la expansión de la epidemia mundial de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares, según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

La tercera encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) de Estados Unidos informa que la prevalencia de síndrome metabólico era de 22,8 % en hombres y 22,6 % en mujeres, de acuerdo con los criterios NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III). En México se ha encontrado una prevalencia de 26,6 % con el criterio NCEP-ATPII en personas de 20 a 69 años de edad. (1)

En Chile se encuentra una prevalencia de 31,6% para el criterio diagnóstico ATPIII actualizado y 36,8% para el criterio IDF (2).

Perú reporta una prevalencia de 16,8%, que se traduce a 2 680 000 personas que presentan síndrome metabólico, lo que significa que un porcentaje significativo de la población peruana aqueja este problema. En Lima Metropolitana la prevalencia es de 20,7% (3).

En Trujillo, la prevalencia ajustada para la edad del síndrome metabólico es 16,1%, 18,8%, 28,4% y 29,5% de acuerdo a ATP III, AHA/NHLBI, IDF y JIS, respectivamente. (4)

En Lambayeque la prevalencia del síndrome metabólico según criterios ATP III es 28,3% (IC95: 25,4-37,1) y según ILIBLA es de 33,2% (5).

Siendo la ciudad de Huánuco una región con alto número de casos con litiasis biliar así mismo de colecistectomías atendidas (156 pacientes en el 2010) y también considerando que el síndrome metabólico tampoco le es ajeno, dado que el 2007 en una población de trabajadores activos en la Red asistencial de EsSalud en Huánuco se encontró una prevalencia de 35,16% utilizando el criterio de la IDF, y según el criterio ATP III modificada fue 25,64% (6), consideramos que de encontrar una relación entre colecistectomía o litiasis biliar con el síndrome metabólico estaríamos frente a un importante factor de riesgo, en este sentido, las estrategias y programas actuales para hacer frente al síndrome metabólico tendrían que considerar a la colecistectomía y a la litiasis biliar, además los pacientes colecistectomizados serían advertidos de los riesgos de modo que puedan tomar las medidas preventivas respecto a su nueva situación, pero, esta vez considerando también al síndrome metabólico.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Chao Shen y Col., el 2014 encontraron una asociación entre la colecistectomía y el síndrome metabólico. Analizaron la asociación entre la colecistectomía y el síndrome metabólico en una población china de 5.672 sujetos que recibieron chequeos anuales de salud en el Hospital Primero Afiliado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang entre enero de 2011 y diciembre de 2012. Las prevalencias de cálculos biliares, colecistectomía y síndrome metabólico fueron de 6,0%, 3.6% y 32,5%, respectivamente. La prevalencia de síndrome metabólico fue significativamente mayor en los sujetos con antecedentes de colecistectomía (63,5%) que en los que tienen cálculos biliares (47,0%) o en los que no tienen la enfermedad de cálculos biliares (30,3%, $p < 0,01$ en ambos casos). El análisis de regresión logística multivariante mostró que la colecistectomía se asoció significativamente con un mayor riesgo de síndrome metabólico (OR = 1,872, IC 95%: 1,193 a 2,937). Sin embargo, la asociación de los cálculos biliares con síndrome metabólico no fue estadísticamente significativa (OR = 1,267, IC 95%: 0,901 a 1,782). En conjunto, los resultados sugieren que la colecistectomía aumenta significativamente el riesgo de síndrome metabólico. (7)

Ruhl CE. y Col., investigaron en la población de EE.UU. la asociación de los cálculos biliares y la colecistectomía con la Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) en un estudio a gran escala, nacional, basado en la población. Entre los participantes adultos se realizó la ecografía para la enfermedad de cálculos biliares, y posteriormente fueron evaluados cintas de vídeo para el hígado graso no alcohólico. El odds ratio (OR) para la asociación de la enfermedad de cálculos biliares con EHGNA se calcularon mediante análisis de regresión logística para ajustar por factores asociados comunes. Entre 12 232 participantes sin hepatitis viral o la ingesta significativa de alcohol, la prevalencia de cálculos biliares fue de 7,4%, 5,6% colecistectomía y EHGNA 20,0%. Los participantes con la colecistectomía tenían edad y sexo ajustados en función de la prevalencia más alta de hígado graso no alcohólico (48,4%) que los que tienen cálculos biliares (34,4%) o sin enfermedad de cálculos biliares (17,9%) ($P < 0,01$ para todas las comparaciones). Controlando por numerosos factores asociados tanto con hígado graso no alcohólico y la enfermedad de cálculos biliares, el análisis multivariado ajustado confirmó la asociación de hígado graso no alcohólico con la colecistectomía (OR = 2,4, IC del 95%: 1,8 a 3,3), pero no con los cálculos biliares (OR = 1,1; IC del 95%: 0,84 a 1,4). La asociación de la EHGNA con la colecistectomía, pero no con los cálculos biliares, indica que la colecistectomía puede ser en sí mismo un factor de riesgo para el hígado graso no alcohólico. (8)

Sonne DP y col., Examinaron la secreción de las hormonas intestinales en individuos colecistectomizados para poner a prueba la hipótesis de que el vaciamiento de la vesícula biliar potencia la liberación postprandial de GLP-1. Diez sujetos colecistectomizados y 10 sanos, edad-género-índice de masa corporal similares a sujetos controles recibieron una comida estandarizada rica en grasa líquida (2200 kJ). Se midieron las concentraciones plasmáticas Basales y postprandiales de glucosa, insulina, péptido C, glucagón, GLP-1, polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) péptido similar al glucagón-2 (GLP-2), colecistoquinina (CCK), y la gastrina. Además, se midieron el vaciado gástrico y duodenal y ácidos biliares en suero. Encontraron concentraciones de glucosa basales similares en los dos grupos, mientras que los sujetos colecistectomizados tenían elevados niveles de glucosa postprandiales. Los sujetos colecistectomizados habían reducido las concentraciones postprandiales de ácidos biliares duodenales, pero conservaron la respuesta plasmática de GLP-1 postprandial, en comparación con los sujetos control. Además, los pacientes colecistectomizados mostraron aumento de glucagón en ayunas. Las concentraciones plasmáticas basales de CCK fueron más bajas en relación a los pacientes colecistectomizados donde las concentraciones fueron mayores. Las concentraciones de GIP, GLP-2, y la gastrina fueron similares en los dos grupos. En conclusión, los sujetos colecistectomizados habían preservado las respuestas postprandiales de GLP-1, a pesar de la disminución del aporte de bilis duodenal, lo que sugiere que el vaciamiento de la vesícula biliar no es un requisito previo para la liberación de GLP-1. Los pacientes colecistectomizados demostraron

un ligero deterioro del control glucémico postprandial, probablemente debido a los cambios metabólicos relacionados con la secreción de incretinas. (9)

Yazdankhah Kenary A. y Col., encontraron que el la ganancia de peso después de la colecistectomía es uno de los principales problemas quirúrgicos relacionados a morbilidades y mortalidades a largo plazo. La investigación tuvo como objetivo estudiar el impacto de la colecistectomía paliativa en la ganancia de peso y el estado nutricional de los pacientes 1,4 meses antes y 6 meses después de la cirugía. Se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de 48 pacientes sometidos a colecistectomía electiva. El estado nutricional de los pacientes fue recogido por la enfermera de nutrición y analizado por el software NutriBase. Hubo 13 (16%) mujeres y 35 (84%) varones con una edad media de $51,8 \pm 1,97$. En 6 meses de la cirugía, los pacientes presentaron mayores valores de índice de masa corporal, el gasto diario de energía, hidratos de carbono y el consumo de lípidos y una disminución del nivel de consumo de proteínas. La ganancia de peso después de la cirugía fue causada por un aumento en el consumo de grasas que se tradujo en ganancia de peso y el empeoramiento de perfil lipídico. La consulta dietética, poco después de la cirugía, podría mejorar los resultados del paciente después de la colecistectomía. (10)

Chávez-Tapia NC y Col., Este es un estudio de casos y controles comparando los sujetos sometidos a colecistectomía con sujetos controles sin enfermedad de la

vesícula o colecistectomía. Se registraron los datos demográficos, antropométricos, bioquímicos y se evaluaron los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Para el estudio se incluyeron 798 sujetos. Los análisis multivariados demostraron que, en comparación con los controles, los casos tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico para la enfermedad cardiovascular (odds ratio (OR) de 2,8 , intervalo de confianza del 95 % (IC) 1,08 a 4,08 , $p = 0,001$) , incluyendo la diabetes tipo 2 mellitus (OR 2,2 , IC 95 % 1,1 a 4,5 , $p = 0,018$), presión arterial alta (OR 5,1; IC 95 % 2,6 a 10,1 , $p = 0,001$) y los niveles de colesterol alto (OR 2,7; IC 95 % 1,3 a 5,5 , $p = 0,004$) . No se observaron diferencias en la incidencia de enfermedades cardiovasculares. (2)

Amigo y col. en el año 2011, mencionaron que la colecistectomía deja al descubierto el sistema enterohepático a un mayor flujo de ácidos biliares (AB). El metabolismo de los triglicéridos (TG) y los AB están funcionalmente interrelacionados. Se investigó si la ablación de la vesícula biliar (VB) modifica el metabolismo hepático, para ello se tomó un grupo de ratones machos que fueron sometidos a colecistectomía y alimentados con una dieta normal. En algunos experimentos, los ratones recibieron una dieta de ácido nicotínico 1% para bloquear la lipólisis. Los parámetros del metabolismo de AB y de los TG y la actividad de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTTP) se midieron 1-2 meses después la colecistectomía. Encontraron que el pool y la síntesis de AB fueron normales, pero la secreción biliar de AB se duplicaron durante la fase de luz diurna

en ratones colecistectomizados. Las concentraciones de TG hepáticos aumentaron 25% ($P < 0,02$), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)-TG y la apoB-48 aumentaron un 15% ($P < 0,03$) y 50% ($P < 0,01$), respectivamente después de la colecistectomía.

En este trabajo se evidenció que la colecistectomía generó un aumento en los niveles TG hepáticos y en la producción de VLDL, que fueron restaurados a la normalidad por el ácido nicotínico. Los resultados sugieren que el flujo de ácidos grasos libres a partir de tejido adiposo en el hígado se incrementa en ratones colecistectomizados. Ellos apoyan la hipótesis de que la vesícula biliar tiene un papel en la regulación del metabolismo hepático de los TG y que la colecistectomía puede favorecer la acumulación de grasa en el hígado. (12)

Nazarov VE y col., consideran que el mecanismo de la disfunción biliar en colelitiasis responde al desarrollo de cambios secundarios en el parénquima y el sistema ductal pancreático y al efecto de la colecistectomía en la litogenicidad de la bilis en pacientes con pancreatitis crónica biliar. Una técnica de alta precisión para el diagnóstico instrumental (ecografía) proporcionó datos sobre el papel de los microlitos y barro biliar en la patogénesis de la pancreatitis biliar crónica. La necesidad de utilizar los derivados del ácido ursodesoxicólico para el tratamiento de esta patología está justificada. (13)

Ali RB y Col., estudiaron Cuarenta y dos pacientes y 42 controles. La edad media de los pacientes fue de 55 años (rango 29-82) frente a 54 años (25 a 82) para los controles. Los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica (CL) aumentaron su IMC promedio en 1,8 kg/m². Las mujeres fueron particularmente propensas a ganar peso (cambio medio en IMC = +2,1), no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. De los 24 pacientes con CL que afirmaron continuar con su dieta baja en grasas, la media del IMC cambió de 27,6 a 29,6 kg/m². El IMC promedio de las 17 personas que afirmaban ejercicio físico regular presentó un cambio menos marcado (+1,4) que los que admitieron un ejercicio poco frecuente (+ 2,1). (14)

Kullak-Ublick GA y col., refieren que diversos estudios comparativos entre los diferentes grupos de pacientes han sugerido que la colecistectomía mejora la deshidroxilación bacteriana del ácido cólico (AC), ácido biliar primario que da lugar a la formación de ácido desoxicólico (ADC), ácido biliar secundario. El ADC puede ejercer un efecto carcinogénico en la mucosa del colon.

En un estudio de seguimiento a corto plazo en nueve pacientes de sexo femenino no encontraron alteraciones en las reservas de AC o ADC después de la colecistectomía. Sin embargo, en el largo plazo, la colecistectomía podría promover cambios en la flora bacteriana intestinal y por lo tanto dar lugar a una mayor conversión de AC a ADC, causando un aumento de la cantidad de reserva de ADC y una reducción de la reserva de AC. Para probar esta hipótesis, se determinó la

cantidad de las reservas, las tasas de rotación fraccionada (TRF), y las tasas de síntesis o aporte de AC, ácido quenodesoxicólico (ACDC) y ADC en 12 pacientes de sexo femenino antes de ser colecistectomizadas y 5 a 8 años después de la colecistectomía. A largo plazo, la cantidad y la tasa de síntesis de AC no habían cambiado y la cantidad de ADC habían aumentado en sólo el 7,5% (no significativo [NS]). El aporte de ADC aumentó en 32% (NS) pero fue equilibrada por un aumento en TRF de 36%. La cantidad de la reserva (-17%) y la tasa de síntesis (-5%) de ACDC no disminuyeron significativamente. En general, la cantidad de la reserva de ácidos biliares totales (-6%, NS; 50 ± 8 vs 53 ± 13 mmol / kg) y las fracciones de la reserva de AC ($44,7 \pm 10,3\%$ frente a $42,8 \pm 7,6\%$) y ADC ($25,5 \pm 14,1\%$ frente a $23,6 \pm 9,3\%$) se mantuvo similar. En conclusión, la colecistectomía no causa cambios en la composición de la reserva de ácidos biliares y por lo tanto no tiene efectos adversos sobre el metabolismo de los ácidos biliares en el largo plazo. (15)

Juvonen T. y col., Diseñan un estudio para determinar el efecto de la colecistectomía, un procedimiento quirúrgico común, sobre las concentraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticas. Estudiaron a 19 pacientes con cálculos biliares sintomáticos que posteriormente fueron colecistectomizados, y un grupo control (Funduplicatura de Nissen-Rossetti) de 16 pacientes. Se analizaron las concentraciones de colesterol, triglicéridos, proteínas y de varias lipoproteínas. Encontraron que los niveles de plasma total y colesterol LDL se redujeron significativamente en pacientes con colecistectomía ($p = 0,0048$ y $p = 0,0239$) 3 días

después de la operación, los valores vuelven al nivel preoperatorio a partir de entonces. En los pacientes del grupo control se observaron tendencias similares para los niveles de colesterol total y LDL pero estos cambios no alcanzaron significación estadística. En pacientes con colecistectomía se observó un aumento significativo en la lipoproteína de muy baja densidad, la lipoproteína de densidad intermedia y la concentración de apoproteína B tres años después de la cirugía ($p = 0,0019$ y $p = 0,0001$)

Estos pequeños cambios en las lipoproteínas plasmáticas después de la colecistectomía es improbable que tengan alguna importancia en el desarrollo de la enfermedad coronaria. Indican, sin embargo, alteran el metabolismo del colesterol enterohepático después de la extirpación de la vesícula. (16)

Tanaka M. y Col., investigaron la coordinación de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi con el efecto de la colecistectomía en la fisiología de la presión biliar, esto se realizó utilizando un catéter microtransductor colocado en el interior del conducto biliar por duodenoscopia. La morfina intramuscular (0,2 mg/Kg) para inducir un espasmo del esfínter de Oddi no produjo ningún cambio antes de la colecistectomía, pero el caerulein intravenoso (0,1 microgramos/Kg) induce la elevación de la presión biliar que coincide con la contracción de la vesícula biliar en la ecografía. Después de la colecistectomía, sin embargo, la morfina causó un aumento de la presión biliar y un cambio grosero e irregular de los trazados, que

parecía atribuible al espasmo del esfínter de Oddi. El caerulein reduce rápidamente la presión biliar y se elimina la irregularidad.

Los resultados muestran: (a) El esfínter de Oddi se relaja cuando la vesícula se contrae en respuesta a caerulein y (b) la vesícula biliar actúa como un depósito de presión contra el espasmo causado por la morfina en el esfínter de Oddi. Esto último implica que el espasmo del esfínter de Oddi conduce fácilmente a un aumento de presión si la vesícula está ausente, lo que puede explicar en parte el desarrollo del síndrome de postcolecistectomía. (17)

Nahum Méndez-Sánchez y Col., realizaron un estudio transversal en una universidad de la ciudad de México, buscaron establecer la relación entre síndrome metabólico y el desarrollo de la enfermedad de cálculos biliares, para tal efecto se incluyeron a 245 sujetos, que comprenden 65 pacientes con cálculos biliares (36 mujeres, 29 hombres) y 180 controles (79 mujeres, 101 hombres sin cálculos biliares). Se encontró que entre los 245 sujetos, el síndrome metabólico estaba presente en el 40% de los sujetos con enfermedad de cálculos biliares, en comparación con el 17,2% de los controles ajustado por edad y (odds ratio (OR) = 2,79 género, IC 95%, 1,46-5,33, P = 0,002), un efecto dependiente de la dosis se observó con cada componente del síndrome metabólico (OR = 2.36, 95% CI, 0,72 a 7,71, p = 0,16 con un componente y OR = 5,54, IC 95%, 1,35-22,74; p = 0,02 con cuatro componentes del síndrome metabólico). (18)

1.2 Bases Teóricas

1.2.1 Síndrome metabólico

1.2.1.1 Definición:

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia. El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV), se considera que el síndrome metabólico es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo. (19)

1.2.1.2 Historia

El síndrome metabólico no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años (en la década de los años veinte) por parte de Kylin, un

médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. Marañón, el fundador de la endocrinología moderna en España, señaló de manera explícita que «la hipertensión arterial es un estado pre diabético, este concepto también se aplica a la obesidad y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la diabetes (del adulto) con la hipertensión arterial, la obesidad y quizá también con la gota de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones». En 1947, Vague publicó un artículo ya clásico en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculino) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y la ECV. Veinte años después, Avogaro y otros documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión. La importancia clínica del síndrome metabólico fue destacada de nuevo 20 años después por Reaven, que describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina. Reaven denominó a este cuadro «síndrome X» pero, de manera sorprendente, no incluyó la obesidad en él; sin embargo, la obesidad se ha recogido en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores. (19)

1.2.1.3 Fisiopatología

La resistencia insulínica en el síndrome metabólico

Tradicionalmente, se ha considerado como hipótesis fisiopatológica subyacente al SM la RI, que se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal. (Fig. 1)

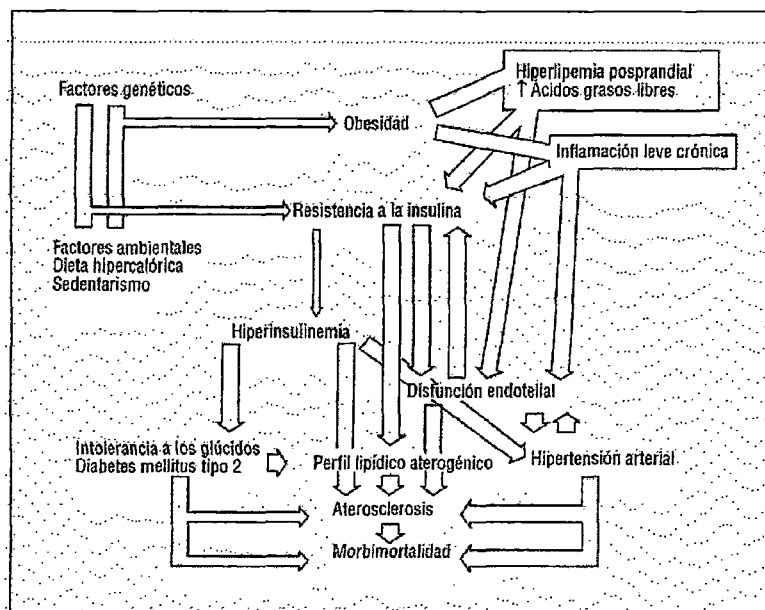


Figura 1: Panorama fisiopatológico del síndrome metabólico.

Fuente: Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España. (20)

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa. (20)

Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina. (20)

Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas. En el hígado, en experimentación animal se ha comprobado que provocan defectos en los receptores estimulados por insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina. (20)

En el músculo, en pacientes resistentes a la insulina, obesos y con diabetes mellitus (DM) tipo 2 se han encontrado defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos, llegando incluso a su acumulación en forma de TG. (20)

Implicación de la obesidad y la función del tejido adiposo en la patogenia del síndrome metabólico

Hay una estrecha correlación de la obesidad abdominal y los factores de riesgo que definen el SM, especialmente la hipertrigliceridemia, así como entre la obesidad y la RI. (Fig. 2)

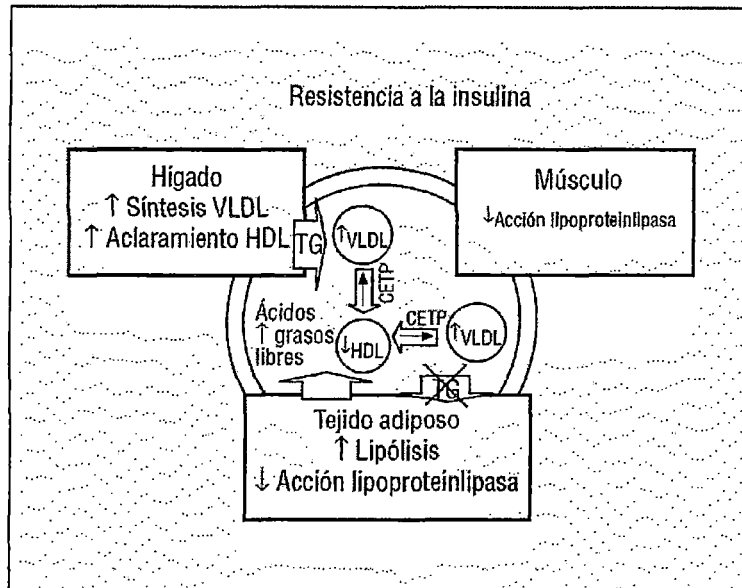


Figura 2. Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico.

Fuente: Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España. (20)

Algunos autores consideran que el almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la RI es consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos (TG) (moléculas básicas de reserva energética).

La tendencia fisiológica es el almacén de TG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI a la insulina de dichos tejidos.

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas).

También se ha comprobado que el depósito patológico puede realizarse en adipocitos periféricos anormalmente grandes, como se demuestra en un estudio realizado en indios pima. El efecto del tamaño del adipocito en el riesgo del desarrollo de DM parece ser independiente y aditivo al efecto de la insulinoresistencia.

Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertrigliceridemias severas, hígado graso y DM. Del mismo modo ocurre en los pacientes infectados por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que muestran algunas características del SM. (20)

Implicaciones fisiopatológicas de las alteraciones del metabolismo lipídico en el síndrome metabólico

La dislipemia en el SM se caracteriza por elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad pequeñas y densas, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (fig. 2).

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso.

En presencia de insulinoresistencia, el hiperaflujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y apo B. Sin embargo en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad lipoproteinlipasa (LPL), por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y favorece la acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP (cholesterol ester transfer protein).

Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la LPL.

Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas). Las LDL pequeñas y densas también son más aterogénicas por ser más tóxicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima y buena adherencia a los glucosaminoglicanos, y por su mayor susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores basureros de los macrófagos.

El aumento de la liberación de AGL y la síntesis de TG son los puntos clave en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TG. (20)

Resistencia a la insulina e hipertensión

La RI es más prevalente entre hipertensos que en la población general y muestra una clara asociación con cifras elevadas de presión arterial, si bien esta asociación no es sencilla. Ciertamente es que la RI se asocia con mayor prevalencia de HTA, pero se identifica sólo en el 50% de los pacientes con HTA esencial; no todos los pacientes con RI desarrollan HTA y no en todas las razas.

Una gran mayoría de autores defiende que la RI induce daño vascular e HTA. Pero, por otra parte, algunos estudios sugieren que la hipertensión no está fuertemente ligada al SM o que su asociación es casual.

Por último, se ha propuesto que la disfunción endotelial y la HTA consecuente son los agentes protagonistas en la génesis de la insulinorresistencia.

Las mayores evidencias apuntan a que aunque en la hipertensión secundaria no está presente la RI, sí lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la hipertensión es consecuencia y no causa. Pero la relación causal es discutida, pues aunque la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de hipertensión futura, los pacientes con insulinomas no tienden a presentar hipertensión.

Los primeros mecanismos sugeridos por los que la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de membrana celular y la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia el papel del Na^+ de la dieta en la elevación de cifras de

presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.

La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio. Provoca un incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal renal. Asimismo, la insulina puede condicionar una elevación de la presión arterial por diferentes mecanismos.

La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na^+/H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ . Estos primeros 2 mecanismos pueden no ser la única explicación para el incremento de la prevalencia de HTA en pacientes con RI e hiperinsulinismo, aunque contribuyen a ello.

La insulina tiene acciones vasomotrices, pero su carácter ha sido debatido y es de difícil comprobación: la infusión de insulina sistémica con glucosa para evitar hipoglucemias produce vasodilatación en los miembros, mientras que la infusión local aislada apenas tiene efecto. El hecho es que la insulina produce vasodilatación local, en especial en el músculo esquelético, dependiente de la captación de glucosa que provoca, por lo que cabe deducir que las acciones metabólicas y vasculares de la insulina están acopladas funcionalmente.

Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncógeno c-myc por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina like (IGF-1) se induce proliferación de las células vasculares de los músculos lisos y modificación del

transporte de iones a través de las membranas celulares que incrementan los valores citosólicos de calcio.

La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La sensibilidad corporal total a la insulina y la producción endotelial basal de óxido nítrico presentan correlación en voluntarios sanos.

En los estados de insulinoresistencia se comprueba que la ausencia de dilatación mediada por insulina no es la que condiciona su escaso efecto metabólico en el músculo esquelético, dado que una vasodilatación farmacológica independiente del endotelio no mejora la captación de glucosa. Por otra parte, en ratas insulinoresistentes se demuestra una vasoconstricción por endotelina aumentada que contrarresta la respuesta vasodilatadora normal a la insulina.

La señalización intracelular de la acción de la insulina depende de dos cascadas principalmente: una vía relacionada con el metabolismo intermediario y la otra con el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. La regulación de ambas vías puede estar dissociada. En efecto, algunos datos sugieren que en la diabetes mellitus tipo 2 se altera la vía de regulación del metabolismo intermediario, pero no la de control del ciclo celular.

La integridad de la vía de señal de la insulina, reguladora del metabolismo celular de la glucosa, debe encontrarse íntegra para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. De esa manera, la resistencia primaria a la insulina, cuando ocurre en las células endoteliales, puede contribuir a la disfunción vascular. (20)

Intolerancia a la glucosa en el síndrome metabólico

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque los AGL pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar disminución de la secreción de insulina por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes. (20)

El papel de la inflamación en el síndrome metabólico

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI: la adiponectina es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia y la resistina, directamente proporcional. La adiponectina es una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.

La leptina interviene en el control de la saciedad en el diencéfalo y su defecto produce hiperfagia y obesidad. Los valores de leptina están elevados en los obesos con SM, lo que podría implicar un defecto de su actividad. El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de

un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial. Estas evidencias derivan en parte de los monocitos que residen en el tejido adiposo. (20)

1.2.1.4 Colectomía y síndrome metabólico

Como mencionamos párrafos anteriores, la asociación entre la colectomía y el síndrome metabólico ha recibido mucha atención. (7), (8), (12), (16) Las razones subyacentes que podrían explicar por qué la colectomía mostró una fuerte asociación con el síndrome metabólico que hizo cálculos biliares siguen siendo inciertas, el mecanismo puede implicar la alteración de la glucosa y el metabolismo de lípidos causado por la pérdida de la vesícula biliar. Después de la colectomía, la bilis se secreta de forma continua en el lumen del duodeno, y la salida de ácidos biliares 24 horas es mayor que en los individuos sanos. Los ácidos biliares pueden actuar como señales hormonales a través de interacciones con varios receptores diana enterohepático y periféricos tales como el receptor X farnesoide (FXR) y receptor de ácido biliar TGR5. Tanto FXR y TGR5 tienen un papel crucial en la regulación de los lípidos y la glucosa en el metabolismo (21).

Otro mecanismo que pudiera contribuir al efecto de la colectomía en el desarrollo de síndrome metabólico puede ser el estado de inflamación crónica causada por la colectomía. Se ha informado de que la dilatación del conducto y

los aumentos de la presión del conducto biliar después de la colecistectomía biliar común causa la inflamación crónica en el tejido hepático circundante.

Tal aumento de la inflamación estimula la liberación de citoquinas, quimioquinas, especies reactivas de oxígeno, y los intermedios de nitrógeno reactivo, todos los cuales pueden conducir a la aparición de síndrome metabólico. Sin embargo, el mecanismo detallado requiere mayor investigación. (17)

1.2.1.5 Criterios diagnósticos

Desde la primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP).

Un aspecto central en la definición del síndrome metabólico propuesta por la OMS era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina.

Sin embargo, posteriormente se identificaron varias limitaciones a la definición propuesta por la OMS, la más importante de las cuales se refería a la necesidad de la técnica del «pinzamiento» euglucémico para determinar la sensibilidad frente a la insulina. Esta complicada técnica hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos.

Considerando que la definición de la OMS podría ser demasiado compleja para su aplicación en múltiples contextos, dado que se basaba principalmente en la resistencia frente a la insulina, el EGIR desarrolló una versión modificada de esta definición para que se pudiera utilizar con mayor facilidad. Esta nueva versión se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas en lugar de en la técnica del «pinzamiento» euglucémico hiperinsulinémico para determinar la resistencia a la insulina. (19), (Tabla 1)

Tabla 1. Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
<p>Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina.</p> <p>Más dos o más de los factores siguientes:</p> <p>1. Obesidad: IMC > 30 ó CCC > 0,9 en los varones ó > 0,85 en las mujeres.</p> <p>2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 mmol/l en los varones o < 1,0 mmol/l en las mujeres.</p> <p>3. Hipertensión: presión arterial \geq 140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso.</p> <p>4. Microalbuminuria: excreción de</p>	<p>Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas).</p> <p>Más dos o más de los factores siguientes:</p> <p>1. Obesidad central: PC \geq 94 cm en los varones ó \geq 80 cm en las mujeres en los varones.</p> <p>2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l ó cHDL < 1 mmol/l.</p> <p>3. Hipertensión: presión arterial \geq 140/90 mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos.</p> <p>4. Glucemia en ayunas \geq 6,1</p>	<p>Tres o más de los factores siguientes:</p> <p>1. Obesidad central: PC > 102 cm ó > 88 cm en las mujeres.</p> <p>2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos \geq 1,7 mmol/l.</p> <p>3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones ó < 1,3 mmol/l en las mujeres.</p> <p>4. Hipertensión: presión arterial</p>

albúmina \geq 20 $\mu\text{g}/\text{min}$	mmol/l.	\geq 130/85 mmHg o tratamiento. medicamentoso 5. Glucemia en ayunas \geq 6,1 mmol/l.
---	---------	---

Fuente: Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España. (19)

La definición del EGIR todavía mantenía la resistencia frente a la insulina como un componente esencial, dado que se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del síndrome metabólico. No obstante, estos investigadores limitaron el uso de la definición del síndrome metabólico a los casos en que se pudiera cuantificar, de manera sencilla y fiable, la resistencia frente a la insulina. Por tanto, los pacientes con diabetes fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la diabetes tipo 2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición del EGIR también introdujo el perímetro de la cintura (94 cm en los varones y 80 cm en las mujeres) como medida de la adiposidad.

Dos años después, el NCEP introdujo la definición ATP-III. Propuesta para su aplicación en la práctica clínica, esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina y adoptó un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del síndrome metabólico. El parámetro de cuantificación de la obesidad seguía siendo el perímetro de la cintura, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR (102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres). La definición ATP-III

alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez. Sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. No obstante, a diferencia de lo que ocurría con la definición de la OMS, la definición ATP-III no incorporaba variables proinflamatorias ni protrombóticas como parte de una definición ampliada.

Para complicar todavía más la situación, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico. La AACE recogió cuatro factores como «alteraciones identificativas» del síndrome metabólico: elevación de la concentración de triglicéridos, disminución de la concentración de cHDL, incremento de la PA y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del síndrome metabólico debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente básico del síndrome metabólico, la definición de la AACE generó

numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 y la ECV.

Estas distintas definiciones no sólo han presentado diferencias en los componentes propuestos, sino también en los valores umbrales utilizados para definir cada uno de los componentes, todo lo cual ha generado una confusión considerable. Esta confusión no solamente ha reducido la utilidad de las definiciones en el contexto clínico, sino que también ha dificultado la comparación de la incidencia del síndrome metabólico en los distintos grupos de población. Recientemente se ha publicado una revisión detallada de la prevalencia del síndrome metabólico definido según los distintos criterios propuestos. Un aspecto notable ha sido la gran dificultad encontrada para establecer comparaciones entre los datos de prevalencia en poblaciones distintas. Actualmente hay una gran variación en los datos de prevalencia cuando se utilizan diferentes criterios, lo que ha servido para subrayar la necesidad de una definición estandarizada internacional. Por ello, la International Diabetes Federation (IDF) ha señalado la necesidad urgente de racionalizar la gran variedad de definiciones desarrolladas sobre el síndrome metabólico. Esta necesidad se ha objetivado tanto en la práctica clínica como en los ámbitos de investigación.

Por todas estas razones, la IDF solicitó a su Grupo de Trabajo Epidemiológico la creación de un grupo de expertos de las distintas regiones del mundo para establecer una nueva definición mundial del síndrome metabólico. Así, se constituyó un grupo de consenso formado por miembros de la IDF pertenecientes a todas las regiones geográficas y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas

las que habían propuesto las definiciones previas del síndrome metabólico. El objetivo fue establecer un nuevo grupo de criterios que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo, para poder identificar a las personas que presentan síndrome metabólico, definir mejor la naturaleza del síndrome e insistir en las estrategias de modificación del estilo de vida y terapéuticas para reducir el riesgo a largo plazo de ECV y diabetes tipo 2.

Un componente importante de esta nueva iniciativa fue la elaboración de una serie de directrices para compensar las diferencias en el perímetro de la cintura y la distribución del tejido adiposo entre los distintos grupos de población, especialmente en las personas de origen asiático. El grupo de consenso también elaboró una serie de recomendaciones para utilizar criterios adicionales que se pudieran incluir en el estudio del síndrome metabólico en los trabajos de investigación.

Finalmente, la IDF identificó las áreas en que es necesaria la realización de nuevos estudios, especialmente en lo relativo a la investigación sobre la etiología del síndrome metabólico.

La IDF consideró que había la necesidad urgente de creación de una herramienta diagnóstica sencilla y universalmente aceptada cuya aplicación en la práctica clínica fuera suficientemente fácil y que no dependiera de parámetros que sólo se pueden aplicar en los contextos de investigación. Este objetivo dio lugar a la propuesta de la IDF respecto a la elaboración de una nueva definición, en la que la obesidad central representa un requisito necesario (tabla 2) y en la que, por primera vez, se ofrecen

valores umbral para definir la obesidad que son diferentes en los distintos grupos étnicos.

La nueva definición de la IDF ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico. El aumento del perímetro de la cintura, que es un parámetro sustituto bien aceptado de la adiposidad abdominal, se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. Esta consideración tiene la ventaja añadida de que la simple determinación del perímetro de la cintura representa una primera prueba de detección del síndrome que se puede realizar de manera sencilla y muy barata en cualquier parte del mundo. (19)

Tabla 2: Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation (IDF)

Obesidad central.	
Perímetro de la cintura: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos.	
• Más dos de cualquiera de los factores siguientes:	
Aumento de los triglicéridos:	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
Disminución del cHDL:	< 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en los varones < 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
Aumento de la presión arterial:	Sistólica: ≥ 130 mmHg o bien Diastólica: ≥ 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente.
Incremento de la glucemia en ayunas:	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) ó bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente. Si la glucemia en ayunas es > 5,6 mmol/l ó > 100mg/dl, se recomienda fuertemente la realización de una Prueba de tolerancia oral de Glucosa (PTGO), aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

Fuente: Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371-6 . (19)

En la definición se han incorporado los valores umbral del perímetro de la cintura, referidos a los distintos grupos étnicos (tabla 3), dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población. Por ejemplo, en lo que se refiere a los asiáticos del sur y del sureste, los valores umbral para los varones y las mujeres son 90 y 80 cm, respectivamente.

El reconocimiento de estas características del síndrome metabólico en las personas con alteración del metabolismo de la glucosa y diabetes tipo 2 tiene una importancia especial debido a que indica la necesidad de aplicar medidas activas para reducir el riesgo cardiovascular. Tal como ha ocurrido con muchas de las iniciativas previas para definir los criterios diagnósticos de la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, siempre hay la posibilidad de que los resultados que se obtengan en nuevos estudios de investigación obliguen a realizar cambios, incluida la posible incorporación de nuevos componentes como la proteína C reactiva, la adiponectina y otras adipocinas. Afortunadamente, hay regímenes terapéuticos que pueden modificar todos estos factores de riesgo. El aspecto más importante es que la reducción del peso corporal y el aumento de la actividad física disminuyen la resistencia frente a la insulina, mejoran la tolerancia frente a la glucosa y otros factores de riesgo para ECV, como el incremento de los triglicéridos y la PA. (19)

Tabla 3. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos

<i>País/grupo étnico</i>	<i>Perímetro de la cintura (como parámetro de la obesidad central)</i>
<i>Europeos</i>	Varones \geq 94 cm. Mujeres \geq 80 cm.
<i>Asiáticos del Sur</i>	Varones \geq 90 cm. Mujeres \geq 80 cm.
<i>Chinos</i>	Varones \geq 90 cm. Mujeres \geq 80 cm.
<i>Japoneses</i>	Varones \geq 85 cm. Mujeres \geq 90 cm.
Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.	

Fuente. Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371-6. (19)

En los pacientes en que no se obtienen buenos resultados con estas medidas se pueden utilizar diversos tratamientos farmacológicos para abordar de manera específica cada una de las alteraciones del síndrome metabólico, es decir, la elevación de la PA, el incremento de los triglicéridos, la disminución de las concentraciones de cHDL y el aumento de la glucemia. También se han introducido nuevos fármacos que pueden abordar dos o más de las alteraciones citadas, o bien que pueden facilitar la disminución del peso corporal. Además, es necesaria la interrupción del consumo de cigarrillos y la moderación en el consumo de alcohol.

Desde que la IDF propuso su nueva definición han tenido lugar algunos acontecimientos muy interesantes y también, ciertamente, muy controvertidos.

Por otra parte, posteriormente a las críticas ofrecidas por la ADA/EASD, la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute han publicado declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico en las que se recoge una clasificación ATP-III actualizada. (tabla 4) En la clasificación ATP-III

actualizada no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro de la cintura en los pacientes en que hay otros tres factores de riesgo. La definición ATP-III también contempla una disminución del valor umbral del perímetro de la cintura en lo relativo al riesgo, sobre todo en las personas de origen asiático americano. Esta versión actualizada de la definición ATP-III y los nuevos criterios propuestos por la IDF permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes. Además, no sólo los criterios ATP-III e IDF son virtualmente idénticos, sino que también lo son sus recomendaciones respecto al tratamiento clínico. (19)

Tabla 4. Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres.
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL.
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión.
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

Fuente: Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371-6. (19)

1.2.1.6 Manejo clínico del síndrome metabólico

Objetivos del manejo clínico

El objetivo principal del manejo clínico en individuos con el síndrome metabólico es reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica. Incluso en personas con el síndrome metabólico, la terapia de primera línea se dirige hacia los principales

factores de riesgo: LDL-C por encima de los valores normales, la hipertensión y la diabetes.

La prevención de la diabetes mellitus tipo 2 es otro objetivo importante cuando no está presente en una persona con síndrome metabólico. Para las personas con diabetes establecida, la gestión de los factores de riesgo debe intensificarse para disminuir su riesgo más alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El énfasis primordial en el manejo del síndrome metabólico es mitigar los factores modificables, subyacentes de riesgo (obesidad, la inactividad física y dieta aterogénica) a través de cambios de estilo de vida. El cambio de estilo de vida efectiva reducirá todos los factores de riesgo metabólicos. Entonces, si el riesgo absoluto es lo suficientemente alto, se puede considerar la posibilidad de incorporar la terapia con medicamentos para el régimen. (22)

1.2.1.7 Evaluación de riesgos

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Una serie de estudios han encontrado que muchas personas de mediana edad con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo absoluto de Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica en un futuro cercano (por ejemplo, riesgo de 10 años).

Las personas con cualquier forma clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con diabetes se encuentran en la categoría de alto riesgo para los

pacientes con síndrome metabólico sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o la diabetes, la puntuación de riesgo de Framingham se debe realizar para estimar el riesgo a 10 años para la enfermedad cardíaca coronaria. Se ha propuesto 3 categorías de riesgo, basadas en 10 años el riesgo de cardiopatía coronaria: alto riesgo ($> 20\%$), riesgo moderadamente alto (10% a 20%), o inferior a un riesgo moderado ($<10\%$). (22)

Diabetes mellitus tipo 2

En las personas con diabetes, la coexistencia de otros factores del síndrome metabólico se refiere a un riesgo mayor para el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En comparación con otros factores de riesgo metabólicos, IFG (glucosa en ayunas 100 a 125 mg / dL) lleva el mayor poder predictivo para la diabetes. El manejo de estilo de vida intensivo de las personas con IFG (o IGT) retrasará la conversión al tipo 2 diabetes mellitus. (22)

Manejo de los factores de riesgo subyacentes

Aunque muchas personas pueden estar genéticamente susceptibles al síndrome metabólico, rara vez son clínicamente manifiestas en la ausencia de algún grado de obesidad y la inactividad física. En consecuencia, las terapias para mitigar estos factores de riesgo subyacentes constituyen una intervención de primera línea. Si el consumo de cigarrillos, otro factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, está presente, entonces merece esfuerzo intensivo, la razón para

modificar los factores de riesgo subyacentes es prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de la diabetes mellitus tipo 2. (22)

La obesidad abdominal

La reducción de peso merece prioridad en los individuos con obesidad abdominal y el síndrome metabólico, tanto la reducción de peso y el mantenimiento de un peso más bajo se logra mejor con una combinación de reducción de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física y el uso de los principios de cambio de comportamiento. El primer objetivo de la pérdida de peso es lograr una disminución de alrededor del 7% a 10% del valor basal de peso corporal total durante un período de 6 a 12 meses. Para ello será necesario reducir la ingesta calórica en 500 a 1.000 calorías por día. Una mayor actividad física ayuda a mejorar el déficit calórico. El logro de la cantidad recomendada de la pérdida de peso reduce la gravedad de la mayor parte o la totalidad de los factores de riesgo metabólicos. El mantenimiento de un peso más bajo es muy importante, esto requiere a largo plazo de seguimiento y monitoreo.

Los medicamentos para perder peso disponible en la actualidad poseen una utilidad limitada en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, en algunos pacientes pueden ser útiles. La cirugía bariátrica se está utilizando cada vez más en los Estados Unidos para la obesidad severa. Las personas con alto riesgo para las complicaciones de la obesidad se pueden beneficiar. La cirugía para adelgazar no está exenta de riesgo, sin embargo, la selección de pacientes se debe realizar con un equipo de profesionales de

la salud que están calificados para hacer juicios clínicos apropiados acerca de los pros y los contras de este enfoque. (22)

Inactividad física

Aumentar la actividad física ayuda a la reducción de peso; también tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo metabólicos; y lo más importante, reduce el riesgo global de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las recomendaciones actuales son ≥ 30 minutos de ejercicio de intensidad moderada, como caminar a paso ligero, en la mayoría, y preferiblemente todos los días de la semana; incluso más ejercicio añade más beneficio. Por lo tanto, más allá de las recomendaciones actuales será especialmente beneficioso para las personas con el síndrome metabólico. Sesenta minutos o más de actividad aeróbica continua o intermitente, de preferencia se hace todos los días, van a promover la pérdida de peso o mantener el peso-pérdida. Se da preferencia a los 60 minutos de intensidad moderada caminar a paso ligero para ser complementadas con otras actividades. Estos últimos incluyen varios cortos (10 a 15 minutos) períodos de actividad (descansos en el trabajo, la casa o el trabajo doméstico a pie), el uso de aparatos de gimnasia sencilla (por ejemplo, cintas de correr), trotar, nadar, andar en bicicleta, jugar al golf, deportes de equipo, y participar en el entrenamiento de resistencia; evitar las actividades sedentarias frecuentes en el tiempo libre (observación de la televisión y los juegos de ordenador) también se aconseja. El autocontrol de la actividad física puede ayudar a lograr la adhesión a un programa de actividades. (22)

Dieta aterogénica y diabetogénica

Más allá de control de peso y la reducción de las calorías totales, la dieta debe ser baja en grasas saturadas trans, grasas, colesterol, sodio y azúcares simples. Además, debe haber un amplio consumo de frutas, verduras y granos enteros; el consumo de pescado debe fomentarse con el reconocimiento de las preocupaciones sobre el contenido de mercurio en algunos peces. Ingestas muy elevadas de hidratos de carbono pueden exacerbar la dislipidemia del síndrome metabólico, la ATP III recomienda que las personas deben tener un control de la dieta de colesterol de un 25% a 35% de calorías en forma de grasa total. Si el contenido de materia grasa es superior al 35%, es difícil mantener las bajas ingestas de grasas saturadas necesarias para mantener un bajo de LDL-C. Por otro lado, si el contenido de grasa cae por debajo de 25%, los triglicéridos pueden subir y niveles de HDL-C pueden declinar; por lo tanto, las dietas muy bajas en grasa pueden exacerbar la dislipidemia aterogénica. Para evitar cualquier empeoramiento de la dislipidemia aterogénica en pacientes con el síndrome metabólico, algunos investigadores favorecen la ingesta de grasa en el intervalo de 30% a 35%; otros, sin embargo, están preocupados por la posible ganancia de peso como consecuencia de la ingestión a largo plazo de una mayor ingesta de grasa y por lo tanto prefieren las tomas en el rango de 25% a 30%. Por otra parte, la investigación documenta que las dietas altas en grasas, altas en proteínas, bajas en calorías pueden lograr el mantenimiento a largo plazo de un menor peso corporal es insuficiente. De hecho, después de 1 año de consumo de dietas bajas en carbohidratos, los pacientes con obesidad severa no muestran una

mayor reducción de peso que aquellas que seguían una dieta convencional para bajar de peso. Las dietas altas en grasas tienden a ser más altas en grasa saturada pero a menudo son deficientes en frutas, verduras y granos enteros, todos los cuales son componentes importantes de las dietas recomendadas actualmente. Dietas altas en proteínas de cualquier tipo no son bien toleradas por las personas con enfermedad renal crónica que han reducido considerablemente la tasa de filtración glomerular; el exceso de proteína aumenta la carga de fósforo, que pueden causar acidosis y empeorar la resistencia a la insulina. Por último, la preocupación por la composición de macronutrientes para promover la pérdida de peso no identifica los factores clave que afectan el peso corporal. La pérdida de peso eficaz requiere una combinación de la restricción calórica, la actividad física y la motivación; el mantenimiento de la pérdida de peso, esencialmente requiere un equilibrio entre la ingesta calórica y la actividad física. (22)

Manejo de los factores de riesgo metabólicos

Más allá de las terapias de estilo de vida dirigidas a los factores subyacentes del riesgo, se debe prestar atención a los factores de riesgo metabólicos. Si la enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes está presente, o si el riesgo a 10 años según lo determinado por los factores de riesgo de Framingham es relativamente alto, el tratamiento farmacológico para los factores de riesgo pueden ser necesarios según la definición de las directrices actuales. (22)

La dislipidemia aterogénica

Como se ha señalado antes, esta condición consiste en niveles anormales de triglicéridos y apoB, pequeñas partículas de LDL y bajos de HDL-C. De acuerdo con el ATP III, la dislipidemia aterogénica puede convertirse en un objetivo para la terapia de reducción de lípidos después que se ha alcanzado el objetivo de LDL-C.

Otros factores de riesgo lipídicos son secundarios. En los pacientes con dislipidemia aterogénica en los que los niveles de triglicéridos en suero son ≥ 200 mg / dL , los HDL-C se convierte en el próximo objetivo del tratamiento después del control de la LDL-C.

Cuando los triglicéridos son ≥ 500 mg / dl, los fármacos reductores de triglicéridos se deben considerar para prevenir el desarrollo de la pancreatitis aguda.

Si las HDL-C permanece elevada después de controlar la LDL-C, por lo menos 2 opciones terapéuticas disponibles. En primer lugar, la intensificación de la disminución de las LDL a menudo también reduce los niveles de HDL-C. Por ejemplo, las estatinas reducen el LDL-C y HDL-C en un porcentaje similar, además, las estatinas reducen el riesgo de eventos enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con síndrome metabólico. En segundo lugar, una droga para reducir los triglicéridos puede ser añadido a la terapia de disminución de LDL. Los fibratos y el ácido nicotínico reducen los niveles de HDL-C y al parecer disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con síndrome metabólico. Por esta razón, la combinación de un fibrato o ácido nicotínico con el tratamiento de reducción de los niveles de LDL-C se convierte en una opción. Los pacientes con

IFG, IGT o diabetes que son tratados con ácido nicotínico se merecen una cuidadosa monitorización de empeoramiento de la hiperglucemia, dosis más bajas de ácido nicotínico reducen este riesgo. Si se añade un fibrato o ácido nicotínico a la terapia con estatinas reduce los eventos cardiovasculares más que una estatina sola no se ha evaluado adecuadamente en ensayos clínicos aleatorios; en consecuencia, el uso de esta combinación probablemente se debe limitar en gran medida a los individuos de alto riesgo que pueden beneficiarse más de ella. Si un ácido nicotínico o fibratos se utiliza junto con una estatina, dosis más altas de la estatina se deben evitar para minimizar los riesgos de miopatía o efectos hepáticos. (22)

Presión arterial elevada

Cuando la hipertensión se manifiesta sin diabetes o enfermedad renal crónica, la meta de la terapia antihipertensiva es una presión arterial < 140/90 mm Hg. En la presencia de diabetes o enfermedad renal crónica, el objetivo de presión arterial es < 130/80 mmHg. Más allá de estos objetivos de tratamiento específicos, los cambios de estilo de vida merecen un mayor énfasis en las personas con síndrome metabólico; los objetivos aquí son para reducir la presión sanguínea tanto como sea posible, incluso en ausencia de la hipertensión abierta y obtener otros beneficios metabólicos de cambio de estilo de vida. Elevaciones leves de la presión arterial con frecuencia se pueden controlar de manera efectiva con las terapias de estilo de vida: el control de peso, aumento de la actividad física, la moderación del alcohol, la reducción de sodio, y el aumento del consumo de frutas y verduras y productos lácteos bajos en

grasa frescas, de acuerdo con los Enfoques Alimenticios para Detener la Hipertensión. Si la hipertensión no puede controlarse adecuadamente con las terapias de estilo de vida, los medicamentos antihipertensivos generalmente son necesarios para prevenir a largo plazo efectos negativos, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad renal crónica. Los beneficios de la terapia se extienden a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuya presión arterial está por encima de los niveles normales y es de suponer también en los pacientes hipertensos con síndrome metabólico. Algunos investigadores apoyan enzima convertidora de angiotensina (IECA) como tratamiento de primera línea para la hipertensión en el síndrome metabólico, especialmente cuando la diabetes mellitus tipo 2 o la enfermedad renal crónica está presente. En efecto, la inhibición del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) pueden reducir el riesgo de padecer diabetes en sí. Los ARA II pueden utilizarse en aquellos que no pueden tolerar los inhibidores de la ECA o como una alternativa a los IECA en personas que han dejado la disfunción ventricular. El debate persiste sobre esta última estrategia. Los resultados de un ensayo clínico a gran escala plantearon la posibilidad de que el uso de diuréticos en pacientes con IFG o IGT puede aumentar la probabilidad de progresión a diabetes mellitus tipo 2, aunque los diuréticos no, de hecho, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares. La mayoría de los investigadores en el campo de la hipertensión creen que el beneficio potencial de diuréticos a dosis bajas en combinación con otro agente antihipertensivo es mayor que el riesgo. (22)

Elevada glucosa en ayunas

En el diagnóstico de síndrome metabólico, la glucosa en ayunas (≥ 100 mg / dL) incluye tanto IFG y diabetes mellitus tipo 2. En los pacientes con síndrome metabólico con IFG (o IGT si se evalúa), reducción de peso, aumento de la actividad física, o ambas retrasará (o evitar) la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, además, la metformina, las tiazolidinedionas y la acarbosa reducirán el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en personas con IFG o IGT. A excepción de un ensayo preliminar con acarbosa, hay evidencia de ensayos clínicos para documentar que los agentes hipoglucemiantes orales disminuirán el riesgo de eventos cardiovasculares. Además, ni la metformina ni tiazolidinedionas se recomiendan en esta norma con el único fin de prevenir la diabetes debido a su relación coste-eficacia y seguridad a largo plazo no se han documentado.

Para pacientes con el tipo 2 diabetes mellitus establecido, los ensayos clínicos confirman una reducción del riesgo cardiovascular con el tratamiento de la dislipidemia y la hipertensión. El control de la glucemia a una hemoglobina A 1c $<7\%$ reduce las complicaciones microvasculares y puede disminuir el riesgo de enfermedad macrovascular. (22)

Estado protrombótico

Las personas con el síndrome metabólico presentan elevaciones de fibrinógeno, factores inhibidores-1, y otro activador de la coagulación del plasminógeno. Estas anomalías, sin embargo, no se detectan rutinariamente en la

práctica clínica. Para la prevención primaria, el único enfoque disponible a largo plazo para hacer frente a su contribución a la trombosis arterial es dosis bajas de aspirina u otros antiagregantes plaquetarios. Estos agentes, especialmente aspirina, se recomiendan en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, siempre que no estén contraindicados. Su eficacia en personas con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se ha establecido de manera concluyente a través de ensayos clínicos, aunque se recomiendan ampliamente en estas personas. En los pacientes con síndrome metabólico que son moderadamente alto riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, profilaxis con aspirina es una opción terapéutica atractiva para reducir los eventos vasculares. (22)

Estado proinflamatorio

Las personas con síndrome metabólico tienen con frecuencia un estado proinflamatorio como se muestra por las citoquinas elevadas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-6) y reactantes de fase aguda (por ejemplo, PCR, fibrinógeno). La medición de la PCR es la forma más sencilla de identificar un estado proinflamatorio en la práctica clínica. Los niveles de PCR > 3 mg / L puede ser tomado para definir un estado tal en una persona sin otras causas detectables. Si se mide la PCR, el hallazgo de un nivel elevado respalda la necesidad de cambios de estilo de vida, en particular la reducción de peso, reducirá los niveles de PCR y, presumiblemente, mitigará el estímulo inflamatorio subyacente. No hay fármacos

que actúan exclusivamente a través de este mecanismo para reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, se han reportado varios medicamentos para tratar otros factores de riesgo metabólico para reducir los niveles de PCR (por ejemplo, las estatinas, ácido nicotínico, fibratos, inhibidores de la ECA, tiazolidinedionas). En la actualidad, estos fármacos no pueden ser recomendadas específicamente para reducir un independiente estado proinflamatorio de sus indicaciones de otros factores de riesgo. (22)

1.2.2 Vesícula biliar

La vesícula biliar es un saco en forma de pera, de alrededor de 7 a 10 cm de largo, con una capacidad promedio de 30 a 50 ml; cuando hay una obstrucción, se distiende en grado notable y contiene hasta 300 ml. Se encuentra en una fosa en la superficie inferior del hígado alineada con la división anatómica del mismo en los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo. Se divide en cuatro áreas anatómicas: fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello. El fondo es el extremo ciego y redondeado que se extiende, en condiciones normales, 1 a 2 cm más allá del borde del hígado. Contiene la mayor parte del músculo liso del órgano, a diferencia del cuerpo, que es el área principal de almacenamiento e incluye casi todo el tejido elástico. El cuerpo se proyecta desde el fondo y se ahusa hacia el cuello, un área en forma de embudo que se conecta con el conducto cístico. El cuello tiene una curvatura discreta, cuya convexidad puede estar crecida para formar el infundíbulo o bolsa de Hartmann; se

encuentra en la parte más profunda de la fosa de la vesícula biliar y se extiende hacia la porción libre del ligamento hepatoduodenal.

1.2.2.1 Función de la vesícula biliar

La bilis penetra en los conductos y se dirige hacia el intestino. Sin embargo, en el intervalo entre comidas el flujo de salida está bloqueado mediante la constricción del esfínter de Oddi, y, por tanto, la bilis se dirige de nuevo a la vesícula biliar. La vesícula biliar es una bolsa muscular revestida por células epiteliales de alta resistencia.

Durante el depósito en la vesícula biliar, la bilis se concentra mediante la absorción activa de iones de sodio, que se intercambian por protones, ya que los ácidos biliares, como aniones principales, son demasiado grandes para salir a través de las uniones estrechas del epitelio de la vesícula biliar. Sin embargo, aunque la concentración de ácidos biliares puede aumentar en más de 10 veces, la bilis sigue siendo isotónica, porque una micela simple actúa como una única partícula osmóticamente activa. Cualquier monómero adicional de ácidos biliares que esté disponible como consecuencia de la concentración se incorpora, por tanto, inmediatamente a las micelas mixtas preexistentes. Esto también reduce, en cierto grado, el riesgo de que el colesterol precipite en la bilis.

Sin embargo, el colesterol se encuentra en supersaturación en la bilis de muchos adultos, con inhibición de la precipitación, habitualmente por la presencia de proteínas antinucleares. El depósito prolongado de la bilis aumenta la posibilidad de

que se produzca una nucleación, lo cual es un buen motivo para no obviar nunca el desayuno, y quizá explica por qué la coleditiasis es relativamente frecuente en los humanos.

La bilis es secretada por la vesícula biliar como respuesta a las señales que simultáneamente relajan el esfínter de Oddi y contraen el músculo liso que rodea el epitelio de la vesícula biliar. Un mediador esencial de esta respuesta es la colecistocinina; de hecho, esta hormona debe el nombre a su capacidad para contraer la vesícula biliar. Además, probablemente también contribuyen a la contractilidad de la vesícula biliar los reflejos nerviosos intrínsecos y las vías vagales, algunas de las cuales están estimuladas, a su vez, por la capacidad de la colecistocinina para unirse a los aferentes vagales. El resultado neto es la eyección de un bolo concentrado de bilis a la luz duodenal, donde las micelas mixtas constituyentes pueden ayudar a la captación de los lípidos. A continuación, cuando ya no son necesarios, los ácidos biliares son recuperados y vuelven a penetrar en la circulación enterohepática para comenzar el ciclo de nuevo. Sin embargo, los demás componentes de la bilis se pierden, sobre todo por las heces, por lo que se eliminan del organismo. (24)

1.2.2.2 Formación de la bilis

El producto de la secreción hepática se denomina bilis, formada por un 80% de agua y un 20% de sustancias disueltas: proteínas, electrólitos, ácidos biliares, colesterol, lecitina y pigmentos biliares. La bilis canalicular presenta solutos primarios -que inducen la formación de bilis- y secundarios, que ingresan en la luz

canalicular en respuesta al efecto osmótico de los solutos primarios. La secreción primaria es una solución isotónica y contiene Na^+ , K^+ y Cl^- en concentraciones similares a las del plasma.

Esta secreción primaria es estimulada por la CCK. Cuando actúa la secretina, ésta estimula la secreción de los conductos biliares, lo que promueve una secreción acuosa y con mayor contenido de bicarbonato. Los solutos secundarios principales son electrólitos, monosacáridos, aminoácidos y ácidos orgánicos. En otras palabras, hay una secreción biliar dependiente del gradiente osmótico generado por las sales biliares en la región periportal del lobulillo, de poco volumen (ya que las sales biliares son poco activas en términos osmóticos) en comparación con la secreción independiente de las sales biliares, generada a partir del gradiente osmótico que producen otros iones en el nivel de los conductos biliares (con intervención de la bomba de Na^+ K^+ ATPasa y sin intercambio activo de bicarbonato por iones cloruro).

La alteración del flujo normal de bilis se denomina colestasis, caracterizada por un pasaje de componentes biliares hacia la sangre, entre los que se destacan ácidos biliares y bilirrubina: un marcador práctico de colestasis es una enzima de membrana, la fosfatasa alcalina (presente en varios tejidos pero con predominio plasmático de su fracción hepática), cuyo valor suele elevarse en etapa temprana en diversas patologías biliares. Entre las comidas la bilis se deriva a la vesícula biliar. El epitelio de la vesícula extrae las sales y el agua de la bilis almacenada, con lo que la concentración de ácidos biliares se multiplica entre 5 y 20 veces. Una vez que el

individuo comió, la vesícula se contrae y vacía el contenido de la bilis en el duodeno. El estímulo más potente para la contracción de la VB es la CCK. Cada día se vierten al duodeno entre 250 y 1.500 mL de bilis.

Los ácidos biliares emulsionan los lípidos, y la superficie de acción de las diferentes enzimas lipolíticas aumenta. Los ácidos biliares forman así micelas con los productos, de degradación lipídica de la digestión, lo que incrementa el transporte hacia la superficie del ribete en cepillo y favorece la absorción de los lípidos por las células epiteliales. Los ácidos biliares se absorben en forma activa en el íleon y una pequeña fracción se excreta. Los ácidos biliares son captados por el hígado para volver a excretarlos durante la digestión. Así el pool de ácidos biliares recircula 2 veces en una digestión normal; esta recirculación biliar se denomina circulación enterohepática, proceso con gasto energético para ingresar en los enterocitos ileales y transferirlos a sangre portal, y para ser captados por el polo sinusoidal del hepatocito y segregarlos en los canaliculos. (25)

1.2.2.3 Funciones de la bilis

La bilis posee varias funciones: 1) proporcionar al intestino ácidos biliares que faciliten la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles, 2) eliminar sustancias endógenas o exógenas, tales como la bilirrubina, metales, fármacos, tóxicos y productos residuales, 3) homeostasis del colesterol y 4) proteger al intestino frente a infecciones mediante la secreción de IgA y citoquinas inflamatorias.

De todas las funciones mencionadas, destaca la relacionada con la absorción intestinal de grasas y de vitaminas liposolubles. Para que los lípidos de los alimentos puedan ser absorbidos por el intestino, deben sufrir un proceso que los permita permanecer en solución acuosa y alcanzar la superficie de los enterocitos. Este proceso consta de varias fases: emulsificación, lipólisis, micelación, liberación de las micelas y paso a los enterocitos.

Los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, vitaminas liposolubles, etc. de los alimentos sufren una primera emulsificación durante la masticación y por las contracciones del estómago. Para la formación de una emulsión fina sobre la que puedan actuar las enzimas pancreáticas (lipasa, fosfolipasa A2, colesterol-esterasa) son fundamentales los fosfolípidos de los alimentos y las sales biliares y fosfolípidos de la bilis. Todos estos forman una fina película que rodea a cada gota de lípidos. Sobre esas microgotas actúan la lipasa y las restantes enzimas lipolíticas del páncreas. La fosfolipasa A2 digiere los fosfolípidos de la superficie de las microgotas y, de esta forma, permite que la lipasa acceda a los triglicéridos de esas gotas. Para que la fosfolipasa A2 ejerza su función en condiciones óptimas es necesaria la presencia de sales biliares y de calcio. La lipasa, con la colaboración de la colipasa pancreática, realiza la digestión parcial de los triglicéridos, liberando ácidos grasos y 2-monoglicéridos. Los productos de esta lipólisis, al igual que otros lípidos (colesterol, vitaminas A, E, D, K), son solubilizados en el agua al ser incorporados a micelas de sales biliares y fosfolípidos. Éstas se forman cuando la concentración de las sales biliares en la luz intestinal supera lo que se denomina “concentración

micelar crítica” (3 mM). La capacidad de las micelas de sales biliares para solubilizar lípidos aumenta de forma considerable cuando en ellas existen también fosfolípidos biliares. Incorporados a estas micelas, los lípidos se aproximan a las células intestinales. La capa de agua que las recubre tiene un pH ligeramente ácido, suficiente para que los ácidos grasos y 2-monoglicéridos pierdan su solubilidad en las micelas, se liberen de éstas, se protonicen y puedan pasar a las células intestinales. Aunque se ha considerado que este paso se producía por difusión pasiva, cada vez se cuenta con más pruebas de que al menos algunos lípidos (ácidos grasos) se absorben de forma activa con la mediación de transportadores específicos. (26)

1.2.2.4 Composición de la bilis

Como ya se ha señalado, la bilis es segregada continuamente por los hepatocitos. Los constituyentes orgánicos de la bilis son las sales biliares (50%), los pigmentos biliares como la bilirrubina (2%), el colesterol (4%) y los fosfolípidos (40%). La bilis contiene además electrolitos y agua secretadas por los hepatocitos que revisten los conductos biliares.

Las sales biliares (incluidos los ácidos biliares) constituyen el 50% del componente orgánico de la bilis. La cantidad total de sales biliares es de aproximadamente 2,5 g, entre los que se incluyen las sales biliares en el hígado, los conductos biliares, la vesícula biliar y el intestino. Como se muestra en la figura 8-25, los hepatocitos sintetizan dos ácidos biliares primarios, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Cuando estos dos ácidos biliares primarios se segregan al lumen del intestino, una

porción de cada uno de ellos es deshidroxilada por las bacterias intestinales para producir dos ácidos biliares secundarios: el ácido desoxicólico y el ácido litocólico. De este modo, hay un total de 4 ácidos biliares en las cantidades relativas siguientes: ácido cólico > ácido quenodesoxicólico > ácido desoxicólico > ácido litocólico.

El hígado conjuga los ácidos biliares con los aminoácidos glicina o taurina para formar las sales biliares. En consecuencia, hay un total de 8 sales biliares, cada una de las cuales se denomina según su ácido biliar progenitor y el aminoácido con el que se conjuga (p. ej., ácido glucocólico, ácido taurocólico). Esta conjugación modifica el pK de los ácidos biliares y hace que se vuelvan mucho más hidrosolubles, lo que se explica del modo siguiente: el pH del contenido duodenal oscila entre 3 y 5. Los ácidos biliares tienen unos pK de aproximadamente 7. Así, en el pH duodenal la mayoría de los ácidos biliares estará en su forma no ionizada (HA), que es insoluble en agua. Por otra parte, las sales biliares tienen unos pK que oscilan entre 1 y 4. En el pH duodenal, la mayoría de las sales biliares estará en su forma ionizada (A⁻), que es soluble en agua. Así, las sales biliares son más solubles que los ácidos biliares en el contenido duodenal acuoso.

La propiedad fundamental de las sales biliares es que son anfipáticas, lo que significa que las moléculas tienen porciones hidrófilas (hidrosolubles) e hidrófobas (liposolubles). Los grupos cargados negativamente, hidrofílicos, apuntan hacia el exterior desde un núcleo esteroideo hidrófobo, de modo que, en una interfase aceite-agua, la porción hidrófila de una molécula de la sal biliar se disuelve en la fase acuosa y la porción hidrófoba se disuelve en la fase oleosa.

La función de las sales biliares, que depende de sus propiedades anfipáticas, es solubilizar los lípidos de la dieta. Sin las sales biliares, los lípidos serían insolubles en la solución acuosa en el lumen intestinal y por tanto serían menos susceptibles para la digestión y la absorción. A este respecto, la función principal de las sales biliares es emulsionar los lípidos de la dieta. Las sales biliares cargadas negativamente rodean los lípidos, creando gotículas lipídicas pequeñas en el lumen intestinal. Las cargas negativas en las sales biliares se repelen entre sí, de modo que las gotículas se dispersan en lugar de coalescer, incrementando de este modo el área de superficie para las enzimas digestivas. (Sin la emulsificación, los lípidos de la dieta coalescerían en «gotas» grandes con un área de superficie relativamente pequeña para la digestión.) El segundo papel de las sales biliares es formar micelas con los productos de la digestión de los lípidos, como monoglicéridos, lisolecitina y ácidos grasos. El núcleo de las micelas contiene estos productos lipídicos y la superficie de la micela está revestida con sales biliares. Las porciones hidrófobas de las moléculas de las sales biliares se disuelven en el núcleo lipídico de la micela, y las porciones hidrófilas se disuelven en la solución acuosa en el lumen intestinal. De este modo, los productos de la digestión lipídica hidrófobos se disuelven en un entorno acuoso, en cierto modo «hostil».

Los fosfolípidos y el colesterol también son segregados a la bilis por los hepatocitos y se incluyen en las micelas con los productos de la digestión lipídica.

Al igual que las sales biliares, los fosfolípidos son anfipáticos y ayudan a las sales biliares a formar las micelas. Las porciones hidrófobas de los fosfolípidos apuntan

hacia el interior de la micela, mientras que las porciones hidrófilas se disuelven en la solución intestinal acuosa.

La bilirrubina es un bioproducto del metabolismo de la hemoglobina de color amarillento y el principal pigmento biliar. Las células del sistema reticuloendotelial degradan la hemoglobina produciendo bilirrubina, que se lleva hasta la sangre unida a la albúmina. El hígado extrae la bilirrubina de la sangre y la conjuga con ácido glucurónico para formar glucurónido de bilirrubina, que se segrega a la bilis, siendo el responsable de su color amarillento. El glucurónido de bilirrubina o bilirrubina conjugada se segrega al intestino como un componente de la bilis. El glucurónido de bilirrubina se convierte de nuevo a bilirrubina en el lumen intestinal, convirtiéndose a continuación en urobilinógeno gracias a la acción de bacterias intestinales. Una porción del urobilinógeno recircula hasta el hígado, una porción se segrega por la orina y otra se oxida a urobilina y estercobilina, compuestos que dan a las heces su color oscuro.

Los iones y el agua se segregan a la bilis desde las células epiteliales que revisten los conductos biliares. Los mecanismos secretores son los mismos que los de las células ductales. La secretina estimula la secreción de iones y agua por los conductos biliares, al igual que en los conductos pancreáticos. (27)

1.2.2.5 El papel protector de la vesícula biliar

Mamíferos

En mamíferos (ratas) que no cuentan con vesícula biliar, únicamente se sintetizan ácidos biliares hepatoprotectores hidrofílicos; en cuanto a los ácidos biliares secundarios hidrofóbicos hepatotóxicos, estos se forman en pequeña cantidad o son pobremente absorbidos en el íleon y el colon.

Debido a la creencia de que un periodo largo de estasis en la vesícula biliar promueve la formación de cálculos biliares, esta puede encontrarse ausente en mamíferos que pueden sobrevivir sin comida y agua durante periodos de tiempo prolongados (camellos, venados). A pesar de que el tamaño de la vesícula biliar debe ser proporcional al tamaño del hígado, la vesícula biliar podría encontrarse ausente en mamíferos grandes (elefantes, rinocerontes, ballenas) debido a sus peculiaridades anatómicas. En estos mamíferos existe una considerable síntesis de alcoholes biliares, principalmente colesterol mal solubilizado. En mamíferos que cuentan con vesícula biliar (humanos, monos, conejos), tanto los ácidos biliares hidrofílicos como los hidrofóbicos pueden ser sintetizados. Los ácidos biliares hidrofóbicos hepatotóxicos pueden formarse en grandes cantidades, sin embargo son mal absorbidos en el íleon y el colon. Debido a que un periodo largo de estasis en la vesícula biliar podría promover la formación de cálculos biliares, en mamíferos que

pasan periodos largos de hibernación (osos), solo se sintetizan ácidos biliares hidrofílicos pero los ácidos biliares secundarios también son hidrofílicos.

Por lo tanto, el papel básico de la vesícula biliar en mamíferos en los que los ácidos biliares hidrofóbicos hepatotóxicos son sintetizados o formados, es la de proteger al hígado de su efecto por medio de la acumulación de ácidos biliares en la vesícula biliar y disminuir el número de ciclos de circulación enterohepática. Los mamíferos en los que si se sintetizan o se forman ácidos biliares hidrofóbicos hepatotóxicos, deben contar con vesícula biliar. Aquellos mamíferos en los que se sintetiza bilis hidrofílica hepatoprotectora y se forman ácidos biliares hidrofóbicos hepatotóxicos en pequeñas cantidades, pueden sobrevivir sin ella. Los mamíferos en los que se sintetizan alcoholes biliares en grandes cantidades, no tienen vesícula biliar.

Humanos En humanos, la formación de cálculos biliares de colesterol es promovida por la disminución en las funciones de absorción (disminución en la absorción de agua y vesículas de fosfolípidos), concentración (disminución en la concentración de ácidos biliares totales en la bilis de la vesícula biliar), y vaciamiento (disminución en el colesterol biliar dependiente del gasto de la vesícula biliar) y por el incremento en la función de secreción de la vesícula biliar (hipersecreción de mucina glicoproteína de la mucosa de la vesícula biliar. Una disminución en la tasa de absorción de agua por la pared de la vesícula biliar limita el pasaje «pasivo» de la bilis hepática a la vesícula biliar e incrementa el pasaje de bilis hepática al duodeno. Una disminución en el vaciamiento de la vesícula biliar reduce el pasaje «activo» de la bilis hepática a la vesícula biliar. Este proceso se acompaña de una disminución en la concentración

total de ácido biliar y un incremento en la concentración de colesterol biliar en las vesículas de fosfolípidos y también promueve el aumento en la cantidad de tiempo que se necesita para la precipitación de cristales de monohidrato de colesterol y la formación de cálculos biliares de colesterol. El paso excesivo de bilis hepática del hígado al duodeno incrementa la frecuencia de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, vesicular-independiente.

La circulación enterohepática de ácidos biliares vesicular-independiente se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad por cálculos de colesterol (CGD) o después de colecistectomía. Esto da como resultado: (1) un aumento en la formación de DCA hidrofóbico hepatotóxico y su acumulación en los hepatocitos, (2) cambios morfológicos en el hígado (hepatitis reactiva no-específica), y (3) la aparición de colestasis.

También se incrementa el riesgo para cáncer de hígado, páncreas, intestino delgado, y colon. Los aumentos en DCA, que participan en la circulación enterohepática, y otros agentes tóxicos en la bilis hepática podrían resultar en pancreatitis crónica y reflujo duodenogástrico.

Por lo tanto, el papel básico de la vesícula biliar en humanos es protector. La vesícula biliar disminuye la formación de ácidos biliares secundarios hidrofóbicos hepatotóxicos (DCA y LCA) al acumular los ácidos biliares primarios (CA y CDCA) en la vesícula biliar y al reducir su concentración en la circulación enterohepática vesicular-independiente, protegen al hígado de su efecto, la mucosa del estómago, la vesícula biliar, y el colon. Además, el aumento en los ciclos de circulación

enterohepática en humanos puede determinar un incremento en la circulación enterohepática de estrógenos, progesterona y la formación de sus metabolitos activos: 1. (a) 16 α -hidroxiestrone (activa la proliferación e induce cáncer de mama), (b) 4-hidroxiestrone (proliferación, cáncer), y (c) 2-hidroxiestrone (estimula la acumulación de grasa en el cuerpo humano); 2. (a) pregnenolona (inflamación, colestasis) y (b) pregnanediol (inflamación, colestasis).

La formación excesiva de estos metabolitos «activos» y de DCA probablemente determina el riesgo aumentado de cáncer en varios sitios. Un 9.4% de los pacientes con cálculos biliares y pacientes colecistectomizados han presentado cáncer en sitios diferentes (cáncer de hígado, páncreas, colon e intestino delgado, y cáncer de mama en las mujeres). Para las mujeres que hayan sido sometidas a colecistectomía antes de los 50 años de edad (por ej. Antes de la menopausia), el riesgo de padecer cáncer de colon fue mayor que aquellas que fueron sometidas a colecistectomía después de los 50 años⁹⁰. Los estrógenos intensifican el efecto cancerígeno del DCA hidrofóbico. La concentración sérica de ácidos biliares totales es tres veces mayor y el riesgo de colestasis intrahepática es 2.5 veces mayor en mujeres embarazadas colecistectomizadas (19%) que en mujeres embarazadas no-colecistectomizadas. Los niños que nacen sin vesícula biliar sufren de trastornos de la función hepática y tienen un retraso en su desarrollo físico²⁶. Hubiese sido extremadamente difícil que los humanos evolucionaran sin la presencia de vesícula biliar. (28)

1.2.3 Enfermedad Por Cálculos Biliares

La mayoría de los individuos no muestra síntomas por cálculos biliares en toda su vida. Por razones desconocidas, algunos progresan a un estado sintomático, con cólico biliar por obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La enfermedad por cálculos biliares sintomática puede progresar a complicaciones relacionadas con los cálculos, como colecistitis aguda, coledocolitiasis con o sin colangitis, pancreatitis por cálculo biliar, fistulas colecistocoledociana, colecistoduodenal, colecistoentérica causante de íleo por cálculo biliar y carcinoma de la vesícula biliar. Rara vez la primera manifestación es una complicación por cálculos biliares.

En individuos sin síntomas biliares los cálculos biliares suelen diagnosticarse de manera incidental en la ecografía, CT, radiografías del abdomen o una laparotomía.

En varios estudios se examinó la posibilidad de presentar cólico biliar o desarrollar complicaciones de importancia de la enfermedad por cálculos biliares. Casi 3% de las personas asintomáticas tiene síntomas anuales (es decir, un cólico biliar). Una vez que aparecen los síntomas, los pacientes tienden a sufrir brotes recurrentes de cólico biliar. La enfermedad por cálculos biliares complicada se presenta cada año en 3 a 5% de los sujetos sintomáticos. Durante un periodo de 20 años, alrededor de dos tercios de los enfermos asintomáticos con cálculos biliares continúan sin síntomas.

Debido a que pocos sujetos presentan complicaciones sin síntomas biliares previos, rara vez está indicada una colecistectomía profiláctica en personas asintomáticas con cálculos biliares. En pacientes de edad avanzada con diabetes, individuos sin posibilidad de cuidados médicos por periodos prolongados y poblaciones con mayor riesgo de cáncer de la vesícula biliar es aconsejable una colecistectomía profiláctica.

La vesícula biliar en porcelana, un estado premaligno poco común en el cual se calcifica la pared de la vesícula biliar, es una indicación absoluta para colecistectomía. (23)

1.2.3.1 Formación de cálculos biliares

Los cálculos biliares se forman por insolubilidad de elementos sólidos. Los principales solutos orgánicos en la bilis son bilirrubina, sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Los cálculos biliares se clasifican por su contenido de colesterol en cálculos de colesterol o pigmento. De modo adicional, estos últimos pueden clasificarse en negros o pardos. En países occidentales alrededor de 80% de los cálculos biliares es de colesterol y 15 a 20% de pigmento negro. Los cálculos de pigmento pardo sólo constituyen un porcentaje pequeño. Los dos tipos de cálculos de pigmento son más comunes en Asia. (23)

1.2.3.2 Cálculos biliares sintomáticos

Colecistitis crónica (cólico biliar)

Alrededor de dos tercios de los pacientes con enfermedad por cálculos biliares presenta colecistitis crónica que se caracteriza por crisis recurrentes de dolor, a menudo un cólico biliar designado sin precisión. El dolor aparece cuando un cálculo obstruye el conducto cístico y da por resultado un incremento progresivo de la tensión en la pared de la vesícula biliar. Las alteraciones anatomopatológicas, que

muchas veces no se correlacionan bien con los síntomas, varían de una vesícula biliar al parecer normal, con inflamación crónica leve de la mucosa, a una vesícula biliar encogida, no funcional, con fibrosis transmural notable y adherencias a estructuras cercanas. Al inicio la mucosa es normal o hipertrofiada, pero luego se atrofia y el epitelio sale hacia la capa muscular, lo que da lugar a la formación de los llamados senos de Aschoff-Rokitansky. (23)

Colecistitis aguda

Patogenia: En 90 a 95% de los pacientes la colecistitis aguda es secundaria a cálculos biliares. La colecistitis acalculosa aguda es un padecimiento que ocurre de manera característica en enfermos con otras afecciones sistémicas agudas (véase más adelante la sección sobre Colecistitis acalculosa).

En menos de 1% de las colecistitis agudas, la causa es un tumor que ocluye el conducto cístico. La obstrucción de este último por un cálculo biliar es el acontecimiento inicial que lleva a distensión de la vesícula biliar, inflamación y edema de su pared. Se desconoce por qué la inflamación sólo se presenta de modo ocasional con la obstrucción del conducto cístico. Tal vez se relaciona con la duración de esta última. Al inicio, la colecistitis aguda es un proceso inflamatorio, tal vez mediado por lisolecitina (un producto de la lecitina) y por sales biliares y factor activador de plaquetas. El aumento en la síntesis de prostaglandinas amplifica la respuesta inflamatoria. La contaminación bacteriana secundaria está documentada en 15 a 30% de los pacientes que se someten a colecistectomía por colecistitis aguda no

complicada. En este trastorno, la pared de la vesícula biliar se torna notablemente gruesa y rojiza con hemorragia subserosa. A menudo hay líquido pericolecístico. La mucosa puede mostrar hiperemia y necrosis en placas. En casos graves, el proceso inflamatorio progresa en 5 a 10% de los pacientes y conduce a isquemia y necrosis de la pared de la vesícula biliar. Con mayor frecuencia se desaloja el cálculo y se resuelve la inflamación.

Cuando la vesícula biliar permanece obstruida y sobreviene una infección bacteriana secundaria, se presenta colecistitis gangrenosa aguda y se forma un absceso o empiema dentro de la vesícula biliar. Rara vez se perforan áreas isquémicas. La perforación suele contenerse en el espacio subhepático por el epiplón y órganos adyacentes. Empero, se observa perforación libre con peritonitis, perforación intrahepática con abscesos intrahepáticos y perforación hacia órganos adyacentes (duodeno o colon) con una fistula colecistoentérica. Cuando parte de la infección bacteriana secundaria está constituida por microorganismos que forman gas, puede reconocerse este último en la luz y la pared de la vesícula biliar en radiografías y CT de abdomen, una entidad que se denomina vesícula biliar enfisematosa. (23)

1.2.3.3 Tratamiento quirúrgico de la colecistolitiasis

Durante los últimos 100 años la colecistectomía convencional ha sido el pilar fundamental en el tratamiento de dicha patología; En 1987 el doctor Mouret realizó la primera colecistectomía laparoscópica (CL) en Lyon, Francia, pero la gran difusión del acceso laparoscópico en el mundo ocurrió hasta 1990. (29)

Colecistectomía Abierta

A medida que la colecistectomía laparoscópica ha ido convirtiéndose en la técnica de elección para el tratamiento de la mayor parte de los casos de enfermedad de la vesícula biliar, la experiencia en el terreno de la colecistectomía abierta ha disminuido de forma drástica. En general, la colecistectomía abierta se lleva a cabo por conversión a partir del abordaje laparoscópico o como un paso más durante otra operación, como por ejemplo una pancreatoduodenectomía. La colecistectomía abierta puede llevarse a cabo a través de una incisión subcostal derecha o en la línea media. La retracción del segmento IV proporciona exposición del conducto cístico y de la arteria cística. Con una fuerza de tracción inferolateral similar ejercida sobre el infundíbulo de la vesícula biliar, se aparta el conducto cístico de su alineación con el conducto biliar para su identificación y división. La identificación y la ligadura tempranas de la arteria cística limitan la pérdida de sangre durante el procedimiento, pero pueden entrañar dificultad debido a la inflamación. Otro abordaje del infundíbulo de la vesícula biliar supone la disección del fondo separándolo del hígado. Aquí, se seccionan las fijaciones de la vesícula biliar, permitiendo la tracción inferolateral de toda la vesícula biliar para abrir el triángulo de Calot e identificar el conducto y la arteria apropiados. En casos de colecistitis grave, la disección de la vesícula biliar con separación del lecho hepático puede asociarse a importante pérdida de sangre, aunque con la extracción de la vesícula biliar infectada y el taponamiento del área, la hemorragia suele controlarse adecuadamente. (30)

Colecistectomía Laparoscópica

Se coloca al paciente en decúbito ventral en la mesa de operaciones con el cirujano de pie en su lado izquierdo. Algunos cirujanos prefieren ponerse entre las piernas del enfermo mientras llevan a cabo el procedimiento laparoscópico en el abdomen alto. Se crea el neumoperitoneo con dióxido de carbono, sea con una técnica abierta o mediante la técnica cerrada con aguja. Al inicio se crea una incisión pequeña en el borde superior del ombligo. Con la técnica cerrada se inserta en la cavidad peritoneal una aguja hueca especial para insuflación (aguja de Veress) que tiene un resorte con una vaina externa cortante retraíble y se utiliza para la insuflación. Una vez que se establece el neumoperitoneo adecuado, se inserta un trocar de 10 mm a través de la incisión supraumbilical. En la técnica abierta se lleva la incisión supraumbilical a través de la fascia y hacia el interior de la cavidad peritoneal. Se inserta en la cavidad peritoneal una cánula roma especial (cánula de Hasson) y se fija a la fascia. Se pasa a través del puerto umbilical el laparoscopio con la cámara de video unida y se inspecciona el abdomen. Se colocan tres puertos adicionales bajo visión directa. Se inserta un puerto de 10 mm en el epigastrio, un puerto de 5 mm en la línea claviclar media y uno de 5 mm en el flanco derecho, alineado con el fondo de la vesícula biliar. En ocasiones se requiere un quinto puerto para observar mejor en personas que se recuperan de una pancreatitis o en quienes presentan colecistitis semiaguda y enfermos muy obesos.

Se utiliza un prensor a través del puerto más lateral para tomar el fondo de la vesícula biliar, que se retrae sobre el borde del hígado hacia arriba en dirección del

hombro derecho del paciente para exponer la vesícula biliar proximal y el área hilar. Trendelenburg invertida con una ligera inclinación de la mesa para elevar el lado derecho. A través del puerto en la línea mesoclavicular se usa un segundo prensor para tomar el infundíbulo de la vesícula biliar y retraerlo hacia afuera con objeto de exponer el triángulo de Calot. Antes de lo anterior, quizá sea necesario cortar cualquier adherencia entre epiplón, duodeno o colon y la vesícula biliar. Casi toda la disección se efectúa a través del puerto epigástrico mediante un disector, gancho o tijera.

La disección se inicia en la unión del conducto cístico y de la vesícula biliar. Una referencia anatómica útil es el ganglio linfático de la arteria cística. Se disecan hacia el conducto biliar el peritoneo, la grasa y el tejido areolar laxo que rodea a la vesícula biliar y la unión del conducto cístico con esta última. Se continúa hasta que se identifican con claridad el cuello de la vesícula biliar y el conducto cístico proximal. El siguiente paso es identificar la arteria cística, que corre paralela al conducto cístico y un poco detrás de él. Se coloca una pinza hemostática en el conducto cístico proximal. Cuando se practica una colangiografía intraoperatoria, se traza una incisión pequeña en la superficie anterior del conducto cístico, justo proximal a la pinza, y se introduce en él un catéter para colangiografía.

Una vez que se termina este último, se extrae el catéter, se colocan dos pinzas proximales a la incisión y se corta el conducto cístico. Es posible que un conducto cístico amplio sea muy grande para las pinzas y que para cerrarlo se necesite colocar

una ligadura en asa atada de modo previo. A continuación se pinza y corta la arteria cística.

Por último, se disecciona la vesícula biliar de su fosa misma con un gancho o tijera con electrocauterio. Antes de removerla del borde hepático, se observa de manera cuidadosa el campo quirúrgico para identificar puntos de hemorragia y se inspecciona la colocación de las pinzas en el conducto y la arteria císticos. Se extrae la vesícula biliar a través de la incisión umbilical.

Quizá sea necesario agrandar el defecto en la fascia y la incisión en la piel si son grandes los cálculos. Cuando la vesícula biliar está inflamada de forma aguda, gangrenada o perforada, se coloca en una bolsa para recuperación antes de extraerla del abdomen. Se aspira cualquier bilis o sangre acumulada durante el procedimiento; se recuperan los cálculos si se derramaron, se colocan dentro de la bolsa para recuperación y se extraen.

Cuando la vesícula biliar está gravemente inflamada o gangrenada o se anticipa la acumulación de bilis o sangre puede colocarse un dren para aspiración cerrada a través de uno de los puertos de 5 mm y dejarse bajo el lóbulo hepático derecho cerca de la fosa de la vesícula biliar. (23)

Entre las complicaciones que pueden surgir al efectuar una CL destacan:

Las atribuibles al procedimiento laparoscópico, como las que surgen durante la realización del neumoperitoneo (punciones), mantenimiento del neumoperitoneo y por electrocirugía.

Las que guardan relación con la cirugía de remoción de la vesícula biliar, que pueden presentarse tanto en la CL como en la colecistectomía abierta (fuga biliar, lesión de vía biliar, litiasis residual, hemorragia).

Complicaciones que son exclusivas o más frecuentes de la CL, como absceso o granuloma intraabdominal por cálculos olvidados en la cavidad abdominal, neumotórax derecho causado por instrumentos o electrocirugía, hernias en sitios de colocación de puertos y metástasis de adenocarcinoma de vesícula al sitio de extracción de la vesícula biliar en casos de carcinoma no sospechado. (29)

Complicaciones médicas.

Aunque no cabe duda respecto a que la CL desplazó a la colecistectomía abierta, por seguridad del paciente se considera que menos de 3% terminará en acceso a cielo abierto; en la mayor parte de los casos los motivos son:

- Un proceso inflamatorio secundario a enfermedad vesicular aguda y crónica.
- Necesidad de explorar la vía biliar si no se cuenta con el entrenamiento o el equipo adecuados para la exploración laparoscópica.
- Complicaciones transoperatorias (hemorragia o lesión a órganos).
- Falta de experiencia o habilidades técnicas, o ambas, del grupo quirúrgico.

(29)

1.3 Definición de términos básicos

Obesidad Central: según (NCEP-ATP-III) se caracteriza por una circunferencia de la cintura > 88 cm en la mujer y > 102 cm en el varón. En abril del 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) introduce dos cambios. Por una parte, disminuye los puntos de corte para la definición de obesidad central y, por otra, propone distintos puntos de corte para la definición de obesidad central en función de la etnia de los sujetos, que es para los europeos > 80 cm en la mujer y > 94 cm en el varón. (31)

Hipertrigliceridemia: niveles altos de triglicéridos (es decir, entre 200 y 499 mg/dl [2,26 a 5,64 mmol/L]) o tener tratamiento para esta alteración lipídica. (32)

Disminución de cHDL: Disminución de las concentraciones de cHDL por debajo de del percentil 10 o tener tratamiento para esta alteración lipídica. (32)

Elevación de la Presión Arterial: Trastorno caracterizado por la elevación mantenida de la tensión arterial con una Presión Arterial Sistólica (PAS) \geq al percentil 92 en varones y percentil 93 en mujeres, Presión Arterial Diastólica (PAD) \geq al percentil 97 en varones y percentil 99 en mujeres o tener tratamiento para Hipertensión Arterial (HTA). (33)

Hiperglicemia: Aumento de los valores séricos de glucosa, siendo estos ≥ 100 mg/dl o tratamiento para diabetes mellitus (DM) tipo2. (33)

Síndrome Metabólico: Conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad central (Índice de Masa Corporal (IMC) \geq al percentil 95, o perímetro de Cintura (pC) \geq al percentil 90) y dos o más de las siguientes características: hipertrigliceridemia (\geq del percentil 90 o tener tratamiento para esta alteración lipídica), disminución del cHDL ($<$ del percentil 10 o tener tratamiento para esta alteración lipídica), aumento de la presión arterial (PAS \geq al percentil 92 en varones y percentil 93 en mujeres, PAD al percentil 97 en varones y percentil 99 en mujeres o tener tratamiento para HTA) y la hiperglicemia (estos \geq 100 mg/dl o tratamiento para DM tipo2). (33)

Actividad Física: Es cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que produce un gasto energético por encima de la tasa de metabolismo basal. (35)

Ejercicio: Una parte de la actividad física planeada y que persigue un propósito de entrenamiento. (35)

Deporte: Actividad física ejercida como competición que se rige por unas normas. En muchos países europeos el término deporte abarca todo tipo de ejercicios y actividades físicas realizadas durante el tiempo libre. (35)

Colecistectomía: es el procedimiento abdominal mayor, que consiste en la extracción de la vesícula biliar. A pesar del desarrollo de técnicas no quirúrgicas, es el método más común para tratar distintas enfermedades de la vesícula biliar. Las opciones quirúrgicas incluyen la colecistectomía laparoscópica y la más antigua e invasiva de colecistectomía abierta. (23)

Colecistectomía Abierta: En general, la colecistectomía abierta se lleva a cabo por conversión a partir del abordaje laparoscópico o como un paso más durante otra operación, como por ejemplo una pancreatoduodenectomía. La colecistectomía abierta puede llevarse a cabo a través de una incisión subcostal derecha o en la línea media. (23)

Colecistectomía Laparoscópica: A raíz de la introducción de la cirugía laparoscópica, acompañada de incisiones más pequeñas, menos dolor y hospitalización más corta, los cirujanos han venido realizando un número creciente de colecistectomías laparoscópicas. La mayoría de las colecistectomías se realizan por cólicos biliares, aunque la operación puede llevarse a cabo de forma segura en el marco de una inflamación aguda. (23)

Litiasis Biliar: se refiere a la formación de cálculos en las vías biliares, sobre todo en la vesícula biliar. Son acreencias de materias sólidas que pueden ser tan pequeñas como granos de arenilla o, en ocasiones excepcionales, tan grandes que ocupan toda la vesícula. (36)

CAPÍTULO II

2 METODOLOGÍA

2.1 Planteamiento Del Problema

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV), se considera que el síndrome metabólico es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo. (19)

Varias líneas de evidencia indican que la colecistectomía puede aumentar el riesgo de síndrome metabólico. Por ejemplo, los niveles de triglicéridos séricos y hepáticos aumentaron un 25% después de la colecistectomía en ratones (amigo y col. 2011) (12).

En otros estudios, un ligero deterioro del control glucémico postprandial, se observaron aumentos en el índice de masa corporal y los riesgos de las enfermedades

cardiovasculares en los pacientes después de la colecistectomía (Chávez-Tapia NC y col. 2012) (11).

Otro estudio menciona que la colecistectomía, se asoció con la enfermedad de hígado graso no alcohólico, una manifestación hepática del síndrome metabólico (Ruhl CE y col. 2013) (8).

Además, el año 2014, un estudio realizado en la población china se encontró que los sujetos colecistectomizados fueron significativamente más propensos a tener más alteraciones metabólicas que los que tienen cálculos biliares. (7).

También se ha encontrado que la enfermedad de cálculos biliares parece estar fuertemente asociado con el síndrome metabólico (Méndez-Sánchez y col. 2005) (5). Así mismo se reporta en el 2011 que los sujetos con enfermedades de cálculos biliares fueron más propensos a tener síndrome metabólico que aquellos sin enfermedad de cálculos biliares y los pacientes con enfermedad de cálculos biliares complicado han tenido una mayor prevalencia de síndrome metabólico que aquellos con enfermedad de cálculos biliares sin complicaciones (6).

En la actualidad existen registros acerca de la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes adultos de la población huanuqueña asegurados en el Hospital II - EsSalud; pero no hay datos acerca de la asociación entre colecistectomía

o litiasis biliar con el síndrome metabólico; y por ello, no se puede tomar medidas preventivas en estos pacientes

2.2 Formulación Del Problema

- ¿Existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con el Síndrome Metabólico en pacientes del Hospital II - EsSalud, Huánuco 2014?

2.3 Hipótesis

Hipótesis de investigación

- La litiasis biliar o la colecistectomía están relacionadas con el síndrome metabólico en los pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014

Hipótesis nula:

- La litiasis biliar o la colecistectomía no están relacionadas con el síndrome metabólico en los pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014.

2.4 Objetivos

Objetivo general:

- Determinar que existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014

Objetivos específicos:

- Identificar a los pacientes con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Identificar a los pacientes con colecistectomía en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Encontrar a los pacientes con litiasis biliar en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Establecer la edad de los pacientes en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Señalar el género de los pacientes en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Identificar a los pacientes con antecedentes patológicos familiares en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Identificar a los pacientes según el tipo de dieta en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014

- Encontrar a los pacientes con síndrome metabólico y litiasis biliar en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014
- Establecer a los pacientes con síndrome metabólico y colecistectomía en pacientes del hospital II - EsSalud, Huánuco 2014

2.5 Variables

Variable independiente:

- Colecistectomía
- Litiasis biliar

Variable dependiente:

- Síndrome metabólico

Variables intervinientes:

- Tipo de dieta
- Antecedentes familiares patológicos
- Edad
- Género

2,5.1 Operacionalización De Variables

Síndrome metabólico: Presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

1. Perímetro de la cintura ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres.
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
- 3 cHDL < 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, < 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL.
- 4 Sistólica ≥ 130 mmHg y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión.
5. Glucosa ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

Litiasis biliar: Presencia de un eco intenso intraluminal que depende de la gravedad o atenuación de la transmisión (sombra acústica)

Colecistectomía: Extirpación de la vesícula

Edad: Número de años cumplidos tal como figura en su documento nacional de identidad.

Género: Fenotipo que figura en su historia clínica

Tipo de dieta: A predominio de frutas y verduras, grasas, carbohidratos o proteínas

Antecedentes Familiares:

- Diabetes Mellitus tipo 2: Sintomatología asociado a una Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl o en ayunas ≥ 126 mg/ dl o que reciba tratamiento.
- Hipertensión arterial primaria: Presión sistólica sostenida por encima de 140 mmHg o una presión diastólica sostenida mayor de 90 mmHg o o que reciba tratamiento
- Dislipidemia: Alteraciones de los niveles séricos, de las lipoproteínas y de sus lípidos y/o de la presencia de depósitos de ellos en la piel o que reciba tratamiento
- Asma: Padecimiento inflamatorio crónico reversible que cursa con exacerbaciones durante periodos de tiempo o que reciba tratamiento.

2.6 Diseño

Nivel y tipo de investigación

Observacional Analítico Transversal Prospectivo.

Diseño de la Investigación:

El diseño de nuestra investigación es de **CASOS Y CONTROLES**, y se clasificó de la siguiente manera:

Según la interferencia del investigador: **OBSERVACIONAL**.

Según la comparación de las poblaciones: **ANALÍTICO**.

Según la evolución del fenómeno estudiado: **TRANSVERSAL**.

Según el periodo en que se capta la información: **PROSPECTIVO**.

2.7 Universo / Población y Muestra

2.7.1 Determinación Del Universo / Población

El número total de asegurados en el Hospital II EsSalud – Huánuco de todas las edades fue de 148 039 aproximadamente. Nuestra población de casos fueron los pacientes asegurados con diagnóstico definitivo de Síndrome Metabólico atendidos por el consultorio externo de medicina general y medicina interna de julio del 2013 - abril del 2014 en el hospital base II EsSalud – Huánuco y esa población fue de 222 para los casos y 222 para los controles. Datos obtenidos en el Servicio de Epidemiología y Estadística del Hospital II EsSalud – Huánuco.

Población conocida:

- ◆ Pacientes asegurados con diagnóstico definitivo de Síndrome Metabólico en el Hospital base II EsSalud – Huánuco. Esta población fue de aproximadamente 222 personas.

Población desconocida:

- ◆ Pacientes asegurados con diagnóstico definitivo de síndrome metabólico en el Hospital base II EsSalud – Huánuco, con colecistectomía o litiasis biliar.

2.7.2 Selección De La Muestra

Método de muestreo: Probabilístico.

El método de muestreo que se utilizó es el muestreo probabilístico, muestreo aleatorio simple a partir del listado de pacientes asegurados que fueron evaluados por el programa de reforma de vida en el año 2014. Fueron excluidos los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión requeridos para el estudio.

CASOS: Grupo SÍNDROME METABÓLICO

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes asegurados atendidos en el programa de “Reforma de vida” del Hospital base II EsSalud – Huánuco.
- Pacientes adultos mayores de 18 años
- Pacientes diagnosticados de Síndrome Metabólico en el periodo de Julio del 2014 - setiembre del 2014.

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad psiquiátrica.

CONTROLES: Grupo NO SÍNDROME METABÓLICO

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes asegurados atendidos en el programa de “Reforma de vida” del Hospital base II EsSalud – Huánuco
- Pacientes adultos mayores de 18 años
- Pacientes no diagnosticados con Síndrome Metabólico en el periodo de Julio del 2014 - setiembre del 2014.

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad psiquiátrica.

2.7.3 Tamaño Muestral:

El tamaño de la muestra para estudios de casos y controles fue constituida por:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

- P1: es la probabilidad de exposición entre los casos.
- P2: es la probabilidad de exposición entre los controles.
- $P = \frac{p_1+p_2}{2}$

Una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80%, se tiene que los valores $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,80$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio.

Para obtener la probabilidad de exposición entre los casos p_1 y la probabilidad de exposición entre los controles p_2 se consideró 2 variables (colecistectomía o litiasis biliar) que se obtuvo de estudios previos:

- El p_1 y p_2 de la variable Colecistectomía se obtuvo del estudio de Shen C, Wu, Xu C, Yu C, Chen P, et al. Asociación de colecistectomía con síndrome metabólico en una población china (2014) (7).
- El p_1 y p_2 del variable Litiasis biliar se obtuvo del estudio de Méndez-Sánchez et al. Síndrome Metabólico como factor de riesgo para litiasis biliar (2005) (18).

Al calcular el tamaño muestral a partir de estos datos, se consideró el tamaño de muestra que fue obtenido a partir del programa estadístico EpiDat 3.1. El número de individuos de los casos y controles se distribuyen en la tabla tetracórica:

Tamaño de muestra en función de la variable independiente COLESISTECTOMÍA

Proporción de casos expuestos	:	63,5%
Proporción de controles expuestos	:	48,169%
OR esperado	:	1,872
Controles por caso	:	1
Nivel de confianza	:	95,0%

Potencia (%)	Ji – Cuadrado	Tamaño de muestra	
		Casos	Controles
80.0	Sin corrección	164	164
	Corrección de Yates	177	177

Tamaño de muestra en función de la variable independiente LITIASIS BILIAR

Proporción de casos expuestos	:	40,00%
Proporción de controles expuestos	:	17,241%
OR esperado	:	3,2
Controles por caso	:	1
Nivel de confianza	:	95,0%

Potencia (%)	Ji – Cuadrado	Tamaño de muestra	
		Casos	Controles
80.0	Sin corrección	61	61
	Corrección de Yates	70	70

El tamaño de la muestra fue de 328 (164 casos y 164 controles) para Colectomía y 122 (61 casos y 61 controles) calculado con el programa estadístico EpiDat3.1.

2.8 Técnica de Recolección y Tratamiento de Datos

2.8.1 Fuentes, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.

El método de recolección de datos se realizó mediante una ficha de recolección de datos estructurada y elaborada para la obtención de respuestas sobre el problema de estudio y características del investigado a partir del propio sujeto en cuestión.

Se utilizó un cuestionario de 13 preguntas aplicado como encuesta a los sujetos de nuestra población, el cual para su validación fue sometido al juicio de 5 expertos quienes evaluaron de manera independiente la relevancia, coherencia, suficiencia y claridad de las 13 preguntas de nuestro cuestionario.

La captación, procesamiento, análisis e interpretación de los datos se realizaron de acuerdo al cronograma previamente establecido.

- Revisión de Datos:

Una vez llevado a cabo la recolección de datos, se procedió a revisarlas cuidadosamente con el propósito de verificar que todas las preguntas hayan sido contestadas de acuerdo a las instrucciones. Se hizo lo mismo durante el llenado de la ficha correspondiente.

- Codificación de Datos: Para la ficha de recolección de datos:

En variables cualitativas, nominales; dentro de la recolección, las respuestas fueron codificadas como dicotómica, teniendo como códigos 0 o 1, dependiendo de la presencia o ausencia.

2.8.2 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos

Las fichas de recolección de datos fueron usadas en dos fases: primero, la entrevista y evaluación médica con los sujetos de investigación, las mismas que se realizaron durante los días que acudan a su cita de tamizaje, control o actividades de grupo con presencia de las licenciadas en enfermería responsables de la ejecución de dichas actividades, la entrevista y la evaluación médica duraron aproximadamente 20 minutos. Segundo, la recolección de los resultados de laboratorio. Ambas fases se desarrollaron previo consentimiento de las autoridades del Hospital II EsSalud – Huánuco.

El recojo de datos se llevó a cabo por personal previamente seleccionado y capacitado. (34)

Esta capacitación incluyó algunos aspectos de recolección de datos, abordaje de los investigados, codificación del instrumento, conocimiento y familiarización con el instrumento, identificación de posibles errores, problemas o dificultades en la elaboración y aplicación del instrumento y ejecución de una prueba piloto realizada en 40 sujetos elegidos aleatoriamente a partir de nuestra población, de los cuales 20 correspondían a personas con diagnóstico definitivo de síndrome metabólico y las otras 20 eran exentas de dicho diagnóstico.

2.8.3 Procesamiento, Análisis y Presentación de Datos.

Procesamiento De Datos

Se realizó por computadora, utilizando básicamente el programa SPSS.

2.8.4 Análisis de Datos

Se relacionó a las variables colecistectomía, litiasis biliar, género, tipo de dieta y antecedentes familiares con el síndrome metabólico a través de una prueba no paramétrica como es el chi cuadrado.

La variable edad se relacionó a síndrome metabólico a través de la prueba de T-Student/U de Mann Whitney.

CAPÍTULO III

3 RESULTADOS

Para esta investigación se evaluaron 360 pacientes asegurados atendidos en el programa de “Reforma de vida” del Hospital base II EsSalud – Huánuco, mayores de 18 años. El grupo etario con mayor frecuencia fue de las edades de 40 – 59 años (52,2 %), el de menor frecuencia aquellos mayores de 69 años (1,7%) y los menores de 30 años fueron (9,4%). El género masculino es el de mayor porcentaje siendo de 59,2% (213) en comparación del género femenino que es de 40,8 % (147). (Tabla 1)

Con respecto a las características clínicas se evidenció que de la muestra en estudio, 229 (63,3%) presentaron una dieta a predominio en grasas y 241 (66,9%) a predominio de carbohidratos. En cuanto a los antecedentes familiares, se encontró como más frecuentes a la diabetes mellitus 65 (18,1%) e hipertensión arterial 68 (18,9%); por otro lado, 21 (5,8 %) de la muestra en el momento del estudio presentó litiasis biliar diagnosticada por ecografía y 44 (12,2%) se sometió a una intervención quirúrgica por litiasis biliar (colecistectomía). (Tabla 2)

En el análisis bivariado se encontró que no existe relación significativa entre el síndrome metabólico y las variables independientes, colecistectomía con un OR: 1,519 (IC 95%: 0,801-2,882, p: 0,198) y litiasis biliar con un OR: 0,5 (IC 95%: 0,557-3,305, p: 0,5). Existe una relación significativa entre la edad mayor o igual que 35 años con el síndrome metabólico.

Existe una relación significativa entre el consumo adecuado de frutas y verduras, grasas y proteínas con el síndrome metabólico, pero, no existe relación significativa entre el consumo de carbohidrato con el síndrome metabólico. (Tabla 3)

CAPÍTULO IV

4 DISCUSIÓN

El Síndrome Metabólico es un problema de salud pública (45) (46), la causa de estos problemas está dada por la combinación de factores genéticos y socioambientales relacionados a los cambios en los estilos de vida, especialmente la sobrealimentación y la inactividad física (3).

Nuestro estudio fue realizado en el departamento de Huánuco ubicada en la parte nor-central del Perú, según el Instituto Nacional de Estadística e Informática es la decimoctava ciudad más poblada del Perú con una población de 762 223 habitantes, con una densidad poblacional de 20,9 Hab./Km² (47) y con una altitud promedio de 1 894 msnm. El hospital EsSalud II-Huánuco ubicada en el distrito de Amarilis brinda servicios integrales de salud a su población asegurada; trabajadores, pensionistas y otros, con una población aproximada de 148 039. Es así que para un mejor control para el síndrome metabólico el Hospital EsSalud ha implementado en estos últimos años el programa de Reforma de Vida Saludable,

Es así que con el propósito de promover estilos de vida saludable y prevenir el denominado síndrome metabólico entre la población asegurada, el año 2013 el

EsSalud, lanzó el Programa de Reforma de Vida Renovada. Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar la relación entre litiasis biliar o colecistectomía con el síndrome metabólico en pacientes del hospital II – Essalud a través del programa mencionado líneas arriba para poder establecer estrategias preventivas. La muestra estudiada consistió en 59,2% (213) de varones y 40,8% (147) de mujeres, la edad mínima es de 19 años y la máxima es de 71 años; la media de la edad de los casos es de 48 años y de los controles es de 46 años. Se comparó la prevalencia de esta muestra de acuerdo a los criterios de la ATP-III modificado.

En cuanto a la variable independiente que es **Colecistectomía** con el Síndrome Metabólico podemos ver que el $p= 0,198$, por lo que vemos que no es significativo, no se encontraron resultados parecidos a nuestro estudio, pero Chao Shen (7), Sonne (9), Yazdankhah (10) sí encontraron relación significativa, así también Kullak-Ublick (15), Marulanda Sierra (37), encontraron una significancia entre colecistectomía y síndrome metabólico, pero de manera inversa, es decir, encuentran al síndrome metabólico factor de riesgo para colecistectomía; por lo que en nuestro estudio se acepta hipótesis nula y no habría relación significativa con la variable dependiente. En conclusión se puede afirmar que no existe una relación estadísticamente significativa entre colecistectomía y síndrome metabólico, lo cual se debería a que la muestra estudiada fue pequeña.

En cuanto a la variable independiente que es **Litiasis Biliar** con el Síndrome Metabólico podemos ver que el $p = 0,5$, por lo que vemos que no es significativo, así

también Chao Shen y Col. (7), Otano S. y Col. (39), encuentran que la asociación entre Litiasis Biliar y Síndrome Metabólico no es significativa estadísticamente, pero Amigo y col. (12), Mendez N. y Col. (38) apoyan la hipótesis de que la relación entre Litiasis Biliar con el Síndrome Metabólico es significativo de manera que al tener un papel en la regulación del metabolismo hepático y de los triglicéridos y que la colecistectomía puede favorecer la acumulación de grasa en el hígado y la probabilidad de enfermedad coronaria, por lo que en nuestro estudio se acepta la hipótesis nula y no habría relación significativa con la variable dependiente. En conclusión se puede afirmar que no existe una relación entre litiasis biliar y síndrome metabólico lo cual se debería a que la muestra estudiada fue pequeña, como también a que la obtención de la información de que padece o no de litiasis biliar fue a través de encuestas y no fue a través de la ecografía abdominal que sería el gold estándar como se realizó en otros estudios.

En cuanto a la variable interviniente que es **Género** con el Síndrome Metabólico, podemos ver que el $p = 0,335$ lo cual no es significativo, así también encontramos resultados similares en Pajuelo J. y col (13), Coniglio R. y col (48) y Bracho R. y col (49), pero así también se encontraron significancia con el sexo masculino en los trabajos de Soto C. y col (5), Luquez H. y col (50) y Becerra A. y col (51) y significancia con el sexo femenino en el estudio de Bermudez P. y col (52), por lo que en nuestro estudio se acepta la hipótesis nula y no habría relación significativa con la variable dependiente. En conclusión se puede afirmar que no

existe una relación significativa entre el género y síndrome metabólico, lo cual se debería a que la muestra estudiada fue pequeña.

En cuanto a la variable interviniente que es **Edad** con el Síndrome Metabólico, podemos ver que es $p = 0,02$ lo cual es significativo donde el punto de corte es mayor o igual a 35 años, así también encontramos resultados similares en Pineda C. y col. (53) donde el punto de corte fue los mayores de 60 años, Soto C. y col (5) donde el punto de corte fue los mayores de 50 años y Luquez H. y col (50) donde el punto de corte fue los mayores de 47 años, así también se encuentra, así también se encontró que no hubo significancia en los estudios realizados por Hernández M. y col. (54), Ramírez M. y col (55) y Carranza A. y col (56); por lo que en nuestro estudio se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, por tanto existe una relación significativa con la variable dependiente.

En conclusión se puede afirmar que existe una relación significativa entre la edad mayor o igual que 35 años con el síndrome metabólico, lo cual se debería a que cada vez encontramos trabajadores más jóvenes con menos actividad física debido a la mayor carga laboral e inadecuado hábito dietético.

En cuanto a la variable interviniente que es **Tipo de Dieta** con el Síndrome Metabólico encontramos que el predominio de frutas y verduras, grasas, carbohidratos y proteínas tuvieron un $p = 0,002, 0,000, 0,433$ y $0,021$ respectivamente, siendo significativos el predominio de frutas y verduras, las grasas

y las proteínas, así también Matía P. y Col. (40), Albornoz R. y Col. (41), Miglani N. y Col. (42), encontraron que la dieta, específicamente el bajo consumo de grasa, el adecuado consumo de verduras y carbohidratos se relacionan significativamente a una reducción en el riesgo de hacer síndrome metabólico, no se encontraron resultados en contra a nuestros resultados, por tanto para nuestro estudio la dieta a predominio de frutas y verduras, las grasas y las proteínas, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, por tanto existe relación significativa con la variable dependiente. En conclusión se puede afirmar que sí existe una relación significativa con la dieta a predominio de frutas y verduras (factor protector), para la dieta a predominio de grasas (factor de riesgo) y para la dieta a predominio de proteínas (factor de riesgo) con el síndrome metabólico, así también se puede afirmar que no existe una relación significativa con la dieta a predominio de carbohidratos con la variable dependiente, esto se debe a que una dieta saludable protege frente al síndrome metabólico.

En cuanto a la variable interviniente que es **Antecedentes patológicos familiares** con el Síndrome Metabólico encontramos que la diabetes mellitus, la Hipertensión Arterial, la Dislipidemia y el Asma tuvieron un $p = 0,337, 0,419, 0,868$ y $0,736$ respectivamente siendo ninguno de ellos significativos, así mismo solo encontramos que Vásquez X. y col. (43), encontraron que los antecedentes familiares como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus 2 no presentan significancia con el síndrome metabólico, pero que Lipińskal A. y col. (44),

evaluaron antecedentes patológicos familiares como dislipidemias y encontraron que existe relación significativa con el síndrome metabólico, por tanto para nuestro estudio los antecedentes patológicos familiares como la diabetes mellitus, la Hipertensión Arterial, la Dislipidemia y el Asma, no se rechaza la hipótesis nula, por tanto no existe relación significativa con el síndrome metabólico, esto se debe a que el factor genético no influye en nuestra población para la aparición del síndrome metabólico.

5 CONCLUSIONES

1. Existe una relación significativa entre la edad mayor o igual que 35 años con el síndrome metabólico.
2. Existe una relación significativa entre el consumo adecuado de frutas y verduras, grasas y proteínas con el síndrome metabólico, pero, no existe relación significativa entre el consumo de carbohidrato con el síndrome metabólico, además de que una dieta adecuada es un factor protector.
3. No existe una relación significativa entre colecistectomía y síndrome metabólico.
4. No existe relación significativa entre litiasis biliar y síndrome metabólico.
5. No existe una relación significativa entre el género y síndrome metabólico.
6. No existe una relación significativa entre los antecedentes patológicos familiares con el síndrome metabólico.
7. El número de pacientes con Síndrome metabólico fue 180, donde 102 fueron varones (47,9 %) y 78 fueron mujeres (53,1 %).
8. El número de pacientes que presentaron colecistectomía fueron 44.
9. El número de pacientes que presentaron Litiasis biliar fueron 21.

6 SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

Al término de la investigación se encontró que no existe una relación entre la colecistectomía o litiasis biliar con el síndrome metabólico, sin embargo, dicha relación no es estadísticamente significativa, por ello, ya que a la fecha son escasos los trabajos relacionados a estas dos variables, recomendamos:

- Promover mayores estudios con muestras más grandes, que puedan profundizar aspectos que relacionan la colecistectomía con síndrome metabólico, puesto que la extirpación de la vesícula es una práctica muy común en nuestro medio.
- Desarrollar otros estudios y con poblaciones mayores que relacionen litiasis biliar con síndrome metabólico.
- Realizar charlas informativas en los centros de salud a los profesionales y asegurados para que obtengan conocimientos básicos sobre las posibles consecuencias de una patología muy frecuente en nuestro medio como es la litiasis biliar y la consecuente colecistectomía.
- Los diferentes programas y charlas sobre la prevención de síndrome metabólico deben estar orientados principalmente a las personas mayores de

35 años con una dieta rica en grasas y proteínas pues para el estudio los mismos fueron consideradas como factores de riesgo.

- Promover una dieta rica en frutas y verduras como pues en el estudio se encontró que éstas se constituyen en factores protectores respecto al síndrome metabólico.

7 LIMITACIONES

- Dificultades para la recolección de los datos, puesto que el tiempo para la entrevista era corto.
- Los pacientes con litiasis biliar o colecistectomizados, fueron constituidos como tal a partir de la información obtenida en la ficha de recolección de datos, cuando lo ideal habría sido que cada asegurado sea sometido a un estudio ecográfico abdominal.
- Nuestra población de estudio se basó en los pacientes asegurados del hospital Essalud II Huánuco, los cuales en su mayoría son de condición socio-económica media, no siendo representativo de la población de nuestra localidad.

8. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Niels Wacher-Rodarte, Epidemiología del síndrome metabólico, Gac Méd Méx 2009; 145:1-5.
http://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n5/24_vol_145_n5.pdf
2. ANDREA A., Prevalencia de síndrome metabólico en población adulta chilena: Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2003, Rev Med Chile 2010; 138: 707-714.
<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n6/art07.pdf>
3. Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. An Fac Med Lima 2007; 68(1): 38 – 46.
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n1/a05v68n1.pdf>
4. Carolina Isabel Galarreta Aima, Síndrome metabólico en la población adulta de Trujillo de acuerdo a diferentes definiciones, Acta Médica Peruana. 2009; vol. 26(4): 217-225.
<http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v26n4/a06v26n4>
5. Víctor Soto C, Prevalencia y factores de riesgo de Síndrome Metabólico en población adulta del departamento de Lambayeque, Perú, 2004, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2005; 22(4):254-261.
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v22n4/a03v22n4.pdf>
6. Bernardo Damaso, Prevalencia del síndrome metabólico en trabajadores activos en la Red Asistencial de EsSalud en Huánuco, 2007, Rev. méd. Hered. 2011; 22(2):54-62.
http://www.upch.edu.pe/faest/images/stories/reh/reh_pdf/reh_anex04_como_presenta_art.pdf
7. Chao Shen, Xiaoliang Wu, Chengfu Xu , Chaohui Yu , Peng Chen , Youming Li. Association of Cholecystectomy with Metabolic Syndrome in a Chinese Population. PLoS ONE. 2014;9(1):1-5
<http://www.readcube.com/articles/10.1371/journal.pone.0088189>
8. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. Am J Gastroenterol. 2013;108(1):952–958.
<https://www.med.upenn.edu/gastro/documents/JCarticle6-17-132.pdf>
9. Sonne DP, Hare KJ, Martens P, Rehfeld JF, Holst JJ, et al. Postprandial gut hormone responses and glucose metabolism in cholecystectomized patients. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013; 304(1):413–419.
<http://ajpgi.physiology.org/content/304/4/G413.full.pdf+html>
10. Yazdankhah Kenary A, Yaghoobi Notash A Jr, Nazari M, Yaghoobi Notash A, Borjian A, et al. Measuring the rate of weight gain and the influential role of diet in

patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a 6-month follow-up study. *Int J Food Sci Nutr.* 2012;63:645–648.

11. Chavez-Tapia NC, Kinney-Novelo IM, Sifuentes-Renteria SE, Torres-Zavala M, Castro-Gastelum G, et al. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Annals of hepatology* 2012; 11: 85–89.

<http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2012/Hp121-11.pdf>

12. Amigo L, et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011 Jan; 31(1):52–64.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040411>

13. Nazarov VE , Uspenskii IUP , Seredkin VV , Ryzhikh VA. Effectiveness of early rehabilitative treatment of patients after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; 9(1):97-102.

14. Ali RB, Cahill RA, Watson RG. Weight gain after laparoscopic cholecystectomy. *Ir J Med Sci.*2004; 173: 9–12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15732228>

15. Kullak-Ublick GA y col., Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology.* 1995;21:41 – 5

16. Juvonen T. y col., Effect of cholecystectomy on plasma lipid and lipoprotein levels. *Hepatogastroenterology.* 1995 Jul-Aug; 42(4):377-382.

17. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F, Change in bile duct pressure responses after cholecystectomy: loss of gallbladder as a pressure reservoir. *Gastroenterology.* 1984 Nov; 87(5):1154-1159.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6479537>

18, Mendez N, Bahena J, Chavez NC, Motola D. Fuerte asociación entre los cálculos biliares y la enfermedad cardiovascular, *Journal of Gastroenterology,* 2004; 100(4):827-830.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784027?dopt=Abstract>

19, Paul Zimmet, K. George M.M. Alberti y Manuel Serrano Ríos. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(12):1371-1376

http://pdf.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13082533 &pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=7&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v58n12a13082533pdf001.pdf

20. Martín Laclaustra Gimeno. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5(4):3-10.
http://pdf.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13083442&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=61&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v5nSupl.Da13083442pdf001.pdf
21. Pols TW, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. Dig Dis. Jun 2011; 29(1): 37-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128138/pdf/ddi0029-0037.pdf>
22. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R., Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, Circulation. 2005;112:2735-2752.
<http://circ.ahajournals.org/content/112/17/2735.full.pdf>
23. Brunicardi F. Principios de cirugía de Schwartz. 9na edición. México: McGraw-Hill; 2011: 1152-1154.
24. Bruce M, Bruce A. Fisiología. 6ta edición. España: Elsevier Mosby; 2009: 548-50.
25. Dvorkin M, Cardinali D. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ava edición. Argentina: Panamericana; 2010: 536-537.
26. Fernandez J, Hernandez T. Fisiología humana. 3ra edición. España: McGraw-Hill; 2005: 724-725
27. Costanzo L. Fisiología. 4ta edición. España: Elsevier; 2011: 358-59.
28. J.L. Turumina, V.A. Shanturovb y H.E. Turuminac Tratamiento quirúrgico de la colecistolitiasis. El papel de la vesícula biliar en los humanos. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(3):177-187.
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90259341&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=288&ty=69&accion=L&origen=gastro_mexico%20&web=www.revistagastroenterologiamexico.org/&lan=es&fichero=488v78n03a90259341pdf001.pdf
29. Asociación Mexicana de Cirugía General. Tratado de Cirugía General. 2da edición. México: Manual Moderno; 2008: 234-237.
30. Beauchamp R, Evers M, Mattox K. Tratado de Cirugía, Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 19va edición. España: Elsevier; 2013: 1491-1944.
31. Organización Mundial de la Salud. El Manual de vigilancia STEPS de la OMS : el método STEPwise de la OMS para la vigilancia de los factores de riesgo de las enfermedades crónicas. Parte 3: Guías para la formación e instrucciones prácticas,

Sección 4: Guía para las mediciones físicas (Step 2) Ginebra-Suiza (2006), pp:184-186

32. Victor Marulanda, Manifestaciones Gastrointestinales de la diabetes mellitus, Rev Col Gastroenterol. 2006; 21 (1):39-56
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572006000100008&script=sci_arttext

33. Mendez N, Bahena J, Chavez NC, Motola D. Fuerte asociación entre los cálculos biliares y la enfermedad cardiovascular, Journal of Gastroenterology, 2004 100(4):827-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784027?dopt=Abstract>

34. Otano S, Castillo M, Echevarria M, Bollati E, Leiva R, Medina G. Litiasis vesicular: Su relación con el síndrome metabólico y la obesidad, Rev Bioquímica y Patología Clínica, 2008; 72 (2): 29-34.
<http://www.redalyc.org/pdf/651/65112134006.pdf>

35. Matía P, Lecumberri E, Calle A. Nutrición y síndrome metabólico, Rev Esp Salud Pública 2007; 81: 489-505.
<http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v81n5/colaboracion5.pdf>

36. Albornoz R, Pérez I. Nutrición y síndrome metabólico, Nutr. clín. diet. hosp. 2012; 32(3):92-97.
<http://bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-108872>

37. Miglani N, Bains K, Singh P. Diet and Physical Activity in Relation to Metabolic Syndrome among Urban Indian Men and Women, Ecol Food Nutr. 2014; 54(1):43-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402814>

38. Vásquez X. Síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 19 años de los colegios secundarios del área urbana de la ciudad de Loja, [Tesis Postgrado]. Loja: Universidad Nacional de Loja, Área de la salud humana nivel de postgrado medicina interna; 2010: 6-11.
<http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/7009/1/la%20Dra.%20Ximena%20Vásquez%20Cabrera%20.pdf>

39. Lipińska A, Koczaj-Bremer M, Jankowski K, Kaźmierczak A, Ciurzyński M, Ou-Pokrzewińska A y Col. Does family history of metabolic syndrome affect the metabolic profile phenotype in young healthy individuals?, Lipińska et al. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014; 6(1):75-81.
<http://www.dmsjournal.com/content/6/1/75>

40. Cárdenas H. y col. Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de 20 años de edad. Perú, 2005, Rev Esp Salud Pública. 2009; 83: 257-265.
<http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v83n2/original4.pdf>
41. Garcia E. et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. Salud pública Méx. 2008; 50(6): 530-547.
<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v50n6/15.pdf>
42. INEI - Censos Nacionales 2007: XI de Población y VI de Vivienda. Lima, Perú Junio 2008: 7-30.
<http://censos.inei.gob.pe/censos2007/documentos/ResultadoCPV2007.pdf>
43. Coniglio, Raúl I et al. Síndrome metabólico en empleados en la Argentina. Medicina (B. Aires) [online]. 2009; 69(2):246-252.
<http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n2/v69n2a05.pdf>
44. Bracho R, Ruiz M, Bohórquez D, Pérez L, Rodríguez E, Rivera L, Bermúdez V. Higiene Oral y Enfermedad Periodontal en Individuos con Síndrome Metabólico. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2011;6(4):60-66.
http://www.revistahipertension.com/rlh_6_4_2011/higiene_oral_RLH_4_2011_3.pdf
45. Luquez H. et al. Síndrome Metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. Ref Fed Arg Cardiol 2005;34:80-95.
<http://www.fac.org.ar/1/revista/05v34n1/artorig/artori03/luquez.pdf>
46. Becerra L. et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de Mucuchíes, Mérida-Venezuela. Rev. Venez. Endocrinol. Metab.2009;7(3):16-22
<http://www.scielo.org.ve/pdf/rvdem/v7n3/art04.pdf>
47. Bermudez, P. et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añú de la laguna de Sinamaica del municipio Páez, estado Zulia. Rev.Latinoam.hipertens. 2009;4(3):64-70
<http://www2.scielo.org.ve/pdf/rlh/v4n3/art02.pdf>
48. Pineda, Carlos Andrés. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. Colomb. Med.2008;39(1):96-106.
<http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n1/v39n1a13.pdf>
49. Hernandez M. et al. Caracterización del síndrome metabólico en pacientes adultos con obesidad. MEDISAN. 2012;16(3):341-348.
<http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n3/san05312.pdf>
50. Ramírez M. et al. Correlación de los componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas mayores de 60 años. Ginecol Obstet Mex 2011;79(1):18-23.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom111d.pdf>
51. Carranza, A. et al. Ácido úrico y factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en una población adulta de la ciudad de Junín. Ciencia e Investigación.2011;14(2):34-40.
<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3169/2644>

9 ANEXOS

9.1 Anexo Nro 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	HIPÓTESIS	OBJETIVOS	VARIABLES	ÍNDICE	INDICADORES	INSTRUMENTOS	FUENTE
¿Existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con el Síndrome Metabólico en pacientes del Hospital II - EsSalud, Huánuco 2014?	La litiasis biliar o la colecistectomía están relacionadas con síndrome metabólico en los pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014	<p>○ General:</p> <p>Determinar si existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014</p> <p>○ Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar a los pacientes con síndrome metabólico 	Síndrome Metabólico.	Criterios ATP III: Presencia de 3 de los 5 criterios.	Obesidad central en centímetros	- Cinta métrica - Ficha de recolección de datos	Entrevista
					Triglicéridos en sangre	- Muestra de Sangre analizada en Laboratorio. - Ficha de recolección de datos	Entrevista
					c-HDL en sangre	- Muestra de Sangre analizada en Laboratorio. - Ficha de recolección de datos	Entrevista
					Presión arterial en mmHg	- Esfigmomanómetro adulto. - Ficha de recolección de datos	Entrevista
					Glucosa en sangre	Muestra de Sangre analizada en	Entrevista

						Laboratorio. - Ficha de recolección de datos	
	La litiasis biliar está relacionada con síndrome metabólico en los pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014	• Encontrar a los pacientes con síndrome metabólico y litiasis biliar.	Litiasis Biliar			- Ficha de recolección de datos	Entrevista
	La colecistectomía está relacionada con síndrome metabólico en los pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014	• Reconocer a los pacientes con síndrome metabólico y colecistectomía.	Colecistectomía			- Ficha de recolección de datos	Entrevista
	Presencia de Síndrome Metabólico es mayor conforme aumenta la edad	• Establecer la edad de los pacientes.	Edad		Edad actual en años cumplidos.	- Tiempo transcurrido en años cumplidos. - Ficha de recolección de datos	Entrevista
	Presencia de Síndrome Metabólico es mayor en mujeres que en	- Señalar el género de los pacientes	Genero		Fenotipo	- Ficha de recolección de datos	Entrevista

	varones.						
	Presencia de Síndrome Metabólico es mayor en un paciente con un tipo de dieta a predominio de lípidos.	<ul style="list-style-type: none"> Identificar a los pacientes según el tipo de dieta. 	Tipo de Dieta.		Tipo de dieta	- Ficha de recolección de datos	Entrevista
	Presencia de Síndrome Metabólico es mayor en pacientes con antecedentes familiares patológicos.	<ul style="list-style-type: none"> Reconocer a los pacientes con antecedentes patológicos familiares 	Antecedentes Familiares Patológicos			- Ficha de recolección de datos	Entrevista

9.2 Anexo Nro 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Entrevista N° _____

Fecha: _____

Esta entrevista debe contener toda la información requerida, debe ser rellena con limpieza y con letra clara. El evaluador debe ser honesto al llenarla, sin falsear los datos, ya que de ello depende la calidad de este trabajo. Marcar con un aspa los recuadros y rellenar las zonas punteadas.

Apellidos y Nombres:

N° de DNI / LM / Ficha de Seguro:

N° de Seguro:

1	Género	Masculino		0
		Femenino		1
2	Edad			
3	Dieta	A predominio de Frutas y verduras	NO	0
			SÍ	1
		A predominio de Grasas	NO	0
			SÍ	1
		A predominio de Carbohidratos	NO	0
			SÍ	1
A predominio de Proteínas	NO	0		
	SÍ	1		
4	Antecedentes Familiares Patológicos	Diabetes Mellitus tipo 2	NO	0
			SÍ	1
		Hipertensión Arterial Primaria	NO	0
			SÍ	1
		Dislipidemias	NO	0
			SÍ	1
Asma	NO	0		
	SÍ	1		
	Otros			
5	Obesidad Central	Perímetro de la cintura		
6	Hipertrigliceridemia	Valores de triglicéridos séricos: o Tratamiento para hipertrigliceridemia		

7	Disminución del cHDL	Valores de cHDL séricos: o Tratamiento para esta alteración lipídica		
8	Elevación de la Presión Arterial	Valores de PAS Valores de PAD o Tratamiento antihipertensivo		
9	Hiperglicemia	Valores de glucosa sérica en ayunas o Tratamiento hipoglicemiante		
10	Síndrome Metabólico		Ausente	0
			Presente	1
11	Litiasis biliar		Ausente	0
			Presente	1
12	Colecistectomía		Ausente	0
			Presente	1

Nombre del Entrevistador:

Nº de DNI del Entrevistador:

9.3 Anexo Nro 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“RELACIÓN ENTRE LITIASIS BILIAR O COLECISTECTOMÍA CON SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL II-ESSALUD HUÁNUCO 2014”

Le estamos pidiendo que participe en un estudio.
Usted no tiene la obligación de participar en el estudio.
Si dice que sí, puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.
Por favor tome todo el tiempo que necesite para decidir.
Su atención médica no cambiará de manera alguna si dice que no.

Estimado señor(a), el presente documento forma parte del estudio de investigación titulado “RELACIÓN ENTRE LITIASIS BILIAR O COLECISTECTOMÍA CON SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL II – ESSALUD HUÁNUCO 2014”, del 01 de Marzo al 31 de Diciembre del 2014”.

Tiene como objetivo: Determinar si existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014.

El periodo de recolección de la información corresponde del 07 de Julio al 31 de Setiembre del 2014.

La información recolectada nos permitirá determinar el riesgo que tienen los pacientes con litiasis biliar y los colecistectomizados para desarrollar síndrome metabólico.

El síndrome metabólico está relacionado a obesidad central, hipertrigliceridemia, disminución de cHDL, hipertensión e hiperglucemia. Este estudio proporcionará los cimientos para nuevos estudios de intervención en medicina preventiva que beneficiara a la población asegurada en el Hospital II-EsSalud Huánuco y a la comunidad en general.

Se aplicará una ficha de recolección de información por un personal capacitado a cada participante que acepte intervenir en la investigación previa firma del consentimiento informado por parte del participante y/o acompañante responsable. Se empleará un tiempo de aproximadamente 15 minutos por cada paciente, recogiendo información sobre datos personales, género, edad, tipo de dieta, antecedentes patológicos familiares, antecedente de litiasis biliar o colecistectomía.

Toda esta información será procesada con el Software SPSS versión 15 y Epidat versión 3.1 con apoyo de Microsoft Excel 2010 para el análisis estadístico.

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

El equipo de investigación responsable de la ejecución del protocolo está integrado por los siguientes:

NOMBRE	CARGO EN EL PROYECTO	INSTITUCION	TELEFONO
Fierro Barzola, William R.	Investigador Principal	UNHEVAL	958 -913427
Mariano Ureta, Gianmarco	Investigador Principal	UNHEVAL	962 - 972803
Med. Curo Niquèn, Jimmy	Asesor	ESSALUD	# 790583

PARTICIPACIÓN Y PROCEDIMIENTOS

La recolección de los datos se realizará en diferentes instituciones nacionales y privados en las cuales el asegurado se encuentre previamente citado para el desarrollo de actividades propias del programa “Reforma de vida”. La recolección de los datos se realizará en base a la ficha de recolección de datos, con preguntas acerca de datos personales y generales, tipo de dieta, antecedentes patológicos familiares, antecedente de litiasis biliar o colecistectomía, todo ello en un promedio de 15 minutos.

El investigador principal o cualquier integrante del equipo de investigación pueden ponerse en contacto con usted en el futuro, a fin de confirmar u obtener más información.

RIESGOS / INCOMODIDADES

La recolección de los datos no tiene costo, y no involucra la realización de procedimientos médicos en los pacientes.

BENEFICIOS PARA EL PARTICIPANTE

Determinar si existe relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico en pacientes del hospital II - Essalud, Huánuco 2014, de ese modo poder prevenir el desarrollo de síndrome metabólico.

NIVEL / CALIDAD DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO

Actualmente no se cuenta con datos peruanos respecto a la relación entre litiasis biliar o colecistectomía con síndrome metabólico. Por tal motivo no existen medidas preventivas relacionadas a los factores de riesgo mencionados.

ALTERNATIVAS DE DIAGNÓSTICO O TRATAMIENTO

El tratamiento preventivo estaría dado a partir de los hallazgos de la investigación, es decir, se buscaría un manejo conservador respecto a la colecistectomía y litiasis biliar con el fin de no darle paso al síndrome metabólico.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Se mantendrá completa confidencialidad de la información obtenida durante la participación del estudio. La información recolectada, la evaluación médica y los resultados de laboratorio no serán revelados a nadie y que en ningún informe de este estudio será identificado jamás en forma alguna. La información consolidada y la totalidad de fichas de recolección serán resguardadas por el investigador principal.

TRATAMIENTO MÉDICO DISPONIBLE

Se dispone del programa “Reforma de vida” quienes están orientados a promover estilos de vida saludables y disminuir consecuentemente el desarrollo de síndrome metabólico.

PREGUNTAS O PROBLEMAS

Cuando su persona tenga algunas dudas, comentarios, sugerencias o quejas puede contactarse con los investigadores: Fierro Barzola, William llamando al número telefónico 958 – 913427; Mariano Ureta, Gianmarco Saúl llamando al número telefónico 962 – 972803. La persona encargada de responder sus preguntas está capacitada para informarle con respecto a la investigación y sus derechos como participante de la investigación. Además debe contactarse con la persona designada en caso ocurra un evento adverso y/o lesión relacionada a la investigació

9.4 Anexo Nro 4

CONSENTIMIENTO / PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Al firmar este documento doy mi consentimiento para ser entrevistado por un personal capacitado* en la ejecución del protocolo de investigación titulado “RELACIÓN ENTRE LITIASIS BILIAR O COLECISTECTOMÍA CON SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL II – ESSALUD HUÁNUCO 2014”, del 01 de Marzo al 31 de Diciembre del 2014”.

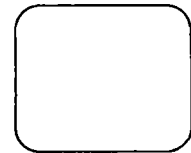
He concedido libremente esta entrevista. Se me ha notificado que mi participación es completamente voluntaria y que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento o rehusarme a responder alguna pregunta.

También se me ha informado de que si participo o no participo, o si me rehúso a responder alguna pregunta, no seré multado ni se verán afectados los servicios que yo o cualquier miembro de mi familia puedan necesitar en cualquier establecimiento de salud.

*En caso que el participante sea catalogado como Adulto Mayor se pedirá que firme el presente documento, un acompañante responsable.

Firma del participante y/o acompañante

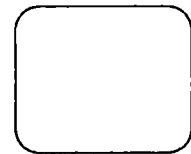
D.N.I.: _____



Huella Digital

Firma del testigo

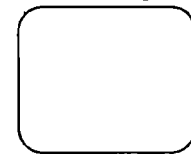
D.N.I.: _____



Huella Digital

Firma del Entrevistador

D.N.I.: _____



Huella Digital

FECHA:

____/____/____

Nº DE ENTREVISTA. _____

9.5 Anexo Nro 5

Tabla 1. De Características Sociodemográficas, Relación Entre Litiasis Biliar o Colecistectomía con el Síndrome Metabólico con Pacientes del Hospital II - EsSalud, Huánuco 2014 (N=360)

Características	Frecuencia	Porcentaje
Genero		
Masculino	213	59,2
Femenino	147	40,8
Edad		
< 30 Años	34	9,4
30 - 39 Años	64	17,8
40 - 49 Años	82	22,8
50 - 59 Años	106	29,4
60 - 69 Años	68	18,9
> 69 Años	6	1,7

Fuente: Elaboración Propia

9.6 Anexo Nro 6

Tabla 2. De Características Clínicas, Relación Entre Litiasis Biliar o Colectomía con el Síndrome Metabólico en Pacientes del Hospital II - EsSalud, Huánuco 2014 (N=360)

Características	Frecuencia	Porcentaje
Dieta		
Predomino De Frutas y Verduras		
No	190	52,8
Sí	170	47,2
Predomino de Grasas		
No	131	36,4
Sí	229	63,6
Predomino de Carbohidratos		
No	119	33,1
Sí	241	66,9
Predominio de Proteínas		
No	67	18,6
Sí	293	81,4
Antecedentes Patológicos		
Diabetes Mellitus II		
No	295	81,9
Sí	65	18,1
Hipertensión Arterial		

No	292	81,1
Sí	68	18,9
Dislipidemia		
No	319	88,6
Sí	41	11,4
Asma		
No	351	97,5
Sí	9	2,5
Síndrome Metabólico		
No	180	50
Sí	180	50
Litiasis Biliar		
No	339	94,2
Sí	21	5,8
Colecistectomía		
No	316	87,8
Sí	44	12,2

Fuente: Elaboración Propia

9.7 Anexo Nro 7

Tabla 3. Resultados Relación Entre Litiasis Biliar o Colectomía con el Síndrome Metabólico en Pacientes Del Hospital II - EsSalud, Huánuco 2014 (N=360)

Variable Independiente	Variable dependiente					P	OR/RP/RR	IC 95 % OR/RP/RR	
	Síndrome Metabólico				valor inf			valor sup	
	NO	%	SI	%					
Colecistectomía									
No	162	51,3	154	48,7	0,198	1,519	0,801	2,882	
Sí	18	40,9	26	59,1					
Litiasis Biliar									
No	171	50,4	168	49,6	0,5	1,357	0,557	3,305	
Sí	9	42,9	12	57,1					
Variabes Intervinientes									
Género									
Masculino	111	52,1	102	47,9	0,335	1,23	0,808	1,874	
Femenino	69	46,9	78	53,1					
Edad									
< 35 Años	41	63,1	24	36,9	0,02	1,917	1,103	3,334	
> O = 35 Años	139	47,1	156	52,9					

Dieta								
Predominio De Frutas Y Verduras	80	42,1	110	57,9	0,002	0,509	0,335	0,775
No	100	58,8	70	41,2				
Sí								
Predominio De Grasas								
No	82	62,6	49	37,4	0	2,237	1,44	3,474
Sí	98	42,8	131	57,2				
Predominio De Carbohidratos								
No	63	52,9	56	47,1	0,433	1,192	0,768	1,851
Sí	117	48,5	124	51,5				
Predominio De Proteinas								
No	42	62,7	25	37,3	0,021	1,887	1,093	3,256
Si	138	47,1	155	52,9				
Antecedentes Patológicos								
 Diabetes Mellitus Ii								
No	151	51,2	144	48,8	0,337	1,302	0,759	2,233
Sí	29	44,6	36	55,4				

Hipertensión Arterial

No	149	51	143	49	0,419	1,244	0,732	2,112
Sí	31	45,6	37	54,4				

Dislipidemia

No	159	49,8	160	50,2	0,868	0,946	0,494	1,814
Si	21	51,2	20	48,8				

ASMA

No	176	50,1	175	49,9	0,736	1,257	0,332	4,76
Si	4	44,4	5	55,6				

Fuente: Elaboración Propia



DECANATO

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

En la ciudad Universitaria de Cayhuayna, a los 12 días del mes de MAR del año dos mil dieciséis, siendo las 13 horas con 30 minutos, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la UNHEVAL, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Medicina, los miembros del Jurado Calificador de tesis, nombrados con Resolución N° 019-2016-UNHEVAL-FM-D, de fecha 09.MAR.2016, para proceder con la evaluación de la Tesis colectiva titulada: **“RELACIÓN ENTRE LITIASIS BILIAR O COLECISTECTOMÍA CON EL SINDROME METABÓLICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL II-ESSALUD, HUÁNUCO 2014”**, elaborado por los Bachilleres en Medicina Humana de la Facultad de Medicina Humana **MARIANO URETA, GIANMARCO SAÚL y FIERRO BARZOLA, WILLIAM ROLANDO** para obtener el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**, conformado el Jurado por los siguientes docentes:

- | | |
|--------------------------------------|--------------------|
| ❖ Dr. Bernardo Cristóbal DÁMASO MATA | Presidente |
| ❖ Méd. Germán GUIASOLA LOBÓN | Secretario |
| ❖ Méd. Helard ROMÁN CANO | Vocal |
| ❖ Med. José Bernardino GUTARRA VARA | Accesitario |

Finalizado el acto de sustentación de Tesis, el Presidente del Jurado Evaluador indica al sustentante y al público presente retirarse de la sala de sustentación por un espacio de cinco minutos para deliberar y emitir la calificación final, quedando los sustentantes Aprobadas con la nota de 17 equivalente a Muy bueno, con lo cual se da por concluido el proceso de sustentación de Tesis a horas 14:05, en fe de lo cual firmamos.

Cayhuayna, 12 marzo del 2016



 Dr. Bernardo Cristóbal DÁMASO MATA
PRESIDENTE



 Méd. Germán GUIASOLA LOBÓN
SECRETARIO

 Méd. Helard ROMÁN CANO
VOCAL

- Bueno (14,15,16)
- Muy Bueno (17,18)
- Excelente (19 y 20)