

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Escuela de Medicina
Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez
Residencia de Geriátría

HIPERINTENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN ANCIANOS EN EL ESTUDIO CEGENED



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

Geriátría

Sustentante

Dra. Priscila Santana

Asesor

Dr. Martin Medrano (Clínico)

Dra. Claridania Hernández (Metodológico)

Los conceptos expuestos en el presente anteproyecto tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo

Distrito Nacional, República Dominicana, 2019

Contenido

AGRADECIMIENTO	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN	7
I.1. ANTECEDENTES	7
I.2. JUSTIFICACIÓN	9
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
III. OBJETIVOS	11
III.1. GENERAL.....	11
III.2. ESPECÍFICOS	11
IV. MARCO TEÓRICO.....	12
IV.1. Historia	12
IV.2. Definiciones	12
IV.3. Etiología	13
IV.4. Fisiopatología.....	15
IV.5. Epidemiología.....	18
IV.6. Diagnóstico	20
IV.6.1. Clínico.....	20
IV.6.2. Laboratorio.....	21
IV.6.3. Pruebas de Imágenes	22
IV.6.4. Diagnóstico diferencial	24
IV.7. Tratamiento	24
IV.8. Complicaciones.....	32
IV.9. Evolución y pronóstico.....	33
IV.10. Prevención.....	34
IV.11. Hiperintensidades de la sustancia blanca	35
IV.12. Evaluación de la Ateromatosis mediante Doppler carotídeo	38

V. HIPÓTESIS	39
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	40
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	42
VIII. RESULTADOS	50
IX. DISCUSIÓN	59
X. CONCLUSIONES	66
XI. RECOMENDACIONES	67
XII. REFERENCIAS	68
XIII. ANEXOS	81
XII.1. Cronograma	81
XII.2. Instrumento de recolección de los datos	82
XII.3. Costos y recursos	83

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar en cada paso que doy, por iluminar mi mente, derramar sabiduría en mi camino y permitir que este trabajo se haga realidad.

A mis padres Pedro Manuel y Zoraida, por sus consejos y experiencia, apoyo y cariño, gracias a ustedes he cumplido todos mis objetivos, sin ustedes no se hubiese logrado.

A mis hijos Angeline Aimee y Amiel Enmanuel, ustedes son mi fuente de inspiración y motivación día tras días, para poder superarme más, e ir alcanzar lo mejor.

A mis hermanas y hermanos, por el apoyo brindado, ofreciéndome siempre lo mejor.

A mis formadores, mil gracias por su ayuda, por todos los conocimientos que me brindaron.

A mis compañeros y amigos, por ser como son, gracias por toda la ayuda que me brindaron en estos cuatro años, cada momento vivido con ustedes son únicos.

DEDICATORIA

Con mucho amor dedico este proyecto, esta formación, estos conocimientos, a las personas necesitadas de los mismos que viven en este mundo, especialmente a la gran familia que pertenezco y mi pueblo Jimaní.

RESUMEN

Introducción: El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un problema en la población geriátrica. Una de sus alteraciones histológicas es la esteatosis hepática, que parecen estar asociada con la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca (LHSB). Sin embargo, son escasos los estudios acerca de este tema. **Objetivo:** Evaluar la relación entre el hígado graso no alcohólico y la hiperintensidad de la sustancia blanca en adultos mayores en el estudio CEGENED. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 177 adultos >65 años (106 con HGNA y 71 sanos). Se midieron variables demográficas, clínicas, de laboratorios e imagenológicas (LHSB medida por resonancia magnética y *eco-doppler* carótideo). Los tratamientos farmacológicos y síntomas de la enfermedad fueron recogidos. **Resultados:** El grado de esteatosis 1 predominó en estos pacientes. La diabetes *mellitus*, índice masa corporal y grasa visceral tuvieron diferencias estadísticas, teniendo valores superiores en la esteatosis 2 y 3. La hemoglobina glicosilada e insulina se hallaron elevadas significativamente en el grado 2 y 3 de esta enfermedad. La relación entre la presencia de LHSB y el grado de esteatosis resultó no significativa. La microalbuminuria fue mayor estadísticamente en los pacientes con esteatosis y LHSB respecto los pacientes que no tenían LHSB. En los individuos sin esteatosis ni LHSB, la lipoproteína de alta densidad fue superior en comparación con los que presentaban lesiones. **Conclusiones:** Las hiperintensidades la sustancia blanca pudieran no asociarse con el grado de esteatosis hepática, quizás porque es un estadio menos avanzado de la HGNA o por la edad avanzada de todos pacientes.

ABSTRACT

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a problem in the geriatric population. The hepatic steatosis as histological alteration main of these disease seems to be associated with the presence of white matter hyperintensities (WMH). However, few investigations have been reported on this subject. **Aim:** To evaluate the relationship between nonalcoholic fatty liver and hyperintensity of white matter hyperintensities in older adults in the CEGENED study. **Patients and Methods:** We included 177 adults > 65 years old (106 with NAFLD and 71 healthy individuals). Demographic, clinical, laboratory and imaging (WMH detected by magnetic resonance and carotid echo-Doppler) variables were measured. Pharmacological treatments and symptoms were collected. **Results:** The degree of steatosis 1 had a higher percentage in these patients. Diabetes mellitus, body mass index and visceral fat had statistical differences, being higher values in steatosis 2 and 3. The glycosylated hemoglobin and insulin were significantly superior in steatosis degree 2 and 3. The relationship between the presence of WMH and the degree of steatosis was not significant. The microalbuminuria was statistically higher in patients with steatosis and WMH than patients who did not have these lesions. In individuals without steatosis nor WMH, high-density lipoprotein was superior compared to those with lesions. **Conclusions:** WMH might not be associated with the degree of hepatic steatosis, perhaps these patients were in early stages of NAFLD or due all subjects were older adults.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*, por sus siglas en inglés), es un problema de salud frecuente (20-30% en los países occidentales y del 15 % en los asiáticos) y un tema de interés en la comunidad médica geriátrica por su creciente prevalencia a nivel mundial (1,2). Esto se debe al incremento de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y obesidad en la población, así como a los cambios en los hábitos alimentarios y el aumento en el estilo de vida sedentario. De hecho, en Estados Unidos la prevalencia de esta enfermedad es de 20 a 30 por ciento en la población general, y un 90 por ciento en los pacientes con obesidad, diabetes y/o dislipidemia (3).

I.1. ANTECEDENTES

La EHGNA se clasifica desde el punto de vista histológico en hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica; (HGNA) y (EHNA), respectivamente. En el HGNA se presenta esteatosis hepática sin evidencia de daño hepatocelular y la EHNA se define como la presencia de esteatosis hepática con evidencia de daño hepatocelular (balonización, con o sin fibrosis)(3).

Esta enfermedad es la afección hepática más común que aparece en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de alcohol. Se define la exclusión del consumo de alcohol como menos de 20 g de etanol al día en mujeres y 40 g al día en hombres (3).

Es frecuente encontrar EHGNA en pacientes de edad avanzada y generalmente cursa de manera asintomática, sin conciencia de que portan un trastorno multisistémico que puede comprometer su supervivencia (4).

En la fisiopatología de EHGNA se describe que la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), ocurre en un principio de la enfermedad. Posteriormente,

aparece inflamación, la cual se presenta en la esteatohepatitis (EHNA) y fibrosis. Sin embargo, los mecanismos relacionados con la progresión de esteatosis a esteatohepatitis no están totalmente esclarecidos (3). No obstante, se conoce que el daño hepático progresivo transcurre al inicio con una insulinoresistencia que provoca alteración en el metabolismo de los ácidos grasos y luego con estrés oxidativo que conduce a la inflamación (2).

Existen evidencias que vinculan la EHGNA con el síndrome metabólico (SM), refiriendo que esta enfermedad es una manifestación hepática de este síndrome, cuyos principales componentes son: obesidad central, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) e intolerancia a la glucosa (3).

El SM describe un grupo de anomalías clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de etiología multifactorial, con una evolución progresiva a formas histológicas más agresivas, que confiere al paciente un alto riesgo metabólico y vascular para desarrollar o desencadenar DM-2, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con una morbilidad y mortalidad elevada (3,5).

Las lesiones de la sustancia blanca (LSB) son consideradas manifestaciones de la enfermedad cerebral de pequeño vaso (ECPV); la cual incrementa el riesgo de sufrir ictus, déficit cognitivo y demencia. Estas aumentan no solo con el envejecimiento (11-21% en adultos mayores y 64-94% en mayores de 80 años), sino que también está asociado con la HTA, diabetes y dislipidemia (6).

Unos pocos trabajos de investigación han descrito la presencia de LSB en pacientes con EHGNA (6–8), pero sus hallazgos resultan contradictorios. Se ha observado diferencias en cuanto a la cantidad de sujetos con EHGNA que tenían lesiones hiperintensas de la sustancia blanca (LHSB) respecto a grupos sin esta

enfermedad hepática (6). Otros solo lo hallaron en pacientes con EHGNA que presentaban fibrosis (7).

El proceso de formación de las LSB también tiene una estrecha relación con mecanismos aterogénicos; los que, a su vez están asociados con el SM (resistencia a la insulina, estrés oxidativo, dislipidemia, inflamación). En este sentido, se ha observado un mayor engrosamiento del complejo íntima-media (CIM) de las arterias carótidas en pacientes con HGNA, así como la presencia de estenosis en la arterial intracraneal principal (6).

Dado los múltiples factores que se encuentran implicados en el HGNA no existe un tratamiento farmacológico específico, en particular para la esteatohepatitis. No obstante, algunos esquemas terapéuticos basados en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad han contribuido a la mejoría de estos pacientes. Dentro de estos se incluyen: vitamina E, pioglitazona, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; los cuales son tratamientos disponibles. Además existen terapias equívocas y emergentes; así como la modificación en el estilo de vida junto a la dieta, el ejercicio y los medicamentos contribuyen con la mejoría de la comorbilidades del HGNA (9).

Para ello hemos estudiado la EHGNA y su relación o asociación con la hiperintensidad de la sustancia blanca, que es una lesión que se halla en el cerebro de los pacientes con ECPV y parece aumentar el riesgo a afecciones neurológicas como: Alzheimer, ictus, demencia vascular.

I.2. JUSTIFICACIÓN

La EHGNA es una alteración hepática común sobre todo en las poblaciones geriátricas, debido al incremento de la frecuencia de diabetes y obesidad; así como de malos hábitos alimentarios y sedentarismo. Adicionalmente, es considerada una enfermedad “silenciosa”, aunque ocasiona trastornos de varios

sistemas de órganos que pueden llegar a provocar hasta la muerte de los pacientes. A su vez, cuando es diagnosticada, los tratamientos disponibles no revierten totalmente la sintomatología, e incluso para la forma de esteatohepatitis no existen en la actualidad alternativas terapéuticas. Uno de los órganos afectados es el cerebro, quizás porque en el curso de esta enfermedad ocurre un deterioro del “lecho” vascular provocado por el engrosamiento del CIM de las arterias carótidas, la aparición de placas y estenosis. Esto parecer influir en la aparición de LSB, las cuales son alteraciones de la ECPV, lo que aumenta la posibilidad de que estos pacientes sufran de deterioro cognitivo, demencia e ictus.

En República Dominicana, según la gastroenteróloga Fabiola Sánchez, quien pertenece al equipo de la Unidad de Gastroenterología de los Centros de diagnóstico y Medicina Avanzada y de Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT), asegura que la prevalencia de la EHGNA va en aumento de hasta un 46 por ciento de los dominicanos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una creciente prevalencia de la EHGNA debido al incremento de la obesidad y el sobrepeso en la totalidad de la población. Los adultos mayores, en particular, sufren frecuentemente de enfermedades como diabetes, obesidad, dislipidemia e HTA, los que forman parte del SM y que pueden conllevar al debut de la EHGNA. A pesar de las diferentes formas de manifestación de esta enfermedad, el conjunto de estas comorbilidades llega a provocar alteraciones de los demás sistemas de órganos, incluido el cerebro; las que pueden resultar tan importantes como las típicas de la EHGNA. De hecho, con la aparición de las LSB en el cerebro, aumenta el riesgo de ictus, deterioro cognitivo o demencia; lo que pudiera ser de mayor relevancia que la posibilidad de padecer de cirrosis o cáncer hepatocelular.

III. OBJETIVOS

III.1. GENERAL

Evaluar la relación entre el hígado graso no alcohólico y la hiperintensidad de la sustancia blanca en adultos mayores en el estudio CEGENED.

III.2. ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia del grado de esteatosis hepática no alcohólica en una población de adultos mayores.
2. Determinar las características epidemiológicas, clínicas, factores de riesgo cardiovasculares e indicadores ateroscleróticos en relación con los grados de esteatosis hepática.
3. Describir las variables del perfil hepático según el grado de esteatosis hepática.
4. Caracterizar el tratamiento más utilizado en la esteatosis hepática.
5. Asociar los grados de esteatosis hepática con la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca.
6. Relacionar la presencia de esteatosis y de hiperintensidades de la sustancia blanca de acuerdo a los factores de riesgo cardiovasculares, indicadores ateroscleróticos y de variables del perfil hepático.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Historia

Los primeros especialistas en describir la existencia de una excesiva cantidad de grasa en el hígado de personas obesas sin consumo de alcohol fue Zelman en 1952 (10). Luego, Westerwater y Fainier en 1958 (11) refirieron la presencia de alteraciones en las pruebas de función y morfología hepática en pacientes obesos, y que estos parámetros mejoraban con la pérdida de peso de estos individuos.

El término HGNA fue usado por primera vez por Heribert Thaler en la literatura científica alemana en 1960. Posteriormente, Ludwig y cols. en 1980 (12), describieron la presencia de inflamación y necrosis asociada a esteatosis en biopsias hepáticas, y a este proceso se le denominó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

IV.2. Definiciones

La (EHGNA) se caracteriza por la acumulación excesiva de lípidos (ácidos grasos, triglicéridos y colesterol) en el citoplasma de los hepatocitos. Está se asocia con la insulinoresistencia en pacientes quienes su consumo de alcohol no es superior a 30-40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres. A su vez, esta alteración no se encuentra relacionada con otras enfermedades hepáticas (13) y es considerada la manifestación hepática del SM (14).

La EHGNA incluye todo el espectro de la enfermedad por hígado graso (hígado graso, esteatohepatitis, cirrosis) y se subdivide en dos entidades que tienen diferente pronóstico: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (3).

Hígado graso no alcohólico (HGNA): se caracteriza por esteatosis hepática pura o esteatosis con inflamación leve, pero sin lesión hepatocelular

(balonización). También, puede manifestarse la esteatosis con balonización, aunque sin inflamación (3).

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): se define por la existencia conjunta de esteatosis hepática, balonización e inflamación lobular con fibrosis perisinusoidal (fibrosis leve o F1, significativa o $F \geq 2$ y avanzada o $F \geq 3$) o sin ella (F0) (3).

Aunque la EHGNA, sigue un curso benigno, un subgrupo de los pacientes puede presentar EHNA con posibilidad de progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se estima que de 20-25 por ciento de los pacientes con EHGNA tienen EHNA, y que de estos, un 20 por ciento tendrán cirrosis (9). También, los pacientes con EHGNA pueden desarrollar EHNA a partir de HGNA y viceversa. La progresión de un estadio de fibrosis a otro en los pacientes con HGNA ocurre en el curso de 14 años; mientras que en los pacientes con EHNA sucede solo en 7 años (15).

IV.3. Etiología

Los factores etiológicos que se asocian a la presencia de HGNA se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios, considerados los más importantes, están relacionados con los componentes que conforman el SM: obesidad, DM-2 y dislipidemia (1,16–18). Por lo que, el HGNA sería el componente hepático del SM. La resistencia a la insulina es la alteración determinante de la esteatosis; aunque se presenta en conjunto con otros elementos como: trastornos inflamatorios (interleuquina-6, IL-6; factor de necrosis tumoral- α , TNF- α), estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, aparición de EHNA y fibrosis (19).

Los factores secundarios son los menos frecuentes y se asocian con el consumo de ciertos fármacos (corticoides, estrógenos, amiodarona, tamoxifeno), la cirugía bariátrica, la nutrición parenteral, enfermedades metabólicas congénitas y otros tóxicos (20,21). En la práctica clínica, muchos pacientes con HGNA tienen obesidad, DM-2 o dislipidemia como factor etiológico, siendo frecuente la asociación de diversos factores (19). A pesar de que el sobrepeso y la obesidad están presentes en la mayoría de los pacientes, la EHGNA también puede

aparecer en sujetos con peso normal y constituir en estos un factor de riesgo cardiovascular independiente (22).

La obesidad como alteración del SM incluye la obesidad de tipo central; la cual se caracteriza porque los hombres presentan una circunferencia abdominal ≥ 94 cm y las mujeres ≥ 80 cm (23,24). Con frecuencia esta medida se asocia con el índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m^2 (3). En la resistencia a la insulina se refiere intolerancia a los hidratos de carbono o DM-2. Mientras tanto, en la dislipidemia hay aumento en las cifras de triglicéridos en el suero mayor de 150 mg/dl y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (por sus siglas en inglés, HDL) con cifras inferiores a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres. Además, los pacientes presentan valores de presión arterial mayor a 140/90 mm de Hg (2,25,26).

El riesgo de sufrir EHGNA se ha relacionado con el origen étnico. Se considera que la prevalencia de HGNA es más alta en la población de origen hispano (45%) y es más baja entre los afroamericanos (24%). Los caucásicos muestran una prevalencia intermedia (33%). Las diferencias étnicas podrían relacionarse con los diferentes grados de resistencia a la insulina, así como de adiposidad central visceral y el IMC. También pueden ser el resultado de la genética, así como los factores socioeconómicos, incluyendo el tipo de dieta, el ejercicio y el hábitat (27).

La alimentación es considerada un factor de riesgo. En pacientes obesos con EHGNA, la grasa se acumula en el hígado anormalmente y este desequilibrio dietético entre los ácidos grasos ω -6 y ω -3 parece ser un factor determinante. La fructosa que se consume cada vez más como aditivo en bebidas comerciales, puede alterar el metabolismo de los lípidos. Existe evidencia que prueba que el consumo elevado de fructosa desencadena un incremento de la lipogénesis *de novo*, dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad con depósito de grasa central; este estímulo a la lipogénesis *de novo* contribuye en el depósito de grasa en la patogénesis de la EHGNA (28,29).

En general, se reconoce que tanto los factores genéticos como ambientales favorecen la patogénesis de la EHGNA. Igualmente, hay evidencias que en la etiopatogenia de la EHNA participan los cambios de la microbiota intestinal y las

concentraciones de antioxidantes. La absorción y la malabsorción de la fructosa pueden alterar la microbiota con repercusiones a nivel hepático (30).

IV.4. Fisiopatología

En la EHGNA se distinguen 2 factores fundamentales: en primer lugar, la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) y, en segundo lugar, la inflamación (EHNA y la fibrosis). Los mecanismos implicados en la progresión de esteatosis a EHNA son complejos y no están completamente esclarecidos; (31) y aunque exista el riesgo potencial de desarrollar inflamación o hepatitis, no todos los pacientes evolucionan a fibrosis (1).

Por esta razón se ha establecido una hipótesis relacionada con “golpes” o “impactos” que provocan daño hepático progresivo. En este sentido se establece la teoría del “doble impacto” (32), la cual plantea que la EHGNA comienza con la acumulación de lípidos en el hepatocito o esteatosis simple (primer impacto), lo que conduce a un estrés oxidativo (segundo impacto) que produce inflamación en el hígado (33).

También, esta teoría explica cómo se asocia el mecanismo patogénico de la EHGNA con la insulinoresistencia. En el “primer impacto”, la disminución en la capacidad celular de responder a la acción de la insulina produce una hiperinsulinemia compensatoria. En el tejido adiposo, la lipasa sensible a hormonas favorece la lipólisis con la consecuente liberación de ácidos grasos libres (AGL) hacia el hígado. En el músculo esquelético, disminuye la absorción de glucosa, mientras que en el hepatocito la hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis, disminuye la glucogénesis y aumenta la captación de los AGL. Además, se altera el transporte de triglicéridos a través de la lipoproteína de muy baja densidad (de sus siglas en inglés, VLDL) y se inhibe la β -oxidación de los AGL. Estas alteraciones en el metabolismo de las grasas son la base de la aparición de esteatosis hepática (34). En este “primer impacto” hay interacción de diversos factores, como la resistencia hepática a la leptina o la reducción de las concentraciones de adiponectina; por lo que podría ser una teoría de “múltiples impactos” en la que los pacientes pueden tener una o más manifestaciones (2).

El “segundo impacto” es consecuencia del estrés oxidativo en el hepatocitos que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares; sin embargo, la sobrecarga hepática de AGL genera radicales libres de oxígeno (RLO). La cadena mitocondrial que actúa sobre los ácidos grasos de las membranas celulares provoca peroxidación lipídica. Los RLO inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias por las células de *Kupffer* y los hepatocitos. Dentro de estas se encuentra: a) TNF- α , que activa la vía de las caspasas y conlleva a la apoptosis de los hepatocitos; b) factor de crecimiento transformante beta-1 (por sus siglas en inglés, TGF- β 1), que activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas; c) ligandos Fas que ocasionan “muertes fratricidas” en los hepatocitos adyacentes; e d) interleuquina 8 (IL-8), potente quimiotáctico de neutrófilos. Adicionalmente, se generan productos finales de la peroxidación lipídica como: 4-hidroxinonenal (HNE) y malonildialdehído. Estos productos están implicados en la génesis de lesiones hepáticas ya que causan toxicidad directa sobre este órgano. También pueden intervenir en la formación de cuerpos de *Mallory* e incrementan la síntesis de colágeno por las células estrelladas; además de que HNE tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos (35–39). Finalmente, este “segundo impacto” explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática (2).

De igual manera, existen otros factores implicados en la patogenia de la EHGNA (40–45):

1. La *resistencia a la insulina* provoca elevación de las concentraciones de ferritina sérica, mayor expresión de los receptores de transferrina y aumento de hierro hepático; lo que contribuye a la generación de radicales hidroxilo y a la acumulación de RLO. Sin embargo, el papel de este radical en la patogenia de la EHGNA aún no está esclarecido (40).

2. La liberación de *adipocinas* por el tejido adiposo, debido a sus efectos endocrinos, paracrinos y sistémicos, se comportan como hormonas y podrían desempeñar un papel proinflamatorio en la EHGNA (40).

3. El papel de la *adiponectina* está ampliamente descrito por sus efectos antiinflamatorios, antiateroscleróticos, antilipogénicos e hipoglicemiantes; además

por su mecanismo protector del desarrollo del hígado graso y su capacidad de actuar sobre las células estrelladas inhibiendo la fibrogénesis (40). Uno de los receptores de esta hormona, el tipo II se ha identificado en el hígado. Su disminución se ha asociado a un mayor grado de esteatosis, aunque se ha encontrado una mayor expresión de sus receptores con la progresión de EHGNA (41). La obesidad (principalmente visceral) y el sobrepeso se han asociado con niveles bajos de adiponectina debido a la participación de TNF- α . Este desequilibrio puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de la EHGNA; por lo que la regulación de las vías que controlan su producción y señalización pudiera representar una diana terapéutica prometedora (42).

4. La *leptina* es una hormona cuya primera resistencia se describió a nivel hipotalámico en los núcleos de control de la saciedad. La resistencia a la insulina está asociada con la resistencia a esta hormona a nivel periférico, en el musculoesquelético. En los pacientes con EHGNA, las concentraciones séricas de leptina se encuentran elevadas y se relacionan con el grado de esteatosis; pero, no se correlacionan con el grado de fibrosis. No obstante, se ha propuesto una teoría de resistencia a leptina, que está asociada a la obesidad, a la resistencia a la insulina y a los niveles de glucosa elevados en pacientes con EHGNA (43).

5. El *sobrecrecimiento bacteriano* y una mayor translocación bacteriana a la circulación sistémica y portal; así como el aumento de los niveles séricos de lipopolisacáridos bacterianos y endotoxinas, y la activación de la señalización proinflamatoria (TNF- α e IL-6), se ha observado en diferentes hepatopatías crónicas incluyendo la EHGNA (44).

6. El *sistema cannabinoide* también juega un papel fundamental en la fisiopatología de las hepatopatías crónicas. La regulación positiva del sistema endocannabinoide durante las enfermedades crónicas del hígado participa en la patogenia de la necrosis de hepatocitos, inflamación y fibrogénesis (45).

Desde el punto de vista genético, múltiples estudios han planteado que algunos individuos tienen predisposición a desarrollar EHNA y fibrosis; estando

involucrados varios polimorfismos genéticos, entre los cuales destacan el *PNPLA3* I148M y el *TM6SF2* E167K (3).

En la medida que avanza la investigación se añaden más orígenes potenciales como la depleción del glutatión mitocondrial, hipoxia asociada a una alteración en el flujo sanguíneo o debido a la apnea obstructiva del sueño, desregulación en la producción de adipocinas, dietas altas en fructosa y rápida pérdida de peso. Como se puede observar, la larga lista de factores contribuyentes muestra la naturaleza compleja de la enfermedad por lo que encontrar un único mecanismo fisiopatológico es improbable (46).

En resumen, la obesidad puede llevar a la acumulación de grasa en el hígado en relación con la resistencia a la insulina y otros fenómenos asociados a ella. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede causar daño a nivel mitocondrial, lo que conlleva al aumento de los RLO en un ambiente con desbalance antioxidante. Estos RLO inducen un proceso inflamatorio en el hígado o esteatohepatitis. Finalmente, la inflamación crónica induce fibrogénesis y la potencial progresión a la cirrosis (1).

IV.5. Epidemiología

La prevalencia del HGNA es de 20-30 por ciento en los países occidentales (1) y de 15 por ciento en los asiáticos (2). De hecho, en China se ha descrito una prevalencia de 11,7 por ciento en adultos (24).

Algunos autores plantean que en países occidentales puede variar entre 17 y 46 por ciento; de acuerdo con la etnia y la herramienta diagnóstica utilizada (14). Entre el 90 y 100 por ciento de los pacientes diagnosticados con obesidad presentan algún grado de EHGNA. Dentro de los individuos que padecen DM-2, la prevalencia de esta enfermedad oscila de 10 a 75 por ciento y en aquellos con hiperlipidemia entre 20 y 92 por ciento (47). En cuanto a la frecuencia del espectro de esta enfermedad se ha descrito para la esteatopatitis un porcentaje de 39-51 por ciento y en particular, la de tipo no alcohólica (EHNA) de 20-35 por ciento; mientras que para la cirrosis alrededor de un 3 por ciento (2).

En Estados Unidos, la prevalencia de la EHGNA es de aproximadamente 5 por ciento en la población general, y de 25 a 75 por ciento en la población obesa o con DM-2 (24).

En México, se ha descrito una prevalencia de alrededor de 17 por ciento en la población asintomática (48). Sin embargo, en poblaciones mexicanas residentes en los Estados Unidos su porcentaje es superior (32,9%), siendo mayor incluso que el de poblaciones caribeñas (puertorriqueñas: 18,9% y dominicanas: 15,8%) (49). En tanto, el porcentaje de los pacientes mexicanos con SM que presentaban algún grado de hígado graso, fue de 82,9 por ciento (50).

Adicionalmente, en otro país de América Central como Costa Rica, una investigación en personas con DM-2, en un área urbana, halló una prevalencia de 72 por ciento tanto en hombres como en mujeres, por lo que se estima que 72 de cada 100 personas diabéticas costarricenses padecen EHGNA (5).

En el Caribe, particularmente en Cuba, mediante muestras de biopsia hepática se confirmaron 36 por ciento de casos diagnosticados con HGNA en personas con obesidad (51). También, un estudio de prevalencia con mujeres dominicanas con síndrome climatérico mostró valores altos de este parámetro, 94 por ciento respecto a la totalidad de esta población, siendo mayor en las mujeres entre 46 y 55 años (43,2%) (52).

Mientras que, en Chile las cifras se encontraron alrededor del 23 por ciento (53).

Otros estudios han revelado que en la población latina en general, se observa una prevalencia de HGNA del 45 por ciento; siendo 1,4 veces más frecuente respecto a individuos blancos no hispanos y 1,9 veces más prevalente comparado con los afroamericanos, independientemente de la edad y género (24).

Por otro lado, se ha descrito que la prevalencia de EHGNA depende de los métodos de estudios utilizados para su diagnóstico. A través de técnicas de imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM), la prevalencia de HGNA es de 31 por ciento, en tanto que con solo el estudio de las enzimas hepáticas las cifras disminuyen considerablemente y se sitúan entre 2,8 y 9,3 por ciento (54). A

su vez, un meta análisis reciente que evalúa la EHGNA diagnosticada por pruebas de imagen (ecografía; tomografía axial computarizada, TAC o RM) estima una prevalencia global del 25,2 por ciento. Donde en regiones de Europa fue del 23,7 por ciento, mientras que en Estados Unidos de 24,1 por ciento (55). Evidentemente, estas cifras van en aumento paralelamente a la prevalencia de los componentes del SM, en especial por la obesidad y diabetes (3).

En niños, la EHGNA es menor su prevalencia que en adultos (10-15 %) (2). La mayoría de los pacientes son diagnosticados con EHNA entre los 40-50 años. Aunque, generalmente, la prevalencia aumenta con la edad, afectando por igual a ambos sexos (47); se plantea que su distribución por género presenta cierta controversia. Al inicio, se describió con mayor frecuencia en mujeres, sin embargo estudios posteriores mostraron un incremento de la incidencia en hombres. En este sentido, los expertos sugieren la necesidad de cohortes con poblaciones grandes para resolver esta interrogante (17).

En relación con la incidencia, existen pocos estudios y con resultados diferentes. Se han destacado 2 investigaciones japonesas que refieren estadísticas de 27/1.000 y 87/1.000 personas/ año (55).

IV.6. Diagnóstico

IV.6.1. Clínico

Los pacientes que sufren de hígado graso generalmente cursan asintomáticos. En algunas ocasiones pueden referir molestias o leve dolor en el hipocondrio derecho; así como astenia u otros síntomas inespecíficos. En fases avanzadas, la clínica se asocia a complicaciones de la hipertensión portal como ascitis, esplenomegalia o ictericia.

La obesidad es la anomalía al examen físico más común en estos pacientes, asimismo en algunos casos se puede documentar hepatomegalia, no obstante este suele ser un hallazgo ultrasonográfico frecuente en la mayoría de los estudios. En pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad, con poca

frecuencia se pueden documentar cambios de hepatopatía crónica diferentes al de otras etiologías (5).

IV.6.2. Laboratorio

Los exámenes de laboratorio son herramientas importantes en el diagnóstico diferencial de otras etiologías de daño hepático, como: virus hepatotróficos, enfermedades autoinmunes, trastornos metabólicos (Enfermedad de *Wilson* o hemocromatosis), entre otros.

La biopsia hepática es la prueba "Gold Standard" para evaluación de la EHGNA. Los hallazgos histológicos de la EHGNA comprenden: inflamación, daño celular y fibrosis, y como mínimo debe existir infiltración de grasa >5 por ciento en los hepatocitos. En correspondencia con el resultado, ésta última se puede clasificar en leve (5-33%), moderada (34-66%) y severa (>66%) (56). La actividad inflamatoria se clasifica en grados de 0 a 3 y la fibrosis de 0 a 4. Existe una evaluación cuantitativa de esta enfermedad que incluye los siguientes criterios: esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocitaria, cuerpos de *Mallory* y fibrosis. Esta valora la fibrosis en 5 estadios: 0, ausencia de fibrosis; 1 fibrosis perisinusoidal o portal; 2, fibrosis perisinusoidal y portal/periportal; 3, fibrosis septal o puentes y 4, cirrosis. Este método tiene como inconveniente que es invasivo, el paciente está sujeto a complicaciones y pueden existir errores inter e intra observador (2).

La elevación de las transaminasas es la alteración más frecuente a nivel de pruebas de laboratorio clínico en esta enfermedad, usualmente de 2 a 5 veces superior a los valores de referencia (5). Este resultado tiene relevancia clínica, ya que está bien demostrado que la elevación de las transaminasas, especialmente la enzima alanina transaminasa (ALT), es un predictor de la génesis de la resistencia a la insulina, diabetes, enfermedades cardiovasculares y SM en los pacientes con hígado graso (57,58). Se considera que la EHGNA es la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente y de cirrosis criptogénica en adultos (59).

Sin embargo, las concentraciones de esta enzima no se correlacionan directamente con el grado de inflamación o cirrosis en la histología. Asimismo, existen pacientes con cambios de esteatohepatitis en la biopsia hepática sin elevar transaminasas (5).

Es típico en los pacientes con EHGNA un aumento de las aminotransferasas, las cuales presentan una relación de aspartato transaminasa (AST)/ALT menor a 1, en contraste con la cirrosis o etiología alcohólica. La fosfatasa alcalina (FA) puede elevarse 2 veces del límite superior normal y la γ -glutamil transferasa (GGT), cuando se encuentra alterada puede ser un marcador relacionado con la presencia de estrés oxidativo (60).

Sin embargo, la albúmina y bilirrubina se mantienen dentro de los rangos normales. Mientras que, la prolongación de los tiempos de coagulación y las citopenias son más evidentes cuando hay cirrosis (61).

A su vez, algunos pacientes pueden presentar títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANA); así como en otros sujetos una elevación de las concentraciones de ferritina, aunque con un índice hepático de hierro consistentemente menor que 1,9 (5).

En la EHGNA es necesario identificar el grado de inflamación ya que tiene un rol importante en la progresión de esta enfermedad. Dentro de este se puede incluir: proteína C reactiva, petraxina plasmática 3, IL-6, TNF- α , citoqueratina 18, así como parámetros de estrés oxidativo (glutación peroxidasa, superóxido dismutasa). Algunos permiten evaluar el estadio de fibrosis y la muerte por apoptosis, mientras que otros se utilizan en el diagnóstico diferencial (2).

IV.6.3. Pruebas de Imágenes

El ultrasonido (US) es la prueba de imágenes más utilizada en la clínica para la detección de EHGNA, por lo que es la técnica de elección. De acuerdo a un metanálisis con 4720 pacientes se encontró una sensibilidad y especificidad de esta herramienta de 85 y 94 por ciento, respectivamente. Mientras que, en pacientes con obesidad mórbida se han reportado una menor sensibilidad de

esta técnica. La presencia de esteatosis, el US la evalúa con una sensibilidad entre 60 y 94 por ciento, pero disminuye cuando el grado de esteatosis es inferior a 30 por ciento siendo la especificidad aproximadamente de 90 por ciento. Los hallazgos que se corresponden con la presencia de EHGNA según la Asociación Canadiense de Radiología son: aumento de la ecogenicidad del hígado respecto al riñón, áreas no comprometidas, definidas con zonas del hígado sin infiltración de grasa, visualización de la pared de vasos portales y diafragma, atenuación del sonido y hepatomegalia (5).

De igual manera, la TAC y la RM pueden detectar esteatosis. En particular, la TAC permite evaluar el engrosamiento del tejido adiposo subcutáneo abdominal, la grasa del hígado, esplenomegalia secundaria e hipertensión portal, lo que sugiere fibrosis avanzada en esta enfermedad. Dentro de sus limitaciones se encuentra la dificultad de identificar las fases intermedias de fibrosis ya que para ellos es necesario exponer al paciente a radiaciones durante el seguimiento. La RM ofrece una evaluación rápida y precisa de esta enfermedad y se obtiene una buena correlación entre la infiltración de grasa y el estudio histológico. Sin embargo, como ambos estudios son costosos y de disponibilidad limitada, sus usos resultan menos frecuentes. No obstante, estos no logran distinguir entre los subtipos de EHGNA, de manera similar a lo que sucede con el US (62).

Existen otras técnicas de imagen como la elastografía transitoria (*Fibroscan*), el cual es un método no invasivo que estudia la fibrosis hepática y parece ser más sensible que los serológicos. Aunque resulta poco fiable en las personas obesas ($IMC > 28 \text{ Kg/m}^2$) en presencias de ascitis y cuando son estrechos los espacios intercostales. Mientras tanto, la elastografía por RM posee una precisión mayor para el diagnóstico de la fibrosis hepática y no está condicionada por el IMC. También, la espectroscopía por RM de protones resulta útil para la EHGNA, ya que mide la fracción de protones de grasa, las concentraciones de triglicéridos hepáticos y la intensidad de esteatofosfato, lo que podría ser una señal de progresión a una fase más avanzadas de fibrosis. A su vez, la elastosonografía se ha propuesto como un método alternativo al *Fibroscan* que determina la

rigidez mecánica del hígado, aunque su eficacia para evaluar la EHGNA aún no se ha establecido (2).

En cuanto al valor predictivo positivo o negativo para HGNA, se plantea que no existe, en la actualidad, ningún marcador biológico o prueba diagnóstica que cumpla este requerimiento. No obstante, el US y la TAC son pruebas con sensibilidad casi óptima. Entre tanto, las enzimas hepáticas no son buenos marcadores de esteatosis, aunque sí predicen fibrosis, particularmente al combinarlos con otros marcadores bioquímicos. En realidad, la prueba “estándar de oro” para esta enfermedad es la biopsia hepática; a pesar de que pueden haber errores de muestra y diferencias en la interpretación histológica, además de sesgos de selección y confirmación (54).

IV.6.4. Diagnóstico diferencial

La EHGNA está relacionada con varias características clínicas como la obesidad, DM-2 y dislipidemia, por lo que es necesario descartar en el diagnóstico diferencial otras enfermedades de causa nutricional, infecciosa, metabólica y tóxico-medicamentosa que pueden cursar con esteatosis hepática. En tales casos, se realizan pruebas de laboratorio como: serología para las hepatitis virales A, B y C, virus de inmunodeficiencia adquirida, concentraciones de ceruloplasmina, acilcarnitina, *test* del sudor, α 1 antitripsina e identificación de su genotipo, autoanticuerpos nucleares, anti microsomales hepático y renales, anti mitocondriales, estudios de errores congénitos del metabolismo (lactato/piruvato en orina, ácidos orgánicos y aminoácidos en suero) y deficiencia de lipasa ácida (1).

IV.7. Tratamiento

La EHGNA comprende 2 fenotipos, el HGNA y la EHNA, siendo la última de peor pronóstico por tener mayor riesgo de progresión a cirrosis y una estrecha asociación con desenlaces desfavorables como la mortalidad cardiovascular. Los tratamientos farmacológicos específicos para esta enfermedad se deben centrar

en la EHNA, puesto que el HGNA presenta baja probabilidad de morbimortalidad por hepatopatía (20).

Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado por las agencias regulatorias para la EHNA, pero cualquier esquema terapéutico debe realizarse sobre la base de la atención integral y multidisciplinaria. Por tanto, la modificación en el estilo de vida junto a la dieta, el ejercicio y los medicamentos constituyen los pilares básicos (9). Se considera que los blancos de la terapia son la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo (63,64).

Por otro lado, no debemos descartar que en algunos casos extremos, como la obesidad, es posible el tratamiento quirúrgico (65). Sin embargo, su eficacia no representa una alternativa viable para una enfermedad con una prevalencia tan elevada. Por lo anterior, el tratamiento farmacológico es parte esencial del manejo de estos pacientes (9).

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos actuales solo están recomendados en pacientes con EHNA y son limitados. Además de que no están exento de efectos adversos, por lo que es necesario individualizar cada caso y explicar a los pacientes los riesgos/beneficios antes de prescribirlos. Es importante siempre tener en cuenta que la principal causa de mortalidad en estos pacientes es la cardiovascular, ya que el manejo debe ser integral, tratando cada uno de los componentes del SM. Existen múltiples ensayos clínicos controlados (ECC) de nuevos fármacos para el tratamiento de la EHNA y habrá nuevas alternativas en un futuro próximo. Es posible que se necesite más de un fármaco para el tratamiento satisfactorio de la EHNA, y cada esquema terapéutico tendrá que tomar en cuenta el fenotipo y estadio de la enfermedad, las comorbilidades de cada paciente, la presencia de condiciones emergentes, el genotipo y la economía de cada paciente (9).

Tratamientos disponibles

Los tratamientos recomendados por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (por sus siglas en inglés, AASLD) son vitamina E y pioglitazona en los pacientes con EHNA, pero no están exentos de efectos adversos. En lo que respecta a la pentoxifilina y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (por sus siglas en inglés, GLP-1) también están disponibles como tratamientos, aunque no están recomendados por los lineamientos internacionales ya que se debe considerar su uso individualizado (9).

La pioglitazona es un agonista del receptor γ activado por el factor proliferador de peroxisomas (por sus siglas en inglés, PPAR- γ), y mejora la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, promoviendo el depósito de AGL en este y no de forma ectópica (p. ej. hígado, páncreas). Además, incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la β -oxidación de AGL hepáticos. Este receptor también se encuentra en las células de *Kupffer* donde ejerce un efecto antifibrótico y antiinflamatorio (66).

Sin embargo, se ha observado que este medicamento mejora la resistencia a la insulina, esteatosis, inflamación y resolución de EHNA; pero no la fibrosis, ni balonización (67). Aunque, otros autores han encontrado que puede corregir la fibrosis (15,21).

A pesar de su beneficio en la EHNA, el uso de la pioglitazona se asocia a un incremento de peso corporal, lo que resulta un efecto adverso en pacientes con SM. Además, se ha asociado con la disminución de la densidad ósea (68), aumento del riesgo de fractura de cadera y cáncer de vejiga (9).

La vitamina E es un antioxidante que pudiera mejorar el estrés oxidativo en la EHNA. Algunos estudios revelan que esta vitamina no tiene efecto en el IMC ni en la resistencia a la insulina; pero sí mejora la esteatosis, inflamación y balonización, no así la fibrosis o la cura de la enfermedad (67). Sin embargo, en un metaanálisis donde se incluyeron ácido obeticoólico, pentoxifilina, vitamina E y pioglitazona, se corroboró la eficacia de la vitamina E para mejorar la esteatosis y la balonización, pero no se encontró mejoría significativa en la inflamación ni en

la fibrosis (15). Los efectos adversos a los que se ha asociado este compuesto en estudios observacionales han sido el incremento en la mortalidad general, el cáncer de próstata y ECPV de tipo hemorrágico (9).

La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa con propiedades antioxidantes. Sus resultados en EHNA aunque parecen prometedores se han realizado en un escaso número de pacientes. Existen evidencias de mejoría en la esteatosis, inflamación, e incluso en la fibrosis; pero en cuanto a la balonización hay controversias (15,69). Este compuesto tiene un perfil de seguridad muy aceptable y es económico, pero la evidencia actual es muy limitada para poder recomendar su uso de modo frecuente (9).

El agonista del péptido similar al GLP-1 es un tratamiento aprobado para la diabetes y obesidad. En EHNA se ha observado que promueve la pérdida de peso, aumenta la β -oxidación a nivel hepático, reduce el apetito (efecto sobre los niveles de leptina y retraso en el vaciamiento gástrico), aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa y disminuye la de glucagón; con disminución significativa en los niveles de transaminasas (70). A su vez se ha detectado mediante RM mejoría de la esteatosis (liraglutide/exenatide) (71).

Sin embargo, se ha cuestionado si este fármaco influye sobre la pérdida de peso (72–74).

Tratamientos equívocos

Existen tratamientos cuyos mecanismos de acción responden a la fisiopatología de la EHGNA, pero hasta el momento no han sido eficaces. Entre estos se encuentran metformina, el ácido ursodesoxicólico, los fibratos, los ácidos grasos ω -3 y el anticuerpo monoclonal simtuzumab (9).

En un principio las expectativas del tratamiento para la EHGNA con **metformina** fueron grandes dado que mejoraba la resistencia a la insulina. Sin embargo, no existe evidencia que respalde su uso en la EHNA, ya que no se ha demostrado de forma consistente su eficacia para mejorar las pruebas de función hepática o los componentes histopatológicos de la EHGNA (esteatosis, balonización, inflamación, fibrosis). Esto no significa que los pacientes con

EHGNA que tengan indicación para metformina (p. ej. pre-diabetes o diabetes), no deban recibirla. De hecho, estudios observacionales en pacientes con cirrosis han demostrado asociación entre metformina y disminución de la mortalidad general y del riesgo de hepatocarcinoma, por lo que incluso en pacientes con hepatopatía avanzada es importante considerar el uso de metformina en quien tenga la indicación clínica (75).

El ácido **ursodesoxicólico** es un ácido biliar hidrofílico utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, colelitiasis y otras formas de colestasis. Se ha investigado en la EHGNA dado que tiene un efecto antiapoptótico y antioxidante, además de tener una interacción débil con el receptor del farnesoide X (FXR, por sus siglas en inglés). Aunque, en la EHNA no mostró beneficio, por lo que no se puede recomendar su uso (9).

Los **fibratos** funcionan como agonistas de PPAR- α , promoviendo la β -oxidación hepática y muscular. Existen 3 estudios no controlados, 2 de ellos con desenlace histopatológico, que resultaron negativos para su uso en EHNA (76–78). Un ECC que comparó ácido nicotínico, fenofibrato y placebo en esteatosis determinada por espectroscopia por RM también fue negativo (79). Con lo anterior, no existe evidencia que sustente su uso en la EHNA (9).

Los **ácidos grasos poliinsaturados** representan una opción terapéutica para la EHGNA dado que disminuyen los niveles de triglicéridos, incrementan los niveles de adiponectina, mejoran la disfunción endotelial e incrementan la sensibilidad a la insulina. Los más estudiados son el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico. Existen al menos 2 ensayos clínicos con desenlace histopatológico en los que no se encontró diferencias significativas con respecto al placebo (80,81). Por tanto, no se acepta su aplicación como tratamiento de la EHNA, pero las guías de la AASLD hacen énfasis en considerarlos para el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con EHGNA (20).

El simtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra la lisil oxidasa tipo 2, que participa en el entrecruzamiento del colágeno y la progresión de la fibrosis. Estudios de esta molécula en pacientes con EHGNA fueron negativos. Otros 2 estudios clínicos de fase II de este compuesto en la EHNA con fibrosis avanzada,

y en EHNA con cirrosis (NCT01672866, NCT01672879), fueron concluidos recientemente por falta de eficacia (9).

Tratamientos emergentes

Son tratamientos con una indicación distinta a la EHNA, pero que pudieran ser beneficiosos para esta enfermedad en base a algunos estudios preliminares, sin contar aún con evidencia suficiente (9).

Los **antagonistas del receptor de angiotensina II** (por sus siglas en inglés, ARA II) actúan a través de mecanismos potenciales que pueden ser útiles para el tratamiento en la EHNA ya que aumentan los niveles de adiponectina, favorecen la β -oxidación hepática y tienen efecto antiinflamatorio al reducir el TNF- α . En un ensayo clínico en pacientes con EHNA, donde se estudió el efecto del valsartán/telmisartán, se encontró una mejoría significativa de la fibrosis, la puntuación de la actividad de EHGNA (en inglés, *NAFLD Activity Score*) y de los niveles de transaminasas en el grupo de telmisartán (82). También, se ha descrito en pacientes con EHNA tratados con telmisartán y teniendo en cuenta medidas higiénico-dietéticas; mejorías histopatológicas de la esteatosis, inflamación, balonización e incluso fibrosis (83). Esta evidencia es insuficiente para sustentar el uso de telmisartán como tratamiento específico de EHNA. Sin embargo, si no existe contraindicación, estos pueden ser fármacos de primera línea en pacientes con EHNA que tengan HTA (9). El telmisartán es bloqueador de los receptores de angiotensina tipo I. Mientras que, sobre el receptor PPAR-c, por sus siglas en inglés), ha demostrado tener también efectos activadores con mejoría en la citólisis y necroinflamación, comparado con el losartán. Entre tanto, el losartán reduce significativamente la concentración plasmática de TGF- β 1, ferritina sérica y transaminasas, así como la necroinflamación y la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA e HTA (2).

Las **estatinas**, son indicadas a los pacientes con EHNA para contrarrestar la dislipidemia y riesgo cardiovascular. Dada sus propiedades pleiotrópicas son consideradas un buen tratamiento de esta enfermedad. En algunos estudios de biopsia de pacientes con EHNA, se ha observado resolución de la enfermedad un

año después en pacientes con EHNA tratados con rosuvastatina (84). No obstante, son necesarios ensayos clínicos con un número adecuado de pacientes para demostrar este resultado. La elevación de transaminasas e incluso la presencia de cirrosis, no son contraindicaciones para el uso de estatinas, así que deben emplearse en todo paciente con la indicación clínica (9).

Los **probióticos** tienen una estrecha relación entre la microbiota intestinal, los productos microbianos, y el hígado a través del sistema porta. Estos pueden regular el crecimiento bacteriano, suprimir bacterias patógenas; además de que tienen propiedades inmunomoduladoras y son capaces de reforzar la barrera mucosal. Los pacientes con EHGNA tienen disbiosis, debido a la disminución en la diversidad y la relación *Bacteroides/Prevotella*. El uso del *Bifidobacterium longum* redujo significativamente la esteatosis. Los estudios con probióticos no son consistentes ya que se han realizado en pocos pacientes, no se ha evaluado el desenlace histopatológico, y se han utilizado cepas y dosis distintas (85). El **trasplante de microbiota fecal**, se basa en el mismo principio de los probióticos en la EHGNA. Este trasplante es una opción plausible y existen al menos 4 ensayos clínicos del uso de esta estrategia en EHNA (9).

Los **inhibidores del cotransportador Na-glucosa tipo 2** son fármacos aprobados para el tratamiento de la DM-2, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción de glucosa a nivel renal, favoreciendo el control glucémico. Los estudios preclínicos han demostrado que dapagliflozina, un medicamento con este mecanismo de acción, redujo el contenido intrahepático de triglicéridos (9).

Tratamiento no farmacológico

Las transformaciones en el estilo de vida y el control de los factores de riesgo, modifican la evolución de la enfermedad, además de que son la base del tratamiento de las comorbilidades que usualmente están presentes en la EHGNA como lo son los componentes del SM. Por tanto, existen evidencias que estos influyen en los aspectos relacionados con EHNA (inflamación, balonización y fibrosis).

La **disminución del peso corporal** debe ser gradual, moderada y controlada. Para ello es necesaria la elaboración de un plan dietético basado en la modificación, la composición de macronutrientes y la disminución del aporte energético total (65).

Varios estudios han demostrado el efecto que tiene la pérdida de peso en la EHGNA. De manera general se considera que para reducir la esteatosis se necesita lograr una pérdida de peso de solo ≥ 3 por ciento, pero para lograr resolución de EHNA (ausencia de balonización) ≥ 7 por ciento, y para mejorar la fibrosis de ≥ 10 por ciento (9).

La **restricción calórica**, puede por sí misma mejorar las cifras de transaminasas, la resistencia a la insulina y en algunos casos los datos de la biopsia (esteatosis e inflamación, principalmente en pacientes con fibrosis mínima). La mejor manera de perder peso de forma mantenida supone un cambio en la conducta alimentaria, reduciendo la ingestión calórica a 500-1000 kcal/día, ya que una pérdida más rápida o una dieta más estricta moviliza los ácidos grasos del hígado y puede provocar un aumento de la inflamación portal (2).

En principio, cualquier tipo de dieta que logre reducción del peso corporal tendrá efectos beneficiosos potenciales en el paciente con EHGNA. Aunque, algunos estudios han revelado la importancia que tiene la composición de la dieta independientemente de los cambios en el peso. Un estudio en 12 pacientes demostró que la dieta mediterránea logró mayor reducción en esteatosis determinada por espectroscopía por RM nuclear que una dieta isocalórica baja en grasas y rica en hidratos de carbono independientemente del peso corporal (86). Adicionalmente, se conoce que la dieta mediterránea reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, haciéndola una alternativa atractiva en este grupo de pacientes (87).

A pesar de que es difícil discernir el efecto del **ejercicio** del de la pérdida de peso, está demostrado el beneficio de la actividad física independientemente de los cambios en el peso corporal.

La práctica de ejercicio de intensidad mediana a un ritmo continuado, mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, reduce la secreción de

lipoproteína VLDL, apolipoproteína B y previene la esteatosis, probablemente como resultado de la estimulación de la oxidación de lípidos y la inhibición de la síntesis de lípidos en el hígado (2).

Una revisión sistemática concluyó que tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia son eficaces en reducir la esteatosis hepática con un protocolo promedio que consiste en 40-45 min de ejercicio, 3 veces por semana, por 12 semanas. Sin embargo, en el caso del ejercicio de resistencia, el consumo de energía y la intensidad del ejercicio fueron menores (3.5 equivalentes metabólicos en comparación con 4.8 equivalentes del aeróbico), por lo que puede ser que pacientes con mala condición cardiorrespiratoria toleren más fácilmente el ejercicio de resistencia (88).

IV.8. Complicaciones

Uno de los riesgos de la EHGNA es la posibilidad de que el paciente desarrolle cirrosis hepática, la que se presenta cuando la esteatosis simple progresa a EHNA y esta a su vez a fibrosis. La fibrosis puede progresar de forma rápida a una enfermedad hepática más grave y con mayor mortalidad. La tasa de progresión de fibrosis duplica a la HTA (14). Aunque el daño hepático en la EHNA y en la esteatohepatitis provocada por el alcohol es similar, la EHNA progresa más lentamente e histológicamente es menos grave. La enfermedad hepática es la tercera causa de muerte en los pacientes con EHNA (89).

La **enfermedad cardiovascular** es la primera causa de muerte en los pacientes con EHGNA, seguida del cáncer y finalmente la hepatopatía (60). Tanto la prevalencia como la incidencia de enfermedad cardiovascular son más elevadas en pacientes con EHGNA que en la población general (14). Al parecer, el riesgo de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes es independiente del riesgo que confieren el SM y los factores de riesgo tradicionales. Por tanto se ha sugerido que la EHGNA, especialmente la EHNA, no es solo un marcador de la enfermedad cardiovascular, sino que está implicado en su fisiopatología. Este proceso, podría relacionarse con la liberación de factores proaterogénicos a partir de la esteatosis y la inflamación hepática, y con

la insulinoresistencia y dislipemia aterogénica por EHGNA (60). Los pacientes con esteatosis presentan marcadores de aterosclerosis subclínica como el aumento del grosor de la íntima-media carotídea. Actualmente se acepta que la patogenia del hígado graso comparten vías comunes con la aterosclerosis, coexistiendo en estrecha relación y agravando el estado de inflamación crónica en gran número de pacientes (5).

La frecuencia de **hepatocarcinoma** dentro de la EHGNA es variable. Los factores de riesgo para la EHNA, en particular la obesidad y la diabetes, pueden contribuir al desarrollo de hepatocarcinoma (89). Los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma asociado con EHGNA son de mayor edad, presentan más comorbilidad extrahepática, pero menor prevalencia de cirrosis que aquellos con hepatocarcinoma sin EHGNA. En Occidente es muy poco frecuente la aparición de un hepatocarcinoma sobre un hígado no cirrótico, sin embargo se sugiere realizar un seguimiento a los pacientes con hepatocarcinoma en caso de que se presenten estadios precirróticos (14).

Además de estas complicaciones los pacientes con EHGNA pueden presentar otras enfermedades extrahepáticas. El 20-50 por ciento de pacientes con EHGNA presentan insuficiencia renal crónica. También se asocia con neoplasia colorrectal y patología metabólica ósea, como osteoporosis o déficit de vitamina D (3).

IV.9. Evolución y pronóstico

Los pacientes con enfermedad hepática que no corrigen su problema metabólico tienden a presentar una evolución desfavorable y aquellos que presentan EHNA pueden progresar a cirrosis y desarrollar un hepatocarcinoma celular. En tanto, la edad y la detección de inflamación en la biopsia fueron factores predictivos independientes de progresión de la lesión hepática de la EHNA a fibrosis avanzadas y cirrosis. La tasa de supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma celular es de 5 años en el 75,2 por ciento y la de desarrollo es del 11,3 por ciento. Por tanto, es necesario el seguimiento de estos pacientes por endoscopia para evaluar la formación de varices esofágicas y con US para el

diagnóstico precoz del hepatocarcinoma celular (90). La EHGNA es un riesgo incrementado de muerte por enfermedad cardiovascular y puede predecir eventos futuros, independientemente de la edad, las concentraciones de LDL o colesterol y el tabaquismo. También las actividades de enzimas hepáticas como la γ -glutamil transpeptidasa y la alanino transaminasa se han visto asociadas con el riesgo elevado de enfermedad coronaria y cardiovascular en pacientes con EHGNA. (2).

IV.10. Prevención

La prevención de la EHGNA resulta uno de los problemas más importantes del mundo debido a su estrecha asociación con enfermedades convertidas en epidemia como la obesidad. A su vez, como su patogenia no se encuentra esclarecida aún, los métodos de prevención están basados en el control de los factores de riesgo. La prevención de la obesidad, la resistencia a la insulina, DM-2 y del SM reduce la incidencia de EHGNA. Para ello, deben existir cambios en los estilos de vida, es decir hábitos alimentarios sanos y aumento de la actividad física. Muchos estudios coinciden en que la reducción del consumo de grasas saturadas y carbohidratos refinados, así como bebidas edulcoradas; puede disminuir la actividad de las enzimas hepáticas y la esteatosis hepática. También, la reducción del peso corporal puede normalizar las pruebas hepáticas en el 10 por ciento de estos pacientes y entre 3-5 por ciento la esteatosis (91). Es recomendada la dieta Mediterránea basada en vegetales con alto contenido de antioxidantes y antiinflamatorios, por su efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular a través de la modificación de factores cardíacos y metabólicos. Al mismo tiempo la ingestión de fructosa debe ser limitada y evitar consumir alimentos y bebidas con este disacárido. También, se sugiere consumir alimentos ricos en ácidos grasos polinsaturados ω -3 y monoinsaturados (aceite de oliva, canola, maní, girasol y soya); así como granos, frutas, legumbres, nueces y semillas. Evitar el consumo de alcohol o al menos <20 g/diario. Mientras tanto, el impacto que pudiera tener el consumo de café sobre las enfermedades hepáticas es un área de investigación todavía en estudio. Sin embargo, en modelos

animales que se ha indicado que hay reducción de citoquina inflamatoria, se altera la expresión génica del tejido adiposo, hay protección contra el desarrollo de algún riesgo metabólico y, reducción de la deposición de grasa y colágeno en el hígado.

IV.11. Hiperintensidades de la sustancia blanca

Las LHSB es una de las alteraciones más frecuentes de la ECPV, el cual es un término utilizado para describir un grupo de procesos fisiopatológicos que afectan las arteriolas y capilares (92). Esta se puede manifestar además con: infartos lacunares, espacios perivascuales de Virchow- Robin (EPVR), microsangrados y atrofia cerebral (93).

Según su forma, las LHSB pueden ser ovaladas o fusiformes, puntiformes o redondeadas y amorfas. Característicamente las lesiones de la esclerosis múltiple, son de forma ovalada o fusiforme, de localización periventricular, en disposición radial, perpendicular al eje longitudinal de los ventrículos laterales, lo que se conoce como "dedos de Dawson". Las LHSB secundarias a la ECPV tienen con mayor frecuencia, localización supratentorial y dentro de este territorio compromete más la región frontoparietal (94).

Las LSB relacionadas con el envejecimiento y la leucoaraiosis (LA), se pueden valorar mediante escalas, una de las más conocidas es la de Fazekas (95), en la cual existen cuatro grados de lesión microvascular puntiforme: grado 0, ausencia de lesión; grado 1, lesiones focales no confluentes; grado 2, lesiones inicialmente confluentes y grado 3, afectación difusa confluyente. Se considera grado 1, normal del envejecimiento; grado 2, patológico en menores de 75 años y grado 3, patológico en todos los casos.

El diagnóstico de las LHSB ha ido aumentando considerablemente, debido al mayor acceso a los estudios mediante RM. Se espera que con la llegada de equipos de mayor campo magnético, específicamente resonadores de 7 teslas, se incremente la sensibilidad de la detección de estas lesiones (96).

Es habitual el hallazgo por RM de focos hipertintensos en la sustancia blanca cerebral, los que pueden corresponderse con múltiples etiologías, adquiridas o

hereditarias, considerando como sus causas más frecuentes la dilatación de los EPVR (97) y las lesiones lacunares isquémicas, seguidos por la esclerosis múltiple. Otras causas, menos frecuentes, incluyen vasculitis, infecciones, intoxicaciones, traumatismos, entre otras. Dentro de la etiología hereditaria se incluyen las leucodistrofias, patologías que se manifiestan en la infancia. Cuando se presentan en la edad adulta incluyen la leucodistrofia metacromática, la leucodistrofia de células globoides, la adrenomielseuropatía (98), las enfermedades mitocondriales, la sustancia blanca evanescente y la xantomatosis cerebrotendinosa. En pacientes con migraña también se observan LHSB. Un estudio reciente con 780 participantes confirma esta asociación tanto en los pacientes con cefalea migrañosa como en los que presentan otros tipos de cefalea, especialmente tensional, con una prevalencia del 34 y 32 por ciento respectivamente, ambas muy superiores a la prevalencia de LHSB en el grupo de pacientes control (7,4%) (99).

Existen otras causas menos comunes en las que aparecen lesiones hiperintensas cerebrales. Por ejemplo, en tal caso se encuentran los pacientes con encefalopatía hepática fulminante, en los que la presencia de depósitos de manganeso en los núcleos basales es una expresión neuroimagenológica de daño hepático crónico; así como el edema difuso de la sustancia blanca y la hiperintensidad de la cápsula interna con RM en descompensaciones agudas. En encefalopatías fulminantes se ha visualizado un cambio de intensidad en la corteza cerebral que sugiere aspectos patogénicos distintos. La RM definió áreas hiperintensas en la corteza frontoparietal en T2 y FLAIR (en inglés, *fluid attenuated inversion recovery*) que presentaban incremento de señal en la difusión (100).

El avance en las técnicas de neuroimagen, ha causado un impacto en el estudio de la ECPV, especialmente gracias a la diferenciación entre sustancia blanca normal de patológica (101). La hipoperfusión crónica asociada a esta enfermedad conlleva a la LSB, que se manifiesta en la RM como lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 (102,103). Esta entidad favorece la aparición de enfermedad cerebrovascular (ECV) o ictus, e incluye la

arteriopatía hipertensiva, angiopatía amiloide, arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), y posiblemente la enfermedad venosa (104).

La LA es una condición multifactorial, constituye un hallazgo frecuente en ECPV. Es evidenciable en TC solo cuando las lesiones son muy avanzadas en RM (97), observándose como imágenes periventriculares hipointensas en TC, hiperintensas en T2 y FLAIR. En lo que respecta a las secuencias con difusión (por sus en inglés, DWI) y mapa de coeficiente de difusión aparente (por sus en inglés, ADC), las imágenes pueden ser hiperintensas. Mientras más severa es la LA, más hiperintenso es el mapa de ADC (97). Una leve LA, se considera un hallazgo normal relacionado con el envejecimiento, sin embargo, la evidencia ha demostrado que los cambios moderados a severos en la sustancia blanca no son benignos, y se relacionan con alteraciones motoras, de la marcha, síntomas depresivos, trastornos urinarios y déficits cognitivos específicos, que empeoran en el caso de que existan lesiones asociadas, como, infartos lacunares (105–107).

Las hiperintensidades en la sustancia blanca relacionadas con ECVP, se reconocen como imágenes de tamaño variable, con elevada intensidad de señal en T2 y FLAIR, con ausencia de cavitación (señal diferente al líquido cefalorraquídeo) (108).

En RM, las imágenes de microsangrado se encuentran asociadas a las LHSB en, al menos, el 18 por ciento de la población a partir de los 60 años (94). Esto se traducirá como una marcada disminución de la señal en secuencias gradiente eco (T2*). Dentro de las causas más frecuentes se encuentran los microsangrados secundarios a HTA y angiopatía amiloide. En esta última la localización de las lesiones tendrá una distribución periférica cortical o lobar (109), mientras en la HTA la afectación más frecuente será a nivel gangliobasal; cuerpo estriado y tálamos, así como infratentorial; cerebelo y tronco encefálico. La presencia de microsangrados se asocia a mayor severidad del daño de sustancia blanca (110).

IV.12. Evaluación de la Ateromatosis mediante Doppler carotídeo

La EHGNA es considerada la manifestación hepática del SM, el cual es riesgo de enfermedad cardiovascular e ictus. Existen varios marcadores tempranos de alteraciones de la pared arterial (engrosamiento y endurecimientos de la pared arterial, disfunción endotelial y calcificación), siendo la ultrasonografía de alta resolución de la carótida en el modo B una técnica eficaz para evaluar el engrosamiento del CIM. Adicionalmente, la ultrasonografía permite medir el diámetro del lumen y la presencia o no de placas en la carótida. A pesar de que existen estudios en los que se ha demostrado un aumento significativo del engrosamiento del CIM de la carótida en pacientes con EHGNA, comparado con sujetos de similar edad y pareados por sexo; se ha encontrado variabilidad en los valores de este parámetro. De ahí que, se ha recomendado realizar estudios de aterosclerosis de la carótida en pacientes con EHGNA con el objetivo de disponer de cifras de referencia para este grupo en particular (111).

Es reconocido el *Doppler* carotídeo como un importante biomarcador de aterosclerosis subclínica (112). Se ha demostrado que el aumento del grosor del CIM, tiene una asociación confiable con varios factores de riesgo de aterosclerosis, así como con el riesgo general de ECV e infarto de miocardio (113,114). Algunos de los principales predictores del engrosamiento del CIM son la edad, el tabaquismo, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la presión de pulso en ambos sexo (115).

Varios estudios han evaluado la relación entre las LHSB y los cambios estructurales de la microcirculación, con hallazgos discrepantes (116,117). Esta inconsistencia puede ser atribuida a diferentes criterios de inclusión clínicos y de neuroimagen, cuantificación de la LHSB mediante diferentes escalas y la evaluación ecográfica de diferentes partes de la macrocirculación (extracraneal vs intracraneal) usando diversos protocolos neurosonográficos (118).

V. HIPÓTESIS

A mayor grado de esteatosis en pacientes con HGNA más severidad de las hiperintensidades de sustancia blanca.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	TIPO	OPERACIONALIZACIÓN	
		INDICADOR	DESCRIPCIÓN/CATEGORÍAS
Esteatosis hepática	Cualitativa Categorica	Frecuencias absolutas y relativas	Según la presencia o no de algún grado de esteatosis hepática: Del grado 0 al 3 0: <5 % 1: 5%-33% 2: 34%-66% 3: >66%
Edad	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar	Edad en años con la que el paciente fue atendido en el momento del ingreso.
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino-Femenino Frecuencias absolutas y relativas	Sexo biológico
Síntomas Clínicos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si-No Frecuencias absolutas y relativas	Manifestaciones clínicas: Debilidad Pérdida de peso no intencional Fatiga
Factores de riesgo	Cualitativa/dicotómica- Cuantitativa/ Continua	Frecuencias absolutas y relativas: HTA, Diabetes mellitus, Colesterol- Triglicéridos altos, IMC >35 Kg/m ² , Exposición al humo (fumador o no fumador), Tiroides, Enfermedad Cardiovascular Media y desviación estándar: IMC, Grasa Visceral	Este parámetro tuvo en cuenta los siguientes factores de riesgos: HTA, Diabetes mellitus, Colesterol-Triglicéridos altos, Obesidad (IMC, IMC >35 Kg/m ² , Grasa Visceral), Exposición al humo (fumador o no fumador), Tiroides, Enfermedad Cardiovascular
Indicadores ateroscleróticos	Cuantitativa/ Continua – Cualitativa/cate górica	Media y desviación estándar: Engrosamiento del CIM Frecuencias absolutas y relativas: Grado de engrosamiento, Presencia de placa, Estenosis (≤ 50% o >50%), Repercusión sobre el flujo arterial cerebral	Este parámetro incluyó: Engrosamiento del CIM, Grado de engrosamiento, Presencia de placa, Estenosis (≤ 50% o >50%), Repercusión sobre el flujo arterial cerebral
Química sanguínea	Cuantitativa Continua	Media y desviación estándar	Dentro de esta variable se incluyeron: PCR, Homocisteína, Insulina, Colesterol, Triglicéridos, HDL,

			LDL, ALT, GGT, HA1c
Microalbuminuria	Cuantitativa Continua	Media y desviación estándar	Según los valores de microalbuminuria
Tratamiento farmacológico	Cualitativa dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas	Según el tratamiento empleado en la esteatosis hepática: Inhibidores de la ECA, insulina, hipoglicemiantes orales, antihiperlipémico y suplementos de tiroides
Grado de Fazekas	Cualitativa categórica	Frecuencias absolutas y relativas	En dependencia de la presencia de lesiones hiperintensas de sustancia blanca subcortical y periventriculares, estas se pueden clasificar en diferentes grados Fazekas: 0-III (grado 0; ausencia de lesión microvascular puntiforme, grado I; lesiones focales no confluentes, grado II; lesiones inicialmente confluentes y grado III afectación difusa confluente.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de Estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con un diseño analítico de casos-controles en pacientes con HGNA e individuos sanos para esta enfermedad, respectivamente; entre enero de 2014 a mayo de 2017.

VII.2. Área de estudio

Los individuos eran residentes de la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana. Esta población de adultos mayores fue entrevistada y evaluada en el Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, con el propósito de determinar asociaciones entre las hiperintensidades de la sustancia blanca y el HGNA en aquellos sujetos que la padecían.

VII.3. Población

Ambos grupos estaban constituidos por individuos mayores de 65 años en el estudio CEGENED, en la que se incluyeron hombre y mujeres

VII.4. Muestra

La muestra final en el estudio CEGENED quedó constituida por un total de 177 individuos, de los cuales 106 eran pacientes con diagnóstico de HGNA que presentaban diferentes grados de esteatosis y 71 sujetos se incluyeron dentro del grupo control. La totalidad de la muestra estuvo integrada tanto por hombres como por mujeres adultos mayores de 65 años. Todos los participantes cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión:

- Nacionalidad dominicana.
- Adultos de 65 años de edad o más.

- Residentes de la zona sur de Santiago de los Caballeros.

VII.5.2. Criterios de exclusión:

- No ser dominicano.
- Ser menor de 65 años de edad.
- Tener historia o evidencia de accidente cerebrovascular.
- Padecer alguna otra condición neurológica.
- Padecer de condiciones psiquiátricas como trastornos psicóticos o bipolaridad (la depresión y la ansiedad no son criterios de exclusión).
- Padecer de demencia.
- Ser dependiente para las actividades de la vida diaria (comer, bañarse, vestirse, desplazarse dentro de la casa).
- Alcoholismo.
- Historia de cirugía cerebral.

VII.6. Instrumento de recolección de la información

Los pasos que hicieron posible la recolección de datos necesarios para cumplir los objetivos del estudio fueron:

VII.7. Procedimiento

En la fase de obtención de los datos se procedió a solicitar la autorización a los investigadores del estudio CEGENED, los cuales obtuvieron permiso del Consejo Nacional de Bioética en Salud. Posterior al permiso se buscó en la base de datos a cada paciente que asistió desde septiembre 2014 hasta enero de 2017, al departamento de geriatría del HRUJM CB, que fuese entrevistado y registrado en CEGENED. Se escogieron los pacientes mayores de 65 años que cumplían con los criterios de inclusión.

La entrevista clínica de los participantes se realizó en el Centro Especializado de Atención de Salud (CEAS) del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, por los investigadores de CEGENED. A todos los participantes se

les explicaron los objetivos del estudio y su procedimiento, haciendo énfasis en la voluntariedad y anonimato del mismo.

- Protocolo de neuroimagen:

Se realizaron estudios de RM de cráneo en un Resonador SIMENS 3T, se incluyeron imágenes potenciadas en T1, FLAIR, T2, T2*, cortes a 2 mm, planos sagital, axial y coronal. En particular las LHSB de aspecto vascular se definieron como imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR, con ausencia de cavitación y se clasificaron según la escala de *Fazekas* modificado (108).

- Protocolo de eco-doppler de tronco supra-aórtico:

Barrido en blanco y negro, con el transductor en sección transversal desde el origen de la carótida común, hasta la sección más distal posible de la carótida externa y carótida interna. Uso del eco-doppler color, y posterior registro de las velocidades de flujo mediante el *doppler* pulsado. Observación cuidadosa de la morfología de las placas (en caso de haberlas).

Se estudiaron ambos ejes carotídeos (carótida común, externa e interna de ambos lados) mediante eco-doppler color en el equipo ALOKA (modelo PROSOUND alfa 10, Japón). Las variables morfológicas que se evaluaron fueron las siguientes: grosor del CIM, presencia de placas y el porcentaje de estenosis de la carótida interna. El CIM se determinó (valor de referencia ≤ 0.9 mm) en la pared posterior del tercio distal de la carótida común y se evaluó la presencia de la placa aterosclerótica carotídea por el consenso de Mannheim: estructura focal que invade la luz arterial al menos 0.5 mm o 50 por ciento del valor del CIM de alrededor; o CIM >1.5 mm medido desde la interfaz de adventicia a la interfaz íntima (119). La estabilidad de placas de ateroma se clasificó en estables e inestables según su textura, ecogenicidad y superficie. Se consideraron placas estables a las placas de superficie lisa y ecogénicas de textura homogénea; e inestables a las placas de superficie irregular, ulcerada, hipoecoicas homogéneas, heterogéneas, calcificadas o con flujo intraplaca (119–121). La estimación del porcentaje de estenosis de la carótida interna fue según la Sociedad Española de Neurosonología (SONES), y se consideró estenosis

significativa $\geq 50\%$ cuando las velocidades de pico sistólica ≥ 125 cm/seg y velocidades diastólica de flujo ≥ 40 cm/seg (122).

- La obesidad se consideró en pacientes con IMC mayor de 35 kg/m^2 . El IMC se calculó de acuerdo a la fórmula: $\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$. También, se determinó la grasa visceral, la que utiliza para su cálculo el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-muslo, la circunferencia de cintura (CC), y los valores de triglicéridos (TG) y colesterol HDL (c-HDL). Para ello se empleó la siguiente fórmula:

Volumen de grasa visceral = $(\text{CC(cm)} / (39.68 + (1.88 * \text{IMC}))) * (\text{TG}/1.03) * (1.31/\text{c-HDL})$.

- Se empleó para el análisis de la química sanguínea los estuches reactivos de las firmas Roche, Suiza y Beckman Coulter Diagnostic, USA. Se utilizó como muestra biológica suero, para esto se extrajeron 10 mL de sangre venosa periférica en condiciones de ayuna. La sangre fue centrifugada a 2000 rpm por 10 min.

a) PCR (Rango de referencia: $<6-8 \text{ mg/L}$)

b) Homocisteína (Rango de referencia: $5-15 \mu\text{g/L}$)

c) Insulina (Rango de referencia: 0.5 a 2.0 ng/mL)

d) Colesterol (Rango de referencia: $<200 \text{ mg/dl}$)

e) Triglicéridos (Rango de referencia: $<150 \text{ mg/dl}$)

f) HDL (Rango de referencia: $> 35 \text{ mg/dl}$ en el hombre y 40 mg/dl en la mujer)

g) LDL (Rango de referencia: $<100 \text{ mg/dl}$)

h) ALT (Rango de referencia: $5-43 \text{ U/L}$)

i) GGT (Rango de referencia: $6-50 \text{ U/L}$)

- Se determinó la hemoglobina glicosilada mediante cromatografía de alta resolución (Adams HA-8160 HbA1C analyzer, Menarini, Italia). Rango de referencia: $<5,7$ por ciento.
- Para la microalbuminuria se utilizó la cuantificación inmunoturbidimétrica (CPM Scientifica, Italia). Para ello se tomó una muestra de 4 mL de orina de la primera micción de la mañana. La muestra fue centrifugada a 1000 rpm por

10 min. Se tomaron como referencias de normalidad los estándares internacionales (< 20 mg/mL).

VII.8. Tabulación

A todos los sujetos que participaron en la investigación se les realizó una evaluación clínica, incluyendo exámenes físicos, clínicos y neurológicos. Dentro de estos se les realizaron estudios de neuroimagen por RM y *eco-doppler* de tronco supra-aórtico. De igual manera, se les determinaron parámetros de química sanguínea y microalbuminuria. La información personal, clínica y enfermedades que padecían se recopiló de la base de datos del estudio de CEGENED.

VII.9. Análisis

Los resultados fueron transcritos en una base de datos digital en programa de Excel y en el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se utilizó el sistema operativo Microsoft Office 2010, para Windows Xp Home Edition y Windows Vista Home Edition, junto al paquete estadístico SPSS versión 22.0 para redactar el trabajo y procesar los datos, respectivamente. Los gráficos y tablas también se realizaron en dichos programas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencia y porcentajes, se graficaron por medio de distribución de frecuencia y analizaron mediante la prueba estadística de χ^2 . El análisis de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba estadística t-student sus valores se mostraron con estadísticos descriptivos: media y desviación estándar. El nivel de significación se estimó en $p < 0.05$.

VII.10. Aspectos Éticos

Antes de proceder a la realización de esta investigación, la misma fue revisada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS). En lo que concierne a esta Facultad nos guiamos por los principios éticos que se presentan en el Reporte Belmont elaborado por la Comisión Nacional para la

Protección de Personas Objeto de la Experimentación Biomédica y de la Conducta (1978). Otras normas y principios también pudieron ser revisados oportunamente. En dicho informe se expresan los principios de respeto a las personas, de beneficencia y de justicia. Posteriormente, estos principios fueron ampliados y aplicados para la ética biomédica por Beauchamp y Childress. Estos principios se presentan a continuación y fueron extraídos de la Secretaría de Salud Hospital Juárez Comité Institucional de Bioética:

“1. Respeto por la Autonomía. Se refiere a la necesidad de respetar, tanto en acciones como en actitudes, a la capacidad y al derecho que poseen las personas para decidir entre las opciones que a su juicio son las mejores entre las diferentes posibilidades de las que se les haya informado, conforme a sus valores, creencias y planes de vida. Son decisiones respecto a su cuerpo y a su salud, tanto en términos de intervenciones como de investigación.

Este principio sustenta la necesidad de contar con un consentimiento informado y del derecho a negarse a una intervención o participación en una relación clínica o de investigación.

No se refiere a la no interferencia con las decisiones del otro. Implica la obligación de crear y de mantener las condiciones para tomar decisiones autónomas al tiempo que se ayuda a despejar el temor y otras situaciones que destruyen o interfieren con las acciones autónomas. De este principio se desprende el deber de proteger a quienes no tienen esta capacidad.

2. Beneficencia. Este principio considera la necesidad de evaluar las ventajas y las desventajas, los riesgos y los beneficios de los tratamientos propuestos, o de los procedimientos de investigación, con el objeto de maximizar los beneficios y disminuir los riesgos. Tiene una dimensión positiva que implica el deber inquebrantable de llevar a cabo acciones específicas encaminadas a procurar el bienestar de las personas, defender sus derechos, prevenir el daño, eliminar las condiciones que le generan riesgo, malestar y dolor, entre otras.

3. No Maleficencia. No se debe infligir daño o hacer mal. Este principio obliga a evitar el daño físico o emocional y el perjuicio en la aplicación de procedimientos o de intervenciones.

4. Justicia. Es el principio por el cual se pretende que la distribución de los beneficios, los riesgos y los costos en la atención sanitaria o en la investigación, se realicen en forma justa. Es decir, que se distribuyan equitativamente entre todos los grupos de la sociedad, tomando en cuenta la edad, el sexo, el estado económico y cultural, y consideraciones étnicas. Se refiere, asimismo, a que todos los pacientes en situaciones parecidas deban tratarse de manera similar y con las mismas oportunidades de acceso a los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos."

Según el Comité de Bioética de Cataluña, "el consentimiento informado tiene que entenderse como la aceptación por parte de un enfermo competente de un procedimiento diagnóstico o terapéutico después de tener la información adecuada para implicarse libremente en la decisión clínica." Para este proceso es necesario basarse en el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente, de manera que facilite la comprensión del procedimiento que se ha propuesto; en qué consiste, cuáles son sus opciones, el desenlace que pueda presentar, al igual que los resultados que se esperan, incluyendo los riesgos y beneficios que el mismo posee. La aceptación del mismo queda establecida, cuando el paciente, de manera consciente, libre y sin ningún tipo de coerción, firma el documento donde se informa correctamente y que se ha preparado previamente.

En esta investigación se respetó la autonomía de los individuos que decidieron voluntariamente participar en la misma. Para ello se le suministró a cada paciente un consentimiento informado, en el cual se informó detalladamente el procedimiento del estudio y los objetivos del mismo. Para mantener la confidencialidad del paciente se le asignó un código para no poder identificar al individuo, manteniendo el anonimato y destacando que el paciente tuvo la potestad de aceptar o rechazar participar en el presente estudio una vez que el paciente haya leído y comprendido el consentimiento informado.

La intención de esta investigación fue proporcionar un bienestar a los pacientes que participen, por lo que se mantuvo la confidencialidad del individuo y de esta forma garantiza la no maleficencia a la persona. Al momento de revisar

la historia clínica/record del paciente, previamente otorgado el permiso de la institución esto se tomará en cuenta y ningún dato personal del individuo o su patología será expuesta. Todos los pacientes del estudio serán tratados de forma igualitaria sin discriminar su procedencia, nivel socioeconómico, sexo, edad y la enfermedad de los mismos.

VIII. RESULTADOS

La investigación quedó conformada por 177 adultos mayores del estudio CEGENED, de ellos 106 con diferentes grados de esteatosis hepática no alcohólica y 71 sin presencia de esta enfermedad. Dentro del grupo con esteatosis, la frecuencia de pacientes con HGNA, teniendo en cuenta algún grado de esteatosis fue 32 por ciento, quienes presentaban grado 1 (Figura 1).

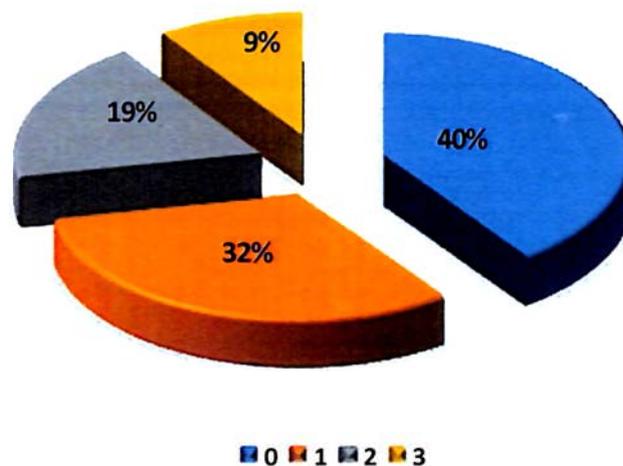


Figura 1. Frecuencia del grado de esteatosis hepática no alcohólica en una población de adultos mayores del estudio CEGENED.

La media de edad de los sujetos incluidos en el estudio, independiente de la presencia o no de esteatosis no tuvo diferencias significativas. De igual manera, no hubo diferencias estadísticas en cuanto al género, estando las mujeres por encima del 50 por ciento en todos los grupos de estudio. La presencia de síntomas como: la debilidad, pérdida de peso no intencional y fatiga no fueron diferentes significativamente entre los individuos con o sin esteatosis, e incluso dentro de sus diferentes grados. Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares, la diferencia en el porcentaje de sujetos con diabetes fue significativo ($p=0.01$), siendo este parámetro mayor en los grupos con esteatosis grado 2 y 3. También, el IMC fue estadísticamente superior en los pacientes con diferentes grados de esteatosis ($p=0.00$). Además, la cantidad de grasa visceral

fue diferente estadísticamente, siendo su valor más alto solo en el grupo con grado de esteatosis 3. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a la cantidad de individuos con IMC por encima de 35 Kg/m² (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovasculares según el grado de esteatosis hepática en adultos mayores del estudio CEGENED.

Variables	Grado de esteatosis hepática				p	
	0 N=71	1 N=56	2 N=33	3 N=17		
Edad (años), media±DE	70.7±5.2	71.5±6.0	72.2±7.6	73.5±6.8	0.33	
Sexo, femenino, n (%)	50 (70.4)	37 (66.1)	24 (72.7)	12 (70.6)	0.92	
Síntomas, %	Debilidad	14	18	18.5	30	0.67
	Pérdida de peso no intencional	11.3	19.6	9.1	23.5	0.30
	Fatiga	37.1	36.4	25	41.2	0.60
Factores de Riesgo, %	HTA	57.1	57.1	63.6	70.6	0.71
	Diabetes mellitus	18.8	18.5	36.4	50.0	0.01
	Colesterol-Triglicéridos altos	25	33.3	40.6	50	0.17
	IMC (Kg/m ²), media±DE	24.5±4.3 ^{a,b,c}	27.4±6.8 ^a	28.1±4.5 ^b	28.5±5.8 ^c	0.00
	Obesidad Grasa Visceral, media±DE	10.5±3.3 ^a	11.8±6.8 ^b	11.4±3.3 ^c	17.2±15.4 ^{a,b,c}	0.00
	IMC >35 Kg/m ²	1.6	5.7	6.3	0	0.44
	Exposición al humo	49.3	42.9	54.5	47.1	0.75
	Tiroides	7.3	11.3	18.2	23.5	0.20
	Enfermedad Cardiovascular	4.2	7.1	12.1	0	0.30

Abreviaturas: HTA, Hipertensión Arterial; IMC, índice de masa corporal. Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar las proporciones, La prueba de *t-student* se empleó para comparar las medias, p<0.05. Letras iguales existen diferencias significativas.

En cuanto a los indicadores ateroscleróticos de acuerdo al grado de esteatosis no hubo diferencias significativas para ningún parámetro (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de indicadores ateroscleróticos según el grado de esteatosis hepática en adultos mayores del estudio CEGENED.

Variables	Grado de esteatosis hepática				p	
	0 N=71	1 N=56	2 N=33	3 N=17		
Engrosamiento CMI (mm), media±DS	1.2±0.7	1.3±0.5	1.3±0.3	1.2±0.5	0.71	
Grado de engrosamiento del CIM, %	normal	9.9	8.9	3	5.9	0.61
	mínimo	66.2	57.1	63.6	76.5	
	alto	23.9	33.9	33.3	17.6	
Presencia de placa, %	45.1	58.9	66.7	47.1	0.15	
Estenosis, %	≤ 50%	14.1	7.1	9.1	17.6	0.66
	>50%	2.8	3.6	0	5.9	
Repercusión sobre el flujo arterial cerebral, %	8.4	8.9	9.1	11.8	0.98	

Abreviaturas: CIM, complejo íntima media. Prueba de χ^2 , $p < 0.05$.

En los parámetros de laboratorio, se halló diferencias estadísticamente significativas para la hemoglobina glicosilada e insulina ($p=0.00$ y $p=0.00$, respectivamente). La hemoglobina glicosilada tuvo un porcentaje superior de 7.4 ± 1.3 respecto a los grupos con esteatosis 1 y 2; así como sin esteatosis (6.5 ± 1.3 , 6.9 ± 1.2 y 6.4 ± 0.99 , respectivamente). Mientras tanto, las medias de las unidades de insulina en los pacientes con grado de esteatosis 2 y 3 fueron mayores (18.1 ± 9.3 y 19.1 ± 12.7 , respectivamente) en relación a los individuos con esteatosis grado 1 y sin esta enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Relación de parámetros de laboratorio con el grado de esteatosis hepática en adultos mayores del estudio CEGENED.

Variables, media±DS	Grado de esteatosis hepática				p
	0	1	2	3	
HA1c (%)	6.4±0.99 ^a	6.5±1.3 ^b	6.9±1.2	7.4±1.3 ^{a,b}	0.00
Microalbuminuria (mg/L)	22.8±8	26.3±13	25.9±17.4	24.4±10.3	0.40
PCR (mg/L)	4.3±6.2	4.3±5.7	8.1±11.9	6.1±6.7	0.08
Homocisteína (µM)	17.7±6.6	19.5±10.2	17.7±6.1	18.2±3.6	0.59
Insulina (mU/L)	11.4±11.6 ^{a,b}	13.1±7.6	18.1±9.3 ^b	19.1±12.7 ^a	0.00
Colesterol (mM)	194.3±37.5	204.8±45.1	197.7±44.6	194.7±42.3	0.54
Triglicéridos (mg/dl)	123.9±80.1	143.4±71.4	148.5±68.4	164.3±79.3	0.14
HDL (mg/dl)	47.4±11.3	46.3±10.4	45.4±10.2	44±11.2	0.63
LDL (mg/dl)	122.1±33.9	126±41.3	122.5±40.6	118.4±26.4	0.88
ALT (U/L)	38.1±24.8	35.2±11.4	37.8±10.6	41.2±16.2	0.65
GGT (U/L)	36.6±56.1	50.8±124.7	36±21.3	43.4±21.4	0.76

Abreviaturas: HA1c, hemoglobina glicosilada; PCR, proteína C reactiva; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; ALT, alanina transaminasa; GGT, gamma glutamiltransaminasa. La prueba de *t-student* se empleó para comparar las medias, $p < 0.05$. Letras iguales existen diferencias significativas.

Dentro de los diferentes tratamientos farmacológicos indicados para la esteatosis no alcohólica, el uso de hipoglicemiantes orales tuvo un porcentaje significativamente mayor en los pacientes con esteatosis grado 2 y 3, estando el 35.5 y 43.7 por ciento de los sujetos tratados con estos medicamentos, respectivamente (Figura 2).

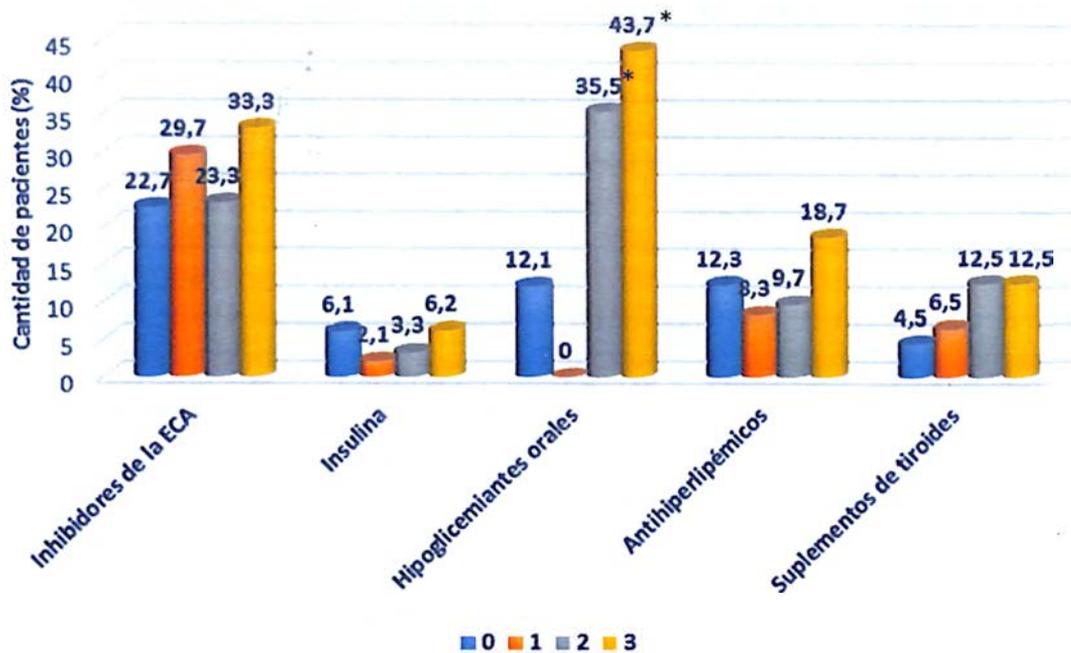


Figura 2. Tratamiento farmacológico para la esteatosis en adultos mayores del estudio CEGENED. ECA, enzima convertidora de angiotensina. *, $p < 0.05$; Prueba de χ^2 para comparar las proporciones.

La cantidad de pacientes con esteatosis hepática con tratamiento de hipoglicemiantes orales por más de 5 años fue superior respecto al de sujetos sin esteatosis, y en la medida que aumenta el grado de esteatosis resulta mayor el número de pacientes con este tratamiento (grado 1:10.7%, grado 2: 24.4% y grado 3: 35.3%). También, el tratamiento con insulina, antihiperlipémico y suplementos de tiroides resultaron más frecuentes en los pacientes con grado de esteatosis grado 3 (Tabla 4).

Tabla 4. Período de tiempo del tratamiento farmacológico para la esteatosis en adultos mayores del estudio CEGENED.

Variables, %		Grado de esteatosis hepática			
		0 N=71	1 N=56	2 N=33	3 N=17
Inhibidores de la ECA (> 5 años)		18.3	17.8	18.2	17.6
Insulina, años	1-5	1.4	-	3	-
	>5	2.8	1.8	-	5.8
Hipoglicemiantes orales, años	< 1	2.8	-	-	5.9
	1-5	4.2	3.6	9.1	5.9
	> 5	4.2	10.7	24.4	35.3
Antihiperlipémicos, años	< 1	5.6	1.8	-	-
	1-5	1.4	3.6	3	11.8
	> 5	4.2	1.8	3	5.9
Suplementos de tiroides, años	< 1	1.4	1.8	-	5.8
	1-5	1.4	1.8	3	5.8
	> 5	1.4	1.8	9.1	-

Abreviaturas: ECA, enzima convertidora de angiotensina.

La asociación del grado de esteatosis con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca medido por la severidad *Fazekas* no tuvo diferencias significativas entre los diferentes grupos evaluados ($p=0.23$); aunque el porcentaje de pacientes con severidad de *Fazekas* III fue mayor en los individuos de grado 3 de esteatosis hepática (17.6%) (Figura 3).

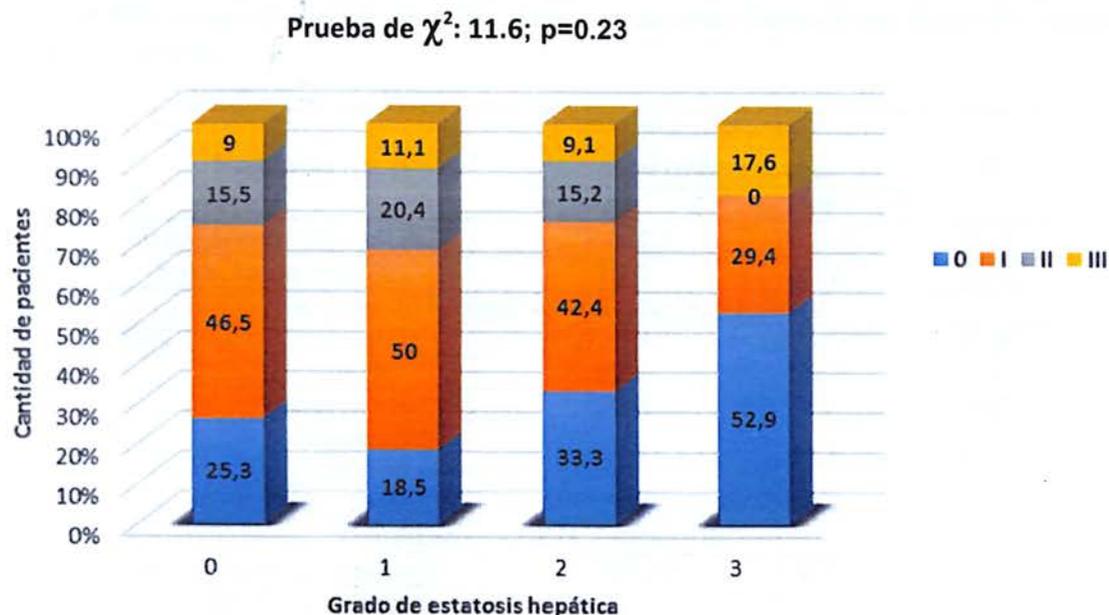


Figura 3. Asociación entre el grado de esteatosis hepática y las hiperintensidades de la sustancia blanca en adultos mayores del estudio CEGENED. Grado de severidad de *Fazekas* modificado (0-III).

Los pacientes con esteatosis hepática y con hiperintensidades de la sustancia blanca presentaron una concentración superior estadísticamente de microalbuminuria (27.9 ± 15.8 mg/L) en relación con aquellos adultos mayores que no tenían estas alteraciones del parénquima cerebral (21.3 ± 7.3 mg/L). La media de microalbuminuria para los tres grupos de grados de esteatosis hepática fue superior al rango normal 20 mg/L, las que se incrementaron con el grado de esteatosis (grado 1: 27.9 ± 14.2 mg/L, grado 2: 27.1 ± 19.8 mg/L y grado 3: 29.4 ± 13.7 mg/L) (resultados no mostrado en la tabla). El resto de las variables no mostraron cambios entre los grupos de estudio (Tabla 5).

Tabla 5. Relación de factores de riesgo, de laboratorio e indicadores ateroscleróticos con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca en adultos mayores con esteatosis hepática del estudio CEGENED.

Variables	Presencia de Hiperintensidades		p
	Sí	No	
Edad (años), media±DE	72.8±6.8	70.5±6	0.11
Sexo, femenino, %	70.3	66.7	0.72
Factores de Riesgo de esteatosis hepática			
IMC (Kg/m ²), media±DE	27.4±4.1	28.5±5.3	0.26
HTA	62.2	56.7	0.60
Diabetes <i>mellitus</i>	29.6	30	0.67
% Colesterol-Triglicéridos altos	41.7	28.6	0.22
IMC >35 Kg/m ²	2.8	10.7	0.10
Indicadores de Laboratorio			
Hemoglobina glucosilada	6.7±1.20	6.9±1.5	0.40
Microalbuminuria (mg/L)	27.9±15.8	21.3±7.3	0.03
PCR (mg/L)	4.8±6.3	8.2±11.9	0.06
Homocisteína (µM)	19.1±8.5	18.3±7.7	0.66
Insulina UI/mL	14.9±8.7	17.7±11	0.17
Colesterol (mM)	203.2±46.8	191±35.2	0.22
Triglicéridos (mg/dl)	148.8±76.6	148.6±60.3	0.98
HDL (mg/dl)	46.5±10.5	43.2±9.9	0.15
LDL (mg/dl)	124.2±40.3	118.4±33.5	0.48
ALT (U/L)	36.8±12.4	37.6±12	0.78
GGT (U/L)	47.1±108.4	40.6±22.8	0.74
Indicadores ateroscleróticos			
ECMI (mm), media±DS	1.3±0.5	1.3±0.4	0.96
Grado de ECIM, %	normal	8.11	3.3
	mínimo	59.5	66.7
	alto	32.4	30
Presencia de placa	59.5	56.7	0.79
Estenosis, %	≤ 50%	6.8	13.3
	>50%	2.7	3.3
Repercusión sobre el flujo arterial cerebral, %	8.11	10	0.75

Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar las proporciones, La prueba de *t-student* se empleó para comparar las medias, $p < 0.05$. Abreviaturas: HTA, Hipertensión Arterial; IMC, índice de masa corporal; ECIM, engrosamiento del complejo íntima media.

Sin embargo, en los pacientes sin esteatosis hepática que no tenían hiperintensidades de la sustancia blanca solo se halló un aumento significativo de la concentración de HDL respecto a los que tenían estas alteraciones (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de parámetros de factores de riesgo, de laboratorio e indicadores ateroscleróticos con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca en adultos mayores sin esteatosis hepática del estudio CEGENED.

Variables	Presencia de Hiperintensidades		p
	Sí	No	
Edad (años) media±DE	71.1±5.4	69.4±4.5	0.22
Sexo, Femenino, %	62.3	94.4	0.01
Factores de Riesgo de esteatosis hepática			
IMC (Kg/m ²) media±DE	25.4±5.6	29.7±13.6	0.07
HTA	55.8	61.1	0.69
Diabetes <i>mellitus</i>	19.6	16.7	0.78
% Colesterol-Triglicéridos altos	27.4	17.6	0.42
IMC >35 Kg/m ²	2	0	0.58
Indicadores de Laboratorio			
Hemoglobina glucosilada	6.3±1	6.4±1.1	0.98
Microalbuminuria	23.5±9	21.3±3.2	0.29
PCR (mg/L)	3.8±5.9	5.8±6.9	0.23
Homocisteína (µM)	18.1±7.1	16.4±4.5	0.34
Insulina UI/mL	11.8±12.9	10.1±6.7	0.60
Colesterol (mM)	190.6±36.6	205±39.2	0.16
Triglicéridos (mg/dl)	129.9±87.6	106.3±50	0.98
HDL (mg/dl)	45.8±12.2	52.3±6.6	0.03
LDL (mg/dl)	118.8±34.2	131.5±32	0.17
ALT (U/L)	38.6±27.9	36.7±12.6	0.78
GGT (U/L)	36.4±62.8	37.4±30.4	0.94
Indicadores ateroscleróticos			
ECMI (mm), media±DS	1.2±0.3	1.4±1.4	0.30
Grado de ECIM, %	normal	8.11	3.3
	mínimo	59.5	66.7
	alto	32.4	30
Presencia de placa	59.5	56.7	0.79
Estenosis, %	≤ 50%	6.8	13.3
	>50%	2.7	3.3
Repercusión sobre el flujo arterial cerebral, %	8.11	10	0.75

Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar las proporciones. La prueba de *t-student* se empleó para comparar las medias, $p < 0.05$. Abreviaturas: HTA, Hipertensión Arterial, IMC, índice de masa corporal; ECIM, engrosamiento del complejo íntima media.

IX. DISCUSIÓN

El hígado graso no alcohólico es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo, con una prevalencia de 25 a 45 por ciento; probablemente debido al aumento de la incidencia de obesidad y diabetes (123). Aunque, esta enfermedad es uno de los factores de riesgo principales del carcinoma hepatocelular, se ha sugerido que la misma se asocia a la aparición de eventos cerebrovasculares y por consiguiente con la aparición de manifestaciones de la ECPV, siendo las LHSB de las más comunes. La población de adultos mayores en la séptima década de la vida con esteatosis hepática que se incluyó en este estudio, presentaban una frecuencia alta de diabéticos, con alto IMC y de grasa visceral; la que aumentó con el grado de esteatosis. Este comportamiento también se observó con los indicadores de laboratorio, hemoglobina glicosilada e insulina. Además, se evidenció que el uso frecuente de hipoglicemiantes orales como tratamiento sintomático de esta enfermedad en la medida que es más severa la esteatosis y su aplicación ha sido durante un tiempo más prolongado (más de 5 años) en estos pacientes. Mientras tanto, el grado de esteatosis hepática no se relacionó con la severidad de las LHSB, aunque el grupo con más sujetos con este tipo de lesiones graves (grado III de *Fazekas*) se encontraba en el grupo con mayor grado de esteatosis. En particular, los pacientes que presentaban esteatosis y LHSB tenían aumento de microalbuminuria independientemente del grado de esteatosis. Quizás en pacientes con esteatosis hepática que se encuentren en la cuarta de edad de la vida la presencia de LHSB está determinada por la existencia de factores de riesgo cardiovasculares; los cuales, a excepción de la diabetes y parámetros asociados a la obesidad, fueron similares entre los grupos de estudios. Aunque no se puede descartar la ausencia de estadios avanzados de la EHGNA (esteatohepatitis y fibrosis) pueden influir en la aparición de LHSB.

En cuanto a la edad y género más frecuentes de los individuos con EHGNA, la literatura presenta controversias(4,124). Algunos estudios sugieren una alta prevalencia en el sexo masculino, mientras que otros se oponen a este criterio(1,124–126). En nuestro caso se encontró que el grupo con esta

enfermedad eran principalmente mujeres, con edades alrededor de los 70 años; siendo estos resultados concordantes con Lonardo A y cols. 2015 (125). Estos autores señalan que esta enfermedad es rara entre mujeres pre-menopáusicas ya que la incidencia aumenta después de los 50 años con un pico entre los 60 y 69 años. Entre tanto los hombres suelen debutar en edades tempranas y disminuyen su frecuencia de aparición entre 50-60 años (125). Este hecho ha sido explicado por el efecto protector hepático de los estrógenos que facilitan la función de la insulina, a diferencia de los andrógenos que tienen un papel negativo ya que agravan la EHGNA (1). De manera general, esta enfermedad se incrementa con la edad de los individuos (127), en la que entre los 40 y 50 años se diagnostica la mayoría de los pacientes (4).

La EHGNA es frecuentemente una enfermedad asintomática y cuando aparecen manifestaciones clínicas habitualmente suele aparecer astenia, debilidad, pérdida de peso no intencional o ganancia de peso y ocasionalmente los pacientes refieren molestias y/o dolor en el hipocondrio derecho (4,19). A la exploración física se puede detectar hepatomegalia y en individuos con la enfermedad avanzada puede observarse esplenomegalia, ascitis o ictericia (19). Los sujetos que participaron en esta investigación independientemente de la presencia o no de esteatosis tuvieron, en unos pocos casos, síntomas de debilidad, fatiga o pérdida de peso no intencional; lo que más bien pudiera estar relacionado con la edad de ellos ya que ambos grupos se encontraban alrededor de los 70 años. Al contrario hallamos que Sánchez Pardo S y cols. en 2013, reportó síntomas avanzados de la enfermedad como la cirrosis, ictericia y sangrado varicial; que pudieran deberse a las características de sistemas de salud de su país o por la poca accesibilidad de estos pacientes a los servicios de atención médica (128).

Algunos factores de riesgos han sido reportados para la EHGNA, entre estos se encuentran la obesidad y resistencia a insulina (diabetes *mellitus*); los que son esenciales en el debut de esta enfermedad (126). Adicionalmente, los factores cardiovasculares están estrechamente relacionados con estos; en los que se incluyen la HTA, dislipidemia, dieta, hábito de fumar, estilo de vida. Todo ello

contribuye con el SM (3). Otros factores pudieran influir en el debut de esta enfermedad como son: la etnia, síndrome de ovario poliquístico y la apnea de sueño obstructiva (126). En este sentido, también hallamos que la diabetes y el sobrepeso eran más frecuentes en pacientes con mayor grado esteatosis hepática; aunque la HTA, la dislipidemia la exposición al humo, la presencia de enfermedad cardiovascular fue similar en los grupos con y sin esteatosis. En relación a la obesidad (IMC mayor a 35 Kg/m²) se plantea que esta tiene un impacto negativo en la EHGNA en todos los estadios de la enfermedad, en la que se observa aumenta de circunferencia abdominal por acumulación de grasa tanto en el tejido adiposo abdominal subcutáneo como en el hígado (1,3). También los valores de presión arterial parecen influir en el empeoramiento de esta enfermedad (140/90 mmHg) a través del SM (3,126)

Conjuntamente con estos factores, los pacientes con EHGNA presentan alterados marcadores de aterosclerosis subclínica; los que influyen en la posibilidad de sufrir eventos cardio y cerebrovasculares (126,129). En este caso se señalan cambios en el grosor del complejo íntima media de la carótida o la presencia de placa (126,129). Al respecto, Asakawa y cols. 2014 describieron en una población de adultos mayores con una media de edad de 61 años con y sin EHGNA no diferencias estadísticas en el grosor del CIM entre estos grupos (6). Es probable que independientemente del grado de esteatosis la edad; así como la acumulación y el prolongado tiempo de exposición a factores de riesgos cardiovasculares estén determinando en este resultado por encima de la propia enfermedad. De hecho, los estudios que han encontrado asociación entre esta enfermedad y los indicadores de aterosclerosis reportan grupos de pacientes por debajo de la 5ta década de la vida (7,130,131).

Los indicadores de laboratorios en los que se incluyen marcadores de perfil hepático, inflamatorios, de disfunción endotelial, entre otros; han sido utilizados en el diagnóstico de los pacientes con EHGNA; aunque no siempre resultan útiles para predecir esta enfermedad ya que algunos pueden cursar normales (19). De esta forma, se comportaron nuestros resultados de ALT y la GGT; pero con cierta

tendencia al aumento aunque no significativo de la PCR y la microalbuminuria. En particular, las enzimas de perfil hepático pueden incrementarse de manera intermitente y aún con cambios en la esteatohepatitis estas pueden mantenerse normales. Mientras que, el alto porcentaje de hemoglobina glicosilada y concentración de insulina dentro del grupo con esteatosis estuvo en correspondencia con una de las características distintivas de esta enfermedad; lo que han sido reportado en varios estudios (132–134). La hemoglobina glicosilada es un reflejo de la acumulación de productos avanzados de glicosilación en el hígado a través de la activación del receptor de los productos avanzados de glicosilación. Estos productos promueven reacciones proinflamatorias y empeora la señal de insulina y de esta manera, contribuye a la progresión de la EHGNA (135).

Para la EHGNA no existe un tratamiento efectivo y en su ausencia se combinan medicamentos y se actúan sobre aquellos factores que son riesgo de esta enfermedad. Dentro de los tratamientos farmacológicos se encuentran el uso de insulina e hipoglicemiantes orales, hipolipemiantes, agentes hepatoprotectores, antioxidantes, entre otros. A su vez, se estimula a la pérdida de peso, a los cambios de estilos de vida y de dietas (136). Moctezuma-Velázquez en 2018 señaló que el tratamiento de esta enfermedad se puede clasificar de acuerdo a procesos fisiopatológicos en el que se involucra el tipo de medicamento y su disponibilidad y las evidencias actuales acerca de su uso o aplicación (9). En este trabajo, el uso de hipoglicemiantes orales resultó el tratamiento más utilizado en el grupo con esteatosis más severos (grado 2 y 3) y por un tiempo más prolongado. Este tipo de medicamento se incluye dentro de las drogas que actúan en las vías metabólicas hepática. Sin embargo, este es considerado como un tratamiento equívoco, ya que hasta el momento no han mostrado eficacia. En este caso se encuentra la metformina, la cual mejora la resistencia a insulina; pero no se ha demostrado que mejore las pruebas de función hepática o los componentes histopatológicos de la EHGNA (esteatosis, balonización, inflamación, fibrosis). No obstante, en aquellos pacientes que se les ha indicado

metformina se ha observado una disminución de la mortalidad general y riesgo de hepatocarcinoma (75).

Es conocido que la frecuencia de hiperintensidades de la sustancia blanca se incrementa con la edad de los individuos y se encuentra estrechamente asociada con otros factores de riesgo cardiovasculares como: la HTA, diabetes y dislipidemia, obesidad, entre otros (137). Sin embargo, se plantea que su asociación con la EHGNA ha sido poco estudiada (8,137); así como su impacto en la ECV, el cual no está bien claro (6,137). Existen datos que han demostrado una pobre función cognitiva en los pacientes con esta enfermedad, así como disminución de sus actividades cerebrales (138,139). En este sentido, nuestros resultados contrastan con la posibilidad de una relación entre la EHGNA y la enfermedad cerebral de pequeño vaso, ya que no se hallaron diferencias en la severidad de las hiperintensidades entre el grupo con y sin esteatosis. También, algunos trabajos reportan hallazgos similares, en tal caso Petta y cols. en 2016 evaluaron individuos de 48.7 ± 13.1 años con EHGNA, en la que solo el 29.1% de ellos tuvieron hiperintensidades de sustancia blanca; lo que no fue diferente estadísticamente con los controles (24.3%), $p=0.49$ (7). Tampoco, Asakawa y cols. en 2014, hallaron diferencias entre sujetos con y sin EHGNA en cuanto a la frecuencia de hiperintensidades de sustancia blanca periventriculares en estos grupos (con EHGNA: 8.33% vs. sin EHGNA: 19.2%; $p=0.023$) (6). De igual manera, Weinstein y cols. 2018 encontraron relación entre las hiperintensidades de sustancia blanca y la EHGNA en modelos de regresión (8). Varios autores coinciden en que los pacientes con esteatosis simple no suelen presentar hiperintensidades de sustancia blanca; sino que la presencia de esteohepatitis no alcohólica y fibrosis son las características que se relacionan con estas alteraciones imagenológicas (7,8). En particular, en la esteohepatitis no alcohólica se ha demostrado un severo desbalance oxidativo y anomalías en la ultraestructura de la mitocondria; los cuales están involucrados dentro de los factores riesgo vasculares y la aterosclerosis, aunque más en la esteohepatitis que en la esteatosis simple (6). Por otro lado, las LHSB han sido más asociadas

con estados avanzados de EHGNA (cirrosis), mientras que los estadios subclínicos de fibrosis hepática no parecen tener impacto sobre las manifestaciones de ECPV (140). Adicionalmente, la edad de estos grupos de individuos puede que influyan en estos resultados ya que estos se encontraban alrededor de los 71 años, en la que es posible no hallar diferencias en la frecuencia de pacientes con hiperintensidades de la sustancia blanca. Al respecto, Weinstein y cols. en 2018 al estimar el envejecimiento cerebral de pacientes con EHGNA señaló, que las diferencias de este envejecimiento se acortan entre pacientes con y sin EHGNA (4.2 años más envejecidos los pacientes de 60-74 años con EHGNA en comparación con individuos sin EHGNA de edad similar y 1.5 años para los pacientes con 75 años) (8).

La disfunción endotelial es un proceso predictor de la aterosclerosis y al igual que la EHGNA presentan etiologías en común como: la obesidad, DM-2, dislipidemia y SM. La microalbuminuria es uno de los marcadores indicadores de este tipo de alteración; y aunque no encontramos artículos que la relacionen con la EHGNA su aumento en estos pacientes con hiperintensidades de la sustancia blanca es probable que la explicación está asociada con el proceso inflamatorio que se evidencia en esta enfermedad. El mecanismo que vincula la EHGNA y la disfunción endotelial parece estar relacionado con la resistencia a la insulina, la que interviene en la acumulación excesiva de grasa y la inflamación (141). De esta forma, se ha reportado que en la esteatohepatitis no alcohólica marcado daño endotelial, sugiriendo que la inflamación es el proceso involucrado en este comportamiento (142).

Entre tanto, el incremento de HDL en los individuos sin esteatosis hepática comparado con aquellos que padecen la enfermedad ha sido recientemente evidenciado por Weinstein y cols. en 2018 y VanWagner y cols. en 2017(8,143). Sin embargo, en este estudio hallamos diferencias estadísticas teniendo en cuenta la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca, en la que aquellos individuos sin estas lesiones presentaban valores mayores de HDL (52.3 mg/dl) en comparación con los que no la tenían; siendo similar al informado por estos investigadores (53 mg/dL y 59.4 mg/dl, respectivamente). Mientras que, en

el grupo con HGNA independientemente de la presencia o no de estas lesiones las cifras de HDL estuvieron por debajo de este grupo de individuos sin esteatosis ni lesiones. Nuestro hallazgo pudiera sugerir que los trastornos lipídicos presentes en los pacientes con esteatosis quizás no determinan en la aparición de lesiones de la sustancia blanca ya que este trastorno puede anteceder a los cambios en el cerebro. Dentro de las posibles razones de este comportamiento puede ser porque esta enfermedad es multisistémica e involucra cambios metabólicos (lípidos y carbohidratos) y diversas condiciones vasculares (enfermedad cardiovascular y aterosclerosis) (8).

No obstante, a los resultados obtenidos en esta investigación, concordamos que el HGNA independientemente de la obesidad visceral y otros factores de riesgos cardiovasculares pueden provocar alteraciones en las estructuras y funciones cerebrales. Para ello sería recomendable explorar otros parámetros neuroimagenológicos que puedan distinguir mejor los cambios ocasionados por esta enfermedad.

X. CONCLUSIONES

1. Dentro de los adultos mayores del estudio CEGENED que presentaban hígado graso no alcohólico hubo un predominio de individuos con el grado de esteatosis menos severo.
2. Se corroboró la relación de la asociación de la diabetes mellitus y la obesidad en el HGNA
3. En los pacientes con HGNA fueron constatadas alteraciones en las concentraciones de insulina y la hemoglobina glicosilada, lo que está en correspondencia con la frecuencia de diabetes mellitus en esta enfermedad
4. Aunque los hipoglicemiantes orales no es el tratamiento ideal para los pacientes con HGNA, este puede que sea más utilizado en pacientes con mayor grado de esteatosis hepática.
5. Las hiperintensidades la sustancia blanca no parecen asociarse con el grado de esteatosis hepática, quizás porque es una alteración simple de la EHGNA o por la edad avanzada de todos pacientes.
6. La presencia hiperintensidades la sustancia blanca en pacientes con HGNA pudiera estar influenciada por la microalbuminuria, mientras tanto en individuos sin esta enfermedad la protección lipídica evita estas alteraciones.

XI. RECOMENDACIONES

1. Evaluar la relación entre las hiperintensidades de sustancia blanca y el grado de fibrosis en pacientes con EHGNA.
2. Determinar la asociación de parámetros de la ECPV con diferentes grados de esteatosis hepática y fibrosis.

XII. REFERENCIAS

1. Sarmiento Quintero F, Botero V, D'Agostino D, Delgado Carbajal L, Dewaele Olivera MR, Guzmán C et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46(3):246-264.
2. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105(7):409-420.
3. Murzi Pulgar M, Cuyàs Espí B, Soriano Pastor G. Definición e importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Endocrinol Diabetes Nutr Supl* 2017; 1(2):2-5.
4. Garzona Navas AF, Esquivel Zúñiga MR. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: Un problema silente en la salud Costarricense. *Rev Costarr Salud Pública* 2014; 23:139-144.
5. Garzona Navas AF, Esquivel Zúñiga MR. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: Un problema silente en la salud Costarricense. *Rev Costarr Salud Pública*. 2014; 23(2): 139-144.
6. Asakawa Y, Takekawa H, Suzuki K, Ishii Y, Ohru M, Hirata K. Relationship between Fatty Liver Disease and Intracranial Main Artery Stenosis. *Intern Med* 2014; 53:1259-1264.
7. Petta S, Tuttolomondo A, Gagliardo C, Zafonte R, Brancatelli G, Cabibi D, et al. The Presence of White Matter Lesions Is Associated With the Fibrosis Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine* 95:e3446.
8. Weinstein G, Zelber-Sagi S, Preis SR, Beiser AS, DeCarli Ch, Speliotes EK, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Lower Brain Volume in Healthy Middle-aged Adults in the Framingham Study *JAMA Neurol* 2018; 75:97-104.
9. Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol México* 2018; 83(2):125-133 <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.10.003>.
10. Zelman S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med* 1952; 90:141-156.
11. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958; 34(4):686-693.

12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
13. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC* 2017; 24(7):378-89.
14. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388-402.
15. Singh S, Khera R, Allen AM, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62:1417-32.
16. Laclé-Murray A, Esquivel-Chaverri M, Madrigal-López M, Alpizar-Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta Méd Costarric* 2014; 56(1):17-22.
17. Ong J, Pitts A, Younossi Z. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49:608-12.
18. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:1389-1397.
19. Caballería L, Saló J, Berzigottib A, Planas R, Vila C, Huertas C, Torres M, Torán P, Caballería J. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37(6):372-383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.03.005>.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by American Association for the Study of the Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-23.
21. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43:617-49.

22. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51:1947-53.
23. Artículo de revista en formato electrónico: International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome; 2006. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionofthe-metabolic-syndrome>.
24. Jiménez-Cruz A, Gómez-Miranda LM, Díaz Ramírez G, Carvalí Meza NY, Bacardí-Gascón M. La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2014; 29:771-775. DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7216.
25. Carrillo Esper R, Muciño Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Fac Med UNAM* 2011; 54(3).
26. Díaz Fondén J, Pereira Despaigne OL, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Hodelín Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *MEDISAN* 2015; 19(3).
27. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19:5219-5238.
28. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, Männistö S, Eriksson JG. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:133-1138.
29. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6:5679-5703.
30. Vos MB. Nutrition, nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: recent progress in the field. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25:61-66.
31. García-Monzón C, Vargas-Castrillón J, Porrero JL, Alonso MT, Bonachía O, Castillo MJ, et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int* 2015; 35:1983-91.
32. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114:842-5.
33. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.

34. Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yague MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:844-74.
35. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65:2445-61.
36. Majano PL, García-Monzón C, López-Cabrera M, Lara-Pezzi E, Fernández-Ruiz E, García-Iglesias C, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in chronic viral hepatitis. Evidence for a virus-induced gene upregulation. *J Clin Invest* 1998; 101:1343-52.
37. García-Monzón C, Majano PL, Zubia I, Sanz P, Apolinario A, Moreno-Otero R. Intrahepatic accumulation of nitrotyrosine in chronic viral hepatitis is associated with histological severity of liver disease. *J Hepatol* 2000; 32:331-8.
38. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: Implications for treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1036-42.
39. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vilchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37:723-9.
40. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33:716-24.
41. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54:117-21.
42. Luo R, Li X, Jiang R, Gao X, Lu Z, Hua W. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *J Int Med Res* 2012; 40:621-30.
43. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Pacheco D, et al. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor, leptin levels and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:335-41.
44. Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2609-18.

45. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294:G9-12.
46. Peverill W, Powell L, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15:8591-8638.
47. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28:155-61.
48. Lizardi Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez Tapia NC, Ramos Ostos ME, Uribe Esquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71(4).
49. Foster T, Fleischman M, Zeb I, Budoff M. Hispanics of caribbean origin have a lower prevalence of NAFLD compared to hispanics of mexican origin: the multi-ethnic study for atherosclerosis. Sesión de carteles presentada en: *DDW 2012*; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1055.
50. Castro-Martínez M, Banderas-Lares, D, Ramírez-Martínez J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012; 80;128-133.
51. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liverdisease. *Circulation* 2008; 118(3):277-83.
52. Espino F, Martínez N, Flaquer A, Castro D, Severino D. Prevalencia De Hígado Graso No Alcohólico En Mujeres con Síndrome Climatérico. *Anales de Medicina PUCMM* 2014; 4(2).
53. Gómez Miranda LM, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Estudios aleatorizados sobre el efecto del consumo de bebidas azucaradas sobre la adiposidad en adolescentes y adultos. Revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2013; 28(6):1792-6.
54. Enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Boletín de Información Clínica y Terapéutica de la ANMM Rev Fac Med UNAM* 2017; 60(2):43-46.
55. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
56. Brunt EM, Tiniakos DG. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 2nd ed., Odze RD, Goldblum JR. (Eds), Elsevier, Philadelphia 2009. p.1007.

57. Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4):861-7.
58. Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, Alavian SM, Daraei F, Mohtashami R, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic nonalcoholic fatty liver disease, *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2(9):702-706.
59. Moreno-Sanchez D. Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:244-54.
60. Targher G, Day C, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Eng J Med* 2010; 363:1341-50.
61. Sánchez Pardo S, Rojas Díaz L, Huertas Pacheco S, Prieto Ortiz JE. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso de la Clínica Universitaria Colombia, período 2010-2013. *Rev.Medica.Sanitas.* 2013; 16(4):170-179.
62. Sass D, Chang P, Chopra K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Science* 2005; 50(1):171-180.
63. Ratziu V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 676–85.
64. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:392-400.
65. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Sánchez Vega JA, Díaz Fondén J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. *MEDISAN* 2015; 19(7):886-896.
66. Liss KH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie* 2017; 136:65-74.
67. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitaminE, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-85.
68. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, et al. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int* 2017; 28:3261-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4164-3>.

69. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26:646-53.
70. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:23-31.
71. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One* 2012; 7:e50117.
72. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679-90.
73. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The LiranaFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:407-15.
74. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on bodyweight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1814-7, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13007>.
75. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:45-54.
76. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464-7.
77. Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:200-5.
78. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:384.
79. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2727-35.

80. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fishoil on metabolic and histological parameters in NASH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62:190-7.
81. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:137-44.
82. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15:942-54.
83. Alam S, Kabir J, Mustafa G, et al. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22:69-76.
84. Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7860-8.
85. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:545-53.
86. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59:138-43.
87. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Mediterranean diet for type 2 diabetes: Cardiometabolic benefits. *Endocrine* 2017; 56:27-32.
88. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66:142-52.
89. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
90. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011; 46(1):63-9.
91. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: Prevention and Planning. *World J Hepatol* 2015; 7(13):1788-1796.

92. Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA, et al. Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke* 2018; 49(3):586-93.
93. Lambert C, Benjamin P, Zeestraten E, Lawrence AJ, Barrick TR, Markus HS. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease. *Brain J Neurol* 2016; 139(4):1136-51.
94. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiz S, Capellades Font J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología* 2012; 54(4):321-35.
95. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(2):351-6.
96. van Veluw SJ, Wisse LEM, Kuijf HJ, Spliet WGM, Hendrikse J, Luijten PR, et al. Hippocampal T2 hyperintensities on 7 Tesla MRI. *NeuroImage Clin* 2013; 3:196-201.
97. Sartori P, Álvarez M, Pasquini F, Alvarado L, Alzate A. Lesiones en la sustancia blanca en el paciente anciano. Utilización de la terminología adecuada. *Rev Argent Radiol* 2017; 81(2):110-21.
98. Gorelick PB, Bowler JV. Advances in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke* 2010; 41(2):e93-8.
99. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu Y-C, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342:c7357.
100. Rodríguez Monteagudo JL. Hiperintensidades de la sustancia blanca en resonancia magnética, ¿un reto su interpretación? *Acta Médica del Centro* 2015; 9(3):68-84. <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>.
101. Rane S, Koh N, Boord P, Madhyastha T, Askren MK, Jayadev S, et al. Quantitative cerebrovascular pathology in a community-based cohort of older adults. *Neurobiol Aging* 2018; 65:77-85.
102. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2009; 27(5):502-8.
103. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357(6):572-9.

104. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9(7):689-701.
105. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; 70(12):935-42.
106. Rodríguez García PL, Rodríguez García D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurol Barc Spain* 2015; 30(4):223-39.
107. McMurtray AM, Liao A, Haider J, Licht E, Mendez MF. Cognitive performance after lacunar stroke correlates with leukoaraiosis severity. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2007; 24(2-3):271-6.
108. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12(8):822-38.
109. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl):S103-106.
110. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002; 33(6):1536-40.
111. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol* 2008; 49:600–607.
112. Varleta P, Concepción R, Vargas P, Casanova H. Grosor íntima media carotídeo y asociación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y metabólicos. *Rev Médica Chile*. 2013;141(6):695-703.
113. Haq S, Mathur M, Singh J, Kaur N, Sibia RS, Badhan R. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Artery in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Correlation with Various Risk Factors. *J Clin Diagn Res JCDR* 2017; 11(3):TC01-5.
114. Moroni F, Ammirati E, Magnoni M, D'Ascenzo F, Anselmino M, Anzalone N, et al. Carotid atherosclerosis, silent ischemic brain damage and brain atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 223:681-7.
115. Barsukov AV, Glukhovskoi DV, Zobnina MP, Mirokhina MA, Dydyshko VT, Vasil'ev VN, et al. [Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse

cardiovascular risk in persons of various age groups]. *Adv Gerontol Uspekhi Gerontol* 2014; 27(4):763-70.

116. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40(4):1229-36.
117. Shenkin SD, Bastin ME, MacGillivray TJ, Eadie E, Deary IJ, Starr JM, et al. Carotid intima-media thickness and cerebrovascular disease in community-dwelling older people without stroke. *Stroke* 2010; 41(9):2083-6.
118. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsivgoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012:616572.
119. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2012; 34(4):290-6.
120. Pedrigi RM, Mehta VV, Bovens SM, Mohri Z, Poulsen CB, Gsell W, et al. Influence of shear stress magnitude and direction on atherosclerotic plaque composition. *R Soc Open Sci* 2016; 3(10):160588.
121. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 189-90.
122. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martín Ó. Cuantificación ultrasonográfica de la estenosis carotídea: recomendaciones de la Sociedad Española de Neurosonología. *Neurología* 2013; 28(7):435-42.
123. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Systematic Review. *JAMA* 2015; 313:2263-2273.
124. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 205-214.

125. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 997-1006.
126. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9:715-732.
127. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2013; 167:1109-1117.
128. Sánchez Pardo S, Rojas Díaz L, Huertas Pacheco S, Prieto Ortiz JE. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso de la clínica universitaria Colombia, período 2010-2013. *Rev Medica Sanitas* 2013;16: 170-179.
129. Than NN, Newsome PN, A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001.
130. Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, Ozbek M, Kaya A, Uyar ME, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 63-68.
131. Rasool A, Dar W, Latief M, Dar I, Sofi N, Khan MA. Nonalcoholic fatty liver disease as an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Brain Circ* 2017; 3:35-40.
132. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, et al: Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24:670-6.
133. Fiorentino TV, Andreozi F, Mannino GC, Pedace E, Perticone M, Sciacqua A, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Confers Higher Risk of Hepatic Steatosis to HbA1c-Defined Prediabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4030-4038.
134. Ma H, Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2013; 13(3).
135. Yamagishi S, Matsui T. Role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in liver disease. *Eur J Med Res* 2015; 20(15).
136. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6549-6570.

137. Airaghi L, Rango M, Maira D, Barbieri V, Valenti L, Lombardi R, et al. Subclinical cerebrovascular disease in NAFLD without overt risk factors for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2018; 268:27e31.
138. Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, Hernaez R, Chang Y, Kim C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology* 2016; 86:1136-1142.
139. Takahashi A, Kono S, Wada A, Oshima S, Abe K, Imaizumi H, et al. Reduced brain activity in female patients with non-alcoholic fatty liver disease as measured by near-infrared spectroscopy. *PLoS One* 2017; 12:e0174169.
140. Kim YD, Song D, Heo JH, Kim SU, Kim BK, Park JY, et al. Relationship between Cerebral Microbleeds and Liver Stiffness Determined by Transient Elastography. *PLoS ONE* 2015;10: e0139227.
141. Sapmaz F, Uzman M, Basyigit S, Ozkan S, Yavuz B, Yeniova A, et al. Steatosis Grade is the Most Important Risk Factor for Development of Endothelial Dysfunction in NAFLD. *Medicine* 2016; 95:e3280.
142. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007; 192:197–203.
143. VanWagner LB, Terry JG, Chow LS, Alman AC, Kang H, Ingram KH, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Measures of Early Brain Health in Middle-Aged Adults: The CARDIA Study. *Obesity* 2017; 25: 642-651.

XIII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

XII.2. Instrumento de recolección de los datos

XII.3. Costos y recursos

HOJA DE EVALUACION

SUSTENTANTE:

Priscila Aimee Santana Trinidad

Dra. Priscila A. Santana Trinidad

ASESORES:

[Signature]
Dr. Martin Medrano
(Clínico)

[Signature]
Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

JURADOS:

[Signature]

[Signature]

[Signature]

AUTORIDADES:

[Signature]
Dr. Carlos Madera
Jefe del Departamento

[Signature]
Dr. Danilo Romano
Coordinador de la Residencia

[Signature]
Dr. William Duke
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud



Fecha de Presentación:

26/II/2019

Calificación:

95