

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago.
Residencia de Geriatria

RELACION DEL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO CON EL
ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL DE LA ARTERIA CAROTIDEA EN
ADULTOS MAYORES DE 65ª DE LA CIUDAD DE SANTIAGO EN EL PERIODO
AGOSTO 2014- ABRIL 2015

Tesis de post grado para optar por el título de Magister en:
GERIATRIA



Sustentante:
Dra. Érica Josefina Jiménez Rossó

Mat 11-0445

Asesores:
Dr. Carlos Montero.
Dr. Martin Medrano.

Los conceptos emitidos en el presente
Trabajo de investigación de post grado son
De la exclusiva responsabilidad de
La sustentante del mismo.

Distrito Nacional, 2015

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis a Dios por mostrarme día a día que para el nada es imposible y él tiene el plan perfecto para cada uno de nosotros.

Con amor a mi madre, Tania Rossó, por ser mi mayor ejemplo de fortaleza y perseverancia, porque sé que siempre me acompañas.

A mi tío, Luis Suarez por enseñarme el valor de la honestidad y ser mi mayor ejemplo de superación.

A mi esposo Gilberto Aude por brindarme su amor, apoyo y comprensión incondicionalmente. Mi paciencia.

A mi hijo Isaac quien lleno mi vida de alegría y me hace ser cada día una mejor persona.

A mis tías Carmen, Mayra Y Eva. Por estar siempre presente en mi vida y brindarme su amor.

Alexandra Ventura y Luis Tavera la familia que Dios me regalo.

A los demás integrantes de la familia Aude Montano por todo el apoyo brindado en este arduo trayecto.

Al Doctor Dagoberto Guilamo mi guía en el camino de la geriatría, el maestro.

A mis compañeros de la residencia de geriatría Laura Gonzales, Fernanda Hernández y Máxima Melo, a todos los integrantes del departamento de Geriatría del Hospital Cabral y Báez.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Antecedentes	2
I.2 Justificación.....	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
II.1 Objetivo general	7
II.2 Objetivos específicos.....	7
III. MARCO TEÓRICO	8
III.1 Definición.....	9
III.2 Etiología.....	9
III.3 Histología	10
III.4 Epidemiología	10
III.5 Fisiopatogenia	11
III.6 Cuadro clínico.....	14
III.7 Diagnóstico	14
III.8 Laboratorio:	15
III.9 Estudios de Imágenes:.....	15
III.10 Diagnóstico diferencial.....	19
III.11 Pronóstico y complicaciones.....	20
III.12 Tratamiento:.....	21
III.13 EHGNA, factores de riesgo y cálculo del riesgo cardiovascular.....	23
III.14 Medición del espesor medio-intimal como predictor de riesgo cardiovascular	24
IV. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN	27
IV.1 Variables	28
IV.2 Definición de variables.....	28
IV.3 TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	30
V. MÉTODOS Y TÉCNICAS	31
V.1 Tipo de estudio.....	32
V.2 Área de estudio.....	32
V.3 Universo y muestra	32
V.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	32
V.5 Instrumento de recolección de datos	33

V.6 Procedimiento de la recolección de la información:.....	33
V.7 Procesamiento de datos.....	35
V.8 Plan de análisis.....	35
V.9 Consideraciones Éticas	36
VI. ANALISIS E INTERPRETRACION DE DATOS.....	38
VII. DISCUSIÓN.....	56
VIII. CONCLUSIONES	58
IX. LIMITACIONES	59
X. RECOMENDACIONES.....	60
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
XII. ANEXOS	69
Anexo XII.1. Cronograma.....	70
Anexo XII.2. Instrumentos recolección de datos	71
Anexo XII.3 Costos y recursos	72
Anexo XII.4 Evaluación.....	74

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) representa un problema de salud pública en todo el mundo, ha alcanzado proporciones epidémicas y, actualmente, es la enfermedad hepática crónica más común en los países occidentales. EHGNA incluye un amplio espectro de enfermedades del hígado que van desde la esteatosis sola, generalmente una condición benigna y no progresiva, a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que pueden progresar a fibrosis hepática y la cirrosis.

Además de ser un riesgo para la esteatohepatitis cirrosis y sus complicaciones, los pacientes con EHGNA también están en mayor riesgo de enfermedades sistémicas y cardiovasculares (ECV), incluyendo la enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (1)

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo. La manifestación inicial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis. La aparición de la placa de ateroma es un proceso complejo que se desarrolla como consecuencia de la interacción entre la carga genética, los estímulos externos y las diferentes alteraciones metabólicas.

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) se presenta como un problema de salud cada vez más importante en la población general, tanto por su alta incidencia como por su morbimortalidad.

I.1 Antecedentes

A partir de una gran encuesta basada población china de más de 8.500 participantes de edad media y ancianos, Huang et al informaron de que la EHNA se asocio con elevado grosor medio-intimal independientemente de los factores de riesgo convencionales. La prevalencia de hígado graso no alcohólico era 30,0% en la población total, con 30,3% en hombres y 29,9% en mujeres, respectivamente. (2)

Estudios recientes demuestran una estrecha relación entre la presencia de NAFLD y la aterosclerosis subclínica. Mohammadi *et al.* examinaron el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida y la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial en 84 pacientes con diagnóstico de NAFLD (mediante ecografía) y 65 sujetos control y concluyeron que las diferencias en los cambios morfológicos y funcionales eran significativas ($p = 0,001$). Los sujetos incluidos en el estudio eran menores de 45 años y no presentaban características propias de síndrome metabólico, por lo que los autores concluyen que la influencia de NAFLD es una variable independiente asociada a la aterosclerosis subclínica en la población de mediana edad sin síndrome metabólico (3)

En otro estudio realizado por Mohammadi *et al* en 2011 donde evaluaron 250 participantes con EHGNA vs 85 sujetos control para evaluar la asociación entre la EHGNA y la aterosclerosis subclínica, tomando en cuenta el grosor mediointimal como indicador de esta encontraron asociación estadística con una $p = 0,001$ (4)

McKimmie *et al* demostraron que el hígado graso evaluado por tomografía computarizada no se asoció con el grosor medio intimal carotideo en una población con alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2. (5) Del mismo modo, en otro estudio que incluyó 101 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hígado graso diagnosticada mediante espectroscopia de resonancia magnética-1H no está asociado con el grosor medio intimal (6)

Leonardo A *et al* en un estudio realizado en Italia en 2006 con 449 participantes con el fin de evaluar el grosor medio intimal de la arteria carotídea , placas carotídeas , litiasis vesicular y el hígado graso en función de la edad , en el subgrupo de la enfermedad del hígado graso no alcohólica que contaba con 65 participantes encontraron una asociación inversa en relación a la edad y el índice de masa corporal , siendo la edad el factor independiente para los cambios a nivel carotídeo, y no encontrando asociación con la enfermedad del hígado graso no alcohólica. (7)

Sookoian *et al* De un total de 3.497 sujetos (1.427 pacientes y 2.070 controles), encontraron una asociación significativa entre el hígado graso no alcohólico y el grosor medio-intimal carotídeo en modelos fijos (D: CI 0,51, 95%: 0,44 hasta 0,58, $p < 1 \times 10^{-8}$) o al azar (D: 1,44; IC: 95% 0,63-2,24, $p < 0,0006$). El metanálisis de regresión mostró que las diferencias de medias en la alanina aminotransferasa y GGT fueron fuertemente correlacionados con el grosor medio-intimal $p < 0,00006$ y $0,004$, respectivamente. (8)

En estudio de casos y controles Nahandi *et al* , estudiaron 151 sujetos que fueron clasificados en tres grupos: grupo I incluyendo 49 pacientes con hígado graso no alcohólico y Diabetes Mellitus (DM); grupo II incluyendo 50 pacientes con EHGNA no diabéticos; y el control que incluye 52 sujetos normales como grupo III. La mediana del grosor medio intimal máximo fue significativamente mayor en el grupo I comparado con el grupo II y grupo control ($p < 0,001$). Esta diferencia entre el grupo I y grupo II no fue significativa después de ajustar por la edad y la historia de la hipertensión y la hiperlipidemia ($p = 0,089$). Después de controlar los factores de confusión, hubo estadística significativa entre el grupo I y grupo II con el grupo control ($p < 0,05$). No hubo diferencia significativa en grosor máximo mediana de la íntima-media de la carótida en el grupo comparado al grupo II en pacientes con y sin enzimas hepáticas elevadas (en ambos grupos, $0,6$ mm, $p = 0,402$). (9)

Targher *et al* estudiaron la histopatología del hígado graso no alcohólico asociado a l grosor medio intimal y encontraron que pacientes con EHGN tenían un grosor medio-intimal carotideo notablemente mayor (1.14 ± 0.20 vs. 0.82 ± 0.12 mm; $p < 0,001$) que los sujetos control y que el grosor medio intimal de la carótida está fuertemente asociada con el grado de esteatosis hepática, necroinflamación y fibrosis en los pacientes con EHGNA ($P < 0,001$ para todos). Del mismo modo, mediante el análisis de regresión logística, la gravedad de las características histológicas del hígado graso no alcohólico predijo independientemente El grosor medio intimal ($P < 0,001$) después de ajustar por todos los factores de confusión potenciales. Estos resultados sugieren que la gravedad de la histopatología hepática entre los pacientes con NAFLD está fuertemente asociada con la aterosclerosis temprana carótida, independiente de los factores de riesgo clásicos, como son resistencia a la insulina, y la presencia de síndrome metabólico.(10)

En un estudio de 54 pacientes de consulta ambulatoria en Brasil. Albricker *et al* encontraron que La proporción de pacientes con placa atéromatosa fue significativamente mayor en el grupo EHGNA en comparación con los controles. El grosor medio-intimal de la arteria carótida interna y la medición combinada en el lado derecho (común arteria carótida, bifurcación de la carótida y carótida interna) fueron mayores en el grupo de HGNA en comparación con la esteatohepatitis no alcohólica. No se encontraron otras diferencias significativas entre los valores grosor medio intimal de los grupos hígado graso no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica después del ajuste por variables clínicas, demográficas y de laboratorio, la edad fue el principal determinante del grosor medio-intimal .(11)

Ampuero y Romero-Gómez en un estudio realizado encontraron que La NAFLD se relaciona estrechamente con la enfermedad cardiovascular, sobre todo con el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida, como manifestación morfoestructural de la presencia de ateromatosis subclínica (12)

I.2 Justificación

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es un término que abarca muchas condiciones clínico-patológicas que van desde la mera esteatosis grasa, que aparentemente es una condición benigna hasta la progresión a cirrosis, falla hepática sub aguda y hepatocarcinoma, recurriendo inclusive después del trasplante hepático (13) La entidad presenta una prevalencia global aproximada del 20 al 30% en adultos, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (14) y más común en países industrializados, en donde la mayoría de pacientes se diagnostican entre los 40 y 50 años.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico, ya sea diagnosticado por ecografía o biopsia hepática, se ha asociado con una mayor prevalencia de alteraciones cardiovasculares tempranas asintomáticas como el aumento del grosor medio intimal carotídeo y la aterosclerosis carotídea.

Por lo tanto, la acumulación de evidencia sugiere los que padecen la enfermedad tienen una disminución de la supervivencia en comparación con la población general y que la carga clínica de EHGNA no se limita a la morbilidad y la mortalidad relacionada con el hígado, ya que la mayoría de las muertes en pacientes con EHGNA se relaciona con la enfermedad cardiovascular y el cáncer, y no con la progresión de la enfermedad hepática. Siendo la enfermedad cardiovascular la que dicta el resultado con más frecuencia.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el informe de la organización mundial de gastroenterología del 2012 En las últimas dos décadas ha ido quedando cada vez más claro que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) son actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática en los países de occidente. Esta es común en los ancianos, en quienes presenta una carga de manifestación más importante tanto hepática (esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y carcinoma hepatocelular) como extra-hepática (enfermedad cardiovascular, neoplasias extrahepáticas) que en los grupos de menor edad (15). La prevalencia de HGNA se ha duplicado en los últimos 20 años y distribución mundial está íntimamente vinculada a la dislipidemia, diabetes y la obesidad, patologías que han alcanzado proporciones epidémicas.

Se ha observado que los pacientes con HGNA tienen una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (16) o compromiso más severo en la coronariografía, independientemente de factores de riesgo establecidos. Estos y otros resultados han generado la hipótesis de que el hígado graso podría tener un rol propio en la patogenia de la aterosclerosis, ya sea a través de la liberación de mediadores pro-aterogénicos o pro-coagulantes o de un metabolismo anormal de lipoproteínas por lo que la EHNA se destaca no sólo como una enfermedad primaria del hígado, sino más bien como una condición sistémica con un mayor riesgo inherente para la enfermedad cardiovascular.

El aumento de del grosor medio intimal de la arteria carótida, se considera un parámetro validado de la aterosclerosis subclínica y un predictor independiente de ictus e infarto de miocardio (17,18,19,20) y la presencia de placas como el índice de daños aterosclerosis tarde, se han utilizado para caracterizar el riesgo de ECV en pacientes con hígado graso no alcohólico.

En nuestro medio a pesar de la alta prevalencia de los factores de riesgo para la EHGNA y de las enfermedades cardiovasculares carecemos de estudios en este sentido.

Conociendo que la edad por si sola es el principal determinante del grosor medio-intimal (21. ha despertado el interés en la realización del mismo, buscando establecer la relación de la enfermedad del hígado graso no alcohólica y el grosor medio-intimal de la arteria carotidea en la población adulta mayor por lo que nos planteamos las siguiente interrogante:

¿Existe relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólica y el engrosamiento medio-intimal en los adultos mayores de la ciudad de Santiago?

II.1 Objetivo general

Correlacionar la enfermedad de hígado graso no alcohólico con el engrosamiento mediointimal de la arteria carótidea.

II.2 Objetivos específicos

- Describir la distribución de edad y sexo en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- Describir la distribución de edad y sexo del grosor medio intimal.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Definición

La HGNA es una afección definida por una acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) en el hígado (histológicamente > 5% de los hepatocitos) en un paciente con una ingesta alcohólica menor de 40 g a la semana e idealmente, sin otras causas de daño hepático crónico. . Además del exceso de grasa (esteatohepatitis), un subgrupo de pacientes con HGNA presenta daño e inflamación de los hepatocitos. Esta última condición, denominada EHNA, es virtualmente indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (EHA).

III.2 Etiología

La etiología HGNA es probablemente múltiple, estando aún lejos de conocerse todos los agentes participantes. Se admite que influyen factores ambientales y genéticos. Entre los primeros se encuentra el denominado estilo de vida occidental, caracterizada por el binomio dieta abundante y sedentarismo. Un aporte hipercalórico, con exceso de hidratos de carbono, grasa saturada y alimentos con procesamiento industrial, unido a un escaso gasto energético, conducen a la mayoría de los sujetos a una ganancia ponderal. Tanto en población adulta como infantil, el sobrepeso y la obesidad se asocian a la EHGNA. Otro elemento posiblemente implicado es la flora intestinal, que también es un reflejo de la dieta, actuando como facilitador de la permeabilidad intestinal y del paso de endotoxinas.

Hay evidencias que permiten desvincular la presencia de esteatosis de la obesidad y de la resistencia a la insulina en personas con variantes del gen que codifica la fosfolipasa patatán-like que contiene la proteína 3 (PNPLA3) (22). También se ha asociado a la EHGNA con determinados polimorfismos del cambio de un único nucleótido (SNPs) de algunos genes como el de la MTTP (23), o el recientemente descrito del gen que codifica la apolipoproteína C3 (apoC3) en asiáticos delgados y sin diabetes (24). Un grupo español ha demostrado que los pacientes obesos con EHGNA muestran una sobreexpresión de genes proinflamatorios y proapoptóticos. En aquellos que en la biopsia exhibían fibrosis,

se observó, además, una sobreexpresión de genes profibrogénicos, incluyendo el gen del receptor de la leptina. (25)

III.3 Histología

Los hallazgos anatomopatológicos de la EHGNA son indistinguibles de las lesiones inducidas por el abuso del alcohol. Se exige un mínimo de entre el 5 y el 10% de infiltración grasa para poder definirse como esteatosis hepática. Además, el amplio espectro de esta enfermedad incluye infiltración de células inflamatorias, balonización de los hepatocitos con presencia en su interior de hialina de Mallory y de acúmulo de gránulos de glucógeno, necrosis de los mismos y fibrosis en el caso de enfermedad avanzada. Para el diagnóstico de esteatohepatitis es necesaria la combinación esteatosis, presencia de polimorfonucleares, monocitos, o ambos, balonización hepatocitaria y áreas de necrosis. En el 66% de los pacientes con EHGNA se encuentran lesiones mínimas de fibrosis en el momento de su diagnóstico histológico, mientras que en el 25% hay fibrosis septal, y el 15% presenta cirrosis bien establecida. Existe una clasificación clásica de la severidad histológica de la enfermedad, mediante la valoración del porcentaje de infiltración grasa, del grado de inflamación y de los estadios de la fibrosis.

III.4 Epidemiología

La mayoría de los estudios de prevalencia se determina mediante ecografía. Esta técnica no es excesivamente sensible pues precisa de la infiltración grasa de al menos la tercera parte del parénquima hepático para dar un resultado positivo. Con todas estas limitaciones, se estima que afecta al 20–30% de la población occidental (26, 27). La esteatohepatitis, que precisa una biopsia hepática para su diagnóstico, afectaría solo al 2–3% de la población. (28)

Existe una influencia racial en la prevalencia de la EHGNA variando desde un 45% entre los hispanos, a un 24% en afroamericanos y a un 33% en los caucásicos estadounidenses(29).. Entre los asiáticos acontece en el 25% (30) .La frecuencia de presentación, al menos en la raza blanca, suele ser el doble entre

varones que en mujeres—42% y 24% respectivamente—si bien puede incrementarse en el estado posmenopáusico (31) . El predominio de la EHGNA aumenta de forma paralela a la edad: menos del 20% por debajo de los 20 años y más del 40% por encima de los 60.

III.5 Fisiopatogenia

El hígado desempeña un papel central en el metabolismo lipídico, captando ácidos grasos libres del plasma (AGL), que si no son aprovechados como fuente energética mediante oxidación, son almacenados o exportados tras la síntesis de lípidos y lipoproteínas. Una serie de alteraciones de factores locales y sistémicos, que controlan el equilibrio entre el aflujo, la oxidación y la exportación de lípidos, conduce a la acumulación hepática de triglicéridos. Esta descripción es un resumen de la patogénesis de la EHGNA, que es más compleja, y solo parcialmente conocida, de la que seguidamente se describen los datos más relevantes.

La resistencia a la insulina (RI) y la obesidad, fundamentalmente del tipo visceral, son dos importantes elementos etiopatogénicos de la EHGNA. Ambas aumentan la afluencia de AGL al hígado, lo que induce a una mayor producción de triglicéridos hepáticos. Por otra parte, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, que suelen acompañar a la RI, también pueden promover la lipogénesis «de novo» de AGL, al sobreexpresar factores de transcripción lipogénicos tales como la proteína unida al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c) o la proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos. (32) Los AGL que no son incorporados a los triglicéridos deben ser metabolizados mediante oxidación en las mitocondrias, peroxisomas y microsomas . Sin embargo, la activación de SREBP-1c aumenta el malonil-CoA, el cual inhibe la oxidación de los AGL. El resultado neto de estas tres alteraciones es la mayor disponibilidad hepática de AGL como sustrato para la síntesis de triglicéridos. (33) En esta síntesis, la enzima Acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) juega un papel clave al catalizar el paso final hacia la esterificación de los AGL en triglicéridos. La DGAT está constituida por dos isoformas primarias (DGAT1 y DGAT2). Mientras DGAT1 está presente en varios tejidos, DGAT2 es específica de los hepatocitos. Diversos experimentos en ratones

han puesto de manifiesto como su sobreexpresión ocasiona esteatosis, mientras que su inhibición la revierte (34,35). Tras su esterificación, los AGL quedan finalmente empaquetados y almacenados como vacuolas de triglicéridos en los hepatocitos, o después de su unión a la apolipoproteína B —mediada por la proteína transferidora de triglicéridos microsomales (MTTP) — son lanzados hacia el torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Dado que SREBP-1c inhibe la formación de MTTP, la RI al sobreexpresar SREBP-1c contribuye a una menor incorporación de apoB y a la consiguiente menor formación de VLDL. También puede existir una disminución de la síntesis de apoB (36) o una menor respuesta posprandial de la apoB disociada del incremento de triglicéridos (37). En todos los casos, la consecuencia final es la dificultad en el envío del exceso de triglicéridos hacia el plasma. Cuando la tasa de síntesis de triglicéridos sobrepasa la capacidad de producción de VLDL y de su exportación, los triglicéridos se acumulan dentro de los hepatocitos, dando lugar a la esteatosis, marcador definitorio de la EHGNA.

El contenido en lípidos de hígado viene determinado por el equilibrio de varios procesos: a) Importación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, b) Síntesis de novo de AGL en hepatocitos, c) Beta-oxidación de los AGL, d) Esterificación de los AGL en TG mediado por la DAGT2 y e) Exportación de triglicéridos como VLDL. Abreviaturas: VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; AGL: ácidos grasos libres; SREBP-1c: proteína unida al elemento regulador de esteroides; ChREBP: proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; Apo B: apolipoproteína B; MTTP: proteína transferidora de triglicéridos microsomales. B) Fisiopatología de la EHGNA. Influencia de la resistencia a la insulina en el EHGNA. La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia conducen a la acumulación de lípidos en el hígado por varios mecanismos. En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina aumenta la lipólisis de triglicéridos e incrementa los niveles circulantes de los AGL que son captados por el hígado. Además, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia aumentan la síntesis de novo de los AGL e inhibe su beta-oxidación. La consecuencia es la acumulación de los AGL dentro de hepatocitos. Para compensarla, la síntesis de

TG hepática es impulsada por la sobreexpresión de DGAT2. Por otra parte, la exportación de TG puede verse perjudicada al originarse una disminución de la producción de las VLDL por disminución de la síntesis de la apoB, o de su enlace con los TG, mediada a su vez por una disminución de la MTTP. El resultado neto es un aumento de la concentración intrahepática de TG con su acúmulo dentro de los hepatocitos en forma de vacuolas de grasa, marca constitutiva de la EHGNA. Esta situación inicia un ulterior daño hepático causando una mayor resistencia insulina hepática y la producción de especies reactivas del oxígeno que conlleva el paso desde EHGNA a la esteatohepatitis. Abreviaturas: ↑ = aumentado; ↓ = disminuido; AGL: ácidos grasos libres; SREBP-1c: proteína unida al elemento regulador de esteroides; ChREBP: proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; Apo B: apolipoproteína B; MTTP: proteína transferidora de triglicéridos microsomales; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Los AGL pueden hacer progresar la esteatosis hacia la esteatohepatitis por diversos mecanismos, entre los que se incluyen: a) la toxicidad directa; b) el aumento de la síntesis del factor de crecimiento tumoral α (TNF α), a través del factor nuclear kappaB —que a la vez pueden ser inhibidos vía receptor activado de proliferación de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ) estimulado por los propios AGL—; c) la disminución de la adiponectina —lo que incrementa la RI, la síntesis y depósito de los AGL y los niveles de TNF α —, y por último, d) mediante la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la reducción de equivalentes tales como el dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), lo que conlleva a un estrés oxidativo con daño tóxico del hepatocito y a fenómenos de necrosis, proliferación inflamatoria, fibrosis, y muerte celular(38)

La teoría de la patogénesis y progresión de la EHGNA mediante «dos golpes» (two-hit hipótesis) está ampliamente aceptada. El primer golpe sería el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos —esteatosis simple— y el segundo el

estrés metabólico-oxidativo y la producción descontrolada de citoquinas que resultan del intento de compensar la alteración de la homeostasis lipídica (39)

III.6 Cuadro clínico

La mayoría de las veces la EHGNA cursa de forma asintomática o con síntomas y signos inespecíficos: fatiga, dolor en hipocondrio derecho hepatomegalia; por lo que en la práctica, los pacientes son diagnosticados por la combinación de niveles elevados de las enzimas hepáticas junto a los hallazgos ecográficos

III.7 Diagnóstico

No se ha encontrado ningún biomarcador con las características necesarias que permita un diagnóstico preciso de la EHGNA y que diferencie los estadios leves de los más avanzados de esteatohepatitis y fibrosis. Por tanto, la biopsia hepática continua siendo el patrón oro del diagnóstico de la EHGNA. Sin embargo, dado que es un procedimiento invasivo con un 0,5% de complicaciones, que su interpretación es subjetiva y sometida a la variabilidad según la muestra y a la alta prevalencia de la EHGNA, debería limitarse su empleo a los ensayos y estudios clínicos

Por otra parte, la mayoría de las veces la EHGNA cursa de forma asintomática o con síntomas y signos inespecíficos: fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia por lo que en la práctica, los pacientes son diagnosticados por la combinación de niveles elevados de las enzimas hepáticas junto a los hallazgos ecográficos.

III.8 Laboratorio:

La elevación de las transaminasas es la anomalía más usual observada en la EGHNA, estando presente entre el 50 y el 90% de los casos. Si bien cualquier estadio de la enfermedad puede cursar con transaminasas normales, estas suelen estar más elevadas en la esteatohepatitis

Muchos de los pacientes pueden presentar niveles séricos de transaminasas elevados de leve a moderados. La relación AST (aspartatoaminotransferasa)/ ALT (alaninaaminotransferasa) habitualmente es menor de 1, pero esta relación aumenta a medida que avanza la fibrosis (45) considerándose factor predictor..

Niveles séricos elevados de FAL (fosfatasa alcalina) y gamaglutamiltranspeptidasa pueden presentarse en algunos pacientes a pesar que su grado de elevación es menor al encontrado en la hepatitis alcohólica, elevándose generalmente hasta el triple de lo normal. Otras anormalidades que pueden encontrarse en el laboratorio son: hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia en una etapa cirrótica de HGNA, detonando la pérdida progresiva de la funcionalidad hepática. En casi la mitad de los pacientes, los niveles de ferritina sérica se presentaron elevados y el 11 % presentó niveles aumentados de la saturación de transferrina (40).

III.9 Estudios de Imágenes:

La ecografía es la técnica de cribado preferida para el diagnóstico de la EHGNA en personas con elevación de las transaminasas. Aunque para la detección de la esteatosis la ecografía precisa una infiltración grasa del 30%, su sensibilidad está en torno al 60%, aumentando hasta un 90–100% en los casos de depósito moderado o severo, con una especificidad del 85% (56–100%). (41)

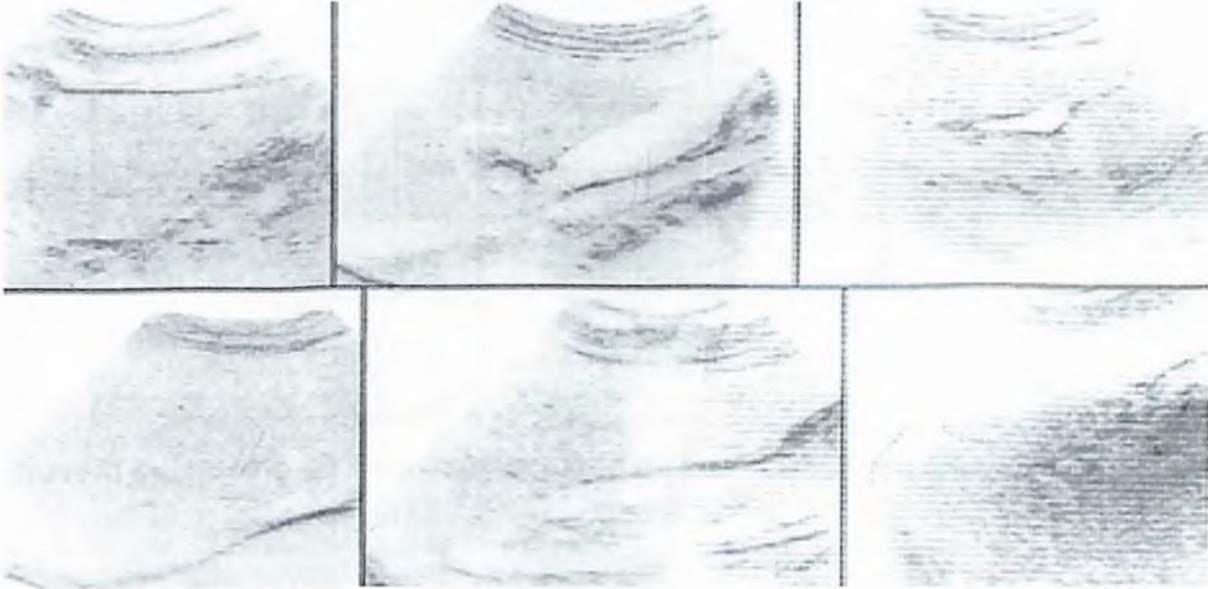
La infiltración grasa del hígado provoca un aumento difuso de la ecogenicidad en la ultrasonografía. Esta tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis y una sensibilidad y especificidad del 77% y 89% respectivamente en detectar fibrosis. En la TAC, la infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima. La esteatosis es difusa en la mayoría de los pacientes con HGNA pero en ocasiones es focal (42).

En dichas circunstancias, la ultrasonografía y la TAC pueden mal interpretarse y confundirse con la presencia de masas hepáticas malignas. En estos casos la RMN puede distinguir las lesiones ocupantes de espacio de la infiltración grasa localizada (43).

Los estudios realizados sobre los cambios hemodinámicos a nivel esplácnico en HGNA mediante ultrasonografía, muestran que los pacientes con HGNA presentan hepatomegalia, aumento de la ecogenicidad con una media de velocidad de flujo sanguíneo portal por debajo de lo normal. Posteriormente a una terapia con dieta y metformina se observó una mejoría de la ecoestructura, disminución del tamaño hepático y un aumento de la velocidad sanguínea portal y del flujo sanguíneo significativamente con mejoría del espectro de las venas hepáticas. Se ha concluido que los cambios vasculares pueden ser medidos por ecodoppler y que ello es de utilidad para evaluar el curso natural de HGNA así como para el monitoreo de los efectos benéficos de la terapia (46).

Para el diagnóstico por ultrasonografía se utilizan ecógrafos de los tipos ATL UM9, ATL 5000, Siemens Vectra y Sonosite, con transductores entre 3 y 5 MHz. Se toman placas con 6 cortes previamente establecidos con técnica estandarizada, sin cambiar la ganancia. Dentro de estos se encuentra un corte a nivel del lóbulo hepático izquierdo, uno en relación a la vesícula, un corte a nivel de la bifurcación portal, a nivel de las venas hepáticas, uno en lóbulo hepático derecho incluyendo

riñón y uno de bazo, como se observa en la siguiente figura. (44)



Los criterios ecográficos para el diagnóstico de HGNA evaluados son:

- Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.
- Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa.
- Visualización de la pared de vasos portales y diafragma.
- Atenuación del sonido.
- Hepatomegalia.

Se consideran los diferentes grados de infiltración grasa: (43)

1. Leve cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.



2. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido.



3. Severa cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma.



La tomografía computarizada es de menor utilidad diagnóstica que la ecografía en la esteatosis difusa. El diagnóstico se hace cuando el coeficiente de atenuación del hígado en estudios sin contraste es 20 UH menor que la del bazo. Su precisión puede verse limitada por la carga de hierro hepático. La exposición a la radiación limita aún más su empleo.

La resonancia nuclear magnética (RM) puede ofrecer imágenes y métodos espectroscópicos de cuantificación de la grasa bastante precisos. Las técnicas de gradiente-eco y de potenciación pueden tener utilidad clínica en el diagnóstico de las esteatosis focales. La espectroscopia suele reservarse como herramienta de investigación en estudios epidemiológicos o terapéuticos. La RM-elastografía tiene la capacidad de estimar el grado de fibrosis y parece una herramienta prometedora en la diferenciación entre EHGNA y esteatohepatitis.

3) Marcadores bioquímicos:

Si bien el diagnóstico de certeza de HGNA se efectúa por la biopsia hepática se han realizado diferentes ensayos con marcadores bioquímicos para predecir el desarrollo de fibrosis o esteatohepatitis en HGNA. En un estudio se evaluó la utilidad de un marcador no invasivo (FIBROTEST) para fibrosis observándose una sensibilidad para la misma del 77% y una especificidad del 98%, concluyendo que se trata de un predictor confiable de fibrosis avanzada. Este test incluye marcadores tales como la alfa2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y gamma glutamiltranspeptidasa. Este test se presenta como alternativa preliminar en aquellos pacientes donde el nivel de transaminasas es normal y biopsia hepática podría resultar una práctica poco ética.

Existe un test no invasivo para evaluar esteatosis (STEATOTEST) en el que además de medir los marcadores del FibroTest le agrega la determinación de AST, glucosa, triglicéridos y colesterol. (44)

III.10 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la esteatohepatitis alcohólica por lo que la anamnesis y la relación AST/ALT menor a 1 resultan fundamentales. En principio, el consumo de menos de 20 g/día de alcohol en la mujer y de 40 g/día en el varón, descartaría el diagnóstico de HGNA.

- Hepatitis viral—antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpo del virus de la hepatitis C o ARN-VHC, anticuerpo IgM contra hepatitis A, anticuerpo contra hepatitis E (en determinadas ubicaciones geográficas); es de destacar que en un mismo paciente pueden coexistir hepatitis viral y HGNA/EHNA.
- Enfermedad hepática autoinmune.
- Causas congénitas de enfermedad hepática crónica: hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina, síndrome de ovario poliquístico.

- Enfermedad hepática inducida por medicamentos.

III.11 Pronóstico y complicaciones

Progresión de la enfermedad de HGNA a EHNA a cirrosis/falla hepática y CHC.

La HGNA no exacerba la hepatotoxicidad, y no hay una mayor propensión a que aparezcan efectos colaterales de los agentes farmacológicos, incluyendo los Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

La coexistencia de HGNA con hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) empeora el pronóstico y disminuye la respuesta al tratamiento.

La Hepatitis C, genotipo 3, se asocia comúnmente con esteatosis hepática; puede confundir el diagnóstico de hepatitis C, de EHNA y de ambos juntos.

La biopsia hepática puede indicar la severidad de la enfermedad, pero se ha confirmado que solo la fibrosis (y no la inflamación o la necrosis), predice el pronóstico de la enfermedad.

Puede haber progresión histológica hasta hepatopatía terminal: EHNA mas puente de fibrosis o cirrosis.

La EHNA terminal a menudo es una causa poco reconocida de cirrosis criptogénica; la fibrosis progresiva puede verse oscurecida por la esteatosis estable o en mejoría y las características serológicas, especialmente en pacientes con EHNA de más edad.

La cirrosis vinculada a EHNA (criptogénica) aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC).

Causas de mortalidad en los pacientes cirróticos con EHNA:

- Insuficiencia hepática
- Sepsis
- Hemorragia varicosa
- CHC
- Enfermedad cardiovascular

Predictores independientes para la progresión de la fibrosis:

- Edad > 45–50
- IMC > 28–30 kg/m²
- Grado de resistencia a la insulina
- Diabetes
- Hipertensión

Impacto negativo sobre la supervivencia de EHNA:

- Diabetes y cifras séricas elevadas de alanina (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)
- Mayor edad y presencia de inflamación necrótica en la biopsia hepática inicial
- Mayor edad, alteración de la glicemia en ayunas, y presencia de cirrosis.

III.12 Tratamiento:

El tratamiento debe tener 4 objetivos fundamentales: disminuir el flujo de ácidos grasos libres al hígado, proteger al hepatocito de mecanismos oxidativos, evitar tóxicos conocidos que dañen al hígado y tratar los factores condicionantes o asociados a la HGNA.

Los cambios de estilo de vida son fundamentales en cualquier intento por revertir el curso de la HGNA / EHNA, y por el momento no hay ninguna terapia medicamentosa basada en la evidencia que haya sido aprobada para esta patología.

Tratamiento de las enfermedades metabólicas

Se recomienda hacer un buen control de la diabetes, de la hiperlipidemia, y de los riesgos cardiovasculares. Los estudios con atorvastatina y pravastatina han mostrado una mejoría en la histología de los pacientes con EHNA. Los pacientes con HGNA que presenten dislipidemia deben recibir estatinas. Las estatinas no parecen aumentar el riesgo de toxicidad en los pacientes con enfermedad hepática de base. Es raro observar hepatotoxicidad grave a causa de esa medicación.

Mejora de la sensibilidad a la insulina - reducción del peso

Dieta: La meta de adelgazamiento debería rondar entre 5 y 10%, reduciendo las calorías 25% con respecto a una dieta normal (aproximadamente 2500 calorías por día) según corresponda por la edad y el sexo del paciente. Una dieta moderadamente baja en calorías con modificación de la composición de macronutrientes arroja mejores resultados en comparación con una dieta muy baja en calorías. Se debe enfatizar la importancia de una dieta hipocalórica, asesorando sobre el tipo de alimentos que se consumen, evitando la fructosa y las grasas trans que contienen los refrescos y comidas rápidas, y aumentando el contenido de ácidos grasos poli insaturados omega 3 y omega 6 en la dieta. A los pacientes le puede resultar difícil cumplir con esas indicaciones, y muchos de ellos recuperan el peso después de un adelgazamiento inicial.

Ejercicio: Se debe alentar un programa de ejercicio moderado tres o cuatro veces a la semana para alcanzar una frecuencia cardíaca de 60-75% del máximo para la edad.

La eficacia de las medidas dietéticas y del ejercicio debe ser evaluada tras un período de 6 meses; si estas medidas no han sido eficaces, se puede considerar otras opciones terapéuticas, tales como la terapia farmacológica.

La pérdida de peso por cirugía (bariátrica) puede ser beneficiosa para los pacientes con obesidad mórbida; se repite aquí que esta técnica se debe considerar temprano, ya que la mayoría de los programas tienden a autorizar este tipo de cirugía para pacientes que ya están cirróticos. Hay algunos estudios limitados que informan una mejora drástica de la enfermedad hepática, así como de otras complicaciones del síndrome metabólico y resistencia a la insulina, luego de una cirugía bariátrica exitosa.

Los medicamentos destinados a tratar la resistencia a la insulina, como la metformina y las tiazolidinonas, están aprobados para el tratamiento de la diabetes, pero no para la HGNA o la EHNA, por lo que se los debe considerar experimentales

Antioxidantes y agentes antifibróticos

Los antioxidantes y los agentes antifibróticos, como la vitamina E y la pentoxifilina, no han sido aprobados para el tratamiento de la EHNA ni de la HGNA. Para todos ellos hay datos limitados, y pocos o ninguno de esos datos provienen de ensayos doble ciego controlados.

III.13 EHGNA, factores de riesgo y cálculo del riesgo cardiovascular

La EHGNA se asocia a la resistencia a la insulina y al Síndrome Metabólico y a sus componentes, así como a alteraciones lipídicas proaterogénicas. Está bien establecido que los cocientes lipídicos – colesterol total/colesterol- HDL; colesterol-LDL/colesterol-LDL; triglicéridos/colesterol- HDL – son potentes predictores del riesgo cardiovascular (RCV) (45,46). Usando la estimación aportada por los cocientes lipídicos se ha determinado no solo que el RCV está aumentado en los

pacientes con EHGNA, sino que progresa paralelamente al avance hacia la esteatohepatitis de la enfermedad (47) Diversos estudios han comprobado como muchos de los nuevos factores o marcadores de riesgo – PCR, LDL oxidada, IL6, PAI-1 – se asocian también a la EHGNA (48). Además, el riesgo de progresión a diabetes – que asociada a la EHGNA podría considerarse un equivalente coronario – se eleva en esta hepatopatía, de tal forma que a los cinco años entre el 20 y el 25% de los pacientes con EHGNA debutarán como diabéticos (49,50) En la esteatohepatitis la probabilidad es mayor (51). Una vez establecida la DM2, la presencia de la EHGNA predice un aumento de las complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía (48)

III.14 Medición del espesor medio-intimal como predictor de riesgo cardiovascular

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a *factores de riesgo causales*: edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo y diabetes, a *factores de riesgo condicionales*: incremento de triglicéridos, lipoproteína (a), homocisteína y a factores de la coagulación [fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)] y *factores de riesgo predisponentes*: obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas. El gran número de *factores de riesgos nuevos o emergentes*, hacen difícil una completa evaluación de todos ellos.

Existe una modalidad de diagnóstico por ultrasonido (no invasivo) que es la medición del espesor medio-intimal carotideo (EMI) que ha mostrado valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. También el EMI tiene un importante rol en el control de la progresión, estabilización

y regresión de la enfermedad aterosclerótica con el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y el de otros factores de riesgo coronarios.

El grosor mediointimal se define como la sumatoria de las capas íntima y media de la pared arterial, por lo que el incremento de dicho espesor puede estar determinado no sólo por la sobrecarga lipídica de la íntima, como manifestación de aterosclerosis, sino también por el incremento de colágeno en la capa media como mecanismo fisiopatológico de involución de la elasticidad de la pared

El grosor medio-intimal combinado resulta de 12 mediciones del espesor de las paredes cercanas (anatónicamente anterior) y lejana (anatónicamente posterior) de los tres principales segmentos de las arterias carótidas extracraneales: arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna, tanto del lado derecho como del lado izquierdo determinando el valor promedio de cada segmento en ambos lados. El EMI de la arteria carótida común se mide aproximadamente a 1.5 cm por debajo de la separación de los flujos carotídeos, o 1 cm por debajo de la bifurcación. El EMI de la bifurcación se mide desde el origen de la misma, cuando se produce la pérdida del paralelismo de la arteria carótida común, hasta la separación de los flujos. La medición del EMI de la arteria carótida interna se realiza desde la separación de los flujos en el centímetro proximal de la arteria. Las mediciones son hechas demarcando los bordes ecográficos entre la sangre y la íntima y entre la media y la adventicia. Los bordes se reconocen por su ecogenicidad y el EMI de cada pared por su hipoecogenicidad.

Los valores normales del Grosor medio intimal de la arteria carotídea están influenciados por la edad y por el sexo. El punto de corte para caracterizar el valor de EMI como normal suele ser arbitrario y en general por arriba del percentilo 75 de la población estudiada.

El rango de valores normales del EMI en adultos, tanto del EMI de la carótida común como del EMI combinado de todos los segmentos carotídeos oscila entre 0.4 y 1.0 mm, con una progresión anual de 0.01 a 0.02 mm. Otros autores, señalan rangos de valores de EMI de la carótida común o EMI combinado de todos los segmentos carotídeos entre 0.25 y 1.5 mm. En general el EMI de la carótida común como del EMI combinado de todos los segmentos carotídeos >1 mm se consideran anormales.

El grosor mediointimal combinado de todos los segmentos carotídeos aumenta con la edad, desde 0.53 ± 0.03 mm a los 14 años hasta 0.77 ± 0.12 mm a los 70 años (52)

IV. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

IV.1 Variables

Las variables que representan la base de este estudio se citan a continuación:

Edad

Sexo

Hígado graso no alcohólico.

Aumento del grosor medio intimal carotideo

A dichas variables, se les realizó la operacionalización la cual consta de los siguientes pasos: Definición conceptual y operacional de cada una.

IV.2 Definición de variables

Después de conocer la variable de manera conceptual, se les definió operacionalmente y se realizó la descomposición en dimensiones más específicas. Asignándole sus respectivos indicadores, así como la determinación de la escala de medición.

Edad:

Definición Conceptual: Edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.

Definición operacional: Años cumplidos de 65 años y más, divididos en intervalos de 5 años.

Sexo:

Definición Conceptual: Característica fenotípica que difiere al masculino del femenino.

Definición operacional: Características fenotípicas que diferencian el hombre de la mujer:

Enfermedad hígado graso no alcohólico:

Definición Conceptual: la presencia de esteatosis hepática en más de 5% de los hepatocitos, con o sin la presencia de inflamación y fibrosis, en un paciente con una ingesta alcohólica menor de 40 g a la semana e idealmente, sin otras causas de daño hepático crónico.

Definición operacional: Es la presencia de infiltración grasa en el hígado diagnosticada por ecografía que no esté asociado a hepatopatía ni alcoholismo.

Aumento del grosor medio intimal:

Definición conceptual: sumatoria de las capas íntimas y media de la pared arterial mayor de 1mm.

Definición operacional: Medición combinada de todos los segmentos carotídeos mayor 1 mm por ecografía.

IV.3 TABLA DE OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADORES	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de evaluación del participante	65-74 años. 75-84 años. Mayor de 84 años	Cuestionario	Intervalo
Sexo	Característica fenotípica que distingue al hombre de la mujer.	Masculino Femenina	Cuestionario	Nominal
Enfermedad hígado graso no alcohólico.	Es la infiltración grasa en el hígado diagnosticada por ecografía	Si: No	Sonografía abdominal	Nominal
Aumento Grosor Mediointimal	Medición combinada de todos los segmentos carotídeos mayor 1 mm por ecografía	Si No	Doppler Carotideo	Nominal

V. MÉTODOS Y TÉCNICAS

V.1 Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo, de corte transversal , de fuente primaria y secundaria.

V.2 Área de estudio

República Dominicana, ciudad de Santiago de los Caballeros.

V.3 Universo y muestra

Universo:

El universo de esta investigación está constituido por todas las personas residentes en la ciudad de Santiago de los caballeros al momento del estudio que cumplieron con los criterios de inclusión

Muestra:

Se tomó una muestra aleatorizada de 100 participantes .

V.4 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Estar de acuerdo de participar en el estudio.
- Ser Dominicano
- Tener 65 años o mas
- Poder realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria
- Vivir en Santiago
- Tener una puntuación de 6 o menor en el Short Blessed test
- Ingesta alcohólica menor de 40 g a la semana

Exclusión

Tener o haber tenido:

Eventos cerebrovasculares

Enfermedad Parkinson

Enfermedades Psiquiátricas

Cáncer

Enfermedad hepática

V.5 Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de los datos mencionados se elaboro un cuestionario (Anexo) con preguntas cerradas el cual consta de una página con de la siguiente información: Identificación, Edad, Sexo, Aumento del grosor mediointimal , Presencia de enfermedad hígado graso.

V.6 Procedimiento de la recolección de la información:

Los participantes fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión de la muestra.

Este es un estudio de fuente primaria y secundaria que pertenece a una rama de investigación del departamento de Geriatria del Hospital Cabral y Baez quienes junto a la Universidad Pontificia Madre y Maestra llevan a cabo la investigación titulada Factores Cardiometabólicos, Cerebrales y Genéticos y su Relación con las Funciones Neurocognitivas y la Depresión en ancianos (CEGENED) la cual es financiada por el Fondo Nacional de Innovación y Desarrollo Científico Y Tecnológico (FONDOCYT) del Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (MESCYT) .

Después de obtener la autorización para realización del estudio por parte de la Univerisidad Nacional Pedro Henriquez Urena con la aprobación del ante

proyecto de investigación, se procedió a la selección de los participantes la cual se llevó a cabo mediante reuniones con los líderes comunitarios de las Zonas elegidas. Del mismo modo, se captaron participantes de las consultas del Departamento de Geriatría.

Una vez identificado el participante, se le explicó con detalle el objetivo de la investigación y su procedimiento, haciendo énfasis en la voluntariedad y anonimato del mismo. Cuando se estuvo seguro de que el participante entendió claramente el estudio, se procedió a la firma del consentimiento informado.

Luego se procedió a la realización de estudios de imágenes:

Para la medición del grosor medio intimal :

Se les realizó un Doppler de las carótidas bilateral, con equipo Phillips HD 11 con transductor lineal de 7.5 megahertz. En donde se harán rastreo de ambas carótidas común e interna, mediciones de íntimo medial en 3 planos, descripción de placas y las determinaciones de los patrones velocimétricos con picos diastólicos y sistólicos.

Para el Diagnostico de hígado graso no alcoholico:

Se realizó una Sonografía abdominal superior con equipo Phillips HD 11 con transductor convexo de 5 megahertz, enfatizando en rastreo hepático con mediciones longitudinales y comparación de parénquima renal derecho para clasificación de características de parénquima hepático.

Completado este paso se realizó una entrevista la cual consistió en la aplicación del cuestionario elaborado por el investigador.

V.7 Procesamiento de datos

Para el procesamiento de la información se utilizó una computadora Dell Inspiron con el sistema operativo Windows 7, en la cual se utilizaron los programas, Microsoft Office Word 2010 y el programa SPSS versión 22 para hacer la redacción del trabajo final y el procesamiento de los datos respectivamente.

Se creó una base de datos en el programa SPSS WIN 22.0, donde se introdujo toda la información obtenida en las diferentes valoraciones a los participantes, tras lo cual el investigador llevó a cabo los análisis estadísticos pertinentes, como regresión lineal, estadísticos paramétricos y no paramétricos, así como descriptivos de acuerdo a los objetivos planteados.

V.8 Plan de análisis

Para correlacionar la enfermedad de hígado graso no alcohólico con el engrosamiento medio intimal se plantearon los siguientes cruces de variables.

- Enfermedad de hígado graso no alcohólico vs Aumento del grosor Mediointimal
- Enfermedad hígado graso no alcohólico vs sexo.
- Aumento Grosor Mediointimal vs edad
- Aumento Grosor Mediointimal vs sexo.

Luego de esto, se conocía si existe significancia estadística, haciendo uso de la prueba de chi cuadrado, cuya fórmula es la siguiente:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Donde "O" y "E" representan respectivamente las frecuencias observadas y las esperadas.

V.9 Consideraciones Éticas

El presente estudio pertenece a una rama de investigación del Macro proyecto titulado Factores Cardiometabólicos, Cerebrales y Genéticos y su Relación con las Funciones Neurocognitivas y la Depresión en ancianos (CEGENED) el cual fue sometido al Consejo Nacional de Bioética en Salud, CONABIOS el cual es el organismo de carácter permanente de la Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, SESPAS, al que se le consagra la responsabilidad fundamental de cuidar el cumplimiento de la aplicación de los principios y normas nacionales e internacionales, que deben aplicarse en toda investigación biomédica que involucre seres humanos en la República Dominicana. Numero de protocolo: 017-2014

Se sometió además a las normativas internacionales, siguiendo los principios éticos que se establecen, como son:

- Declaración de Helsinki
- Diseño científico.
- Principio de la proporcionalidad entre riesgos predecibles y beneficios posibles
- Respeto a los derechos del sujeto y familiar, prevaleciendo su interés por sobre los de la ciencia y la sociedad. Por lo que los datos obtenidos se manejarán de forma confidencial y se utilizarán única y exclusivamente por los investigadores con los fines establecidos para la investigación.

Consentimiento informado y respeto por la libertad del individuo, en el Reporte Belmont: Respeto por las Personas, Beneficencia, y Justicia. El cual cada participante lleno libremente luego de cumplir con los criterios de inclusión y de explicarse en qué consistía el estudio, los posibles riesgos y beneficios.

No se discrimino a los participantes por religión, raza, preferencia sexual o condición económica.

Los participantes incluidos dentro del estudio no presentaron un riesgo adicional al incurrido por una práctica clínica habitual. Solo se les realizó dos entrevistas a cada participante, una para la realización de los estudios de imágenes, los cuales no son invasivos y la otra para aplicar el cuestionario por lo que el presente estudio se considero de riesgo mínimo.

VI. ANALISIS E INTERPRETRACION DE DATOS

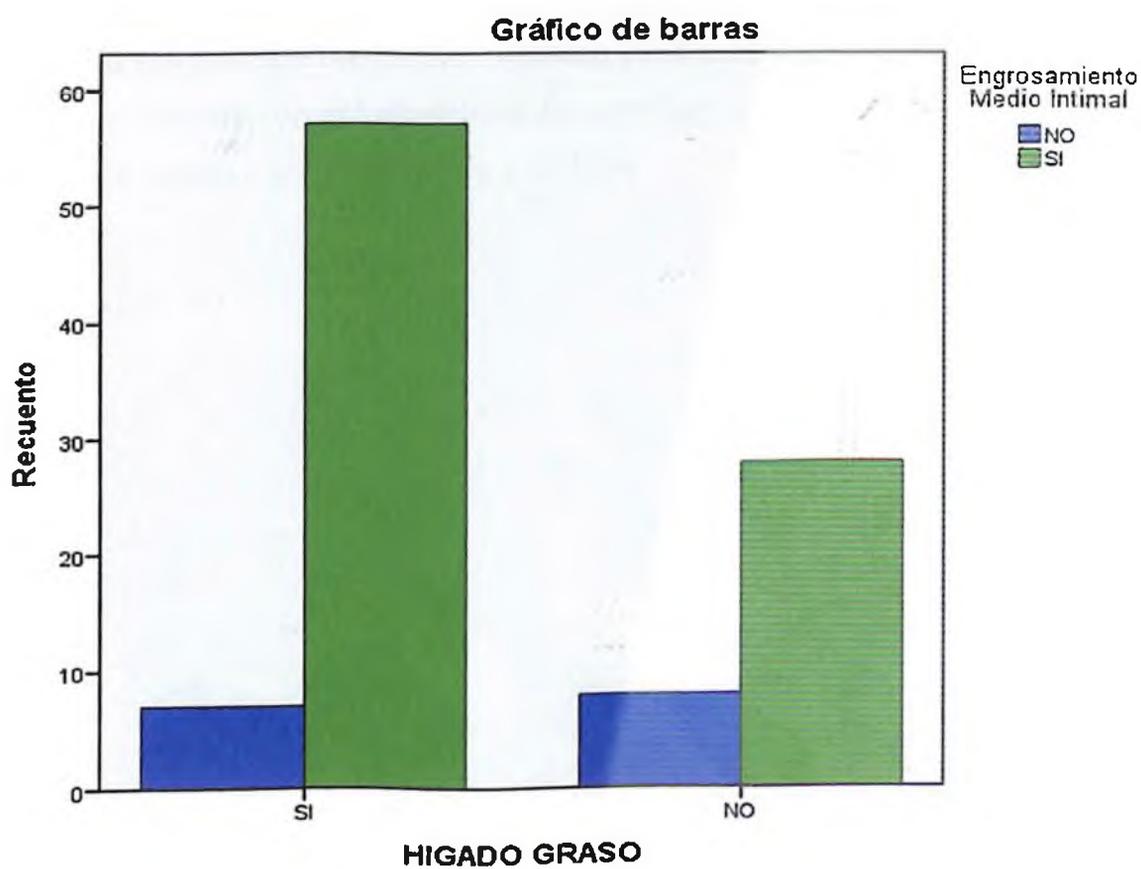
Tabla 1. Relación entre hígado graso no alcohólico y engrosamiento medio intimal.

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO	ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL		Total
	NO	SI	
SI	7	57	64
	46.7%	67.1%	64.0%
NO	8	28	36
	53.3%	32.9%	36.0%
Total	15	85	100
	100.0%	100.0%	100.0%

VALOR DE P	0.129
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotídea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 1. Relación entre hígado graso no alcohólico y engrosamiento medio intimal.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 1

Se puede apreciar en la primera tabla la relación entre Hígado graso no alcohólico y la presencia de engrosamiento medio intimal. Fueron evaluados en total 100 participantes. De estos, 64 participantes (64 %) presentaba EHGNA y 36 participantes (36 %) no. De los participantes con EHGNA 57 (89.1%) presentaron aumento del grosor medio intimal y 7 (10.9%) no.

Se empleó la muestra chi cuadrado para este cruce de variables, y no pudo determinarse relación estadísticamente significativa entre la EHGNA y el aumento del grosor medio intimal. (Valor de p: 0.129)

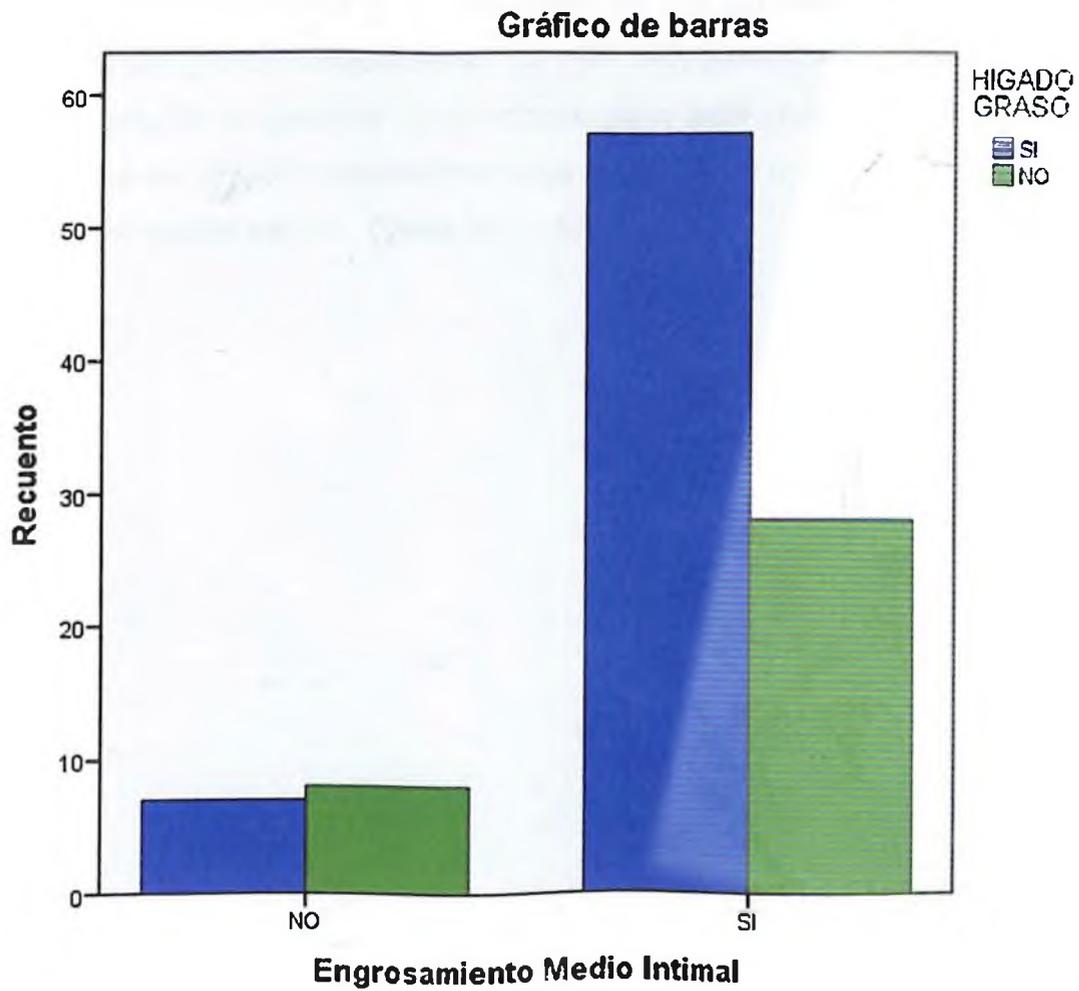
Tabla 2. Relación entre el engrosamiento medio intimal y la enfermedad de hígado graso no alcohólica

ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL	HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO		Total
	SI	NO	
NO	7 10.9%	8 22.2%	15 15.0%
SI	57 89.1%	28 77.8%	85 85.0%
Total	64 100.0%	36 100.0%	100 100.0%

VALOR DE P	0.129
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotídea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 2. Relación entre Engrosamiento Medio Intimal e hígado graso no alcohólico.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 2

Se puede apreciar en la segunda tabla la relación entre el engrosamiento medio intimal y la enfermedad de hígado graso no alcoholica. Fueron evaluados en total 100 participantes. De estos, 85 participantes (85 %) presentaba aumento del grosor medio intimal y 15 participantes (15 %) no. De los participantes con aumento del grosor medio intimal 57 (67.1%) presentaron EHGNA y 28 (32.9%) no. Se empleó la muestra chi cuadrado para este cruce de variables, y no pudo determinarse relación estadísticamente significativa entre la EHGNA y el aumento del grosor medio intimal . (Valor de p: 0.129)

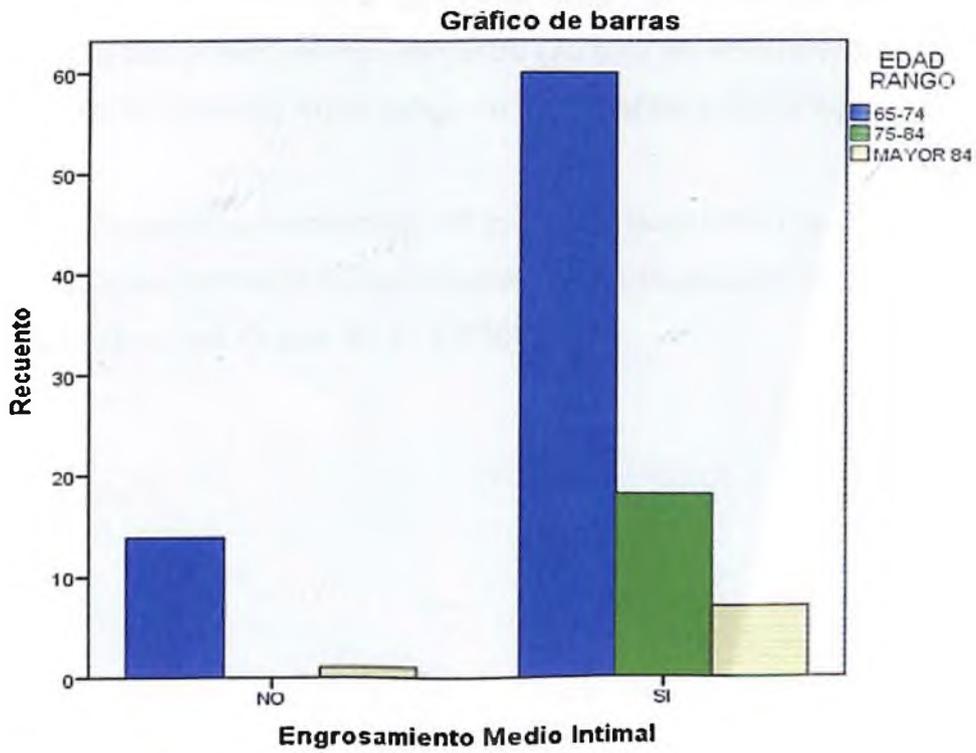
Tabla 3. Relación entre engrosamiento intimal y edad.

ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL	EDAD RANGO			Total
	65-74	75-84	MAYOR 84	
NO	14	0	1	15
	93.3%	0.0%	6.7%	100.0%
SI	60	18	7	85
	70.6%	21.2%	8.2%	100.0%
Total	74	18	8	100
	74.0%	18.0%	8.0%	100.0%

VALOR DE P	0.128
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotídea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 3. Relación entre engrosamiento intimal y edad.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 3

Se puede apreciar en la tercera tabla la relación entre el engrosamiento medio intimal y la edad. Fueron evaluados en total 100 participantes. De estos, 74 participantes (74 %) se encontraba en el grupo de los 65-74 años, 18 (18%) en el rango de 75-84 años y 8 (8%) mayor de 84 años. De los 85 participantes con aumento del grosor medio intimal 60 (70.6%) se encontraba en el rango de los 65-74 años, 18 (21.2%) en el rango de 75-84 años y 7 (8.2%) mayor de 84 años.

Se empleó la muestra chi cuadrado para este cruce de variables, y no pudo determinarse relación estadísticamente significativa entre el Engrosamiento medio intimal y la edad. (Valor de p: 0.128)

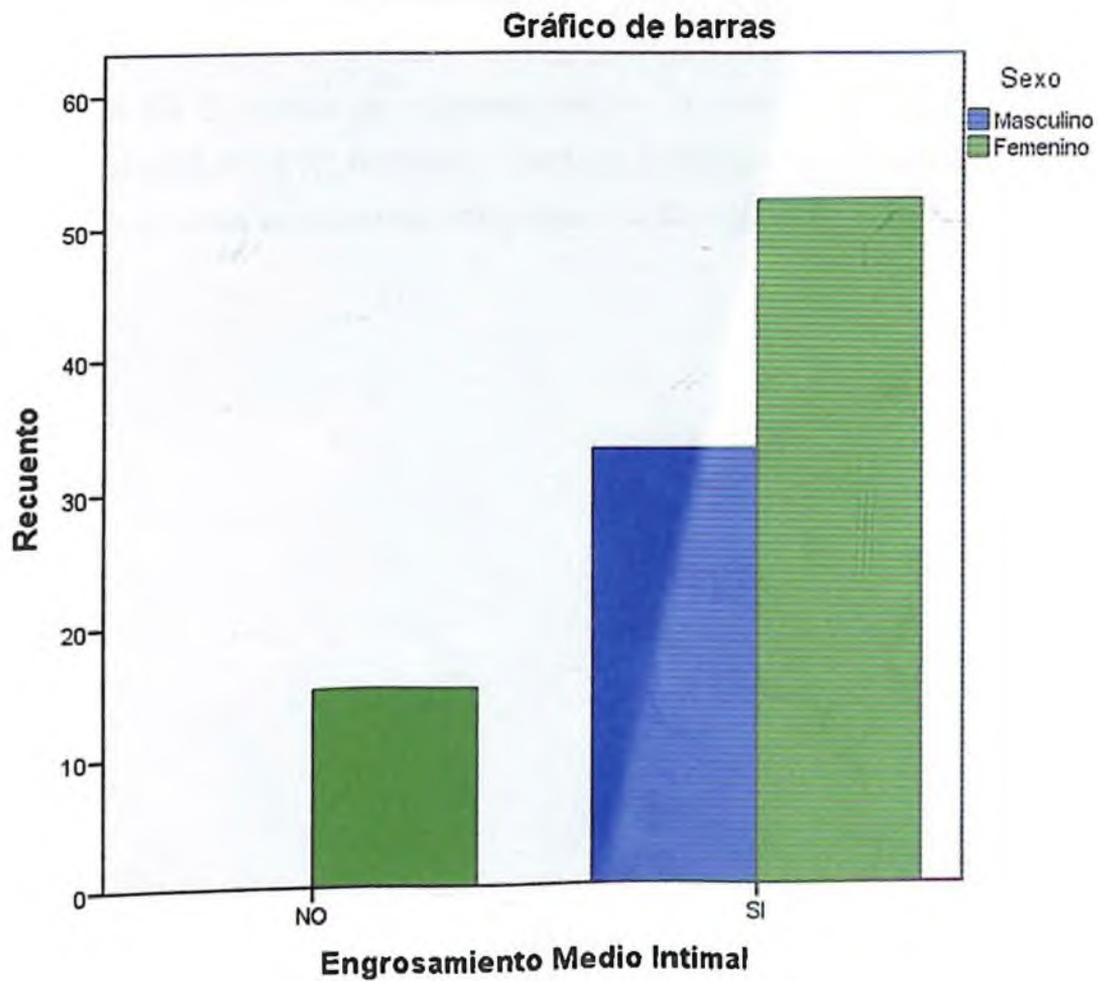
Tabla 4. Relación entre engrosamiento medio intimal y sexo.

ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
NO	0	15	15
	0.0%	100.0%	100.0%
SI	33	52	85
	38.8%	61.2%	100.0%
Total	33	67	100
	33.0%	67.0%	100.0%

VALOR DE P	0.003
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotidea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 4. Relación entre engrosamiento medio intimal y sexo.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 4

La relación entre el engrosamiento medio intimal y el sexo se aprecia en la cuarta tabla. Se puede observar que de los 100 participantes evaluados 33 (33%) masculino y 67 (67%) era femenino.

En los 85 casos de aumento del grosor medio intimal, el 33 (38.8 %) era masculino y 52 (61.2%) femenino. Demostrándose una diferencia estadísticamente significativa entre el aumento del grosor medio intimal y el sexo con un valor de p de 0.003.

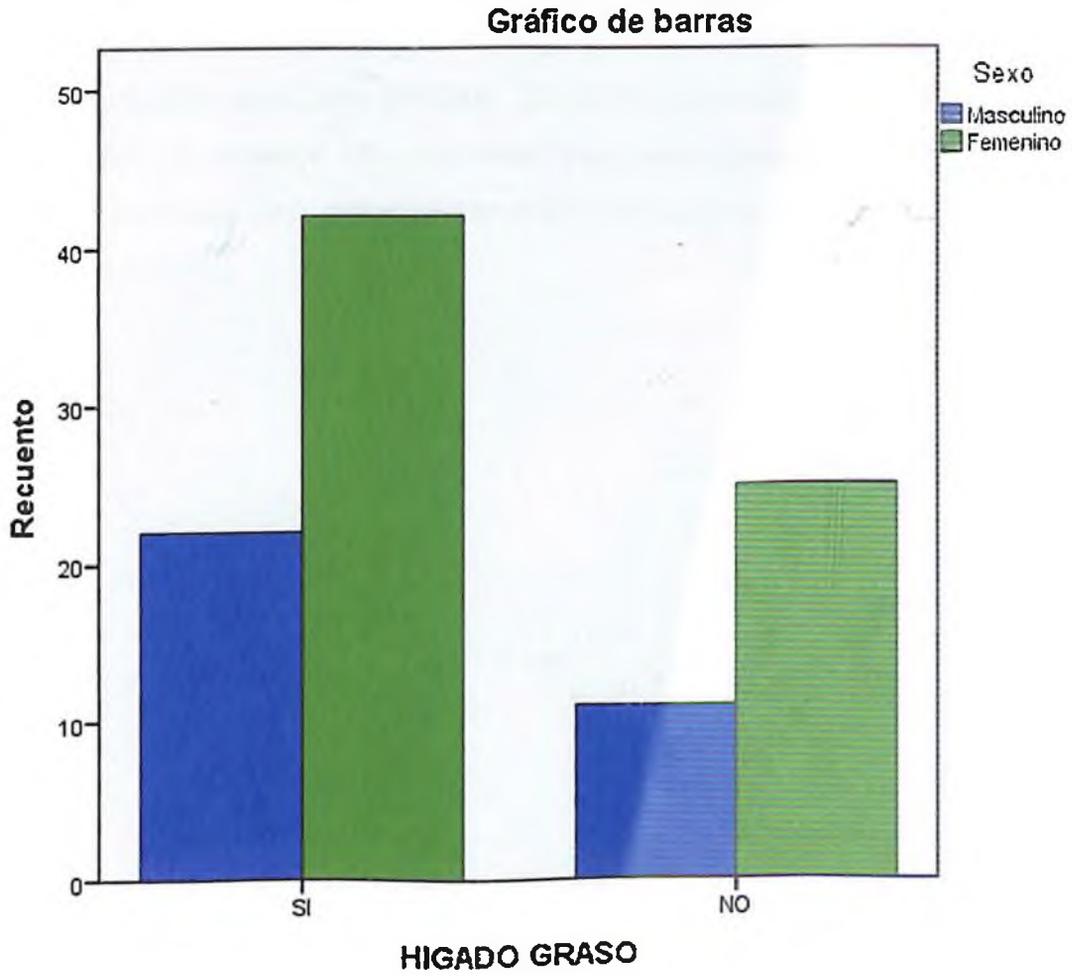
Tabla 5. Relación entre hígado graso no alcohólico y sexo.

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
SI	22	42	64
	66.7%	62.7%	64.0%
NO	11	25	36
	33.3%	37.3%	36.0%
Total	33	67	100
	100.0%	100.0%	100.0%

VALOR DE P	0.697
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotídea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 5. Relación entre hígado graso no alcohólico y sexo.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 5

La relación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólica y el sexo se aprecia en la quinta tabla. Se puede observar que de los 100 participantes evaluados el 33 (33%) masculino y el 67 (67%) era femenino.

En los 64 casos con EHGNA, 22 (34 %) era masculino y 42 (66%) femenino. Se empleó la muestra chi cuadrado para este cruce de variables, y no pudo determinarse relación estadísticamente significativa entre la EHGNA y el sexo. (Valor de p: 0.61)

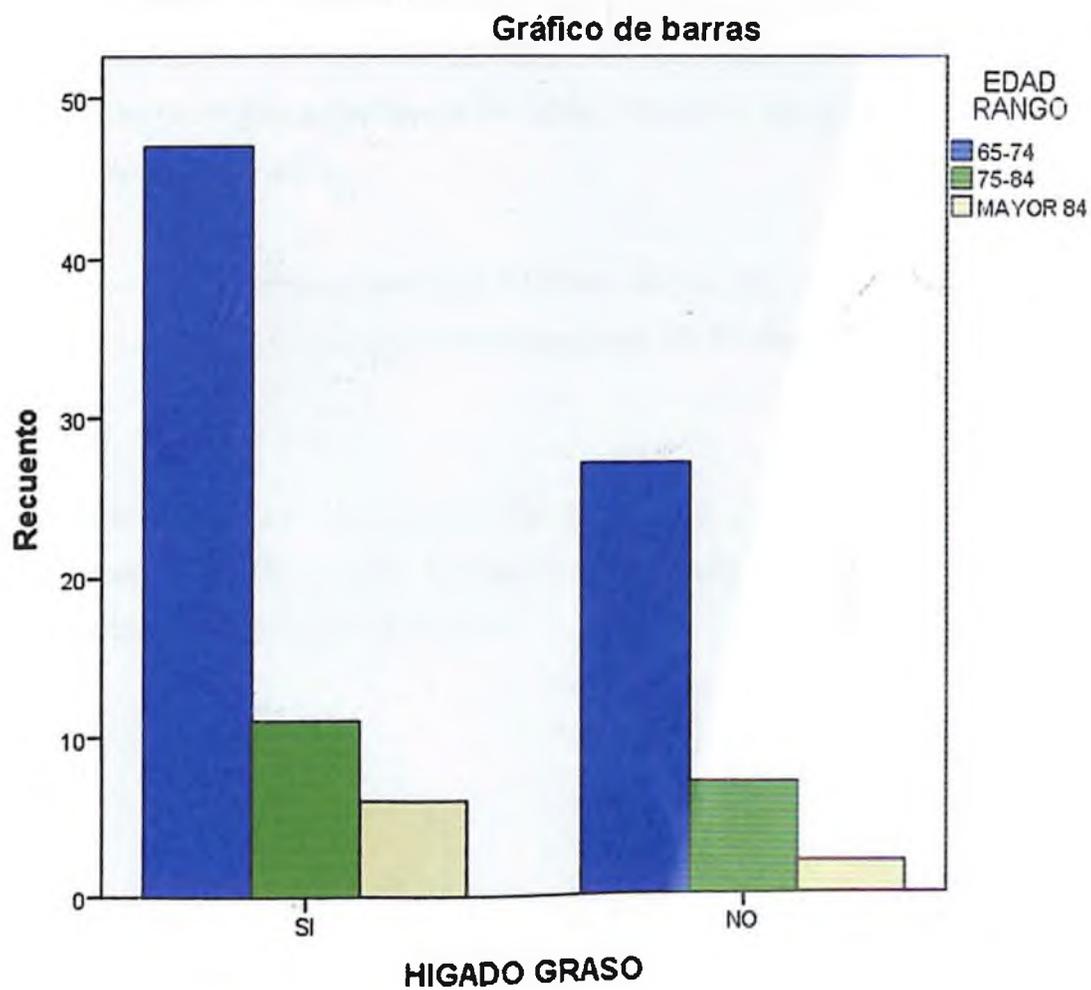
Tabla 6. Relación entre hígado graso no alcohólico y edad.

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO	EDAD RANGO			Total
	65-74	75-84	MAYOR 84	
SI	47	11	6	64
	73.4%	17.2%	9.4%	100.0%
NO	27	7	2	36
	75.0%	19.4%	5.6%	100.0%
Total	74	18	8	100
	74.0%	18.0%	8.0%	100.0%

VALOR DE P	0.782
------------	-------

Fuente: Formularios de recolección de datos del estudio denominado "Relación del hígado graso no alcohólico con el grosor intimal de la arteria carotídea en adultos mayores de 65 años de la ciudad de Santiago".

Gráfica 6. Relación entre hígado graso no alcohólico y edad.



Análisis e interpretación de la tabla y gráfica 6

Se puede apreciar en la sexta tabla la relación entre la EHGNA y la edad. Fueron evaluados en total 100 participantes. De estos, 74 participantes (74 %) se encontraba en el grupo de los 65-74 años, 18 (18%) en el rango de 75-84 años y 8 (8%) mayor de 84 años.

De los 64 participantes con EHGNA 47(74.3%) se encontraba en el rango de los 65-74 años, 11 (17.2%) en el rango de 75-84 años y 6 (9.4%) mayor de 84 años.

Se empleó la muestra chi cuadrado para este cruce de variables, y no pudo determinarse relación estadísticamente significativa entre el Engrosamiento medio intimal y la edad. (Valor de p: 0.782)

VII. DISCUSIÓN.

Los resultados mostrados en la siguiente investigación dan respuesta a los objetivos planteados, en algunos cruces de variables concuerdan con los resultados de las referencias bibliográficas revisadas, mientras que en otros casos contrastan en su totalidad.

El primer estudio a contrastar es el publicado Huang Y et al en el que se analiza la asociación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis en pacientes de mediana edad y envejecientes de la población china en el cual solo el 30% de la población del estudio fueron diagnosticado con la EHGNA. (2) diferente a lo descrito en el presente en el cual un 64% presento dicha condición.

Este hallazgo puede atribuirse la EHGNA tiene una alta prevalencia en la vejez y la población de nuestro estudio es de mayores de 65 años con una media de edad mayor a la presentada en el estudio contrastado.

El presente estudio al igual que el realizado por Leonardo A et al titulado *Fatty liver, carotid disease and gallstones: A study of age-related associations* (7) no demostró una asociación estadísticamente significativa entre la EHGNA y el aumento del grosor medio intimal, a diferencia de lo reportado en múltiples investigaciones en las que se pone de manifiesto que la la EHNA se asoció con elevado grosor medio-intimal independientemente de los factores de riesgo convencionales (2,3) Aun en la población sin síndrome metabólico. (4)

Cabe destacar que la población de nuestro estudio al igual que el realizado por Leonardo A et al es una población de adultos mayores, puesto que los demás estudios en los cuales se ha encontrado asociación han sido realizado en una

población más joven incluso en el de Huang Y que a pesar de tomar una población adulta la media de edad fue menor a la nuestra.

Leonardo et al el estudio anteriormente citado encontraron una asociación inversa en relación a la edad , el índice de masa corporal y la enfermedad de hígado graso no alcohólico contrario a lo encontrado en este estudio en donde no se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Las investigaciones realizadas por Albricker et al. Sobre el grosor medio intimal y la severidad de la enfermedad del hígado graso no alcohólica demostraron que la edad es el principal factor determinante del aumento del grosor carotideo (11) contrario a lo arrojado en el presente estudio en donde al cruzar dichas variables no encontramos asociación estadísticamente significativa entre ambas. Un aspecto controversial en la evaluación del grosor medio intimal carotideo es la variedad de protocolos utilizados para su determinación, ya que dificulta la interpretación y comparación de los resultados, además de que dicho procedimiento es operador dependiente. Esto podría además ser explicado por qué nuestra relación fue realizada por rangos de edad y a medida que aumentaba la edad disminuía el número de participantes.

La literatura revisada expone que el sexo masculino es el que más se asocia a engrosamiento medio intimal. hecho que contrasta con nuestros resultados en donde el 85% de los participantes presento aumento del grosor medio intimal carotideo, siendo el sexo más frecuente el femenino (61.2%). Demostrándose una diferencia estadísticamente significativa entre el aumento del grosor medio intimal y el sexo con un valor de p de 0.003.

VIII. CONCLUSIONES

De 100 participantes estudiados mediante el cuestionario y los estudios de imágenes se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Un 64% presentaban enfermedad de hígado graso no alcohólica.
- El sexo más frecuente en presentar enfermedad de hígado graso no alcohólica fue el sexo femenino con un 66%. Pese a estos datos no hubo significancia estadística.
- El 85% de los participantes presento aumento del grosor medio intimal carotideo, siendo el sexo más frecuente el femenino (61.2%). Demostrándose una diferencia estadísticamente significativa entre el aumento del grosor medio intimal y el sexo con un valor de p de 0.003.
- De los individuos con enfermedad de hígado graso no alcohólica 57 (89.1) tuvieron aumento del grosor medio intimal, pero no se demostró significancia estadística.

IX. LIMITACIONES

- Las limitantes encontradas durante la realización de la presente investigación el número de la muestra en los rangos de edades superiores.
- La desigualdad en el sexo ya que la mayoría de los participantes eran de sexo femenino.

X. RECOMENDACIONES

Cabe destacar que la ausencia de relación estadísticamente significativa entre Enfermedad de hígado graso no alcohólica y el grosor medio intimal así como otros cruces de variables en este estudio no debe restarle valor a la búsqueda de una asociación de las mismas, ya sea en la práctica clínica como en estudios posteriores, por lo que se recomienda:

1. Aumentar la población de estudio, con una distribución por sexo y rango de edad homogénea para así lograr mayor poder de relación entre las variables.
2. Realizar estudios Caso controles.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49:600–607.
2. Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, Li M, Liu Y, Lu J, Chen Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2321–2326
3. Mohammadi A, Habibpour H, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7:661-5
4. Mohammadi A, Bazazi A, Ghasemi-Rad M. Evaluation of atherosclerotic findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Gen Med.* 2011;4:717-22.
5. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, Hsu FC, Lohman KK, Weinberg RB, Wagenknecht LE. *Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study.* *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3029–3035
6. Petit JM, Guieu B, Terriat B, Loffroy R, Robin I, Petit V, Bouillet B, Brindisi MC, Duvillard L, Hillon P, Cercueil JP, Verges B. *Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4103–4106

7. Leonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, et al. Fatty liver, carotid disease and gallstones: A study of age-related associations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(36):5826-5833.
doi:10.3748/wjg.v12.i36.5826.
8. Sookoian Silvia, Pirola Carlos J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008 October; 49(4): 600–607. Published online 2008 July 2.
doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.012
9. Nahandi, M. Z., Khoshbaten, M., Ramazanzadeh, E., Abbaszadeh, L., Javadrashid, R., Shirazi, K. M., & Gholami, N. (2014). Effect of non-alcoholic fatty liver disease on carotid artery intima-media thickness as a risk factor for atherosclerosis. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 7(1), 55–62.
10. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008; 51:1947-53.
11. Albricker ACL, Couto CA, Nunes MCP, Reis TO, Lima MLRP, et al. (2014) Carotid Artery Intima-Media Thickness and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2: 175. doi:10.4172/2329-9517.1000175
12. Ampuero ,Javier . Romero-Gómez, Manuel. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(8):585---593

13. N. Mavrogiannaki and I. N. Migdalis, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data, International Journal of Endocrinology, Volume 2013.
14. Rowning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395
15. Bertolotti, M., Lonardo, A., Mussi, C., Baldelli, E., Pellegrini, E., Ballestri, S., ... Loria, P. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease and aging: Epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(39), 14185–14204. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14185
16. Castro Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez Martínez JC, Escobedo de La Peña J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *México: Cir Cir* 2012;80:128-133
17. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*. 2010;122:10–18. [[PubMed](#)]
18. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32:830–835. [[PubMed](#)]
19. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–467. [[PubMed](#)]
20. Engström G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1691–1695. [[PubMed](#)]

21. Albricker ACL, Couto CA, Nunes MCP, Reis TO, Lima MLRP, et al. (2014) Carotid Artery Intima-Media Thickness and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2: 175. doi:10.4172/2329-9517.1000175
22. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes*. 2009; 58:2616
23. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon P, Berthezene F, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type ii diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43:995-9
24. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhanget XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1082-9
25. Cayón A, Crespo J, Guerra AR, Pons-Romero F. Expresión geénica en pacientes obesos com enfermedad hepática por depósito de grasa. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100:212-8.
26. Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387-95.
Medline
27. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42:44-52

28. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce L, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. *Hepatology*. 2007; 46:1387-91
29. Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387-95
30. Nomura H, Kashiwaqi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jpn J Med*. 1988; 27:142-9.
31. Carulli L, Lonardo A, Lombardini S, Marchesini G, Loria P. Gender, fatty liver and GGT. *Hepatology*. 2006; 44:278-9.
32. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005; 115:1139-42.
33. Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:4539-50
34. Monetti M, Levin MC, Watt MJ, Sajan MP, Marmor S, Hubbard BK, et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab*. 2007; 6:69-78.
Medline

35. Choi CS, Savage DB, Kulkarni A, Yu XX, Liu ZX, Morino K. et al. Suppression of diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2), but not DGAT1. with antisense oligonucleotides reverses diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2007; 282:22678-88
36. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair K.S. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2002; 35:898-904
37. Musso G, Gambino R, de Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003; 37:909-16
38. Choi SS, Diehl A.M. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19:295-300.
39. Day CP, James O.F. Steatohepatitis: a tale of two hits?. *Gastroenterology.* 1998; 114:842-5.
40. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-210
41. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-1419

42. Toshicuni T, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb 9
43. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatology* 2005; 42:928-940
44. X. Buqué, P. Aspichueta y B. Ochoa, Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad, *Rev. esp. enferm. dig.* v.100 n.9 Madrid sep. 2008, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082008000900007>
45. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens C.H. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991; 325:373-81.
Medline
46. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol*. 2005; 96:399-404

47. Alkhoury N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2009 [Epub ahead of print] doi:10.1007/s10620-009-1075-y.
48. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16:1394-9
49. Friss-Liby im Adenborg F, Jerlstad P, Rundstrom K, Bjorrmsson E. High prevalence of metabolic complication in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Scand J gastroenterol.*: 10864-9
50. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. 22: 1086
51. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiensen UI, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44:865-73.
Medline

XII. ANEXOS

Anexo XII.1. Cronograma

- **Enero 2014- Mayo 2014**
 - Selección del tema de investigación
 - Búsqueda de información bibliográfica
 - Elaboración Anteproyecto para presentar al comité de bioética de la Universidad.
- **Junio 2014- Julio 2014**
 - Evaluación de proyecto por el comité de Bioética de la Universidad.
- **Agosto 2014- Abril 2015**
 - Reclutamiento de pacientes participantes mediante realización de reuniones en las diversas comunidades de la ciudad de Santiago, así como aquellos que acudieron a consulta de Geriatria de centros públicos y privados.
 - Recolección de datos.
- **Abril- Mayo 2015**
 - Análisis de resultados, preparación de presentación en la Universidad.
- **Junio 2015**
 - Presentación de proyecto al jurado de la Universidad.

Anexo XII.2. Instrumentos recolección de datos

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ URENA
VICERRECTORIA DE POSTGRADO
UNIDAD DE RESIDENCIAS MÉDICAS



RELACION DE LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICA Y
EL ENGROSAMIENTO MEDIO INTIMAL CAROTIDEO EN PERSONAS DE 65
AÑOS O MÁS DE LA CIUDAD DE SANTIAGO, EN EL PERIODO DE AGOSTO
DEL 2014 A ABRIL 2015

Número de participante: _____

Edad: _____ Sexo: _____

IMC: _____

Consumo de alcohol más de 40g por semana: SI ___ NO__

Enfermedad hígado Graso: Si ___ NO__

Aumento del grosor medio Intimal: Si ___ NO_____

Anexo XII.3 Costos y recursos

Fase	Concepto	Costo
Anteproyecto	Viáticos y Dieta para acudir a la asesoría en la elaboración del anteproyecto.	RD \$8.000
	Gastos de impresión y encuadernación	RD \$3.000
Periodo de recolección de datos	Gastos de impresión del material gastable utilizado.	RD\$5,000
	Realización de sonografía abdominal en centro privado	RD\$100,000
	Realización Doppler carotideo en centro Privado	RD\$ 140,000
Entrega final de tesis	Gastos de impresión y de empastado.	RD\$4,000
Total		RD\$256,000

Los costos totales de la investigación fue financiada por el Fondo Nacional de Innovación y Desarrollo Científico Y Tecnológico (FONDOCYT) del Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (MESCYT) bajo el amparo del macroproyecto CEGENET.

Anexo:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION CIENTIFICA MEDICA

CONABIOS: 0172014

Estudio de Investigacion: Factores Cardiometabolicos, Cerebrales y Geneticos y su Relacion con las Funciones Neurocognitivas y la depresión en Anicanos (ESTUDIO CEGENED).

Investigadores Responsables: Dr. Martin Medrano. Dr Sergio Diaz. Dra. Gretel Silvestre.

Le estamos invitando a participar de este estudio de investigación científica medica. Quisiéramos que conozca algunas informaciones importantes sobre esta investigación antes de decidir si colabora o no. A este proceso se le llama consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme una carta de consentimiento, se le entregará una copia firmada y fechada.

I. Propósito del Estudio

Se le invita a participar en un estudio de investigación cuyo objetivo general es investigar los factores como la diabetes, el colesterol, la grasa en el hígado, los problemas de los pulmones, los problemas del corazón y la presión arterial influyen en el cerebro y pueden producir problemas de memoria y depresión en los adultos mayores. Mucho de esos factores son los llamados cardiometabolicos. Esto nos serviría de ayuda para entender los problemas médicos y psicológicos que son comunes en los ancianos y la forma de resolver los cambios en la memoria que pueden llevar a una demencia. El Dr. Medrano, profesor de Medicina en la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM), junto a un equipo de investigadores nacionales y de la Universidad de Columbia de New York esperan averiguar, con el seguimiento en el tiempo de la población de estudio, los aspectos mas importantes para saber que ocurre en las personas mayores cuando comienzan a tener problemas de la memoria. Las personas que

voluntariamente acepten participar del estudio serán evaluadas en 2 momentos. El primer momento será en el 2014 y luego se evaluarán de nuevo en el 2016. El estudio incluye un total de 190 personas que tengan 65 o más años y que residan en la ciudad de Santiago. Este Estudio de investigación está financiado por el Ministerio de Educación Superior Ciencia y Tecnología (MESCYT)

II. Alternativa a la participación en el estudio

Este NO ES UN ESTUDIO DE TRATAMIENTO. La información que se recoja es para propósitos de investigación solamente y para averiguar más sobre los problemas de salud de las personas mayores

III. Procedimiento del Estudio

Al decidir participar usted, se le pedirá que colabore en los siguientes exámenes:

- a. Una entrevista en donde se le harán preguntas sobre el estado de salud de usted y de sus familiares.
- b. Un examen médico (Se le realizará un examen general, determinando su peso, talla, midiendo tamaño de su abdomen, chequeando los pulmones, etc.) y un examen neuropsicológico (evalúa la memoria, el razonamiento, pensamiento, cálculo, el estado de ánimo)
- c. Tomar 2 muestras de sangre, en 2 tubos de 10 cc (total muestra 20 cc) y de orina. El primer tubo servirá para hacer las pruebas de laboratorio: azúcar en sangre, colesterol y triglicéridos, homocisteína, insulina y en la orina determinación de albumina. El segundo tubo se enviará por el servicio especial de Federal Express al laboratorio de la Universidad de Columbia en Nueva York donde harán determinaciones de un gen llamado APOE- que está relacionado con problemas de la memoria.

Las muestras de sangre y orina se descartarán una vez se procesen para los análisis. Solo serán usadas para los propósitos de este estudio.

- d. Realizarse un estudio de imagen del cerebro denominado resonancia magnética (es un procedimiento que no produce molestias, le acostarán en una máquina que le tomara muchas imágenes del cerebro)
- e. Un estudio de la actividad eléctrica del corazón de forma continua (se le llama Holter) , como un electrocardiograma con unos pequeños cables que se le coloca durante 24 horas. Usted puede hacer todas sus actividades normales, menos bañarse. .
- f. Un chequeo continuo de la presión arterial (MAPA). Un aparato le estará tomando la presión de forma automática cada cierto tiempo también durante 24 horas.
- g. Le harán un estudio de las arterias del cuello llamado Doppler. Le pasaran un aparatito llamado transductor y eso se registra en una computadora.
- h. Un estudio de la Funcion de los pulmones, para esto le pedirán que usted sople, tomando mucho aire a través de una boquilla que esta unida a una computadora
- i. Una sonografía del hígado. Para eso le pasaran un aparatito por el abdomen y le pondrán un poco de gel- lubricante-

Las muestras de sangre y orina se descartarán una vez se procesen para los análisis. Solo serán usadas para los propósitos de este estudio.

IV. Riesgos del Estudio

Usted no corre ningún riesgo al participar en este estudio. Ninguno de los estudios a los que será sometido representan peligro para su salud, los estudios de electrocardiograma continuo , la toma de la presión continuamente con el aparato por 24 horas, el sonograma del hígado, el soplar para analizar la función de los pulmones, el estudio de las arterias del cuello son pruebas NO INVASIVAS, no producen ningún tipo de dolor. Aunque las mismas pueden producirles algún grado de molestia.

La resonancia magnética del cerebro no transmite radiación, no es rayos X, pero algunas personas sienten temor de acostarse en la máquina y la máquina produce un sonido que para algunas personas es molesto. Se le pondrán unos audifonos con música ambiental y un micrófono para que usted se comunique con el técnico ante cualquier inquietud.

En la entrevista se le harán preguntas sobre antecedentes de enfermedades y tratamientos llevados con anterioridad, asimismo se tomarán datos de

enfermedades que hayan estado presentes en la familia. También se le realizarán tests que se usan como instrumento para la valoración afectiva y neuropsiquiátrica del paciente.

Para la mayor parte de las personas la extracción de sangre no causa ningún problema. Sin embargo existe el riesgo de moretones, molestias y dolor en el lugar del pinchazo. No obstante tomaremos todas las precauciones usando a personas especializadas en sacar sangre.

También podría sentir un poco de vergüenza contestando preguntas sobre sus hábitos, como fumar y consumir bebidas alcohólicas, pero le aseguramos de que si siente vergüenza por alguna pregunta, podemos parar en cualquier momento.

El equipo de investigadores tomará todas las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de la información. Sin embargo hay un riesgo muy pequeño de que otras personas puedan tener algunos datos de los resultados al hacerse las pruebas.

V. Beneficios del Estudio

A usted ni a su familiar se le pagarán por su participación en el estudio. Usted y su familiar están contribuyendo con una investigación médica que permitirá que los científicos aprendan más sobre el envejecimiento y los problemas de la memoria y la depresión, esto en el futuro puede servir para tener tratamientos más adecuados.

No obstante usted y su familiar dispondrán de copias de todas las pruebas médicas a las que será sometido. Cada persona estudiada y su familia serán beneficiadas de la evaluación multidisciplinaria que se le realizará. Detección de patologías ocultas a través de análisis de laboratorios, examen médico, psicológico y procedimientos de estudio. Las personas estudiadas y que se le detecten problemas tienen la opción de ser seguidos a través de las Unidades de Atención Primaria (UNAPS) dependientes del Centro de Salud Juan XXIII y los médicos de familia. También pueden ser seguidos en el Servicio de Geriatría del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.

VI. Costos

No habrá ningún costo para usted . Todos los gastos del estudio son cubiertos por el Ministerio de Educación Superior Ciencia y Tecnología. Se le cubrirán los gastos de transporte, a través del sistema de transporte público de la ciudad para ir a los lugares de evaluación

VII. Confidencialidad

Toda la información obtenida durante este estudio y que se identifique con usted o su familiar permanecerán confidencial. Los expedientes de la investigación se mantendrán en archivos de papel bajo llave y en archivos de computadoras seguros, los mismos solo están disponibles para los investigadores. La información es codificada y protegida por una contraseña. El acceso está limitado a los investigadores científicos autorizados. Los resultados del estudio serán presentados en congresos médicos y revistas científicas de forma colectiva solo se presentan datos, números. Su nombre NUNCA será conocido

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

VIII. Voluntariedad y Derechos de los participantes

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene el derecho a no aceptar participar o a retirar su consentimiento y retirarse de esta investigación en el momento que lo estime conveniente. Si usted retira su consentimiento, sus muestras de sangre y los estudios que se le realizaron no serán utilizados. Si decide retirarse del estudio de investigación, solo tiene que expresárselo a uno de los investigadores.

IX. Preguntas

Si tiene alguna pregunta, por favor hágala, haremos todo lo posible por contestarla. Si tiene más preguntas en el futuro, puede llamar al Dr. Medrano, 809-724-7555 extensión 3054 y el hará todo lo posible por responderla. Si tiene cualquier pregunta sobre sus derechos y los aspectos éticos del estudio puede llamar al tel 809-580-1982 extensión 4231 o 4431 o al correo electrónico dlopez@pucmmsti.edu.do Sr. Diego López, presidente del Comité de Bioética.

X. Declaracion de Consentimiento

Si considera que no hay dudas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar esta carta de Consentimiento Informado

Al firmar este consentimiento, usted NO RENUNCIA A NINGUN DERECHO LEGAL, SOLO ES UN CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO ANTES DESCRITO.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, pero que los mismos mantendrán la confidencialidad de mi persona. Estoy de acuerdo en participar de este estudio de investigación.

Firma del participante

Fecha

Consentimiento del testigo Estuve presente cuando el estudio de investigación propuesto se le describió al paciente mencionado anteriormente y, en mi opinión, él o ella está de acuerdo en participar o no se opone a participar.

Firma del testigo

Nombre del testigo

Parentesco con el paciente _____

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los beneficios y riesgos que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco sobre la normatividad institucional correspondiente a la confidencialidad de los individuos y/o instituciones participantes de la investigación.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas. se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

Anexo XII.4 Evaluación

Sustentante

EJ Rossó

Dra. Erica Josefina Jiménez Rossó


Jme

Dr. Martín Medrano (Clínico)

Asesores

Carlos Montero

Dr. Carlos Montero

Jurado

Daniilo Romano

Dr. Danilo Romano

Claridania Rodríguez

Dra. Claridania Rodríguez

Fianmy Rodríguez

Dra. Fianmy Rodríguez.

Autoridades

Fianmy Rodríguez

Coordinador de Residencia Geriatria

Jefe de Enseñanza

Jefe de Enseñanza

José Javier Asilis

Dr. José Javier Asilis

Decano de la facultad ciencias de la salud



Fecha

30/06/15

Calificación

100%