



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD.**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.

Alumno: Maria Elena Romero Ibarguengoitia

Tutor: Dr. Antonio González Chávez.

Co Tutor: Dr. Juan Carlos López Alvarenga.

Profesor Titular: Antonio González Chávez.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD.**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.



Firma del Tutor
Dr Antonio González Chávez



Firma del Profesor Titular
Dr Antonio González Chávez



Firma del Alumno
María Elena Romero Ibargüengoitia

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a las siguientes personas que me apoyaron en el desarrollo del proyecto de la tesis presentada:

Dr. Antonio González Chávez.
Dr. Juan Carlos López Alvarenga.
Dra Adriana Monroy Guzmán
Dr. Arturo Herrera Rosas.
Lic. en Enfermería. María Fabiola Serratos Canales.
Lic. en Enfermería. Mireya León Hernández.
Lic en Enfermería. Laura Solís.
QFB Neyla Baltazar Altamirano.
Lic. en Nutrición. Verónica Ruiz Mañón.
Lic en Nutrición. Karolina Álvarez Altamirano.
Lic en oftalmología Alfredo Arturo Dominguez Mota.
Lic en oftalmología Jinny Tatiana Camas Benitez.
Dr Eduardo López Ortiz.
Dra. María Santa Juana Quiñones Álvarez

Y finalmente agradezco a mis papás: Ma.Elena Ibargüengoitia Tejeda y Antonio Romero Arredondo por su cariño como padres y el ejemplo y gusto hacia la ciencia que me han implementado desde la infancia.

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	pag 5
2. Planteamiento del Problema.....	pag 8
3. Justificación.....	pag 8
4. Objetivo General.....	pag 9
5. Objetivo Específico.....	pag 9
6. Hipótesis.....	pag 9
7. Material, Métodos y Análisis estadístico.....	pag 9
8. Aspectos Éticos.....	pag 12
9. Recursos y Financiamiento.....	pag 12
10. Resultados.....	pag 13
11. Discusiones.....	pag 17
12. Conclusiones.....	pag 19
13. Bibliografía.....	pag 20
14. Anexos.....	pag 23
15. Consentimiento informado.....	pag 30

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.

MARCO TEORICO.

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial. La forma más común de clasificarla es a través del índice de masa corporal, que se calcula al dividir el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la talla en metros ($IMC = \text{kg/m}^2$) con lo que se obtiene un índice adimensional (sin unidades). Un IMC mayor a 25 se define como sobrepeso, y un índice de masa corporal mayor a 30 como obesidad (1).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1000 millones de adultos tienen sobrepeso y por lo menos 300 millones cursan con obesidad (2).

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 reporta una prevalencia de sobrepeso de 42.5% en hombres y de 37.4% en mujeres mayores de 20 años, así como una prevalencia de obesidad de 24.2% para hombres y 37.4% para mujeres. Al sumar las prevalencias de sobrepeso y obesidad, 71.9% de las mujeres mayores de 20 años y 67.7% de los hombres tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad (3). Esta misma se ve reflejada en los pacientes que acuden diariamente al Hospital General de México.

Tanto la obesidad como el sobrepeso constituyen factores de riesgo para presentar síndrome metabólico (múltiples fenotipos que tienen en común resistencia a la insulina), enfermedades cardiovasculares, síndrome de apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, déficit cognitivo y algunas formas de cáncer (4).

Aunque el índice de masa corporal constituye un indicador de obesidad adecuado para realizar diagnóstico en poblaciones, se ha demostrado que las complicaciones de salud son altamente dependientes del lugar donde se localicen los depósitos de grasa. Aquellos individuos con exceso de grasa intra-abdominal o visceral tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina o de adquirir cualquier otra complicación del síndrome metabólico. Por lo tanto el índice cintura cadera (5,6) y la medición de la cintura (en hombres > 90cm y mujeres >80cm) también son buenos indicadores de obesidad y se asocian a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Se ha reportado que en el tejido adiposo de pacientes con obesidad, existe alteración en la liberación de adipocinas (leptina, apelina, adiponectina, resistina), así como mayor liberación de citocinas inflamatorias (IL1B, TNF α , IL 6, IL 17) y liberación de ácidos grasos libres que inducen lipotoxicidad. Durante mucho tiempo se le había considerado a la Proteína C reactiva como un marcador de inflamación aguda; sin

embargo, a través de estudios recientes se le ha atribuido junto con las adipocinas y citocinas un papel importante en el proceso inflamatorio crónico de bajo grado en todo el organismo (7).

El hígado en respuesta a la lipotoxicidad e inflamación crónica se convierte en hígado graso con posterior progresión a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (8).

La EHNA es una entidad altamente frecuente, con una prevalencia de 20% en población obesa en Estados Unidos (9) y en México con prevalencia de 6 % en las autopsias realizadas en la población general (10) y hasta 80% en pacientes mexicanos con $IMC > 35$ que son sometidos a cirugía para reducción de peso (11). Su patofisiología se relaciona con la acumulación de triglicéridos, estrés oxidativo, la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial y activación de varias vías de inflamación, siendo las principales JNK-AP-1 e IKK-NKF- β . La kinasa N-terminal c-Jun (JNK) es miembro de las proteínas kinasa mitogénicas que se activa tras la exposición a citocinas, aumento de ácidos grasos a nivel sérico o endotoxina. La atenuación de su expresión se relaciona a menor infiltración hepática de grasa así como menor resistencia a la insulina y mayor expresión del co-activador 1- β de PPAR (PGC-1 β) que tiene función en la regulación de lipoproteínas. La activación de proteínas JNK inician la transcripción de citocinas inflamatorias a través de la activación del receptor nuclear de la proteína activadora 1 (AP-1) promoviendo así la inflamación crónica del hígado y la mayor liberación de citocinas a nivel sistémico. En adición a la activación de JNK, IKK2 es un componente importante en la respuesta inflamatoria aguda que permanece sobre expresada en los hepatocitos de los pacientes con esteatosis hepática contribuyendo a su vez a la activación crónica de la vía de transcripción del Factor de Necrosis KB (NF-KB) y así perpetuando la liberación de citocinas a nivel hepático. Las citocinas (TNF-alfa, Proteína C reactiva, interleucina 1 B, 6, 10, 17) se liberan a nivel sistémico contribuyendo a lesión endotelial y a cambios en la microvasculatura sistémica. (12-17).

Una forma no invasiva de conocer el estado de la vasculatura sistémica es a través de la visualización de los vasos retinianos que provee un campo de estudio de cómo diversas patologías (podríamos incluir la obesidad y EHNA) cambian la microcirculación humana. Los avances en las técnicas fotográficas permiten hacer una medición objetiva de dichos cambios. Dado que los vasos retinianos no tienen inervación adrenérgica que pueda iniciar cambios en el tono vascular (18,20) se ha postulado que el diámetro vascular es dependiente de cambios miogénicos (20), así como mecanismos que involucran la función endotelial, inflamación y autorregulación metabólica a través de elaboración de factores vasodilatadores (óxido nítrico, adenosina, prostanoïdes) y vasoconstrictores (endotelina, angiotensina II) en respuesta a demandas metabólicas. El óxido nítrico juega un papel central en el mantenimiento de la homeostasis

vascular a través de regular el tono vascular e inhibir la adhesión plaquetaria y leucocitaria en las células endoteliales (21-23). Se ha descrito el papel de otros marcadores de inflamación como el complemento y las interleucinas, en donde los niveles elevados de proteína C, interleucina 1, 6 y TNFalfa se asocian a mayor diámetro venular independiente de la presión arterial y diabetes Mellitus (24). La IL 10 se asocia a mejor reactividad del sistema vascular y suele encontrarse disminuida en pacientes con obesidad y los niveles de IL 17 se asocian a la mayor estimulación de citocinas (IL-6 y 8). Se ha sugerido que también puede participar la resistencia a la insulina y la elevación de los niveles de leptina (25-28). Existen múltiples estudios sobre la asociación en el cambio del calibre vascular retiniano y el riesgo a enfermedad cardiovascular; su asociación a factores demográficos como edad y sexo; la relación a condiciones sistémicas como hipertensión y diabetes (25-38); así como factores ambientales y de estilo de vida como el tabaquismo (30). Sin embargo, existe un gran rango de factores que aún no han sido estudiados y que pueden influir en los cambios en el diámetro vascular retiniano. Uno de los factores poco conocidos es la obesidad, la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de signos de retinopatía inclusive en personas sin diabetes e hipertensión arterial a través de la correlación entre la dilatación venular y arteriolar, cambios en el color vascular y aumento en los cruces arteriovenosos (22-30).

Estudios en diversas poblaciones han reportado mayor estrechamiento del calibre arteriolar en pacientes obesos (32-37). Datos del Estudio ARIC y del *Blue Montains Eye Study*, muestran que la obesidad se asocia a dilatación venular (32-34). En México no había previamente estudios que comprobaran la posibilidad de retinopatía del obeso. Por ello decidimos realizar una prueba de concepto donde se invitó y solicitó consentimiento verbal a 5 sujetos obesos (IMC > 30) que asistieron al Hospital General de México, estos sujetos no debían padecer de diabetes ni de hipertensión arterial. Fueron pareados por edad y sexo con otros 5 sujetos no obesos (IMC < 30). Se tomaron en total 10 fotografías de fondo de ojo (5 de obesos y 5 de no obesos) y se mostraron a 3 retinólogos del hospital quienes fueron cegados para la condición antropométrica el paciente y clasificados si el fondo de ojo era normal o no. Por acuerdo común el fondo de ojo fue clasificado como anormal=obeso y normal=obeso, en base a alteraciones anatómicas. El primer retinólogo experto acertó a las 10 fotografías, el segundo a 9 y el tercero a 7 de las fotografías (Kappa 0.56 para múltiples observadores, y el coeficiente de correlación intraclase de 0.8). Con lo cual se concluyó que existen cambios en el fondo de ojo en pacientes con obesidad propiciado por fenómenos que requieren de ser estudiados.

En la literatura indexada no están descritos estudios que correlacionen la EHNA con cambios anatómicos en el fondo de ojo y marcadores de inflamación, en especial proteína C reactiva. Siendo el fondo de ojo una ventana para ver el estado vascular de la economía decidimos valorar la asociación entre estos dos fenómenos, y su relación con la inflamación de bajo grado que se observa en la obesidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La visualización de la vasculatura retiniana es un método no invasivo de conocer la microvasculatura sistémica. Existe evidencia del papel los marcadores de inflamación en la lesión endotelial. Existen pocos estudios que correlacionen estos factores con la obesidad y no existen estudios que la correlacionen con el grado de EHNA. Se propone investigar si los cambios anatómicos del fondo de ojo de la retina se asocian a EHNA en pacientes con obesidad y sin obesidad, y si los niveles de PCR correlacionan estos fenómenos.

JUSTIFICACIÓN.

Es un estudio donde se describe un nuevo tipo de retinopatía, diferente a la relacionada con diabetes e hipertensión. Se trata de una retinopatía del sujeto con obesidad que consideramos, podría estar relacionada a inflamación crónica de bajo grado a través de la expresión de proteína C reactiva. En este estudio analizaremos la asociación entre el daño endotelial e inflamación crónica de una manera no invasiva. No existen estudios que demuestren la asociación entre los cambios anatómicos del calibre vascular retiniano con marcadores de inflamación y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con obesidad por lo que un estudio que compruebe dicha relación servirá para aportar nuevas herramientas diagnósticos, pronósticos y preventivas sobre el tema. Esta herramienta a la vez es económica y de fácil acceso para los pacientes de nuestro hospital.

El siguiente esquema muestra la propuesta de que la alteración retiniana pueda predecir (desde una perspectiva estadística) la presencia de EHNA y que ambas estén explicadas por un fenómeno inflamatorio (proteína C reactiva).



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL. Determinar si los cambios anatómicos de la vasculatura retiniana (diámetro arteriolar, venular, relación arteria-vena, cruces arteriovenosos y tortuosidad) de los pacientes obesos se asocian a esteatosis hepática no alcohólica y si ambas son debidas a cambios en los niveles de PCR como marcador de inflamación de bajo grado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Realizar toma fotográfica de fondo de ojo, con caracterización clínica de la relación arterio-vena, cruces arteriovenosos y tortuosidad por retinólogo experto.

Determinar el riesgo de desarrollar cambios en fondo de ojo por tener obesidad.

Determinar el riesgo de desarrollar cambios en el fondo de ojo por tener EHNA.

Realizar contrastes entre los pacientes con obesidad y sin ella, fondo de ojo normal y anormal, presencia y ausencia de EHNA con parámetros bioquímicos (glucosa, área bajo la curva, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, TGO, TGP).

HIPÓTESIS.

Si los cambios anatómicos de la vasculatura retiniana (diámetro arteriolar, venular, relación arteria-vena, cruces arteriovenosos y tortuosidad) de pacientes obesos se asocian a EHNA (esteatosis hepática no alcohólica) y ambas son debidas a la inflamación crónica, entonces los pacientes obesos (IMC >30) con EHNA tendrán mayores cambios anatómicos retinianos y mayor concentración en suero de PCR que los pacientes con peso normal (IMC<25) sin infiltración de grasa hepática.

MATERIAL, MÉTODOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se diseñó un estudio transversal, observacional, comparativo y prolectivo en el que completamos cuatro grupos de pacientes:

1. Pacientes con EHNA y obesidad (IMC>30),
2. Pacientes con EHNA sin obesidad (IMC<25),
3. Pacientes sin EHNA con obesidad
4. Pacientes sin EHNA sin obesidad

Estos grupos podrían estar desbalanceados (tamaños de muestra diferentes).

Criterios de Inclusión:

- Edad: 18-45 años
- Hombres y mujeres por igual
- IMC para los obesos: >30; para los no obesos: 20 -25

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con hábito de fumar que tengan índice tabáquico >1.
- Ingestión de alcohol >10g a la semana.
- Pacientes con historia clínica de Diabetes, Hipertensión, Insuficiencia renal crónica, cáncer enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda o crónica.
- Pacientes que no son conocidos por alguna de las condiciones del inciso anterior pero que durante el examen físico o los resultados de laboratorios fueran diagnosticadas.
- Pacientes con alguna patología ocular que impida visualización de fondo de ojo o presencia de alguna otra retinopatía asociada.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que no acepten participar.
- Pacientes que hayan aceptado participar que no acudan a las citas programadas para medición de variables.
- Pacientes que estuvieran consumiendo medicamentos hepatotóxicos.

ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLES.

Acorde al tratamiento estadístico las variables pueden modificarse como predictoras (independientes) o predichas (dependientes). En general las podemos clasificar en los siguientes grupos:

Variables independientes (ver anexo1): talla, peso, índice de masa corporal, obesidad, glucosa en ayuno, glucosa de 30, 60, 90 y 120 minutos, área bajo la curva de glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad (c-HDL), colesterol de baja densidad (c-LDL), urea, creatinina, esteatosis hepática como ausente o presente.

Variables dependientes (ver anexo 1): Proteína C reactiva, retinopatía (como ausente y presente), Alanino aminotransferasa (ALT), glutamino aminotransferasa (AST).

PROCEDIMIENTO.

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa del Hospital General de México (febrero - mayo 2012). Posterior a aplicar criterios de inclusión y exclusión se citaron a los pacientes un único día de acuerdo a las preferencias y conveniencias del mismo. Previo firma de consentimiento informado se realizó una breve historia clínica donde se indagó sobre los antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, historia familiar de diabetes, obesidad e hipertensión. Se tomó presión arterial, aplicando los criterios de la JNC7 para descartar hipertensión, posteriormente peso, talla y cálculo de IMC. Posteriormente a través del personal de enfermería calificado se realizó la colocación de un punzocat de 12-16 G para la toma de muestras sanguíneas basales (química sanguínea, perfil hepático, perfil lipídico y proteína C reactiva). Posteriormente se administró vía oral al paciente una carga de glucosa anhidra de 75 g y se tomaron niveles de glucosa sanguínea a los 30, 60, 90 y 120. Se administró una gota en cada ojo del paciente de un medicamento llamado TP para provocar midriasis y posteriormente se llevaron a los pacientes a la toma de fotografía de fondo de ojo con cámara Visucam NM/SA número 07740. Las fotos fueron tomadas con foco en papila central, temporal, nasal y reconstrucción de 7 imágenes en una sola por computadora. Estas imágenes fueron analizadas de manera ciega, al azar y aleatoria por el retinólogo que mostró a través de la prueba de concepto mayor correlación clínica. Finalmente se envió a los pacientes a ultrasonido de hígado y vías biliares donde se determinó la presencia o ausencia de esteatosis hepática no alcohólica y la medición de la densidad renal y hepática en pixeles.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó transformación logarítmica base 10 para normalización de las variables cuantitativas con sesgo: glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, AST, ALT, proteína C reactiva.

Se clasificó a los pacientes dentro de los siguientes factores:

- a) Obesidad: de acuerdo al IMC en dos niveles (delgados IMC <25 y obesos IMC>30) con el objeto de maximizar el contraste.
- b) Cambios vasculares retinianos: De acuerdo a los cambios observados por el retinólogo (relación arteria-vena, tortuosidad y cruces arteriovenosos) se clasificaron en dos niveles (anormal y normal).
- c) Esteatosis hepática: De acuerdo al ultrasonido hepático los pacientes se dividirán en dos niveles (presencia de EHNA y ausencia).

El análisis se hizo en tres aspectos:

1. Se realizó contraste de los tres factores (obesidad, alteraciones de fondo de ojo, hígado graso) a través T de student (para muestras independientes) con las variables: presión arterial, glucosa basal, 30 60, 90 y 120 minutos, área bajo la curva (determinada a través de la fórmula de trapezoides), colesterol total, HDL, LDL, AST, ALT.
2. Se determinó la asociación entre obesidad-EHNA, obesidad-retinopatía y retinopatía-EHNA. Para ello se elaboró un abordaje de tablas 2x2 y se obtuvo ORs crudas individuales.
3. La diferencia entre la concentración en suero de PCR en los 3 factores se realizó a través un análisis factorial 2^k . En el presente caso el valor de k correspondió a 2 por lo que se tuvo un modelo sin interacción cúbico cuyas aristas correspondieron a la concentración de PCR.

Utilizamos el programa SPSS 15.0 y Stadistica 11.0 para los análisis.

El tamaño de muestra se calculó de 150 pacientes, a través del programa EPIDAT 3.1, considerando un OR de al menos de 3 y un poder estadístico de 80%; sin embargo, a través de la realización del proyecto con 97 pacientes se superó la OR predicha.

ASPECTOS ÈTICOS

Todos los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la ley General de Salud y la declaración de Helsinki de 1975 así como con los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Los pacientes que participaron firmaron en forma voluntaria un consentimiento informado por escrito.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Proyecto factible, El Hospital General de México contó con la infraestructura para la realización de dicho protocolo a través del trabajo conjunto de diversos servicios y sus especialidades; el proyecto sin costo alguno para los pacientes fue sustentado a través de recursos federales y privados. El servicio de oftalmología contó con cámara digital de alta tecnología con personal capacitado que toma más de 200 fotos de fondo de ojo al día. El laboratorio central contó con químico especializado que realizó la determinación de parámetros bioquímicos: curva de tolerancia a la glucosa, perfil hepático, perfil lipídico, PCR. El servicio de de medicina interna apoyó con espacio físico y humano para la captura de pacientes, toma de muestras, realización de curva de tolerancia a la glucosa, citas médicas de seguimiento etc. El servicio de nutrición apoyó en la toma de mediciones antropométricas. El servicio de investigación apoyó con personal de enfermería capacitado en toma de muestras además de recursos económicos. Se contó finalmente con el apoyo de terceros para la realización ultrasonido de alta tecnología para determinación de esteatosis hepática a un costo mínimo.

RESULTADOS.

Reclutamos a 132 pacientes de los cuales fueron eliminados los siguientes 29:

- Cuatro por presentar malformaciones arterio-venosas congénitas en el fondo de ojo.
- Seis por presentar diabetes al momento de realizar la curva de tolerancia a la glucosa
- 19 por presentar alteración en la glucosa en ayuno o intolerancia a carbohidratos.

Quedaron 97 pacientes a los que se les realizó historial clínico, somatometría, curva de tolerancia a la glucosa (75g), química sanguínea, perfil hepático, perfil lipídico, PCR, fondo de ojo y ultrasonido hepático.

Fueron:

- 40 mujeres con IMC < 25 y 17 hombres con IMC < 25
- 32 mujeres con IMC > 30 y 8 hombres con IMC > 30.

Ninguno de los pacientes era diabético o hipertenso.

A pesar de que ninguno de los pacientes era diabético, prediabético o hipertenso, se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los pacientes con IMC > 30 y < 25 en: presión arterial, triglicéridos, HDL, LDL, área bajo la curva de glucosa y proteína C reactiva (Tabla 1).

En el grupo de pacientes con fondo de ojo anormal vs fondo de ojo normal se observó diferencias significativas ($p < 0.001$) en: índice de masa corporal, presión arterial, HDL, área bajo la curva de glucosa y PCR (Tabla 2).

Al comparar al grupo de pacientes con EHNA vs los que no, hubo diferencias significativas ($p < 0.001$) en: IMC, presión arterial, área bajo la curva, colesterol, triglicéridos, HDL, PCR, ALT (Tabla 3).

El riesgo de presentar retinopatía por obesidad fue de: 7.83 (3.07-19.9), el riesgo de presentar esteatosis por obesidad de 12 (4.19-38.5) y el riesgo de presentar retinopatía en presencia de esteatosis fue de: 6.23 (2.36-16.4).

Variable	IMC <25	IMC >30	P
Edad (años)	29.63 (0.94)	33.5 (1.412)	0.024
Género M: Mujer, H: Hombre	M:40 H:17	M:32 H:8	0.27
TA sistólica (mmhg)	106 (1.32)	115.25 (1.303)	0.001
TA diastólica (mmhg)	68 (1.22)	77 (1.24)	0.001
IMC	22(0.32)	34 (0.97)	0.001
Colesterol Total (mg/dl)	180(3.7)	186 (6.3)	0.42
Triglicéridos (mg/dl)	96(1.058)	131 (1.07)	0.01
HDL (mg/dl)	48 (1.029)	41 (1.04)	0.002
Glucosa (mg/dl)	86(0.95)	90(0.8)	0.009
Área bajo la curva de glucosa (mg *min/dl)	15703 (344.5)	17263 (318)	0.002
ALT(U/l)	20 (0.024)	24 (1.09)	0.1
AST(U/l)	22.7 (1.03)	23.8 (1.04)	0.4
PCR (mg/dl)	2.4 (1.07)	4.<7 (1.1)	0.001

Tabla 1. Contraste de parámetros demográficos, metabólicos entre obesos (IMC<30) y delgados (IMC>30).

Variable	Retinopatía Presente	Retinopatía Ausente	p
Edad (años)	32 (1.5)	30 (0.9)	0.38
Género	M:29	M:43	0.14
M: Mujer, H: Hombre	H:6	H:19	
TA sistólica (mmHg)	113 (1.7)	107 (1.24)	0.01
TA diastólica (mmHg)	75 (1.5)	70(1.2)	0.01
IMC	32 (1.3)	24 (0.7)	0.001
Colesterol	183(5.7)	182 (4.3)	0.79
Total (mg/dl)			
Triglicéridos (mg/dl)	120 (1.06)	103(1.06)	0.14
HDL (mg/dl)	42(1.08)	47 (1.03)	0.03
Glucosa (mg/dl)	89 (0.98)	87 (0.89)	0.1
Área bajo la curva de glucosa (mg *min/dl)	17151(370.5)	1589 (323.6)	0.016
ALT (U/l)	23 (1.1)	21 (1.05)	0.39
AST (U/l)	24 (1.05)	22 (1.03)	0.34
PCR (mg/dl)	4.3(1.1)	2.7 (1.08)	0.003

Tabla 2. Contraste de parámetros demográficos, metabólicos y somatométricos entre pacientes con fondo de ojo normal y anormal.

Variable	Esteatosis Presente	Esteatosis Ausente	p
Edad (años)	30 (0.9)	34 (1.4)	0.17
Género M: Mujer, H: Hombre	M:19 H:8	M:53 H:17	0.59
TA sistólica (mmhg)	107 (1.23)	115 (1.6)	0.002
TA diastólica (mmhg)	70(1.14)	77 (1.52)	0.001
IMC	24(0.6)	34 (1.6)	0.0001
Colesterol Total (mg/dl)	178 (3.6)	193 (7.4)	0.08
Triglicéridos (mg/dl)	93 (1.01)	149 (1.09)	0001
HDL (mg/dl)	48 (1.02)	39(1.04)	0.001
Glucosa (mg/dl)	86 (0.8)	91 (0.9)	0.0001
Área bajo la curva de glucosa (mg *min/dl)	15797(301.9)	17771(334.8)	0.0001
ALT(U/l)	20 (1.09)	27 (1.03)	0.004
AST(U/l)	27(1.03)	22 (1.05)	0.2
PCR (mg/dl)	2.7 (1.08)	4.9 (1.12)	0.001

Tabla 3. Contraste de parámetros demográficos y metabólicos entre pacientes con y sin esteatosis hepática

Se realizó una análisis factorial 2K teniendo como factores: 1. La presencia y ausencia de obesidad, 2. EHNA presente o ausente. 3. Fondo de ojo anormal. Y como arista el promedio de los niveles séricos de Proteína C reactiva (mg/dl).

En primer lugar se obtuvo mayor concentración de proteína C reactiva en los pacientes con obesidad, hígado graso y alteraciones en fondo de ojo; en segundo lugar en pacientes obesos con alteraciones de

fondo sin EHNA y en tercer lugar delgados con alteraciones de fondo de ojo con la presencia de EHNA (Figura 1).

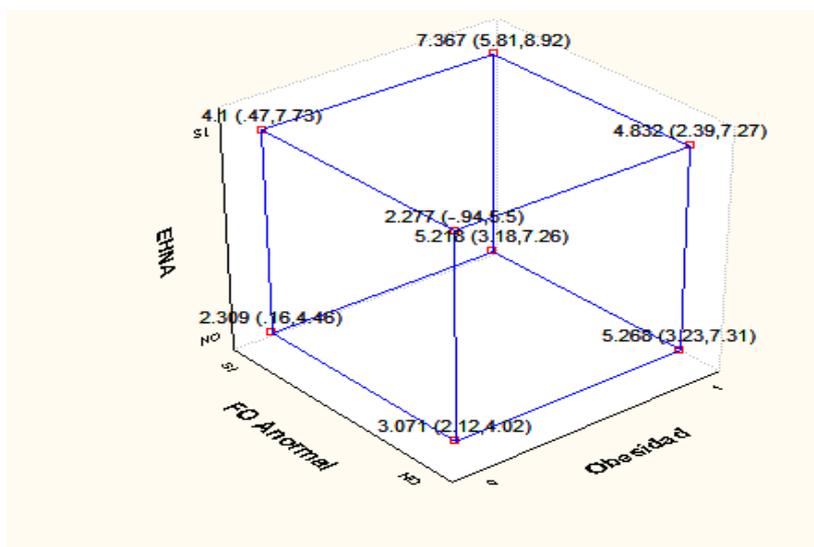


Figura 1. Análisis factorial donde se demuestra las concentraciones medias de proteína C reactiva (mg/dl) en base a los factores: obesidad, retinopatía y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). 0=no; 1=si.

DISCUSIÓN.

La particularidad de este trabajo consistió en realizar un estudio en pacientes jóvenes (18-45 años) donde se demostró que existen otros factores ajenos a diabetes e hipertensión arterial que afectan la anatomía del fondo de ojo. Se trató de explicar a través de PCR la correlación de estos cambios.

La utilidad de realizar un estudio de fondo de ojo es que es un método no invasivo, fácil de realizar, interpretar y económico que nos permite inferir como está el resto de la microvasculatura sistémica.

Es interesante ver que a pesar de que todos los pacientes eran sanos, ninguno hipertenso ni diabético a través de nuestras tablas de contrastes se demostró diferencias en la presión arterial, niveles de triglicéridos, HDL y PCR entre los pacientes obesos y no obesos, lo cual podría ser esperado por el efecto que tiene la obesidad sobre múltiples componentes metabólicos. El aumento del gasto cardiaco que presentan los obesos podría explicar los cambios en la presión arterial aún cuando el paciente no es hipertenso, aunque se requiere de la realización de pruebas hemodinámicas para comprobar esto (4). El tipo de dieta y la poca actividad física del obeso vs el delgado podría explicar la diferencia en triglicéridos y HDL, y por último la diferencia en la PCR apoya nuestra hipótesis de que la obesidad es un estado de inflamación de bajo grado (7).

Cuando se contrastó los parámetros metabólicos y somatométricos entre los pacientes con alteraciones en fondo de ojo vs los que tuvieron un fondo de ojo normal, se encontró diferencia significativa en el IMC y proteína C reactiva, con un OR de desarrollar retinopatía dado que se es obeso de 7, confirmando lo que algunos autores han propuesto respecto a la existencia de una retinopatía del paciente obeso (32-37). Interesante es saber el fenómeno fisiopatológico que explique la causa de dicha retinopatía, en este caso sugerimos la asociación de la obesidad con un estado de inflamación de bajo grado a través de elevación de PCR y su correlación con estos cambios, mismo fenómeno confirmado por nuestras tablas de 2X2 donde el riesgo de desarrollar alteraciones en fondo de ojo por ser obeso fue de 7.

Insistiendo nuevamente en que ningún paciente tenía alteración en la glucosa en ayuno, ni intolerancia a la glucosa, ni era diabético, es interesante ver que a pesar de que no hay diferencia significativa en la glucosa en ayuno entre los grupos, el área bajo la curva de la glucosa fue mayor en los pacientes con cambios en el fondo de ojo. Este sería el primer estudio reportado que sugiere la realización de estudios posteriores en donde se valore la utilidad del fondo de ojo en la predicción de diabetes a futuro.

Al contrastar los pacientes con hígado graso vs los que tuvieron un hígado normal, se observó diferencias significativas en la presión arterial, IMC, triglicéridos, HDL, glucosa, área bajo la curva de glucosa, ALT y PCR, confirmado las diferencias observadas en múltiples estudios (8,9,11).

Finalmente a través del análisis factorial 2K se correlacionó los niveles de PCR con los cambios anatómicos retinianos, obesidad y EHNA, encontrándose como era esperado mayor concentración de PCR en pacientes con obesidad, hígado graso y alteraciones en fondo de ojo (7.36mg/dl), en segundo lugar los pacientes con obesidad y alteraciones en fondo de ojo, sin hígado graso (5.26mg/dl) y casi empatando con los pacientes con EHNA sin obesidad (5.20mg/dl) mostrando que tanto la obesidad como EHNA participan en la inflamación de bajo grado. En tercer grupo con mayor nivel de PCR fue el de los pacientes delgados con EHNA y alteraciones de fondo de ojo delgados (4.1mg/dl), esto aunado a la OR calculado de 6 de tener alteraciones en fondo de ojo dado que se tiene EHNA constituye el primer estudio que demuestra que existen alteraciones de fondo de ojo ocasionadas por hígado graso y que la explicación fisiopatológica es la inflamación de bajo grado y que la PCR tiene un papel importante en dicho mecanismo. Finalmente como era esperado los niveles más bajos de PCR lo formó el grupo de pacientes delgados sin obesidad y sin EHNA (3mg/dl).

Se requiere continuar haciendo estudios donde se correlacionen los hallazgos encontrados con otro tipo de marcadores de inflamación como TNFa, IL1b, 6, 17, etc.

Así también se requiere confirmar los hallazgos en fondo de ojo determinados clínicamente por retinólogo experto a través de mediciones cuantitativas con software especializados (como RISA V_4) en donde se determine en micras o pixeles las diferencias anatómicas en el diámetro arteriolar, venular, índice de tortuosidad, índice de curvatura, factor de expansión de los vasos, etc a fin de realizar de forma más exacta la descripción topográfica de estos nuevos tipos de retinopatías encontradas.

Por último se le requiere realizar a éstos pacientes pruebas de sensibilidad a la insulina por método de madzuda, a fin de correlacionar los hallazgos encontrados en el área bajo la curva de glucosa y los cambios en el fondo de ojo a pesar de no ser los pacientes hipertensos ni diabéticos.

CONCLUSIÓN.

Este estudio demuestra que la PCR, como marcador de inflamación de bajo grado, correlaciona los cambios anatómicos retinianos con la obesidad y EHNA.

Se comprueba que la obesidad per se ocasiona cambios anatómicos retinianos que pueden ser fácilmente valorados por un retinólogo experto.

Este es el primer estudio donde se demuestra que existe riesgo de desarrollar cambios anatómicos retinianos por EHNA y uno de los mecanismos fisiopatológico que lo explica es la PCR.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bessesen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2027–34.
2. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med.* 2008;263:336–52.
3. Encuesta Nacional de Salud ENSA 2006.
4. Han TS, Sattar N, Lean M. Assessment of obesity and its clinical implications. *Br Med J.* 2006; 333:695-8.
5. O'Donovan G, Thomas EL, McCarthy JP, et al. Fat distribution in men of different waist girth, fitness level and exercise habit. *Int J Obes.* 2009;33:1356–62.
6. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2010;31:737–46.
7. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity *Arch Med Res.* 2008;39:715-28.
8. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11:75–104.
9. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: and autopsy analysis with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
10. Romero Ibarguengoitia ME, Amancio Chacin, Soriano Rosas J. Correlación clínico-patológica de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital General de México. Congreso Nacional Colegio Mexicano Medicina Interna. Cancun 2010.
11. Chavaria-Arciniega, Lopez-Alvarenga JC, Uribe-Uribe NO. Relationship between morphological diagnosis of NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) and liver function test in a group of patients with morbid obesity. Cases study. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 505-12.
12. Trauner M, Arrese M, Wagner. M. Fatty liver and lipotoxicity *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar;1801:299-310.
13. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:209-14.
14. Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes *Digestion.* 2011;83:124-33.
15. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease *Semin Liver Dis.* 2008;28:370-9.
16. Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, et al JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipopapoptosis *Biol Chem.* 2009 25;284:26591-602.

17. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites Hepatology. 2010;52:774-88.
18. Ye XD, Laties AM, Stone RA. Peptidergic innervation of the retinal vasculature and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:1731-7.
19. Laties AM. Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol*. 1967;77:405-9.
20. Dumskyj MJ, Eriksen JE, Dore CJ, Kohner EM. Autoregulation in the human retinal circulation: assessment using isometric exercise, laser Doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvasc Res*. 1996;51: 378-92.
21. Roufail E, Stringer M, Rees S. Nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH diaphorase staining are co-localised in neurons closely associated with the vasculature in rat and human retina. *Brain Res*. 1995;684:36-46.
22. Nagaoka T, Sakamoto T, Mori F, et al. The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3037-44.
23. Vecchione, C. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51, 168–173.
24. Than T. Nguyen, Tien Y Wong. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends End Metab*. 2006; 17: 262-268.
25. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31:737–46.
26. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.2006;444:860–7.
27. Witkamp Renger, Current and future drug targets in weight reduction *Pharm Res*. 2011 Aug;28:1792-818.
28. Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res*. 2007;9:301
29. Klein R, E.Klein B, knudtson M Are inflammatory factors related to retinal Vessel Caiber? *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 87-94.
30. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5: 276-92.
31. Wong, T.Y. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2004; 45: 2949–2954.
32. Wang, J.J. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity* 2006; 14: 206–214.
33. Than T. Nguyen, Tien Y Wong. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends End Metab*. 2006; 17: 262-268.

34. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2129-34.
35. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2949-54.
36. Wong TY, Islam FM, Klein R. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2341-50.
37. Coung Sun, Jie Jin Wang, David Mackey. Retinal Vascular caliber: systemic, environmental and Genetic Assciations, *Surv opht* 2009; 54: 74-95.
38. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007;5:276-92.
39. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.

ANEXOS:

DEFINICION DE VARIABLES: DEPENDIENTE E INDEPENDIENTES

OBESIDAD:

Definición conceptual: Enfermedad crónica caracterizada por incremento de la grasa corporal asociada con riesgo para la salud. VerTabla 1.

Definición operacional: Se realizará mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) que se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado. Considerando obesidad para nuestra población un índice de masa corporal igual o mayor a 27kg/m^2

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE ESTADO NUTRICIONAL.

	IMC	<i>CLASE</i>
<i>BAJO PESO</i>	<18.5	
NORMAL	18.5-24.9	
SOBREPESO	25-29.9*	
OBESIDAD LEVE	30-34.9	I
OBESIDAD MODERADA	35-39.9	II
OBESIDAD SEVERA	>40	III
<p>* El Grupo de Consenso de Obesidad a establecido para México obesidad $\geq 27\text{ kg/m}^2$ y ajuste con índice de Brocca para mujeres <1.51m de altura y hombres <1.64 m; considerar obesidad con $\text{IMC} \geq 25$.</p>		

Por bioimpedancia eléctrica: Hombres mayor de 20% y mujeres mayor de 25%.

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Definición conceptual: También referido como índice de Quetelet, es un marcador práctico para valorar obesidad y resulta de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Es un indicador de peso óptimo para la salud, diferente de los cálculos de masa magra o grasa corporal porque solo considera peso y talla. Índice para caracterizar el comportamiento del peso en correspondencia o en relación a la estatura del individuo.

Definición operacional: Se realizará mediante el cálculo del peso en kilogramos, entre la talla al cuadrado en metros.

Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

GLUCOSA EN AYUNO:

Definición conceptual: La glucosa es un monosacárido que se forma como resultado de la digestión de carbohidratos y de la conversión de glucógeno por el hígado y es la fuente principal de energía celular. La glucosa es esencial para la función del cerebro y de los eritrocitos. El exceso de glucosa se almacena como glucógeno en el hígado y en las células musculares. La glucosa en ayuno se refiere a la concentración de glucosa en sangre posterior a 8-10 horas de ayuno.

Definición operacional: Se realizará por medio de la metodología por punto final de glucosa oxidasa (GOD), peroxidasa (POD). Niveles normales: 70-100mg/dl.

Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Definición Conceptual: Medición de los niveles séricos de glucosa en ayuno y posterior a la administración de una carga de glucosa con el objeto de descartar si un paciente tiene Diabetes Mellitus.

Definición operacional: Se realiza medición de niveles séricos de glucosa a través de la metodología por punto final de glucosa oxidasa (GOD), peroxidasa (POD).

Posterior a ayuno de 8-10 hrs, se administran vía oral 75 gr de glucosa y se miden glucosa cada 30 minutos hasta completar 2 hrs posteriores. Glucosa en ayuno mayor a 100mg/dl= alteración de la glucosa en ayuno; mayor a 126mg/dl diagnóstico de diabetes. Glucosa a las 2 hrs mayor de 140mg/dl: intolerancia a la glucosa; mayor a 200mg/dl: diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Se realizará por medio Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

COLESTEROL TOTAL.

Definición Conceptual: Compuesto liposoluble componente de todas las células del organismo, facilita el transporte y absorción de ácidos grasos y actúa como precursor de la síntesis de hormonas esteroideas. Niveles normales en el adulto: menor a 150-200 mg/dl. Cuatro tipos: de alta densidad (HDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL).

Definición operacional: Se realizará por medio de análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alalin et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de la muestra.

Categoría de la variable: Cuantitativa

Escala de Medición: Discreta

TRIGLICÉRIDOS SERICOS:

Definición conceptual: Son compuestos que consisten en ésteres de ácidos grasos/ésteres de glicerol que representan la mayor parte de las lipoproteínas de muy baja densidad. Los triacilglicéridos que funcionan como lípidos de depósito o de almacenamiento son activamente sintetizados en las células hepáticas y adiposas. Para su síntesis se requieren dos precursores principales el 1-gliceril 3-fosfato y los acil CoAs.

Definición operacional: Se realizará por medio de un análisis enzimático. Nivel normal: menor a 150g/dl

Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de Medición: Discreta.

HDL COLESTEROL (lipoproteínas de alta densidad)

Definición conceptual: Las lipoproteínas de alta densidad comprenden distintas subpoblaciones (HDL nacientes, HDL3, HDL2, HDL-C o HDL-1) con un diámetro que oscila entre 8 nm y 12 nm, y un rango de densidades de flotación de 1,063-1,210g/ml. Casi 50% de las HDL son apolipoproteínas A-I, A-II, C y D. Del total de lípidos que transportan 40% es colesterol esterificado, y 60% son fosfolípidos y escasos triglicéridos. Las HDL nacientes son sintetizadas en el hígado e intestino. Tienen forma discoide. En las de origen hepático predomina la apolipoproteína E y en la intestinal la A-I. Las HDL son las encargadas del transporte reverso del colesterol, desde la periferia hacia el hígado.

Definición operacional: Se realizará por medio de análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alain et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de la muestra. Normal: mayor de 40mg/dl para hombre y mayor de 50mg/dl para mujeres.

Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de Medición: Discreta.

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

Definición conceptual: Elevación de la tensión arterial.

Definición operacional: De acuerdo a los criterios del VII reporte del comité Nacional conjunto sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de hipertensión.

- Presión arterial óptima: < 120/80 mm Hg
- Presión arterial normal: 120-129/80-84 mm Hg
- Pre hipertensión 130-139/85-89 mm Hg
- Hipertensión arterial etapa I: 140-159/90-99 mm Hg
- Hipertensión arterial etapa II: >160/100 mm Hg

Categoría: variable cuantitativa

Escala de medición: continua y ordinal

PESO CORPORAL

Definición conceptual: fuerza ejercida sobre un cuerpo por la gravedad de la tierra.

Definición operacional: Se mide en unidades de fuerza como newtons o poundals, aunque habitualmente se expresa en kilogramos o libras, puesto que se trata de una masa. Se pesará al paciente en una báscula con bata clínica exclusivamente en posición vertical.

Categoría: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

TALLA

Definición conceptual: Distancia entre el punto más alto de la cabeza en el plano sagital a la superficie sobre la cual descansan los pies desnudos del sujeto.

Definición operacional: Se realiza con altímetro, con paciente descalzo de pie con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espalda al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro. Se desciende la escuadra hasta tocar con esta el punto mas elevado del cráneo (vértex), el resultado es en centímetros.

Categoría de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)

Definición conceptual: Es una enzima que se produce primordialmente en el hígado y se encuentra en ciertos líquidos corporales (bilis, líquido cefalorraquídeo, plasma y saliva). Actúa como catalizador de la reacción de transaminación, necesaria para la producción de aminoácidos.

Definición operacional: Medición a través de reacción enzimática. Niveles normales: 10-34 UI/L

Categoría: Cuantitativa.

Escala de Medición: Continua.

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

Definición conceptual: Es una enzima catalítica que se encuentra primordialmente en el corazón, hígado y músculo. Siempre que existe lesión celular grave aumentan sus valores totales en suero.

Definición operacional: A través de reacción enzimática. Niveles normales:10-34 UI/L.

Categoría: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA (EHNA):

Definición Conceptual: Complejo clinicopatológico en la que los hepatocitos presentan acumulación de triglicéridos dentro del citoplasma. Involucra un amplio rango de estadios que van desde esteatosis simple, esteatosis con elevación asintomática de enzimas hepáticas, cirrosis y fibrosis hepática.

Definición operacional: Se define como elevación asintomática de enzimas hepáticas (AST/ALT) y o infiltración grasa hepática que en este protocolo se demostrará a partir de USG hepático (sensibilidad 75-89%, especificidad 80%).

Categoría: cualitativa.

Escala: ordinal.

FONDO DE OJO

Definición conceptual: Visualización de fondo de la retina del ojo en donde se observará la emergencia de arterias, venas, relación arteria-vena, coloración de dichos vasos, papila, cruces arteriovenosos.

Definición operacional: Se tomarán fotografías digitales de fondo de ojo con cámara Visucam NM/SA número 07740, la primera con la papila central y posteriormente con foco en 7 campos y reconstrucción por computadora de las 7 imágenes. Posteriormente se valorará si el fondo de ojo es normal o anormal a través de la valoración clínica por retinólogo experto de la relación arterio-vena, cruces arteriovenosos y tortuosidad.

Categoría: Cualitativa.

Escala: dicotómica.

PROTEINA C REACTIVA

Definición conceptual: Llamada PCR ó CRP por sus siglas en inglés, es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en repuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfolipina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q.

Es sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores y por los adipocitos. Es miembro de la familia de las pentraxinas.

Los niveles normales de Proteína C reactiva se incrementan en 6 horas y llegan al máximo en 48 horas.

Definición operacional: Medición a través de kit nefelométrico (valor normal menor a 0.8mg/dl)

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.

La obesidad es un problema grave de salud como lo habrá notado en los medios de comunicación: televisión, y radio. Se acompaña de problemas como elevación del azúcar en sangre (diabetes), aumento de la presión arterial (hipertensión arterial) y elevación de las grasas en sangre. Recientemente se ha encontrado que varios órganos pueden estar afectados como las venas y arterias de los ojos, así como el hígado; incluso se ha visto que se puede presentar cirrosis sin haber consumido alcohol. La inflamación del hígado debido a obesidad podría reflejarse en las venas y arterias de los ojos.

En este estudio queremos investigar si examinando las venas y arterias del ojo podemos diagnosticar infiltración grasa en el hígado y ver si se asocia a una sustancia en la sangre llamada Proteína C Reactiva.

Le invitamos a acudir al hospital General de México para que le realicemos un examen físico completo, medición de peso, estatura, le tomemos la presión arterial. Se le va colocar un catéter con una aguja estéril en el antebrazo con el objeto de tomarle muestras de sangre (un único piquete). La primera muestra serán 25ml de sangre (menos de 2 cucharadas) con el objetivo de medir la inflamación que hay en su cuerpo, grasas en sangre, funcionamiento del hígado y azúcar. Posteriormente se van a tomar otras muestras de sangre de aproximadamente 5ml (una cucharada) cada 30 minutos por 2 hrs para medir azúcar en sangre y concluir si usted tiene el diagnóstico de diabetes. La cantidad de sangre obtenida no tiene ningún riesgo, existe la posibilidad de un pequeño moretón por la toma de la muestra. Posteriormente se aplicará en cada uno de sus ojos 1 gota de un medicamento que aumentará el diámetro de la pupila del ojo para poder tomar 7 fotografías de ese ojo a fin de ver las venas y arterias de la retina. Este procedimiento no duele, solo puede haber leve molestia a la exposición de la luz de la cámara y ligero ardor transitorio al aplicar la gota. Por último se realizará un estudio llamado ultrasonido hepático que tomará imágenes de su hígado, no es invasivo, doloroso y no tiene complicaciones.

Con este estudio usted obtendrá un conocimiento integral de su estado general de salud, y se diagnosticará enfermedades que pueden ser tratadas oportunamente.

Tanto las imágenes de resonancia magnética, ultrasonido, fotos de fondo de ojo, como muestras no pueden ser empleadas para fines jurídicos u otros diferentes de lo que se está proponiendo.

(1/2)

Proteína C reactiva como marcador de inflamación de bajo grado que correlaciona alteraciones en fondo de ojo, esteatosis hepática no alcohólica y obesidad.

NI USTED NI SU FAMILIA VA A REALIZAR PAGO ALGUNO DE LOS ESTUDIOS. Todos los resultados obtenidos serán evaluados por un médico y de ser necesario se canalizará al servicio correspondiente de acuerdo al diagnóstico para tratamiento y seguimiento específico. En caso de daños directamente causados por la investigación usted tendrá derecho a indemnización. La participación en este estudio no compromete al Hospital General de México a dar un expediente.

Este estudio es voluntario, si usted no deseara participar en él o decide dejarlo, puede hacerlo en cualquier momento, sin que esto afecte su atención como paciente en este centro.

Cualquier duda puede aclararla con:

Dr Juan Carlos Lopez Alvarenga. Investigador Principal Telefono: 5510476149

Dra Ma Elena Romero Ibarra. Tel 5528614492

Dr Carlos Ibarra Pérez. Presidente del Comité de Etica. Telefono: 2789200 ext 1164

PARTICIPACION VOLUNTARIA (SUJETO PROPOSITO)

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en este estudio. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios acerca de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente no se verá afectada. Recibiré si así lo solicito, los resultados obtenidos de mi participación.

Firma del investigador (fecha)

Firma del paciente (fecha)

Testigo

Testigo

(2/2)