



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin obesidad.

**Modalidad de Graduación: Tesis
A obtener el Título de: Maestría en Ciencias Médicas y Odontológicas en la Salud**

Alumno: María Elena Romero Iburgüengoitia

Tutor: Dr. Juan Carlos López Alvarenga.



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
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin obesidad.

**Firma del Tutor
Dr. Juan Carlos López Alvarenga**

**Firma del Profesor Titular
Dr. Fiacro Jiménez Ponce**

**Firma del Alumno
Maria Elena Romero Ibarquengoitia**

AGRADECIMIENTOS.

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

Dr. Juan Carlos López Alvarenga.
Dr. Raúl Ricaño Rocha
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 Domínguez Mota.
Lic en oftalmología Jinny Tatiana Camas Benitez.
Dr. Arturo Herrera Rosas.
Dr Eduardo López Ortiz.
Dr. Antonio González Chávez.
Dra Adriana Monroy Guzmán
Lic en Química Mayte de la Peña García

Agradezco a mi papá Antonio Romero Arredondo y a mi mamá Ma. Elena Ibargüengoitia Tejeda por su cariño como padres así como el gusto por la ciencia que siempre me implementaron desde la infancia.

Finalmente agradezco a mi tía Rosa María Ibarguengoitia y a su familia por el apoyo brindado en el transcurso de mi formación como Maestro en Ciencias.

*Dedicatoria a: Ma Elena Ibarquengoitia Tejeda
23de junio de 1950 a 9 de diciembre 2012*

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin obesidad.

ÍNDICE

1. Resumen	Página 6
2. Introducción	Página 7
3. Marco teórico	Página 7
4. Planteamiento del Problema	Página 10
5. Justificación	Página 11
6. Objetivo General	Página 11
7. Objetivo Específico	Página 11
8. Hipótesis	Página 12
9. Material, Métodos y Análisis Estadístico	Página 12
10. Aspectos Éticos	Página 17
11. Recursos y Financiamiento	Página 17
12. Resultados	Página 18
13. Discusion	Página 42
14. Conclusión	Página 50
15. Bibliografía	Página 51
16. Anexos	Página 56

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin obesidad.

RESUMEN

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es el producto de la lipotoxicidad e inflamación crónica de la obesidad y en conjunto expresan liberación de citoquinas inflamatorias y daño endotelial. La visualización de vasos retinianos en el fondo de ojo es una forma no invasiva de estudiar la microvasculatura sistémica y de inferir daño endotelial. Algunos estudios reportan cambios anatómicos en la vasculatura del fondo de ojo asociado a obesidad pero ninguno asociado a EHNA. **OBJETIVO:** determinar si los cambios vasculares en el fondo de ojo (CVFO) se asocian a la presencia de EHNA y si ésta asociación es explicada por la inflamación de bajo grado observada en pacientes con obesidad (medida por Proteína C Reactiva, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α , GM-CSF). **MÉTODO:** Participaron 152 pacientes (edad 31 \pm 8 años, 70% mujeres), divididos en 4 grupos desbalanceados: IMC 20-25 ó IMC >30 vs EHNA presente-ausente (2x2). Se realizó fotografía de fondo de ojo, ultrasonido hepático, determinación de ISI-Matsuda, Proteína C reactiva, interleucinas. Se calculó OR (IC95%), ANCOVA, utilidad diagnóstica y modelos de ecuación estructural. **RESULTADOS:** La obesidad se asoció con CVFO [OR: 21.25 (8.79, 51.4)] y con EHNA [25 (9.07, 72.6)]; CVFO con EHNA [11.24 (4.98-26.48)]. El CVFO predijo EHNA: sensibilidad 75%(IC 95% 68,82), especificidad de 81% (IC 95% 75,86); al combinarse CVFO-obesidad aumentó 90%(IC 95% 88,91.7) y 85% (95% 84,85.8), respectivamente. La proteína C reactiva explicó estos hallazgos. Los delgados con CVFO o EHNA fueron más resistentes a insulina que los delgados normales, además con mayor concentración de IL-2, IL6, TNF α , IFN γ y GM-CSF. La IL-10 se encontró baja en pacientes obesos pero se eleva al presentarse EHNA o CVFO. **CONCLUSIÓN:** El CVFO es una herramienta no invasiva que predice EHNA en sujetos obesos normotensos y normogluceémicos. La PCR explica las CVFO, EHNA y podría estar aumentada por la grasa omental. Los delgados con alteración tienen resistencia a la insulina. Se requiere continuar estudiando las relaciones entre los mecanismos inflamatorios con otros cambios fisiológicos asociados a la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, inflamación crónica, Esteatosis hepática no alcohólica, alteraciones vasculares en fondo de ojo

INTRODUCCIÓN.

Clásicamente se ha descrito que existe asociación entre la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y obesidad. Recientemente se ha descrito cambios anatómicos retinianos en pacientes obesos sin hipertensión ni diabetes. Existen pocos estudios que analizan la relación entre estas dos entidades. La presente tesis buscará determinar si existe dicha asociación y si la inflamación crónica de bajo grado en la obesidad puede explicar ambos fenómenos.

MARCO TEORICO.

Obesidad. Definición y Epidemiología.

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial. La forma más común de clasificarla es a través del índice de masa corporal (IMC), que se calcula al dividir el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la talla en metros ($IMC = \text{kg}/\text{m}^2$) 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.

Obesidad y lipotoxicidad.

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, IL2, TNF a, IL 6, IL 8, IL 17, TNF α) 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 esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) (8).

Esteatosis hepática no alcohólica. Epidemiología y fisiopatología.

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 fisiopatología 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-B. La N-terminal c-Jun (JNK) es miembro de las proteínas quinasa 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-B de PPAR (PGC-1B) 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, 2, 6, 8,10, 17) se liberan a nivel sistémico contribuyendo a lesión endotelial y a cambios en la microvasculatura sistémica. (12-17).

Fondo de ojo, como método no invasivo de estudiar vasculatura sistémica.

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 (18,19), 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 TNF α se asocian a mayor diámetro venular independiente de la presión arterial y diabetes Mellitas (24). Recientemente se ha demostrado que la PCR puede tener efectos sobre la vasorreactividad del óxido nítrico en el endotelio retiniano arteriola (25). 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 (26-29). 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 con condiciones sistémicas como hipertensión y diabetes (26-39); así como factores ambientales y de estilo de vida como el tabaquismo (31). 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. De los pocos 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 la tortuosidad vascular y aumento en los cruces arteriovenosos (24, 26, 32-35).

Estudios en diversas poblaciones han reportado mayor estrechamiento del calibre arteriolar en pacientes obesos (32-37). Datos del Estudio ARIC, *Blue Montains Eye Study* y estudio JuvenTUM

3 (33,36,40) muestran que la obesidad se asocia a dilatación venular. 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 del 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, con base a alteraciones anatómicas. El primer retinólogo coincidió en 10 fotografías, el segundo en 9 y el tercero en 7 de las fotografías (Kappa 0.56 para múltiples observadores, y el coeficiente de correlación intraclase de 0.8). El coeficiente de correlación intraobservador del retinólogo que acertó las 10 fotografías fue 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 (41,42).

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 (PCR). 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 de la función de 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 esto es propiciado por marcadores de inflamación.

JUSTIFICACION.

Es un estudio donde se describen cambios vasculares retinianos diferentes a los relacionados con diabetes e hipertensión. Se trata de cambios vasculares retinianos en el sujeto con obesidad que consideramos, podría estar relacionada a inflamación crónica de bajo grado o tal vez a modificaciones en la volemia del paciente. En este estudio analizamos 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 preventiva 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.



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar si los cambios anatómicos (diámetro arteriolar, venular, relación arteria-vena, cruces arteriovenosos) de la vasculatura retiniana en pacientes obesos se asocian (predicen) a esteatosis hepática no alcohólica y si ambas son debidas a cambios inflamatorios crónicos de bajo grado secundarios al exceso de grasa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 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.
- Determinar el riesgo de tener EHNA por obesidad
- Determinar la asociación entre los cambios retinianos con la presencia de EHNA y los cambios inflamatorios medidos en suero.
- Determinar la utilidad diagnóstica de los cambios vasculares retinianos para predecir EHNA.

- Calcular la magnitud de la asociación de resistencia a la insulina (medida por Matsuda) con la presencia de cambios vasculares en la retina, EHNA y el grado de inflamación.

HIPÓTESIS.

Si los cambios anatómicos de la vasculatura retiniana de pacientes obesos se asocian (predicen) a EHNA y ambas son debidas a inflamación crónica, entonces los pacientes obesos (IMC >30) con cambios anatómicos vasculares retinianos tendrán EHNA y mayor concentración en suero de marcadores de inflamación (**GM-CSF, IFN-g, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 IL-8, TNF-a, Proteína C Reactiva**), en comparación con los pacientes con peso normal (IMC <25) sin EHNA. Los pacientes obesos con cambios anatómicos retinianos mostrarán un OR de al menos 3, además los cambios en el fondo de ojo mostrarán utilidad diagnóstica para predecir EHNA que será de importancia clínica, observándose sensibilidad y especificidad mayores de 70%. Finalmente al realizar un análisis factorial 2^k se observará mayor concentración en suero de moléculas inflamatorias en obesos con cambios vasculares en el fondo de ojo y EHNA, los efectos de los tres factores (obesidad, retinopatía y EHNA) serán aditivos y sin interacción entre ellos.

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 estuvieran tomando medicamentos hepatotóxicos.
- 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.

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, cintura, porcentaje de grasa corporal, presión arterial, curva de tolerancia a la glucosa, índice de sensibilidad a la insulina por Matsuda (43), colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad (c-HDL), colesterol de baja densidad (c-LDL).

Variables dependientes (ver anexo 1): Factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF), Interferón Gama (IFN- γ) , Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 2 (IL-2), Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Factor de necrosistumoral alfa (TNF- α), Proteína C Reactiva. Diámetro arteriolar y venular de la retina, cruces arteriovenosos, relación arteriovenular, tortuosidad, alanino amino transferasa (ALT), glutamino amino transferasa (AST), EHNA.

PROCEDIMIENTO.

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa del Hospital General de México (febrero - agosto 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 interrogó sobre los antecedentes de

tabaquismo, alcoholismo, consumo de medicamentos hepatotóxicos, hepatitis, hipertensión, diabetes, enfermedades crónicas o agudas infecciosas; historia familiar de diabetes, obesidad e hipertensión.

Se tomó presión arterial, aplicando los criterios de la JNC7 para descartar hipertensión, peso, talla y cálculo de IMC, así como realización de impedancia bioeléctrica con aparato RJL, modelo Quantium IV (EUA).

La toma de muestra para análisis de parámetros bioquímicos se realizó de la siguiente manera: el personal de enfermería calificado colocó un punzocat de 12-16G en venas superficiales de antebrazo. Se tomó una muestra sanguínea basal, de la cual se obtuvo suero para la medición de: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, Triglicéridos, Proteína C reactiva, AST, ALT; los que se analizaron con un equipo Beckman automatizado. También se obtuvo suero para medición de insulina la que se analizó por método de ELISA con el equipo Multiskan Ascent V1.24 (USA). El coeficiente de variación de las repeticiones (CV%) osciló entre 1.81 y 2.94%. Además se midió la concentración en suero de IL 2, IL4, IL6, IL8, IL10, IFN, GM-CSF, TNF α a través de ELISA múltiples con equipo Bioplex-ProTM Assays (Bio Rad, USA). El coeficiente de variación de las repeticiones (CV%) fue el siguiente: GM-CSF: 19, IFN- γ : 15, IL-10: 8, IL-2: 12, IL-4: 11, IL-6: 16, IL8: 17, TNF α : 4.

Además se realizó curva de tolerancia a la glucosa oral con 75g de glucosa anhidra, se tomaron muestras sanguíneas a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

Para la fotografía de fondo de ojo se administró el midriático TP (tropicamida). La fotografía digital se realizó con la cámara Visucam NM/SA número 07740. Las fotos fueron tomadas con foco en papila central, temporal, nasal y se realizó una 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 intraobservador (ver marco teórico). El retinólogo consideró como fondo de ojo anormal (FOa) la presencia de al menos 2/3 de las siguientes características clínicas: pérdida de la relación arteria-vena, tortuosidad y cruces arteriovenosos patológicos.

Finalmente se realizó en los pacientes ultrasonido de hígado y vías biliares con equipo Voluson Pro V de General Electric (USA), con un transductor de 3.5MHz, para determinar la presencia de EHNA de manera clínica apreciativa de acuerdo a la imagen observada por operador con base a tres parámetros (44,45): 1) Ecotextura: la esteatosis se observa como un incremento de la ecogenicidad en ecos muy finos y condensados, con apariencia de "hígado brillante". 2) Aumento

en la atenuación: a mayor atenuación mayor dificultad de penetrar el hígado, lo que causa oscurecimiento posterior y pérdida de la definición del diafragma, lo que también resulta en un riñón relativamente hipoecoico. 3) Vasos hepáticos: disminuye la visualización de las venas porta y hepáticas, dando lugar a una apariencia blanda o sin características del hígado, por la compresión del parénquima lleno de grasa; estos hallazgos hacen difícil la diferenciación entre esteatosis hepática difusa y otras enfermedades parenquimatosas difusas (42). Además se calculó la distribución del tono gris de los pixeles en el lóbulo derecho del hígado y se comparó con la densidad en pixeles del riñón derecho, con lo que se calculó el índice:

$$\frac{\bar{x}_{pix\ hepático}}{\bar{x}_{pix\ renal}}$$

Donde el numerador corresponde al promedio de grises de los pixeles registrados en el hígado; y el denominador al promedio de los mismos en el riñón correspondiente

ANALISIS ESTADISTICO.

Se exploró la distribución de cada una de las variables de escala cuantitativa y si presentaban desviación positiva, se transformó a logaritmo base 10 para normalización: perímetro abdominal, glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, AST, ALT, proteína C reactiva, GM-CSF, IFN-g, IL-10, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α .

Se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos (factores) cada uno con dos niveles:

- a) Obesidad: de acuerdo al IMC en dos niveles (delgados: IMC <25 y obesos: IMC >30) con el objeto de maximizar el contraste.
- b) Alteración en fondo de ojo: De acuerdo a los cambios observados por el retinólogo (relación arteria-vena, tortuosidad y cruces arteriovenosos) se clasificaron en anormal y normal (Coeficiente de correlación intra-observador = 0.8).
- c) Esteatosis hepática no alcohólica: De acuerdo al ultrasonido hepático los pacientes se clasificaron en: presencia u ausencia de EHNA.

El contraste entre los factores (obesidad, EHNA y alteraciones vasculares) se realizó con t de Student (muestras independientes) con las variables: presión arterial, glucosa basal, 30, 60, 90 y 120 minutos, área bajo la curva (Método de trapezoides), insulina basal, 30, 60, 90 y 120 minutos, índice de Matsuda colesterol total, HDL, LDL, AST, ALT y proteína C reactiva.

Se determinó la asociación entre obesidad-EHNA, obesidad-retinopatía y retinopatía-EHNA con un abordaje de tablas 2x2, obteniéndose ORs crudas individuales. Además se realizó el riesgo conjunto y utilidad diagnóstica de presentar obesidad y alteración vascular en fondo de ojo para predecir EHNA.

El contraste entre los tres factores y su interacción aditiva se realizó con un análisis factorial 2^k para la concentración de PCR y la concentración de las citocinas descritas.

Se realizó un análisis de ANCOVA para el índice de Matsuda la cual fue ajustada por edad, género, y se contrastó la obesidad, EHNA, y alteraciones vasculares en fondo de ojo, con interacciones multiplicativas de primer orden. Se calculó eta cuadrado parcial para determinar el tamaño del efecto de las variables. Para cada uno de los modelos se calculó la presencia de puntos influyentes en la regresión a través de la estimación de distancias de Cook y valores palanca (Leverage).

Se contrastó la hipótesis presentada a través de ecuaciones estructurales. El paso previo fue un análisis de factores latentes para el grupo de interleucinas y PCR con cálculo de KMO y Bartlett para determinar la adecuación del método. Posteriormente se hizo una rotación Varimax para interpretar adecuadamente los coeficientes obtenidos.

Finalmente la ecuación estructural incluyó los siguientes factores subyacentes exógenos: cuatro tipos diferentes de inflamación (ortogonales entre sí, es decir no correlacionados) y grados obesidad. Los factores endógenos fueron: EHNA y cambios vasculares retinianos en el fondo de ojo. Se calcularon coeficientes de bondad de ajuste para determinar el mejor modelo: Coseno residual máximo, el gradiente absoluto máximo, el criterio ICSF, el criterio ICS, χ^2 y el RMSEA de Steiger-Lind.

Los análisis se realizaron con los siguientes programas estadísticos: SPSS 15.0, Statistica 11.0, Epidat 3.0.

Se realizó una función de cálculo de tamaño de muestra en base a una prevalencia de exposición a obesidad de 40% y una OR esperada de al menos 3.0. Para ello se empleó el programa EPIDAT

3.0, la aproximación se realizó con una función $n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$. Se observa que para un poder entre 80-90% se requiere de un tamaño de muestra global entre 135 y 180 sujetos (Figura 1).

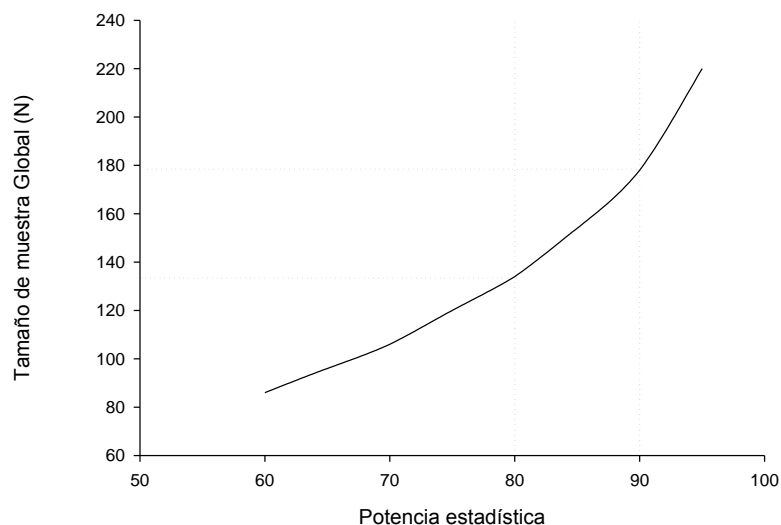


Figura 1. Función del tamaño de muestra global de acuerdo a la potencia estadística.

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.

El Hospital General de México contó con la infraestructura para la realización de este estudio a través del trabajo conjunto de diversos servicios y sus especialidades; el proyecto se realizó sin costo alguno para los pacientes siendo 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 participó con químico especializado que realizó la determinación de las muestras bioquímicas: curva de tolerancia a la glucosa, perfil hepático, perfil lipídico, PCR. El HIPAM de la unidad de medicina experimental de la UNAM apoyó con químicos con experiencia en ELISA que apoyaron en la medición de insulina. El servicio de medicina interna apoyó con espacio físico y humano para la toma de muestras y seguimiento de los pacientes. 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 con el apoyo de terceros para la realización ultrasonido hepático a un costo mínimo. El estudiante de maestría participó

activamente en el reclutamiento de pacientes, entrevista clínica, toma de muestras y análisis bioquímico de las muestras obtenidas.

RESULTADOS.

Descripción y contraste de características demográficas y metabólicas de acuerdo a los factores principales.

Evaluamos a 205 pacientes, de los cuales 53 fueron excluidos: 4 por alteraciones congénitas en la anatomía del fondo de ojo, 29 por alteración de la glucosa en ayuno y/o 2 hrs poscarga, 20 por diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada durante la curva de tolerancia a la glucosa oral.

El análisis se realizó con 152 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Hubo 61 mujeres con IMC<25, 45 con IMC>30; mientras que participaron 32 hombres con IMC<25 y 14 con IMC>30.

A pesar de que ninguno de los pacientes era diabético, intolerante a la glucosa o hipertenso, se observaron diferencias significativas ($p<0.05$) entre los pacientes con IMC>30 y <25 en: edad, presión arterial, porcentaje de grasa corporal, triglicéridos, HDL, LDL, AST, ALT área bajo la curva de glucosa, índice de resistencia a la insulina de Matsuda y proteína C reactiva (Tabla 1).

Variable n=152	IMC< 25	IMC>30	P	Tamaño del Efecto
Edad (años)	28.04 (7.34)	33.76 (9.17)	0.05	
Género	M:61 H:32	M:45 H:14	0.2	
TA sistólica (mmHg)	106 (10.42)	113.98 (9.59)	<0.01	0.78
TA diastólica (mmHg)	68.28 (9.134)	77.07 (7.9)	<0.01	1.02
IMC	22.42(2.69)	35.318 (6.05)	<0.01	2.9
% Grasa	30.448 (6.43)	42.978 (7.9)	<0.01	1.7
Colesterol Total (mg/dl)	175.09(32.24)	182.12 (32.6)	0.19	0.39
Triglicridos (mg/dl)	103.00(42.35)	159.24 (85.46)	<0.01	0.87
HDL (mg/dl)	48.66 (12.154)	41.83 (12.02)	<0.01	0.56
Glucosa (mg/dl)	87(6.34)	90.53(5.8)	<0.01	0.49
Acurva	15299.84(2767)	17565.5 (2216)	<0.01	0.9
ALT(U/l)	20 (9.296)	30.29 (18.8)	<0.01	0.73
AST(U/l)	22.3 (6.03)	25.42 (9.141)	0.02	0.4
PCR (mg/dl)	2.48 (1.81)	6.2914 (5.01)	<0.01	1.11
Índice de Matsudade (RI)	4.33 (2.25)	6.7(2.8)	<0.01	0.93

Tabla 1. Contraste de parámetros demográficos y metabólicos de acuerdo al grupos de obesos e IMC <25. Se expresa promedio aritmético (Desviación estándar).

En el grupo de pacientes con fondo de ojo anormal vs fondo de ojo normal, se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) en: índice de masa corporal, presión arterial, HDL, glucosa, área bajo la curva de glucosa, AST, ALT, % de grasa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y PCR e índice de Matsuda (Tabla 2).

Variable n=152	Fondo de ojo normal	Fondo de ojo anormal	P	Tamaño del Efecto
Edad (años)	29.09 (8.004)	32.06(9.17)	<0.015	
TA sistólica (mmHg)	107 (10)	112 (10.8)	<0.01	0.8
TA diastólica (mmHg)	69.8 (9.4)	75.4 (9.09)	<0.01	0.6
IMC	24.316(5.4)	33.72 (7.5)	<0.01	1.45
% Grasa	31.79 (8.1)	42.49 (7.3)	<0.01	1.37
ColesterolTotal (mg/dl)	176.49(32.88)	180.52 (31.3)	<0.01	0.12
Triglicéridos (mg/dl)	113.5(62.03)	147.7 (74.9)	<0.01	0.49
HDL (mg/dl)	48.07 (12.83)	41.8 (10.8)	<0.01	0.58
Glucosa (mg/dl)	87(6.18)	90(6.32)	<0.01	0.48
Acurva	15435.15(2719.2)	17697 (2286)	<0.01	0.9
ALT(U/l)	21.8 (9.5)	30.1 (20.28)	<0.01	0.54
AST(U/l)	22.3 (5.8)	25.94 (9.7)	0.02	0.47
PCR (mg/dl)	2.9 (2.7)	5.96(4.9)	<0.01	0.8
Matsuda	6.55 (2.8)	4.4(2.4)	<0.01	0.82

Tabla 2. Contraste de parámetros demográficos metabólicos en pacientes con fondo de ojo anormal vs normal. Se expresa promedio aritmético (Desviación estándar).

Al comparar el grupo de pacientes con EHNA vs no EHNA, se encontró diferencias significativas ($p < 0.001$) en: IMC, % de grasa corporal, presión arterial, área bajo la curva, colesterol, triglicéridos, HDL, PCR, ALT, AST e Índice de Matsuda (Tabla 3).

Variable n=152	No EHNA	EHNA	P	Tamaño del Efecto
Edad (años)	28.36 (8.11)	35.5(7.46)	0.015	
TA sistólica (Mg.)	107 (10.01)	114 (1.187)	<0.01	1.25
TA diastólica (mmhg)	69.8 (9.3)	76.7 (8.3)	<0.01	0.79
IMC	24.5(5.1)	35.5 (7.8)	<0.01	1.7
% Grasa	32.9 (8.173)	42.00 (9.5)	<0.01	1.02
Colesterol Total (mg/dl)	173.77(30.68)	189.7 (34.9)	<0.01	0.48
Trigliceridos (mg/dl)	105.2(41.29)	180.13 (94.5)	<0.01	1.10
HDL (mg/dl)	48.24 (12.68)	40 (9.345)	<0.01	0.74
Glucosa (mg/dl)	87(6.16)	91.78(5.77)	<0.01	0.8
Acurva	15524. (2697)	18063 (2131.925)	<0.01	1.05
ALT(U/l)	21.48 (13.5)	32.9 (13.95)	<0.01	0.83
AST(U/l)	22.54 (7)	26.3 (1.116)	<0.01	0.92
PCR (mg/dl)	3.11 (2.3)	6.36 (5.34)	<0.01	0.84
Matsuda	6.47 (2.8)	3.95(2.2)	<0.01	1.008

Tabla 3. Contraste de parámetros demográficos y metabólicos entre pacientes con y sin EHNA. Se expresa promedio aritmético (Desviación estándar)

No hubo diferencias significativas en los contrastes presentados en los niveles de citocinas en plasma, por lo que se describen en los análisis multivariados subsecuentes.

Análisis de asociación (predicción) entre los factores principales.

El riesgo de presentar cambios vasculares por obesidad fue de 21.25 (8.79-51.4) $p < 0.01$; el riesgo de presentar EHNA por obesidad fue de 25 (9.07- 72.6) $p < 0.01$ y el riesgo de presentar cambios vasculares en el fondo de ojo en presencia de EHNA fue de 11.24 (4.98-26.48) $p < 0.01$.

Cuando se combinó la presencia de obesidad y alteración vascular en fondo de ojo para predecir EHNA y se comparó con la combinación del resto de grupos, se obtuvo una OR de 12.34 (5.7, 26.62) $p < 0.001$; además cuando se comparó la presencia de obesidad y alteración vascular en

fondo de contra el grupo de IMC<25 con fondo de ojo normal la OR fue de 58.59 (18.9, 143.02) $p<0.001$.

Cuando se realiza el análisis por estratos separados. El riesgo de tener EHNA dado que se tiene Fondo de ojo anormal en el grupo de obesos es de 2.4 (0.7-7), mientras que en el grupo de IMC<25 fue de 7 (1.09-54.1), con las respectivas pérdidas de poder.

Utilidad diagnóstica de alteración vascular de fondo de ojo para predecir EHNA.

En la tabla 4 se presenta los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para diferentes combinaciones de alteraciones en fondo de ojo y obesidad para predecir EHNA.

Combinación de Factores	Sensibilidad (IC95%) (a/a+c)	Especificidad (IC95%) (d/d+b)	Valor predictivo positivo (IC95%) (a/a+b)	Valor predictivo negativo (IC95%) (d/c+d)
Fondo de ojo Anormal(FOa)*	75% (68,82) (29/40)	81% (75,86) (91/112)	58% (48,68) (29/50)	89% (85,92) (91/102)
Obesidad+FOa**	90% (88,91.7) (27/ 30)	85% (84,85.8) (81/96)	65.8% (64.6,67.2) (27/41)	96.43% (95.8,97) (81/84)
Obesidad+FOnormal**	79.9% (72.9,80.9) (10/13)	91% (90.4,91.6) (81/90)	55.56 (52.6,58.5) (10/18)	96.43% (95.8,97) (81/84)
IMC<25+FOa**	40% (29.7, 50.26) (2/5)	92.1% (91.4,92.6) (81/88)	22.2 (16.5,27) (2/9)	96.43% (95.8,97) (81/84)

Tabla 4. Utilidad diagnóstica de diferentes combinaciones de Fondo de ojo (FO) con obesidad para predecir EHNA. * El grupo de comparación correspondió a Fondo de ojo normal. ** El Grupo de comparación fueron los sujetos delgados con fondo de ojo normal (n=84).

De la figura 2 a 4 se observa los desplazamientos de los índices de utilidad de acuerdo a la combinación de los factores. La combinación de obesidad con alteraciones vasculares en fondo de ojo es muy sensible para la detección de EHNA, pero tiene menor especificidad comparado

con el grupo de pacientes delgados con alteración vascular en fondo de ojo. El valor predictivo positivo fue para la combinación de alteración en fondo de ojo con obesidad (VPP: 65.5%).

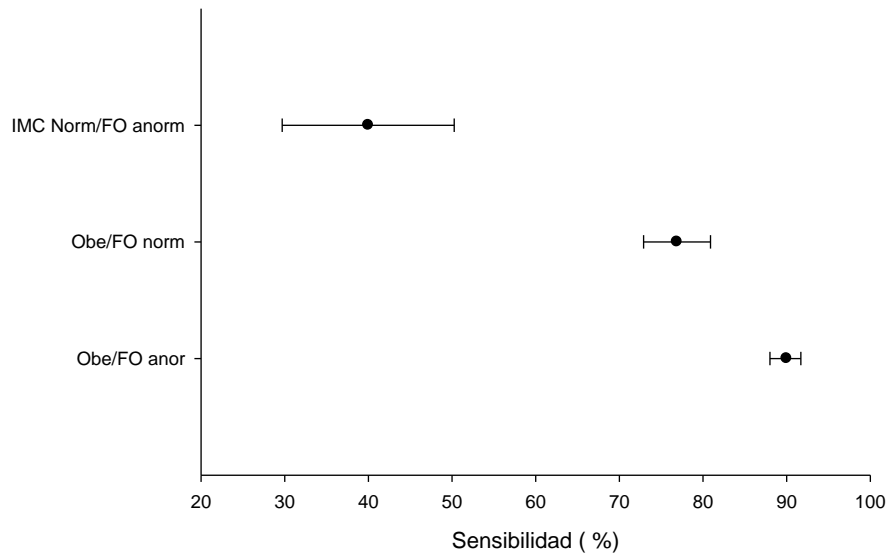


Figura 2. Sensibilidad para la predicción de EHNA de acuerdo a diferentes combinaciones de obesidad y Fondo de ojo. Se observa un desplazamiento hacia la derecha (mayor sensibilidad) debido a la presencia de ambos factores. Los límites corresponden a intervalos de confianza de 95%.

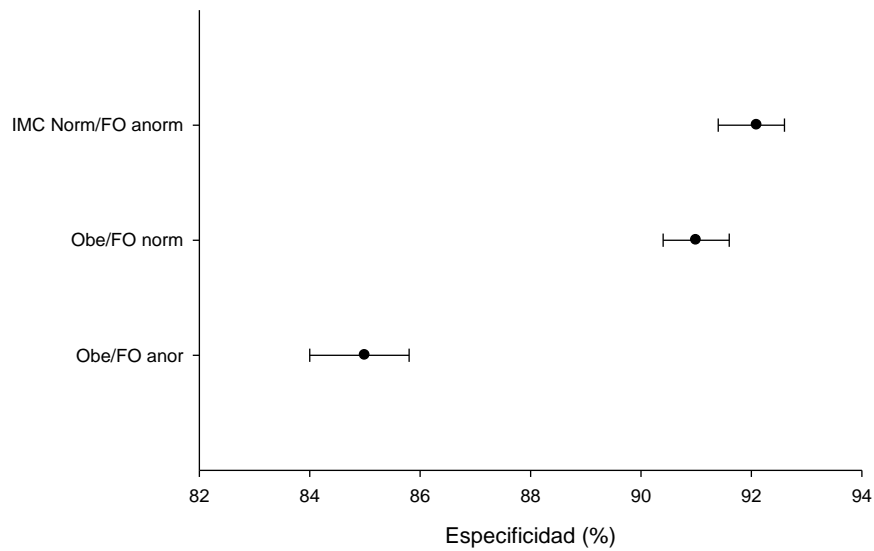


Figura 3. Especificidad para la predicción de EHNA de acuerdo a diferentes combinaciones de obesidad y Fondo de ojo. Se observa un desplazamiento hacia la izquierda (menor especificidad) que corresponde a la presencia de ambos factores. Los límites corresponden a intervalos de confianza de 95%.

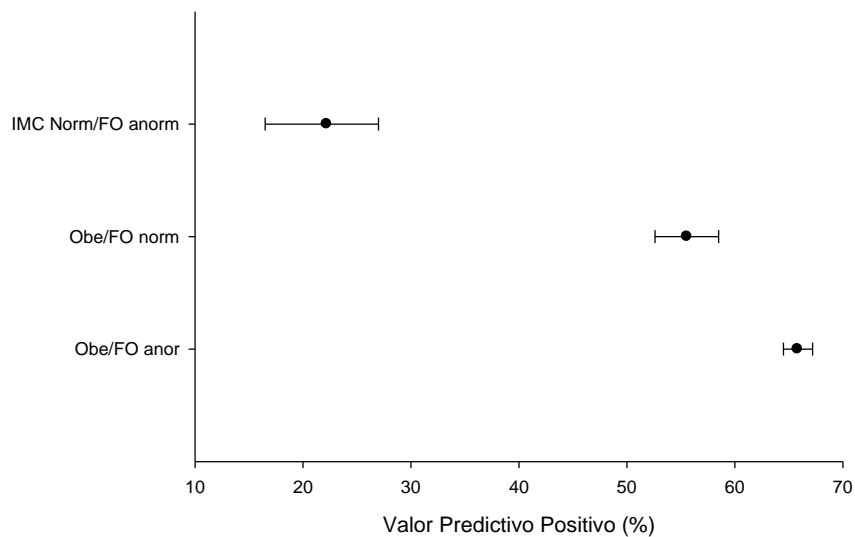


Figura 4. Valor predictivo positivo (VPP) para la predicción de EHNA de acuerdo a diferentes combinaciones de obesidad y Fondo de ojo. Se observa un desplazamiento hacia la derecha debido a la presencia de ambos factores. Los límites corresponden a intervalos de confianza de 95%.

Análisis de la covarianza para índice de resistencia a la insulina.

Se realizó un análisis de ANCOVA para contrastar las variables: índice de Matsuda, AST y ALT. Fueron ajustados por género, y se contrastó la obesidad, EHNA, y alteraciones vasculares en fondo de ojo, con interacciones multiplicativas de primer orden. Para cada uno de los modelos se calculó la presencia de puntos influyentes en la regresión a través de distancias de Cook y valores palanca (Leverage).

El índice de Matsuda disminuyó 1.5 puntos en promedio en los sujetos obesos comparados con los de IMC < 25 ($p=0.012$), 0.6 puntos en promedio con los pacientes con alteración en fondo de ojo ($p=0.295$) y 1.3 puntos en los pacientes con EHNA en comparación con los que no la tuvieron ($p=0.032$). El efecto de la obesidad sobre el índice de Matsuda fue 35% mayor que el efecto de EHNA. El efecto de este último fue 342% mayor que las alteraciones en fondo de ojo. Finalmente la obesidad tuvo un efecto 500% mayor que las alteraciones en fondo de ojo (Figura 5-7).

Parámetro	B (IC 95%)	P	Eta parcial
Obesidad	-1.524 (0.688,4.8)	0.012	0.042
Alt FO	-0.6 (-0.53, -1.73)	0.295	0.007
EHNA	-1.368 (0.11,2.6)	0.032	0.031

Tabla 5 Índice de Matsuda. El valor de P corresponde a efectos principales.

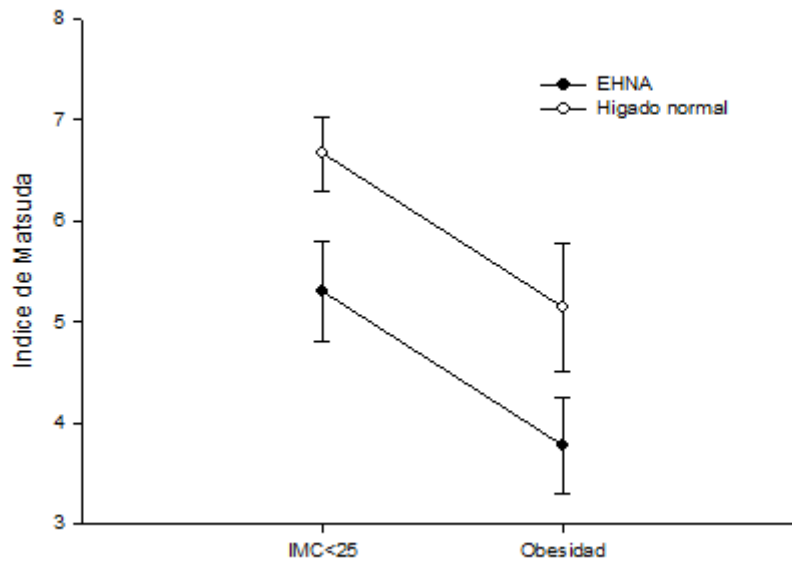


Figura 5. Promedios de índice de Matsuda de acuerdo a presencia de obesidad y EHNA. Los puntos representan promedios marginales (error estándar de la media) calculados por cuadrados mínimos ordinarios en un análisis de covarianza. Obesidad $p=0.012$, EHNA $p=0.032$.

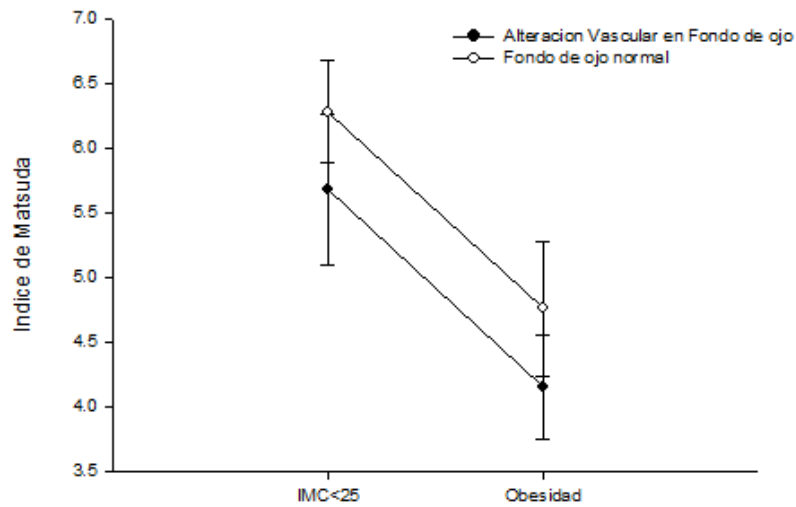


Figura 6. Promedios de índice de Matsuda de acuerdo a presencia de obesidad y Fondo de ojo. Los puntos representan promedios marginales (error estándar de la media) calculados por cuadrados mínimos ordinarios en un análisis de covarianza. Obesidad $p= 0.012$, Alteración en fondo de ojo $P=0.295$.

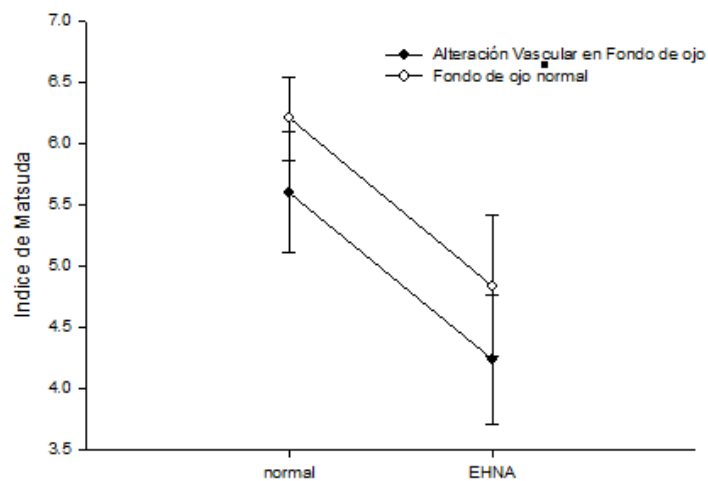


Figura 7. Promedios de índice de Matsuda de acuerdo a presencia de obesidad y EHNA. Los puntos representan promedios marginales (error estándar de la media) calculados por cuadrados mínimos ordinarios en un análisis de covarianza. Alteración en fondo de ojo $P=0.295$, EHNA $p=0.032$.

Análisis Factorial 2^k (Abordaje psuedoexperimental).

Se realizó un análisis factorial 2^k en el que se definieron tres factores principales cada uno 2 niveles:

- IMC <25 vs >30
- EHNA: ultrasonido sugestivo de EHNA vs ultrasonido normal.
- Fondo de ojo: con anormalidad vascular vs normal.

En la figura 8 se observa un cubo que se obtiene por el análisis factorial 2^k donde K tiene un valor de 3 factores y la base (2) corresponde a que cada uno tiene 2 niveles, por lo tanto tenemos 2^3 . En la tabla 6 se describe la combinación de factores ubicados en cada una de las 8 aristas, donde 1= presente y 0= ausente.

De esta manera simplificaremos la interpretación de los cubos de diseño psuedoexperimental.

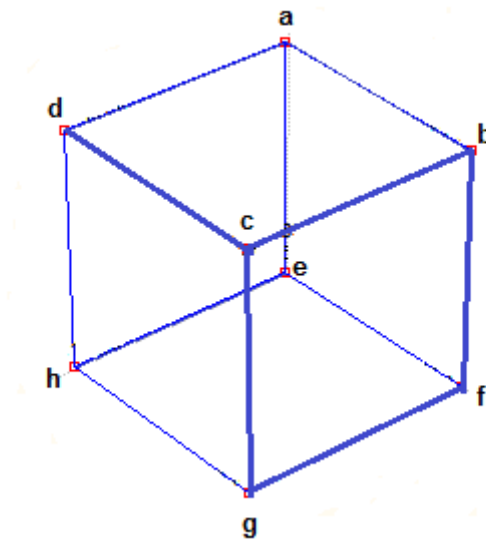


Figura 8 . Esquema de las aristas que corresponde a 3 factores, cada uno con 2 niveles. La notación es 2^k donde k es igual a 3: un cubo.

Arista	EHNA	FOanormal	Obesidad
A	1	1	1
B	1	0	1
C	1	0	0
D	1	1	0
E	0	1	1
F	0	0	1
G	0	0	0
H	0	1	0

Tabla 6. Muestra las aristas del cubo esquematizada en la figura 5 de acuerdo a la diferente combinación de factores. Ejemplos: “a” corresponde a los pacientes con EHNA, FO anormal y obesidad; mientras que “h” son los pacientes que no tienen EHNA ni obesidad y si tienen alteración en fondo de ojo.

En la figura 9 se observa la proteína C reactiva, en los que la arista “a” (todos los factores presentes) muestra la mayor concentración en suero; mientras que la arista “g” (todos los factores ausentes) tuvo la menor concentración en suero, el resto de los factores es intermedio. El orden de la concentración de proteína C reactiva va de acuerdo a la hipótesis presentada.

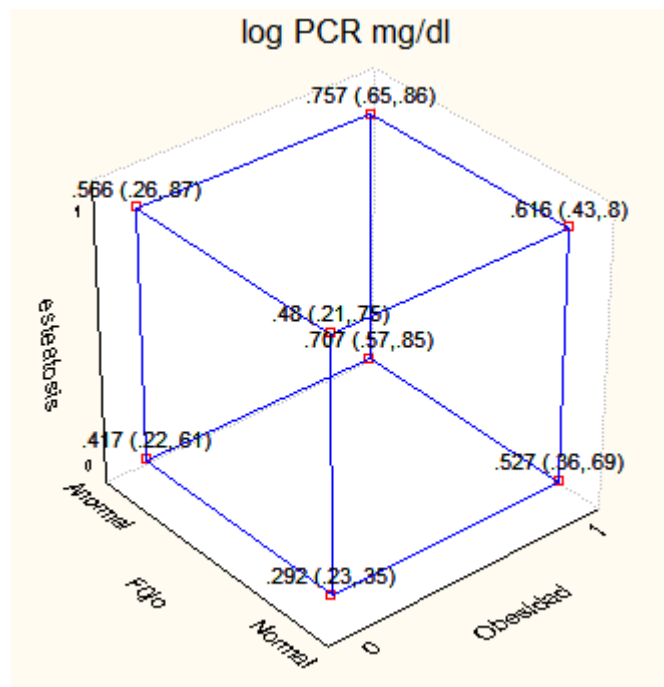


Figura 9. Concentración en suero de proteína C reactiva (transformada a logaritmo base 10). Se muestran en los paréntesis el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

En la Figura 10 se muestra la concentración en suero de la interleucina 2, donde se puede observar la mayor concentración en los pacientes delgados con EHNA o alteración en fondo de ojo. Si consideramos solo el grupo de obesos, los que tienen alteraciones en fondo de ojo presentaron la mayor concentración en suero de interleucina 2.

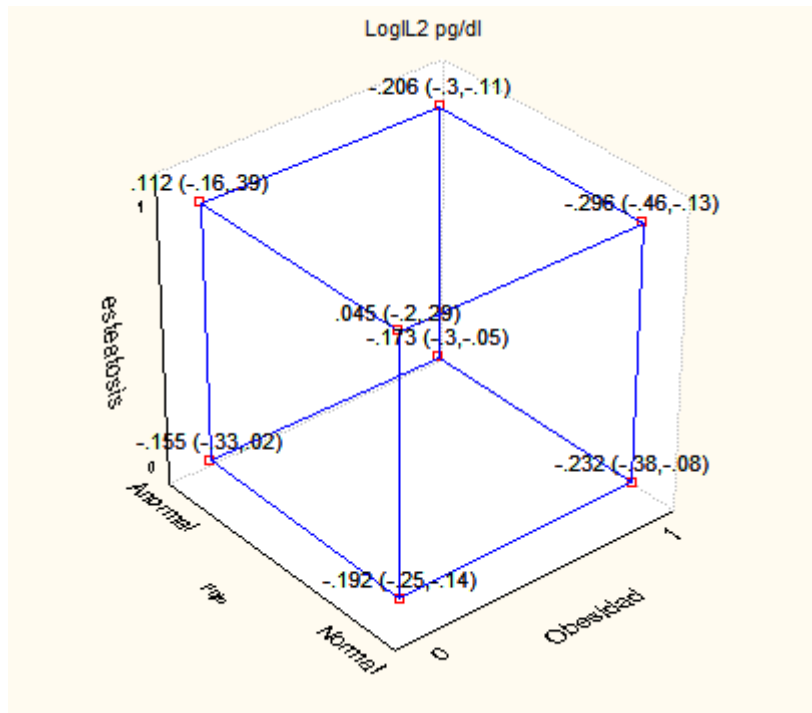


Figura 10. Se muestra la concentración en suero de la interleucina 2 (transformada a logaritmo base 10). Se muestran en los paréntesis el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

En la figura 11 se muestra la concentración en suero de la interleucina 4 donde el tamaño de efecto mayor fue de 1.1pg/dl, lo que no representa diferencia clínica importante.

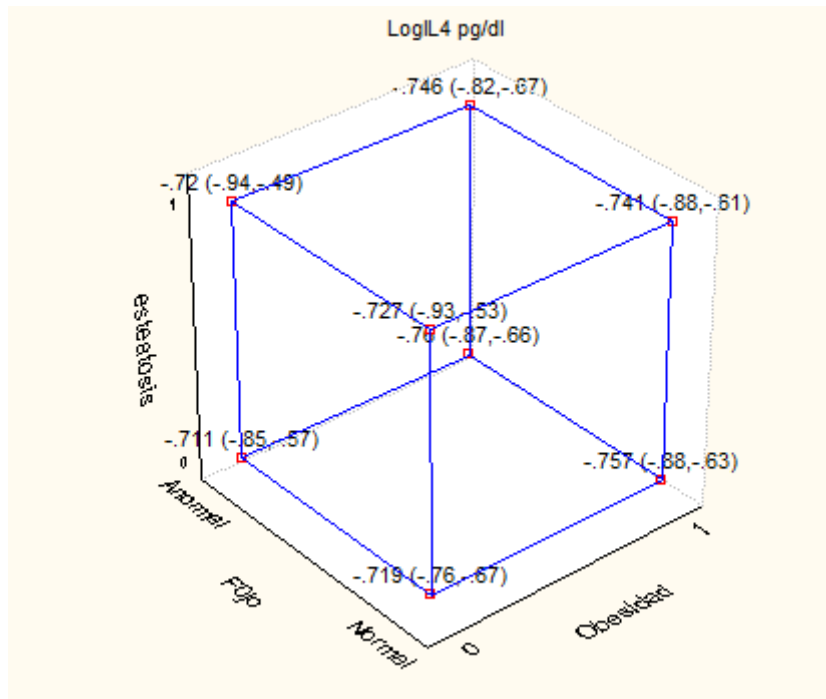


Figura 11. Se muestra la concentración en suero de la interleucina 4 (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

En la figura 12 se muestra la concentración en suero de interleucina 6 donde se observa disminuida en los pacientes con obesidad. Por otro lado el efecto de elevar la misma para un paciente con IMC<25 con EHNA y alteraciones en fondo de ojo comparado con un IMC<25 sin EHNA y sin alteración en fondo de ojo es de 0.96; en cambio para un obeso con EHNA y alteración en fondo de ojo, el efecto es de 0.54 comparado con un obeso sin las otras alteraciones. Puede observarse que el gradiente de elevación de los pacientes con IMC<25 respecto a los obesos es de 1.78. Esto sugiere que la elevación de interleucina 6 ante la presencia de un problema inflamatorio es no proporcional de acuerdo al IMC (no es 1:1).

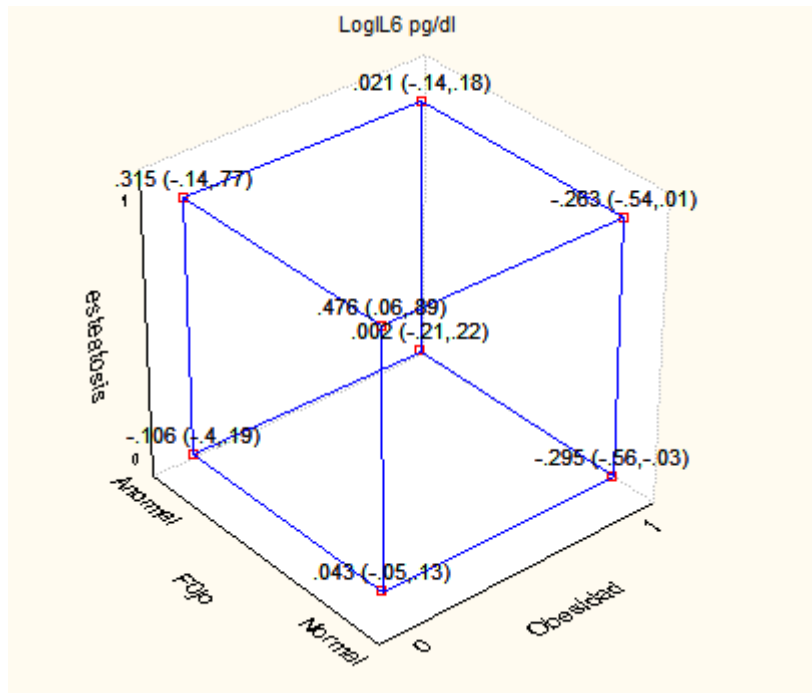


Figura 12 donde se muestra la concentración en suero de interleucina 6 (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

En la figura 13 se muestra la concentración en suero de interleucina 8 en la que no se observa ningún patrón biológico específico.

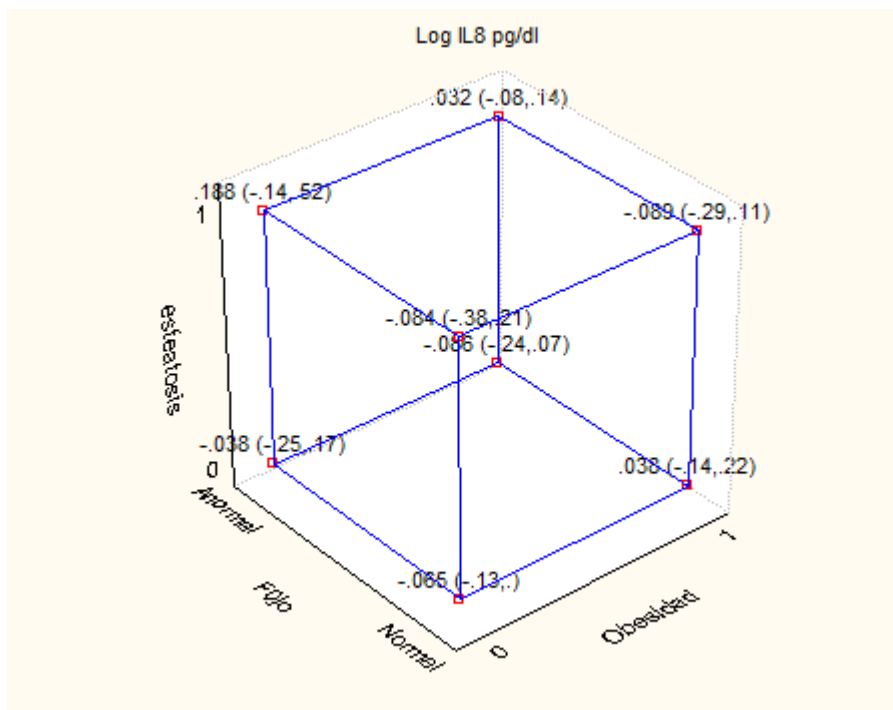


Figura 13 en donde se muestra la concentración en suero de interleucina 8 (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

En la figura 14 se observa que la concentración más baja de interleucina 10 es en pacientes con obesidad sin alteración en fondo de ojo ni EHNA. En presencia de algún otro de los factores la tendencia es a elevar esta interleucina con un efecto de 0.7pg/dl.

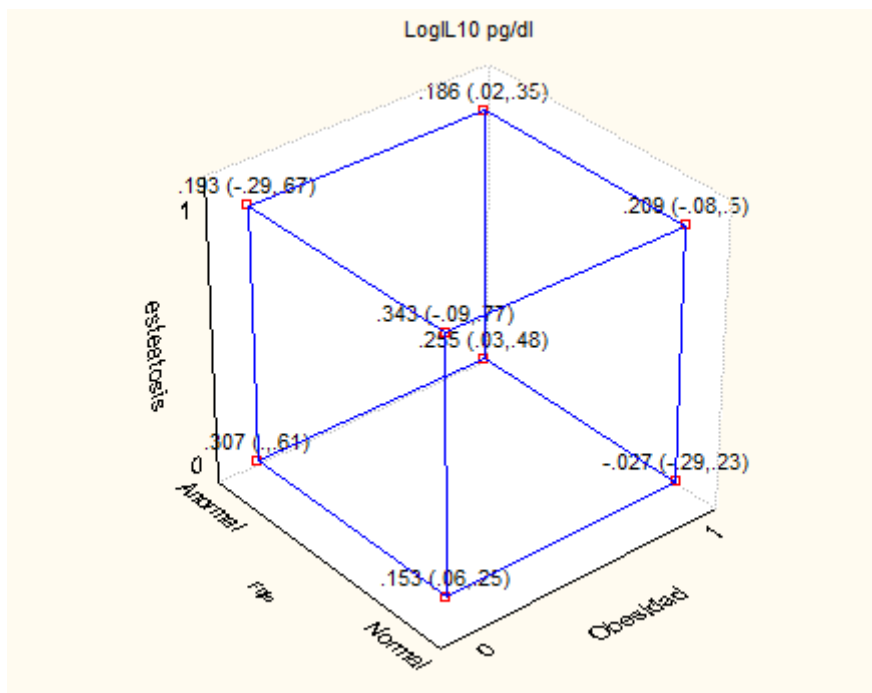


Figura 14 en donde se muestra la concentración en suero de interleucina 10 (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

La figura 15 muestra la concentración en suero de TNF α , donde se observó el valor más alto en pacientes con IMC<25 y EHNA. El efecto en pacientes con IMC<25 con EHNA y Fondo de ojo anormal respecto a IMC<25 sin otra anormalidad fue 0.06pg/dl, mientras que en los obesos con EHNA y Fondo de ojo anormal respecto a los obesos sin otra anormalidad fue de 0.436pg/dl. Estos cambios no son proporcionales y corresponde a 7.3 veces mayor en los obesos con respecto a los IMC <25 ($p<0.003$).

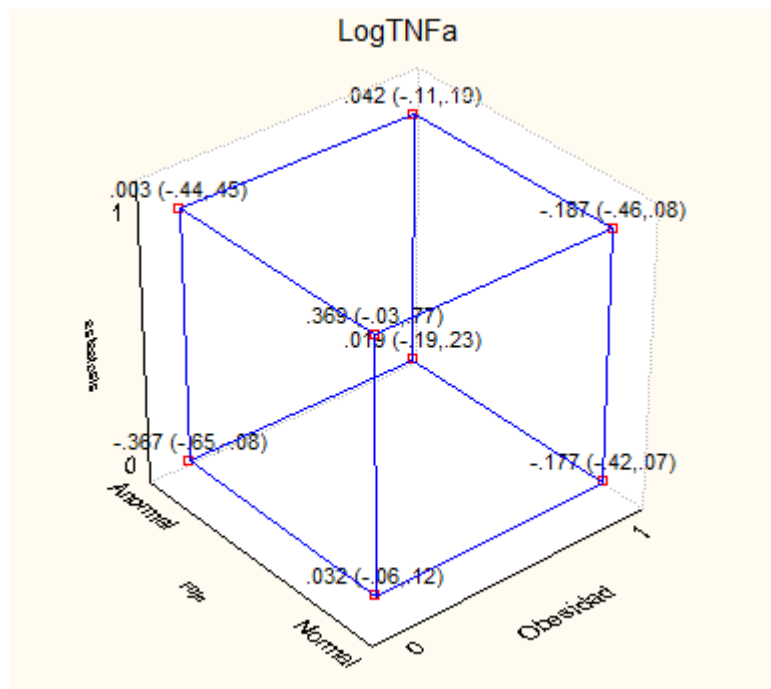


Figura 15 en donde se muestra la concentración en suero de TNF α (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

La figura 16 muestra la concentración en suero de GM-CSF. Se observa que los sujetos con IMC<25 con EHNA y alteraciones en Fondo de ojo presentan la mayor concentración de esta citocina. El efecto en IMC<25 con EHNA con respecto a los mismos sin EHNA es de 3.28 pg/dl, mientras que en los obesos con EHNA respecto a los obesos sin EHNA es de 0.0497pg/dl, por lo que el gradiente de cambio de los IMC< 25 respecto a los obesos es 65.9 veces mayor ($p<0.001$).

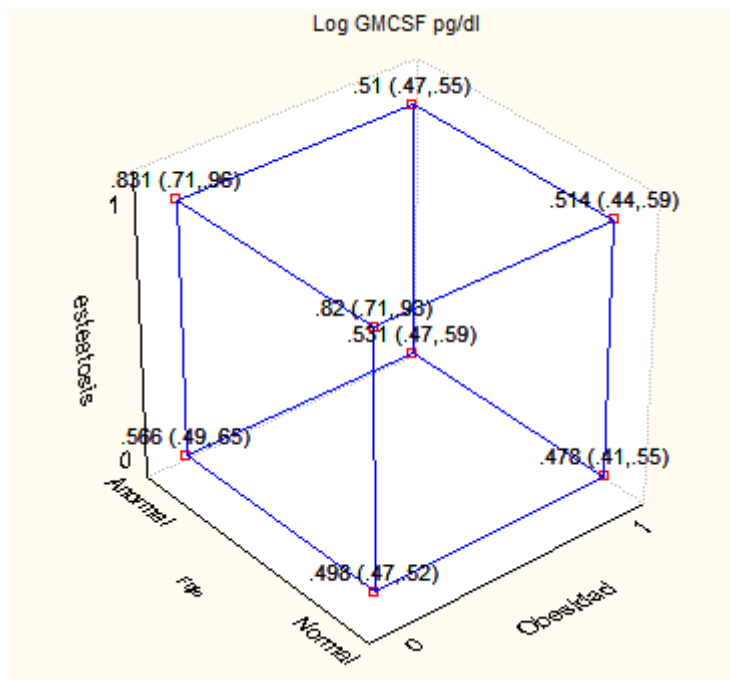


Figura 16 en donde se muestra la concentración en suero de GM CSF (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

La figura 16 muestra la concentración en suero de Interferón gama en la que se observa la mayor concentración en los pacientes con IMC<25 con EHNA.

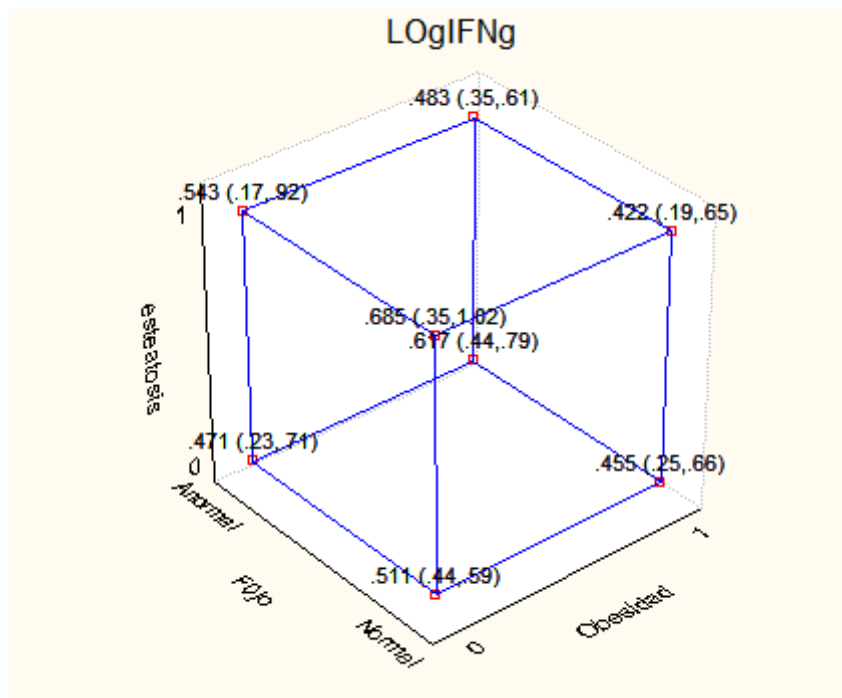


Figura 16 en donde se muestra la concentración en suero de IFN γ (transformada a logaritmo base 10). En los paréntesis se encuentra el intervalo de confianza al 95%. 0= ausencia, 1 igual a presencia.

Efecto de la inflamación sobre EHNA y alteración vascular de fondo de ojo (análisis con ecuación estructural).

Las ecuaciones estructurales han ganado popularidad gracias a la versatilidad que tienen para combinar diferentes aspectos en la construcción de una hipótesis. El objetivo principal de la presente tesis versó sobre la obesidad como factor independiente de la inflamación para explicar EHNA o alteraciones vasculares de fondo de ojo. Para este último análisis decidimos eliminar los pacientes delgados con EHNA con el objeto de disminuir los factores confusores ya que este grupo tiene un comportamiento diferente al de los demás y de esta manera disminuimos el error estándar de los coeficientes calculados.

En el análisis de factores latente se obtuvo 4 factores:

- Factor 1: PCR
- Factor 2: IL 10 y 8
- Factor 3: IL 2 y 4
- Factor 4: IL 6 y TNF α

Los factores antes mencionados correspondieron al 63% de la varianza total. El KMO obtenido fue de 0.52 y la prueba de Bartlett con $p < 0.0001$. No hubo ajuste en ningún factor para GM-CSF ni para IFN γ por lo que no lo incluimos en nuestro modelo de análisis estructural.

La figura número 18 muestra el primer modelo de ecuación estructural, donde se observa que la obesidad explica el EHNA y alteraciones en fondo de ojo. Mientras que los otros factores inflamatorios no tienen mayor efecto sobre EHNA y alteraciones en fondo de ojo, a excepción del factor 2 (conformado por IL 8 y 10) que solo se asoció a EHNA. En La tabla 7 se observan los coeficientes de bondad de ajuste donde el coeficiente de Steiger no ajusta adecuadamente el modelo. Hay que recordar que un ajuste adecuado corresponde a valor puntual de 0.8 y límite superior de 0.1

El modelo número 2 (figura 19) consideró que la obesidad y el factor 4 de inflamación (IL- 6 y TNF α) como variables explicativas del resto de factores inflamatorios, EHNA y alteración vascular de fondo de ojo. Hay que recordar que el factor 4 es derivado de adipocitoquinas y parece en este modelo que está modulando al resto de los factores inflamatorios. En este mismo se observa que la obesidad es el factor más importante que engloba a la inflamación.

En el tercer modelo excluimos a la obesidad, con el objeto de estudiar de manera más específica el efecto de los marcadores de inflamación medidos. El factor de inflamación 1 (PCR) y 4 (IL6 y TNF α) que están condicionados a la obesidad, se asignaron como factores exógenos y al factor de inflamación 2 (IL-8 y 10), 3 (IL 2 y 4), EHNA y alteraciones en fondo de ojo se asignaron como factores endógenos. En la figura 20 se observa que el factor 1 explica el factor inflamatorio 2, EHNA y alteraciones en fondo de ojo, mientras que el factor 4 explica al factor de inflamación 2, y 3. La tabla 8 y 9 se observan los coeficientes de bondad de ajuste donde el coeficiente de Steiger ajusta mejor para ambos modelos.

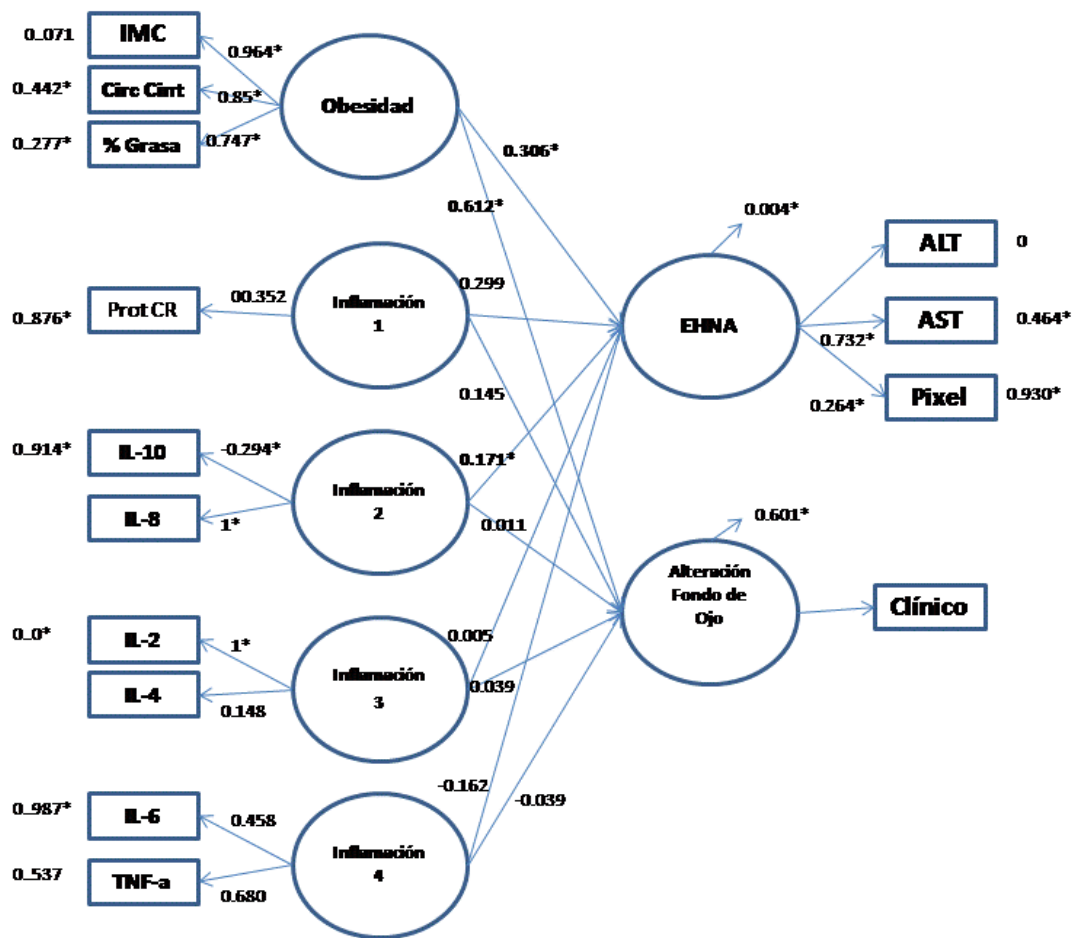


Figura 18. Primer modelo propuesto para explicar la interacción de los marcadores inflamatorios con los 3 factores estudiados.

COEFICIENTES DE AJUSTE	Valor
Coseno residual máximo	7.3×10^{-5}
Gradiente absoluto máximo	0.0076
Criterio ICSF	2.73×10^{-7}
Criterio ICS	4.8×10^{-5}
Chi ²	206.811
RMSEA de Steiger-Lind	0.109 (0.0877,0.129)

Tabla 7. Coeficiente de ajuste modelo 1.

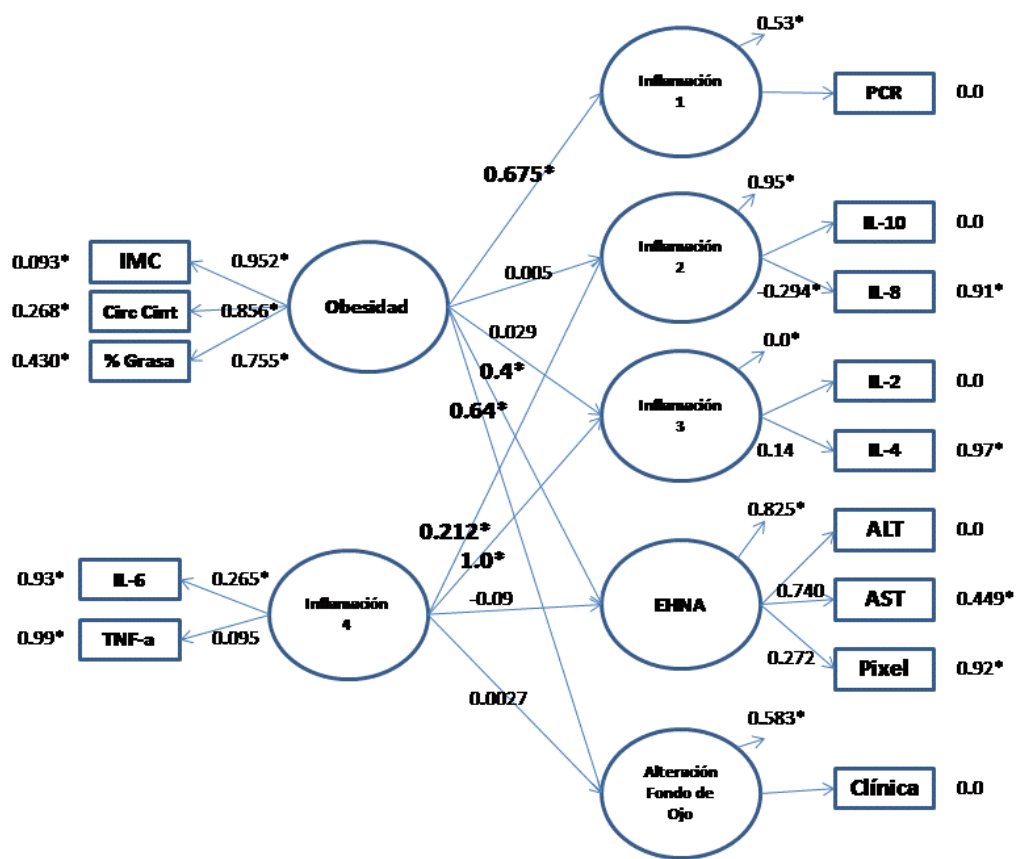


Figura 19. Segundo modelo propuesto por la ecuación estructural para explicar los tipos de inflamación con los factores estudiados.

COEFICIENTES DE AJUSTE	Valor
Coseno residual máximo	3.02×10^{-5}
Gradiente absoluto máximo	0.0195
Criterio ICSF	1.3×10^{-8}
Criterio ICS	1.55×10^{-5}
Chi ²	138.9
RMSEA de Steiger-Lind	0.08 (0.0608,0.104)

Tabla 8. Coeficiente de ajuste modelo 2. Se observa un mayor ajuste.

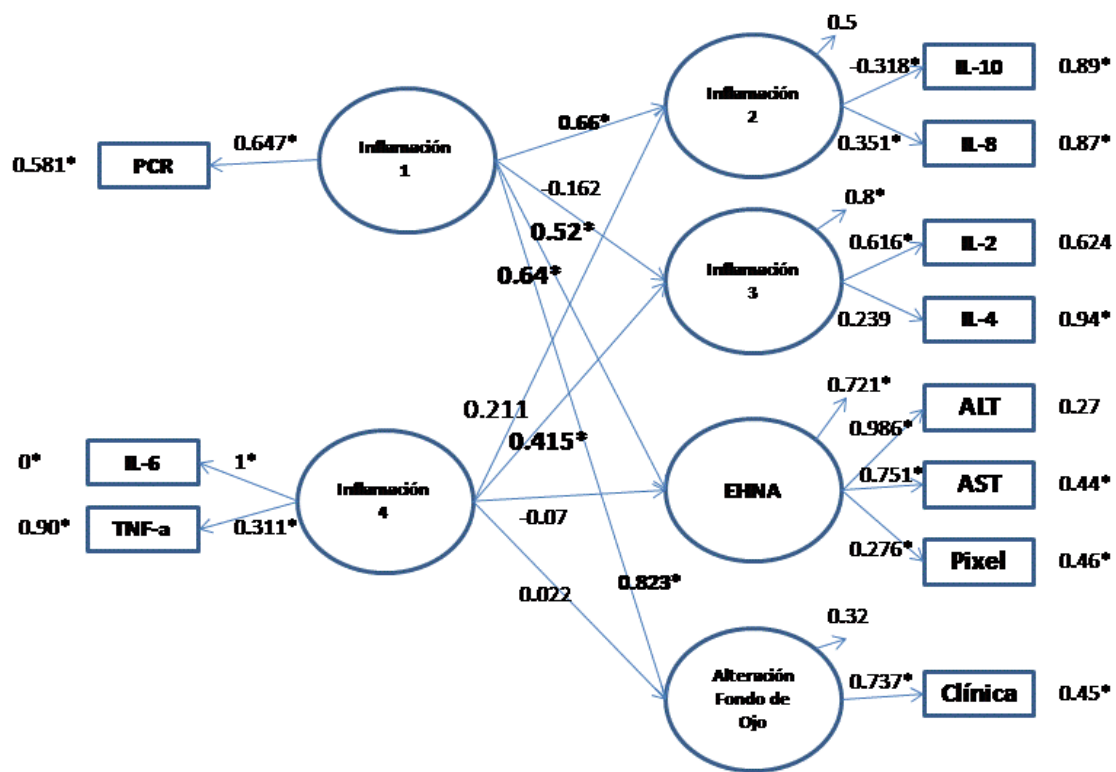


Figura 20. Tercer modelo propuesto para explicar el fenómeno inflamatorio con los factores estudiados. Este modelo tiene un mejor ajuste.

COEFICIENTES DE AJUSTE	Valor
Coseno residual máximo	6.05×10^{-5}
Gradiente absoluto máximo	0.00671
Criterio ICSF	8.7×10^{-8}
Criterio ICS	1.08×10^{-5}
Chi ²	81.54
RMSEA de Steiger-Lind	0.087 (0.057,0.117)

Tabla 9. Coeficiente de ajuste modelo 3

DISCUSIÓN.

La presente tesis mostró que la presencia de alteraciones vasculares en el fondo de ojo se asocia (predice) EHNA en sujetos sin hipertensión ni diabetes mellitus.

De acuerdo a nuestra búsqueda en la literatura actual es la primera vez que se analiza de esta manera y que se cuantifica la magnitud de utilidad diagnóstica de los cambios vasculares retinianos y además de explicar una relación causal entre las variables estudiadas. Para esto último se empleó un abordaje de ecuaciones estructurales que en general analizan constructos teóricos de las relaciones entre variables.

Una de las particularidades de esta tesis es haber incluido adultos jóvenes (18-45 años) donde se demostró que existen cambios vasculares en el fondo de ojo asociados a obesidad (OR 17.54, $p < 0.01$) y EHNA (OR 11, $p < 0.01$) sin estar asociados a diabetes, ni hipertensión arterial.

La utilidad de un estudio de fondo de ojo para predecir EHNA es que es un método no invasivo, fácil de realizar, interpretar y económico que nos permite inferir cómo está el resto de la microvasculatura sistémica. A través del análisis de utilidad diagnóstica, se comprobó que tiene una sensibilidad y especificidad mayor al 75% como método diagnóstico solo y mayor al 85% combinada con la presencia de obesidad para predecir EHNA (ver tabla 4).

La originalidad del trabajo presentado radicó en que trató de buscar una relación antes no estudiada entre dos fenómenos: EHNA y Fondo de ojo, así como la confirmación de una relación poco estudiada: obesidad y alteraciones en fondo de ojo (43).

Se demostró el papel de la PCR y los otros factores inflamatorios (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ , GMC-SF) en dicha asociación.

Aspectos relevantes de la metodología empleada.

Se trató de un estudio pseudoexperimental cuya confiabilidad fue soportada por el estricto criterio de selección de los pacientes con el objetivo de tener el máximo contraste entre grupos. Ninguno presentó alteración en la glucosa en ayuno ni a las 2 h posterior a la administración 75gr de glucosa vía oral; ninguno fue hipertenso de acuerdo a los criterios de clasificación de la JNC7; ninguno con antecedente de tabaquismo, alcoholismo, hepatitis viral, consumo de medicamentos hepatotóxicos, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas conocidas.

Se diseñó *a priori* un plan de contraste detallado de las variables que incluyó un análisis factorial 2K, que también se analizó como ANCOVA. Estas son herramientas estadísticas son poderosas para detectar diferencia de efectos entre las combinaciones de las variables.

La otra herramienta que diseñamos *a priori* fue la relación de ecuaciones estructurales que ponderan los efectos de factores subyacentes (exógenos) sobre otras variables (endógenas). Esto permite seguir un modelo de causa-efecto de acuerdo a los constructos teóricos actuales y realizar propuestas nuevas que ajusten mejor los datos obtenidos.

No se espera que estos modelos matemáticos sean exactos, más bien deben ser útiles para entender los fenómenos complejos que estamos analizando. De esta manera se pueden proponer nuevos caminos de investigación con hipótesis originales que responden mejor a la problemática de nuestros pacientes.

Contraste entre los factores: EHNA, obesidad y Fondo de ojo

A pesar de ser adultos jóvenes sin hipertensión ni diabetes, al comparar el grupo de obesos y no obesos el contraste del modelo fue muy eficiente para: presión arterial, niveles de triglicéridos, HDL, colesterol LDL, glucosa basal, área bajo la curva de glucosa, índice de Matsuda, niveles de AST, ALT y PCR. Con tamaños del efecto mayor a 0.15 (Tabla1). Lo anterior es esperado por el efecto que tiene la obesidad sobre múltiples componentes metabólicos ya conocidos:

El aumento en el gasto cardiaco en relación a la obesidad puede explicar los cambios en la presión arterial aun cuando el paciente no sea hipertenso, se requiere de la realización de pruebas hemodinámicas para comprobarlo de manera más específica dicho fenómeno (4).

El tipo de dieta y la poca actividad física del obeso vs el delgado puede explicar la diferencia en triglicéridos y HDL (7, 46).

Este mismo patrón de contraste se observó entre los pacientes con EHNA y sin EHNA (Tabla 3), lo cual permitió diseccionar mejor el fenómeno que estudiamos por lo que en el análisis de riesgo de presentar EHNA por obesidad fue de 25 (9.07- 72.6) $p < 0.01$.

Al contrastar el grupo de pacientes con alteraciones en fondo de ojo se observó diferencias entre los parámetros metabólicos y somatométricos. Destaca una diferencia significativa en presión arterial, perfil lipídico e índice de sensibilidad a la Insulina. Cabe mencionar que existió una diferencia importante entre los pacientes con fondo de ojo normal y anormal con respecto al IMC (tamaño del efecto de 145%). Existe un estudio en niños obesos sin diabetes ni hipertensión y sin ninguna otra alteración metabólica donde se les realizó medición de diámetro arteriolar y venular

de la retina y se comparó con controles delgados (40). El tamaño del efecto de la diferencia en el diámetro arteriolar entre pacientes obesos y delgados fue de 89% y el tamaño del efecto de la diferencia en el diámetro venular de 226%. Aunque nuestro estudio no midió directamente diámetro arteriolar y venular de la retina si no un conjunto de parámetros clínicos valorados por retinólogos, los resultados demuestran el mismo impacto clínico de la obesidad en el fondo de ojo, que reforzamos en nuestro análisis de predicción en donde el riesgo de presentar cambios vasculares en el fondo de ojo por obesidad fue de 21.25 (8.79-51.4) $p < 0.01$.

Cabe recalcar que este es el primer trabajo que busca una asociación entre alteraciones en fondo de ojo y EHNA. En el estudio de predicción el riesgo de presentar cambios vasculares en el fondo de ojo en presencia de EHNA fue de 11.24 (4.98-26.48) $p < 0.01$, lo cual constituye un resultado novedoso que vale la pena explorar más a fondo.

Para determinar qué tan bueno es la determinación de alteraciones vasculares en el fondo de ojo para predecir EHNA realizamos por primera vez una prueba de utilidad diagnóstica, en la que se obtuvo una sensibilidad y especificidad mayor al 70% (75 y 81% respectivamente), así como un valor predictivo negativo alrededor de 89% lo cual mejora cuando se agrega la valoración clínica de la obesidad. Es importante notar que el valor predictivo positivo es de 58%, por lo que siempre que se encuentren alteraciones en fondo de ojo, valdrá la pena realizar estudios de extensión para descartar patología metabólica, siendo por lo tanto un buen instrumento de abordaje inicial.

En el entendimiento de las causas que podrían explicar la asociación entre EHNA, obesidad y Fondo de ojo realizamos el cálculo de sensibilidad a la insulina a través del Índice de Matsuda (43). En el análisis de contraste por ANCOVA (figura 5-7) se encontraron valores menores en los pacientes con obesidad en comparación con los de $IMC < 25$ como es esperado de acuerdo de la literatura (7,46,47). También, aunque sin ser los niveles tan bajos como los encontrados en obesidad, en los pacientes delgados con EHNA existieron valores menores en comparación con los delgados sin EHNA. Esto expresa que a pesar de que los pacientes incluidos en el estudio no eran diabéticos, la presencia de obesidad y EHNA se asocia a mayor resistencia a la insulina. En cuanto a los niveles de Matsuda y alteraciones en fondo de ojo, también existe una tendencia a encontrar menores niveles cuando el fondo de ojo se encuentra alterado; sin embargo la diferencia estadísticamente no es significativa, por lo que se concluye que los cambios en el fondo de ojo observados no pueden ser explicados por resistencia a la insulina.

Respecto al fenómeno inflamatorio habíamos realizado algunas conjeturas que resultaron erróneas. En realidad la PCR fue la única molécula inflamatoria que se comportó de acuerdo a nuestra hipótesis: la concentración sérica de PCR fue la más elevada en presencia de los tres

factores: alteraciones de fondo de ojo, EHNA y obesidad. Cabe mencionar que la PCR es miembro de la familia de pentrexinas que se produce principalmente en el hígado y algunos leucocitos (48). En el 2002 se comenzó a estudiar su papel como marcador de inflamación de bajo grado y su asociación con riesgo cardiovascular (49,50). Su asociación con la obesidad y EHNA es ampliamente conocida (44, 51, 25). Recientemente se ha demostrado que la PCR puede tener efectos sobre la vasorreactividad del óxido nítrico en el endotelio retiniano y que puede ser producida por el omento en presencia de inflamación (25,52,53). El estudio Beaver Dam Eye describe que su elevación se asocia a un aumento en el diámetro venular de la retina (30). Cabe mencionar que este estudio se realizó en una población de edad mayor (50-85 años) con múltiples comorbilidades (diabetes, tabaquismo, consumo de AINES). Aunque reporta ajuste a dichos factores en el análisis multivariado, presenta algunos sesgos metodológicos en su elaboración. Nuestro estudio constituye el primero en adultos jóvenes (edad 18-45) sin diabetes, hipertensión, tabaquismo, ni consumo de AINES que demuestra dicha asociación.

En cuanto a los otros factores inflamatorios estudiados, la asociación a priori establecida no fue la encontrada por lo que utilizamos 3 modelos de ecuación estructural para entender el paradigma. En el primero se estableció a la obesidad junto con los marcadores de inflamación como variables exógenas para predecir efectos en EHNA y fondo de ojo; sin embargo no se obtuvo un buen ajuste. En el segundo modelo se estableció a la obesidad y a la IL-6 y TNFa como variables exógenas para predecir el resto de las variables; sin embargo el mejor ajuste fue en el tercer modelo en el que se establece a la PCR, IL-6 y TNFa como variables exógenas que representan a la obesidad y al resto de las variables como endógenas. En este modelo se encontró que la PCR tiene efecto sobre fondo de ojo y EHNA, mientras que el resto de los marcadores inflamatorios tienen interacción entre ellas mismas pero no con EHNA y fondo de ojo.

El resto de las moléculas inflamatorias mostró asociación con sujetos delgados que presentaran alguna de las alteraciones anatómicas mencionadas. Brevemente, el resto de marcadores inflamatorios pueden resumirse de la siguiente manera:

La IL-2 es una proteína que pertenece al grupo de las citocinas del sistema inmune producida por los linfocitos T CD4+ de los órganos linfáticos secundarios, en menor cantidad por linfocitos CD 8+ y Natural Killers. (52-54). A través de la activación del receptor STAT 5 tiene funciones sobre linfocitos T reguladores y TH1 donde estimula la subunidad B2 de la IL 12 para tener efecto sobre IFN γ . Tiene efectos sobre TNF α , también sobre TH2 al estimular el receptor alfa de IL4 (56-57). Los efectos inhibitorios son sobre TH17, IL6 y el factor de crecimiento transformador B (54). Nuestro estudio no mostró asociación de los niveles de IL-2 con alteraciones en fondo de ojo; sin

embargo en el segundo y tercer modelo de ecuación estructural (figura 19 y 20) observamos interacción con IL6 y TNF α que concuerda con lo presentado en la bibliografía revisada (55).

La IL-6 es una glucoproteína que comparte al receptor de membrana gp130, mediador de una señal específica de activación del sistema Jak/STAT3 (55). Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α (55). Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria (55). Los efectos anti-inflamatorios referidos son: proliferación intestinal epitelial, inhibición de la apoptosis celular, inducción de la respuesta aguda hepática. Los efectos proinflamatorios asociados son: reclutamiento de células mononucleares, inhibición de la apoptosis de células T, e inhibición de la diferenciación de T reguladores (55.56).

En estudios en humanos con alteración en el polimorfismo de IL-6 se ha demostrado mayor concentración de triglicéridos, VLDL, disminución de HDL y mayor resistencia de insulina en el hígado (57). Aunque también se ha reportado efecto positivo en la regeneración hepática a través de modelos animales en los que la ausencia del gen de IL-6, se asocia a necrosis del órgano (58).

En la figura 9 del análisis 2k se mostró la concentración en suero de interleucina 6 disminuida en los pacientes con obesidad. Raytblat L y colaboradores (69), ya habían reportado dichas concentraciones bajas.

El efecto de elevar la misma para un paciente con IMC<25 con EHNA y alteraciones en el fondo de ojo comparado con un IMC<25 sin EHNA y sin alteración en fondo de ojo fue de 96%; en cambio para un obeso con EHNA y alteración en fondo de ojo, el efecto fue de 0.54 comparado con un obeso sin las otras alteraciones. Puede observarse que el gradiente de elevación de los pacientes con IMC<25 respecto a los obesos es de 1.78. Esto sugiere que la elevación de interleucina 6 ante la presencia de un problema inflamatorio no es proporcional al IMC (no es 1:1) si no que se asocia más a patología hepática, lo que refuerza el papel descrito previamente, en este caso se pudiera inferir un efecto progenerativo (58).

Por último pese a lo reportado previamente con respecto a la asociación de niveles altos de IL-6 y alteraciones en diámetro venular retiniano (30), en este estudio no fue posible ver dicha asociación.

La IL-8 es una citocina con un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos amplificando la respuesta inflamatoria local (51).

En nuestro estudio, como mencionamos anteriormente, no se encontró diferencia entre los grupos a través del análisis 2 K, pero si encontramos una interacción positiva en el primer modelo de ecuación estructural con EHNA. Algunos estudios ya habían reportado previamente que los niveles altos de esta citocina se asocian a EHNA y cirrosis (51), por lo que esta tesis confirma dicha relación.

La IL-10 es producida principalmente por el bazo, aunque existen otras fuentes de la misma. Clásicamente se le atribuyen propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF α) por los linfocitos T y los macrófagos, lo cual concuerda con nuestro estudio en donde los modelos de ecuación estructural mostraron una relación estadísticamente significativa a la inversa con IL-6, IL-8 y TNF α .

Es interesante mencionar que la concentración más baja de IL-10 fue en pacientes con obesidad sin alteración en fondo de ojo ni EHNA. Aunque con disparidad y controversia entre los estudios publicados con respecto a la elevación o disminución de esta citocina en presencia de obesidad, existe un estudio publicado por Scarpelli D y colaboradores en el 2006 en donde encontraron esa citocina disminuida en los pacientes con obesidad que concuerda con los hallazgos encontrados (60). Sin embargo, en nuestro estudio se demostró que en presencia de algún otro de los factores la tendencia fue a elevar esta interleucina con un efecto de 0.7pg/dl..

El TNF α es una hormona glucopeptídica relacionada con los glóbulos blancos de la sangre, el endotelio y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares. Una de sus funciones es la activación de la producción de las interleucinas 1 a la 6 (61, 62).

Se encuentran altos niveles de TNF α en el adipocito. En otros órganos aumenta la resistencia a la insulina.

La liberación de TNF α produce activación local del endotelio vascular y liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Ocasiona reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas, complemento, activación de los linfocitos T y B (66). También aumenta la activación y adhesión plaquetarias con la consiguiente oclusión vascular. Las funciones del TNF α son debidas a su unión con 2 receptores celulares diferentes que se localizan en diferentes células como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos (61, 62).

La figura 12 mostró el valor más alto de TNF α en pacientes con IMC<25 y EHNA. La asociación de TNF α en el hígado donde produce estimulación de la reacción inflamatoria aguda, activando la síntesis de proteína C reactiva y otros mediadores celulares es bien conocida. Los niveles altos

de TNF α inclusive se han asociado a inducción de apoptosis de los hepatocitos (61). El efecto en pacientes con IMC<25 con EHNA y fondo de ojo anormal respecto a IMC<25 sin otra anomalía fue 0.06pg/dl, mientras que en los obesos con EHNA y fondo de ojo anormal respecto a los obesos sin otra anomalía fue de 0.436pg/dl. Estos cambios no son proporcionales y corresponde a 7.3 veces más en los obesos con respecto a los IMC <25 (p<0.003). Lo cual confirma la fuerte asociación de TNF α con el adipocito. Finalmente en los modelos de ecuación estructural se encontró interacción estadísticamente significativa con IL 2, IL4, IL-8 e IL-10 que concuerda a lo reportado por la bibliografía (61,62).

El GM-CSF pertenece a la familia de glicoproteínas que modulan la hematopoyesis y la capacidad funcional de los leucocitos maduros. Se describen acciones sobre células fagocíticas. También asociación con el incremento en la síntesis de citocinas (IL-1, TNF α) y destrucción de patógenos (63).

Se le ha asociado un papel similar a la leptina. En estudios animales se demostró que los niveles altos en el sistema nervioso central producen inhibición del apetito y disminución de peso (67). También en ratones se demostró un efecto en el enlentecimiento del crecimiento de tumores hepáticos e inhibición de IFN γ (64).

La figura 13 mostró la concentración en suero de GM-CSF. Se observó que los sujetos con IMC<25 con EHNA y alteraciones en Fondo de ojo presentaron la mayor concentración de esta citocina. El efecto en IMC<25 con EHNA con respecto a los mismos sin EHNA fue de 3.28 pg/dl, mientras que en los obesos con EHNA respecto a los obesos sin EHNA es de 0.0497pg/dl, por lo que el gradiente de cambio de los IMC< 25 respecto a los obesos es 65.9 veces mayor (p<0.001). Podría asociarse un efecto protector a nivel hepático, se requieren más estudios.

La figura 14 mostró la concentración en suero de IFN γ en la que se observó la mayor concentración en los pacientes con IMC<25 con EHNA apoyando el papel de esta citocina en el hígado (51).

Limitaciones del estudio.

Pese a una muy buena correlación intraclase entre inter e intraobservador en la valoración de fondo de ojo, la utilización de un método cuantitativo donde se valore el fondo de ojo como el Software RISA V4 que mide en pixelaje el diámetro arteriolar, venular, curvatura e índice de tortuosidad de los vasos sanguíneos, sería de utilidad para dar mayor fortaleza a la asociación de los factores estudiados.

Reconocemos la limitación del ultrasonido para valorar EHNA. Sabemos que aunque tiene una sensibilidad y especificidad aceptable: 80-90% (42,69), no es el estándar de oro; sin embargo, consideramos que no es ético la realización de biopsia hepática en este grupo de pacientes.

Otra limitante fue que el grupo de pacientes con EHNA/ e IMC<25 consistió de solo 5 pacientes.

La medición de citocinas se realizó en suero por cuestiones de accesibilidad. Se requiere realizar posteriormente estudios sobre la respuesta inflamatoria local en hígado y vasos retinianos que pudieran explicar mejor las asociaciones encontradas

Investigación en el futuro

Es de gran interés continuar con la medición del diámetro arteriolar, venular, relación arteria-vena, tortuosidad, curvatura, etc de los vasos de fondo de ojo a través de una escala cuantitativa continua, a fin de poder dar mayor fuerza estadística a los resultados obtenidos. Un software muy útil es el Risa V4, el cual nos encontramos en entrenamiento de la operación del mismo.

El grupo de pacientes con IMC<25 con EHNA constituye un grupo muy interesante con características inflamatorias propias que parecen ser más severas que en el paciente obeso con EHNA. Estos pacientes presentan mayor porcentaje de grasa corporal (32.5 ± 6.3 vs 30.3 ± 7 , $p < 0.001$) y mayor perímetro de cintura 73.25 ± 7.2 vs 75.25 ± 7 comparado con el grupo de IMC<25 sin EHNA (Ver anexo, Tabla de características somatométricas y metabólicas de los pacientes con EHNA e IMC<25). Se requiere de un nuevo estudio con mayor número de muestra en donde se investiguen mecanismos fisiopatológicos asociados. Dentro de lo publicado previamente que podría servir de base teórica se encuentra: la existencia de depósitos ectópicos de grasa y la alteración en el transporte de ácidos grasos en los tejidos, que ocasionan la redirección de flujo de triglicéridos hacia el hígado. Esto explicado por alteraciones genéticas (por ejemplo CD 36) (65,66).

También se ha descrito un incremento de 20 a 30 millones de leucocitos por cada kg de exceso de grasa ectópica (65,67).

El reto de entender la inflamación del tejido adiposo y el EHNA es identificar la interacción temporal y espacial entre los leucocitos, citocinas, el tejido graso y el hígado en el contexto de iniciación, inflamación y resolución, por lo necesitamos continuar investigando otro tipo de factores inflamatorios que expliquen las alteraciones en fondo de ojo en pacientes con EHNA, así como de la medición de marcadores de inflamación local en tejido hepático y arterial. La medición de otros

factores, parácrinos, endócrinos y hemodinámicos complementarán la explicación fisiopatológica de los hallazgos encontrados.

CONCLUSIÓN.

Es un estudio en adultos jóvenes donde se demostró que existen cambios anatómicos retinianos asociados a obesidad y EHNA independiente de los niveles de presión arterial, glucosa en sangre y resistencia a la insulina. El fondo de ojo constituye una herramienta no invasiva con buena sensibilidad y especificidad que puede constituir una herramienta de diagnóstico temprano. Los niveles de PCR se asocian a dichos cambios. El resto de los factores inflamatorios estudiados sólo explican parcialmente dicho fenómeno, por lo que se requiere continuar estudiando otros mecanismos fisiopatológicos asociados.

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 Ibarquengoitia 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. Cancún 2010.
11. Chavaria-Arciniega, Lopez-Alvarenga JC, Uribe-Uribe NO. Relationship between morphological diagnosis of NASH (Non-Alcoholic Steato Hepatitis) 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 lipoapoptosis *Biol Chem.*2009 25;284:26591-602.

17. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of non triglyceride 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-localized 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. Nagaokat, KuoL, Ren Y, Yoshida A, Hein TW. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of retinal arterioles via enhanced superoxide production. *Invest Ophthalmol Visc Sci* 2008; 49:2053-60.
26. 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.
27. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.2006;444:860–7.
28. Witkamp Renger, Current and future drug targets in weight reduction *Pharm Res*. 2011 Aug; 28:1792-818.
29. Surmacz E. Obesity hormone Leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res*. 2007;9:301
30. Klein R, E.Klein B, knudtson M Are inflammatory factors related to retinal Vessel Caliber? *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 87-94.
31. 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.

32. 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.
33. Wang, J.J. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity* 2006; 14: 206–214.
34. Than T. Nguyen, Tien Y Wong. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends End Metab.* 2006; 17: 262-268.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Coung Sun, Jie Jin Wang, David Mackey. Retinal Vascular caliber: systemic, environmental and Genetic Associations, *Survopht* 2009; 54: 74-95.
39. 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.
40. Hanssen H, Siegrist M, Neidig M, Retinal vessel diameter, obesity and metabolic risk factors in school children (JuvenTUM 3) .*Atherosclerosis.*2012;221:242-8
41. Romero Ibarquengoitia ME, López-Alvarenga JC. Dominguez MOTA A A, Arroyo Illanes ME, González Chávez A. Alteración Vascular Retiniana en Pacientes con Obesidad. Correlación inter-observador. Prueba de Concepto. Memorias del XXIV Congreso Nacional del Colegio de Medicina Interna de México. Noviembre 2011 pag 19.
42. Romero Ibarquengoitia Me, A. Dominguez Mota, M. Arroyo illanes. A. GonazlezChavez, M. Quiñones Alvarez, M. León, F. Serrato, M. Martinez Perez, J, chiu-Ugalde. J. LópezAlvarenga. Retinal Vascular in patients with obesity. *Obesity* 2012, The 30th Annual Scientific Meeting of The Obesity Society pag 227
43. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
44. Charatcharoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:37-54.

45. Córdova Pluma V. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte *Med Int Mex* 2009;25:217-28
46. Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Association of Interleukin 6, C-reactive Protein, IL10 and adiponectin plasma concentration with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. 2005 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:534 –37.
47. Charles BA, Doumet A, Haug H. The roles of IL6, IL10 and IL1RA in obesity and insulin resistance in African Americans *J Clin Endocrinol Metab.*2011 96:2018-22.
48. Kuta, A. E., Baum, L. L. C-reactive protein is produced by small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J.Exp. Med* 1986, 163: 321-326.
49. Blake, G. J., Ridker, P. M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J. Intern. Med* 2002. 252: 283-94
50. Pai, J.K., Pischon, T., Ma, J., Manson, J. E, Hankinson, S.E, Joshipura, K., Curhan, G. C., Rifai, N., Cannuscio, C.C. Stampfer, M. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Eng. J. Med* 2004. 351: 2599-610
51. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J.Clin Invest* 2011; 121: 2111-17
52. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, et al Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease *Gut* 2012 Jan;61:78-85.
53. Raytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greenberg L, Raised IL6 in obese patients, *Obes Research* 2000; 8: 673-5
54. Bayman O, Strent J. The Role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews* 2012; 12:181-90
55. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arjaj D, The pro and anti-inflammatory properties of cytokine interleukin 6. *Biophysacta* 2011; 1813: 878-88
56. Rose-John S. IL6 Trans-signaling via the soluble IL6 receptor. Importance for the proinflammatory activities of IL6. *Int J Biol SCI* 2012; 9: 1237-47
57. Fernandez –Real J-M Branch, M Vendrell J, Richart C. Interleukin 6 gen polymorphism and Lipid abnormalities in healthy subjects. *ClinEndocMetab* 2000 85: 1334-39
58. Cressman DE, Grenbaun LE, De Angelis RA. Liver Failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin 6-deficit Mice, *Science* 1996 274; 1379-82.
59. Raytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greenberg L, Raised IL6 in obese patients, *Obes Research* 2000; 8: 673-5
60. Scarpelli D, Cadellini M, Andreozzi F, Variants of interleukin 10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance, *Diabetes* 2006;55: 1529-33

61. Garcia-Ruiz, C., Colell A., Mar, M., Morales, A., et al Defective TNF-alpha-mediated hepatocellular apoptosis and liver damage in acidic sphingomyelinase knockout mice. *J. Clin. Invest* 2003; 111: 197-208
62. Kamata, H., Honda, S., Maeda, S., Chang, L., Hirata, H., Karin, M. Reactive oxygen species promote TNF-alpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. 2005, *Cell* 120: 649-661
63. Reed JA, Clegg DJ, Smith KB, GM-CSF action in the CNS decreases food intake and body weight *J Clin Invest*. 2005 Nov;115 11:3035-44
64. Cheng MR, Li Q, Hong XW, YE T Construction of recombinant plasmid pIRES-GM-CSF-IL-21 and its therapeutic effect on orthotopically transplanted liver cancer in mice. *Zhonghua Zhong Liu ZaZhi*. 2011 ;33:661-5.
65. Córdova Pluma V. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte *Med Int Mex* 2009;25:217-28
66. O'Rourke RW et al . Depot-specific differences inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *INT J Obes* 2009; 33: 978-990.
67. Fabbrini E, Magkos F, B Mohammed et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 15430-15435.

ANEXO.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

OBESIDAD:

Definición conceptual: Enfermedad crónica caracterizada por incremento de la grasa corporal asociada con riesgo para la salud. Ver Tabla 10.

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 10: 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
* 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 $\text{IMC} \geq 25$.		

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

PERIMETRO DE CINTURA: definido por la Federación Internacional de Diabetes y la Secretaria de Salud para mujeres con $\geq 80\text{ cm}$ y para varones $\geq 90\text{ cm}$.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continúa y ordinal por la agrupación en obesidad grado I, obesidad grado II y obesidad grado III.

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.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD DE LA INSULINA DE MATSUDA

Definición conceptual y operacional: índice WBISI desarrollado por Matsuda y De Fronzo

$WBISI = 10.000/\sqrt{(GB \times IB)(PG \times PI)}$, donde GB: glucosa basal (mg/dL), IB: Insulina Basal (μ U/mL), PG: Promedio de las concentraciones de glucosa durante la PTOG (mg/dL), PI: Promedio de las concentraciones de insulina durante la PTOG (μ U/mL) (39).

Categoría: Cuantitativa.

Escala: continua.

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.

COLESTEROL SERICO LDL (lipoproteínas de baja densidad)

Definición conceptual: Las lipoproteínas de baja densidad transportan el colesterol en el plasma desde el hígado a otras partes del cuerpo para depositarlo en los tejidos periféricos. Se relacionan con un aumento del riesgo de enfermedad arterioesclerótica del corazón y de enfermedad vascular periférica. Muestran proteínas y colesterol moderadamente alto y valores bajos de triglicéridos.

Definición operacional: Se realizará por medio del análisis bicromático por punto final, basado en la metodología de Alain et al. Donde la producción de quinonimina es proporcional a la concentración de colesterol de la muestra. Niveles séricos meta: menor de 100mg/dl.

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

IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA:

Definición conceptual: Resistencia que origina al paso de una corriente alterna por un circuito, en este caso el cuerpo del sujeto y está dada por la cantidad de grasa contenida en él.

Definición operacional: Por medio de un impedómetro RJL y expresada en porcentaje.

Categoría de variable: Cualitativa.

Escala de medición: 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 más 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.

INSULINA

Definición conceptual: hormona polipeptídica de origen natural segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas como respuesta a unos niveles de glucemia elevados en sangre o a un estímulo del sistema nervioso parasimpático. Regula el metabolismo de la glucosa, controla los procesos necesarios para el metabolismo intermediario de las grasas, hidratos de carbono y proteínas. Reduce los niveles de glucemia y favorece la entrada de glucosa en el interior de las células musculares y de otros tejidos. Técnica de medición ELISA

Definición operacional. Se medirá en mcU/dl.

Categoría: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EHNA):

Definición Conceptual: Complejo clínico-patológico 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) e infiltración grasa hepática que en este protocolo se demostrará a partir de Resonancia magnética (sensibilidad 81%, especificidad 100%). En secuencia T1 “en fase” y “fuera de fase” sin necesidad de administración de contraste. En donde al haber esteatosis hepática la secuencia hepática “fuera de fase” cae significativamente dado que se cancelan las señales de agua y la grasa en un mismo voxel. También se demostrará a través del ultrasonido hepático a través de la hiperecogenicidad característica.

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 II de la fabrica Carl Zeis: 2 de cada ojo, la primera con la papila central y la segunda con la papila nasal o temporal según el ojo a estudiar y en base a ellas se desarrollará un método matemático para el cálculo del tamaño del calibre arteriolar y venular, tomando mediciones de 0.5 a 1 disco del margen del disco óptico. Con base a la medición de pixelaje se medirá diámetro arteriolar y venular. Se describirá color y cruces arteriovenosos.

Categoría: cuantitativa para diámetro arteriolar, venular y relación arteria-vena, cruces arteriovenosos, y cualitativa para color venoso.

Escala: continua/ ordinal.

INTERLEUCINA: IL-10, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8,

Definición conceptual: citocinas pro y anti-inflamatorias que sirven como marcadores de inflamación en diversas condiciones cardiovasculares y metabólicas.

Definición operacional: Medición a través del sistema de detección múltiple de moléculas en suspensión Bioplex para múltiples citocinas. En unidades pg/dl

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua.

PROTEINA C REACTIVA

Definición conceptual: Llamada PCR ó CRP por sus siglas en inglés, es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfocolina 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 reactivase 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.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Definición Conceptual: El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glicopéptida formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. Genéticamente el TNF está relacionado con el cromosoma 6p21. El TNF α está relacionado con los glóbulos blancos de la sangre, el endotelio y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares como por

ejemplo las infecciones. Su estimulación está relacionada con otros mediadores celulares como la interleucina 1 y endotoxinas bacterianas. En el hígado, se encarga de la estimulación de respuesta aguda de la inflamación, activando la síntesis de proteína C reactiva y otros mediadores celulares.

Definición operacional: Medición a través del sistema de detección múltiple de moléculas en suspensión Bioplex para múltiples citocinas en pg/ml.

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua.

GM-CSF: Factor estimulante de colonia de monocitos y macrófagos. Constituye una familia de glicoproteínas que modulan la hematopoyesis y controlan la supervivencia, proliferación, diferenciación y capacidad funcional de los progenitores hematopoyéticos, con actividades frecuentemente superpuestas. Son, además, reguladores importantes de la respuesta inmune y de la homeostasis tisular.

Medición a través del sistema de detección múltiple de moléculas en suspensión Bioplex para múltiples citocinas en pg/ml.

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua.

IFN-g: También llamado interferón inmunitario o de tipo II, es un tipo de citoquina producida por los linfocitos T y *natural killer* (NK) cuya función más importante es la activación de los macrófagos, tanto en las respuestas inmunitarias innatas como las respuestas celulares adaptativas.

Medición a través del sistema de detección múltiple de moléculas en suspensión Bioplex para múltiples citocinas en pg/ml.

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua.

Tabla 11. Características Generales de los pacientes con EHNA e IMC < 25

No Paciente	Edad	IMC	% de Grasa	Triglicéridos mg/dl	Coolesterol total	HDL	AST mg/dl	ALT mg/dl	GGT /L	Bilirrubina Indirect	Bilirrubina Directa mg/dl	Fosfatasa alcalina	Panel viral hepatitis	Panel Viral Hepatitis
-------------	------	-----	------------	---------------------	-------------------	-----	-----------	-----------	--------	----------------------	---------------------------	--------------------	-----------------------	-----------------------

					mg/dl					a mg/dl		U/L	B positivo	s C positivo
1	27	20 .4	31	129	253	73	22	28	18	0.6	0.1	0.7	No	No
2	23	19 .3	24. 7	74	138	40	20	20	17	0.4	0.5	25	No	No
3	37	22 .4	32	140	216	52	27	41	25	0.7	0.1	60	No	No
4	24	23 .6	29	122	159	37	31	38	32	1.2	0.2	69	No	No
5	31	24 .6	38	193	143	29	35	25	18	0.2	0.1	50	No	No

Tabla 11. Características somatométricas y metabólicas de los pacientes con IMC<25 con EHNA

ANCOVA PCR Y CITOCINAS

PCR

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: logPCR

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	5.939 ^b	4	1.485	20.267	.000	.355	81.068	1.000
Intercept	6.302	1	6.302	86.028	.000	.369	86.028	1.000
Obesidad	.973	1	.973	13.287	.000	.083	13.287	.952
F0jo	.345	1	.345	4.710	.032	.031	4.710	.578
esteatosis	.184	1	.184	2.509	.115	.017	2.509	.350
Género	.185	1	.185	2.521	.115	.017	2.521	.351
Error	10.769	147	.073					
Total	48.623	152						
Corrected Total	16.707	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .355 (Adjusted R Squared = .338)

Tabla 12. Análisis de ANCOVA PCR. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

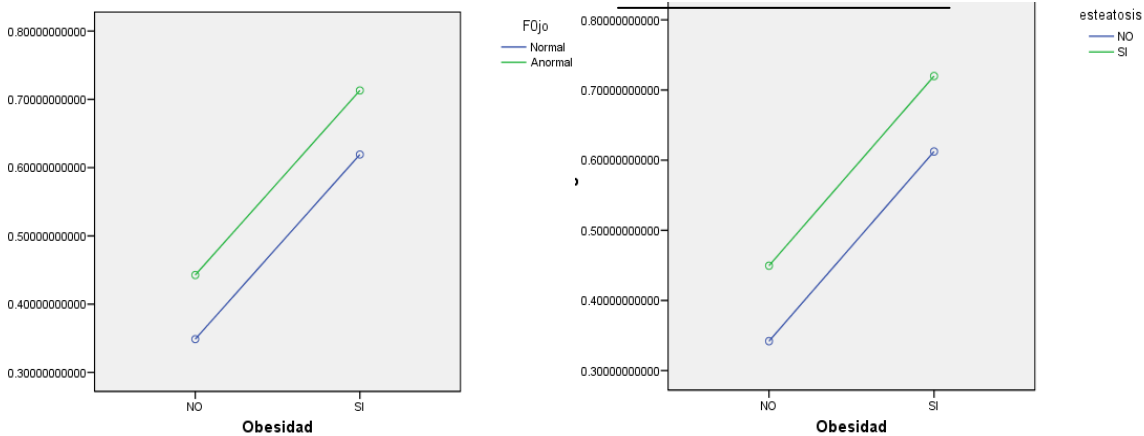


Figura 21-22. Estimación de Marginales PCR

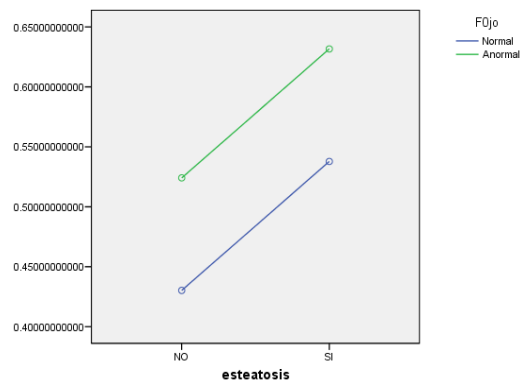


Figura 23. Estimación de marginales PCR

IL 2

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Log IL-2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	.187 ^b	4	.047	.740	.566	.020	2.960	.234
Intercept	.460	1	.460	7.257	.008	.047	7.257	.763
Obesidad	.170	1	.170	2.685	.103	.018	2.685	.370
F0jo	.086	1	.086	1.364	.245	.009	1.364	.213
esteatosis	.016	1	.016	.247	.620	.002	.247	.078
Género	.003	1	.003	.045	.833	.000	.045	.055
Error	9.312	147	.063					
Total	15.024	152						
Corrected Total	9.499	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .020 (Adjusted R Squared = -.007)

Tabla 13. Análisis de ANCOVA IL 2. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

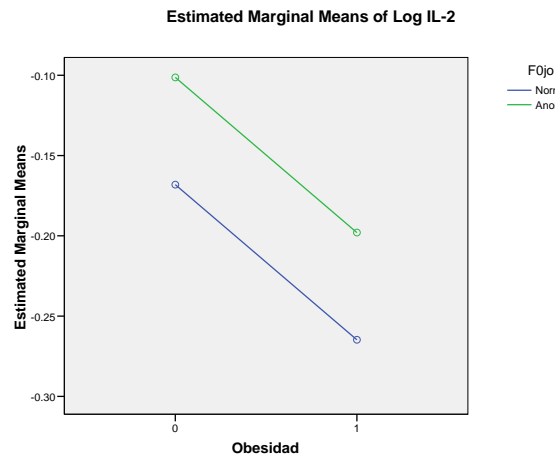


Figura 24. Estimación de marginales IL-2

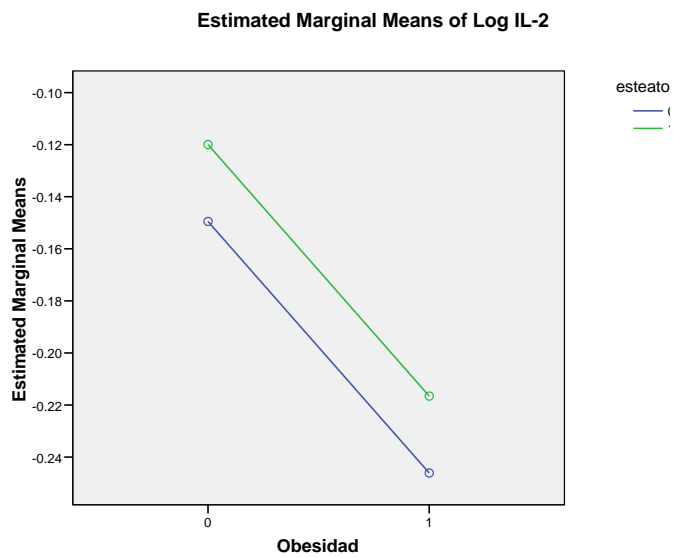


Figura 25. Marginales IL 2

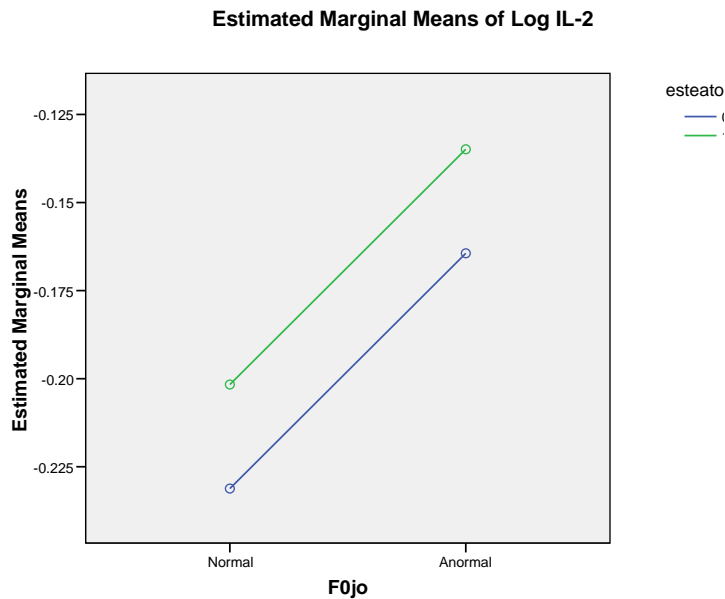


Figura 26. Marginales IL 2

IL4

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LogIL4

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	.041 ^b	4	.010	.248	.910	.007	.993	.103
Intercept	8.271	1	8.271	201.621	.000	.578	201.621	1.000
Obesidad	.026	1	.026	.630	.429	.004	.630	.124
F0jo	3.41E-005	1	3.41E-005	.001	.977	.000	.001	.050
esteatosis	.002	1	.002	.044	.834	.000	.044	.055
Género	.002	1	.002	.038	.845	.000	.038	.054
Error	6.030	147	.041					
Total	87.245	152						
Corrected Total	6.071	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .007 (Adjusted R Squared = -.020)

Tabla 14. Análisis de ANCOVA IL4. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10.

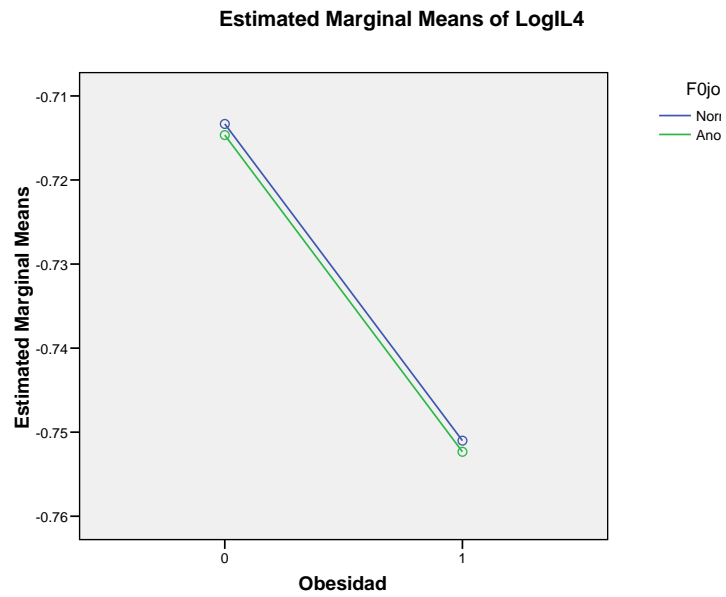


Figura 27. Marginales IL 4

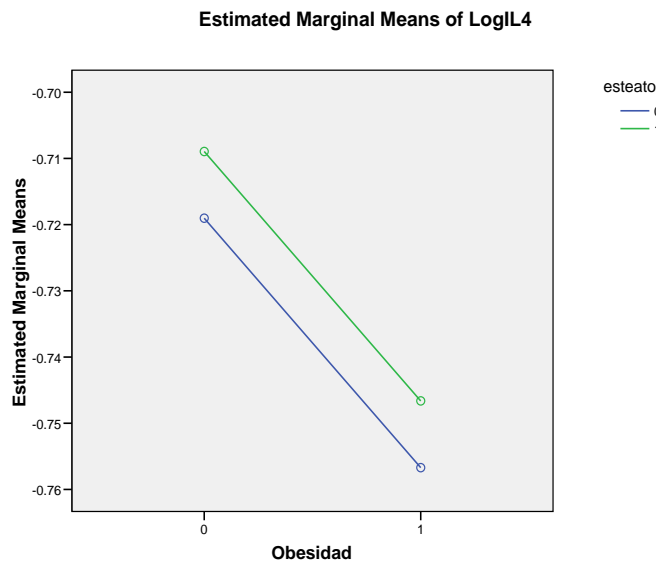


Figura 28. Marginales IL 4.

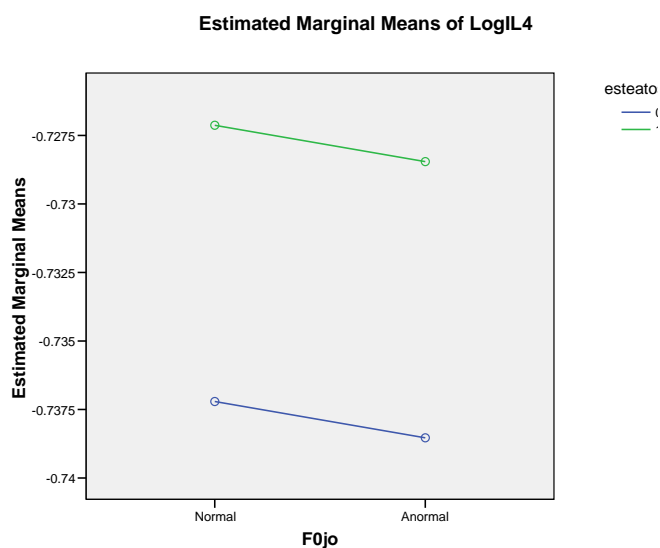


Figura 29 Marginales IL 4

IL 6

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LogIL6

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	2.448 ^b	6	.408	2.361	.033	.090	14.164	.798
Intercept	.007	1	.007	.042	.838	.000	.042	.055
Obesidad	1.206	1	1.206	6.978	.009	.046	6.978	.747
F0jo	.089	1	.089	.514	.475	.004	.514	.110
esteatosis	.678	1	.678	3.926	.049	.027	3.926	.503
Género	5.60E-007	1	5.60E-007	.000	.999	.000	.000	.050
Obesidad * F0jo	.885	1	.885	5.123	.025	.034	5.123	.613
Obesidad * esteatosis	.550	1	.550	3.184	.076	.022	3.184	.426
Error	24.883	144	.173					
Total	27.332	151						
Corrected Total	27.330	150						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .090 (Adjusted R Squared = .052)

Tabla 15. Análisis de IL-6. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

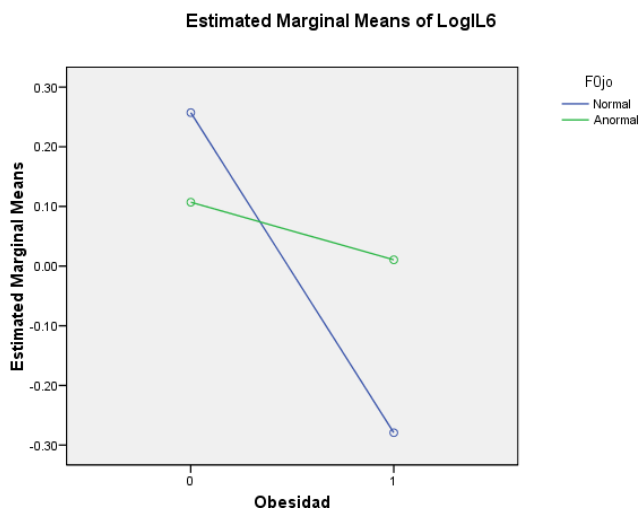


Figura 30 Marginales IL 6

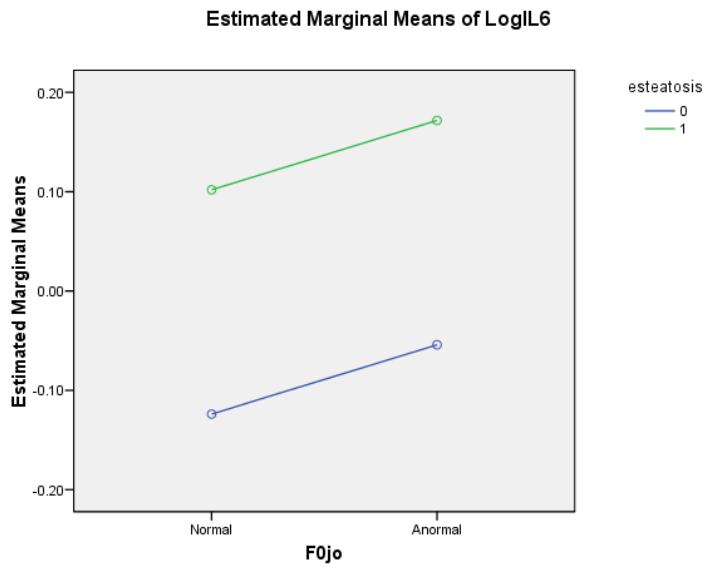


Figura 30 Marginales IL 6

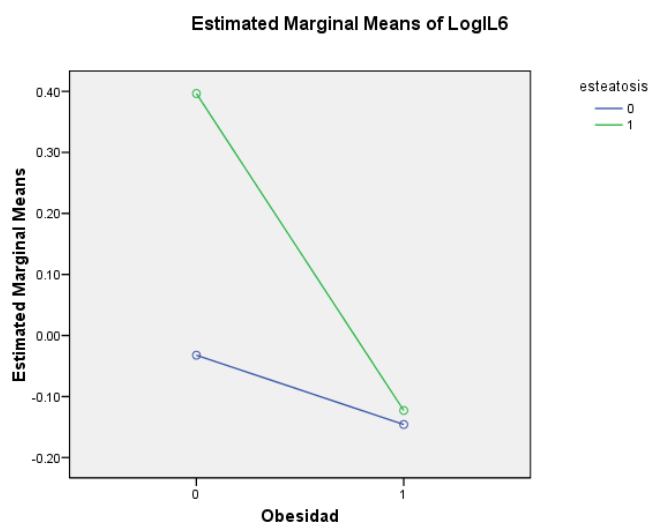


Figura 31 Marginales IL 6

IL 8

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Log IL8

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	.154 ^b	4	.039	.426	.790	.011	1.702	.147
Intercept	.037	1	.037	.407	.524	.003	.407	.097
Obesidad	.001	1	.001	.012	.915	.000	.012	.051
F0jo	.018	1	.018	.204	.652	.001	.204	.073
esteatosis	.032	1	.032	.352	.554	.002	.352	.091
Género	.011	1	.011	.118	.732	.001	.118	.063
Error	13.315	147	.091					
Total	13.715	152						
Corrected Total	13.469	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .011 (Adjusted R Squared = -.015)

Tabla 16. Análisis de IL-8. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

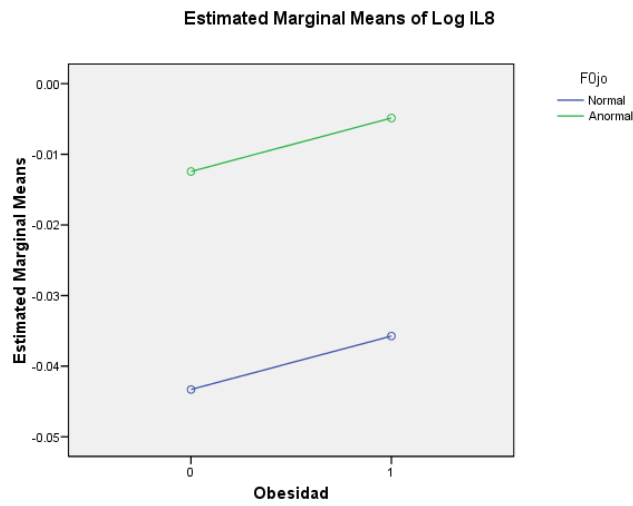


Figura 32 Marginales IL 8

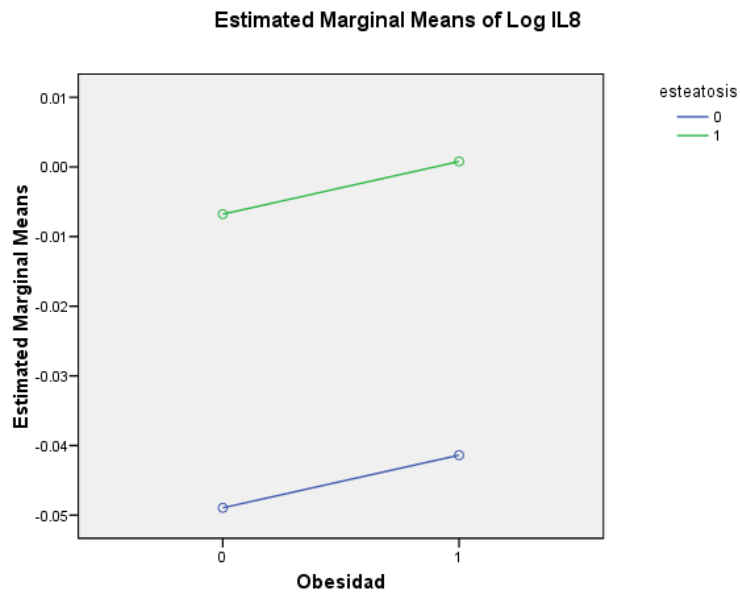


Figura 33 Marginales IL 8.

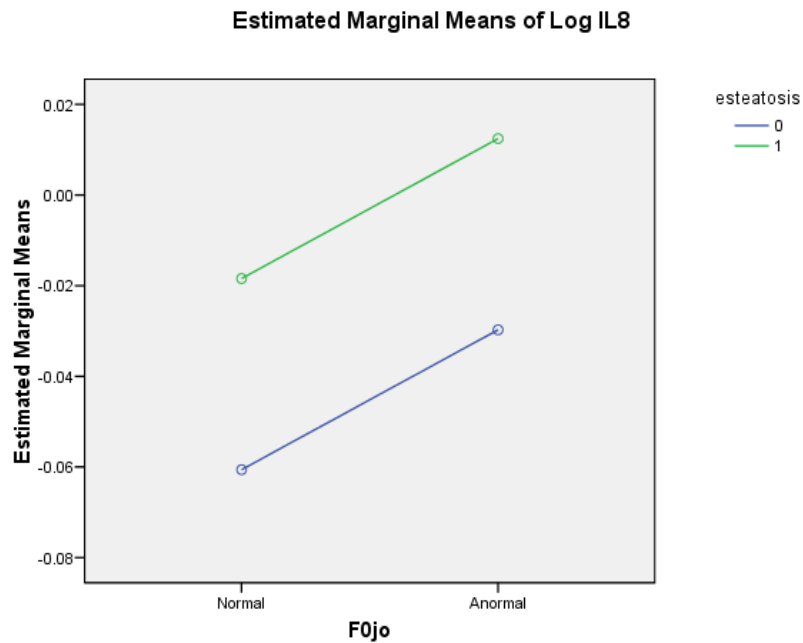


Figura 34 Marginales IL 8

IL10

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LogIL10

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	1.261 ^b	4	.315	1.715	.150	.045	6.860	.516
Intercept	2.662	1	2.662	14.488	.000	.090	14.488	.966
Obesidad	.224	1	.224	1.221	.271	.008	1.221	.195
F0jo	.161	1	.161	.874	.351	.006	.874	.153
esteatosis	.082	1	.082	.446	.505	.003	.446	.102
Género	.888	1	.888	4.831	.030	.032	4.831	.588
Error	27.010	147	.184					
Total	32.695	152						
Corrected Total	28.271	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .045 (Adjusted R Squared = .019)

Tabla 17. Análisis de IL-10. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

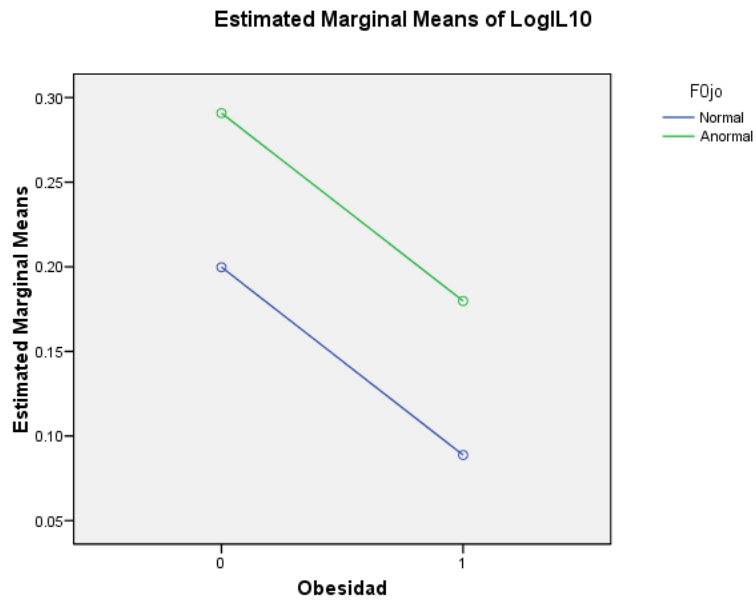


Figura 35. Marginales IL 10

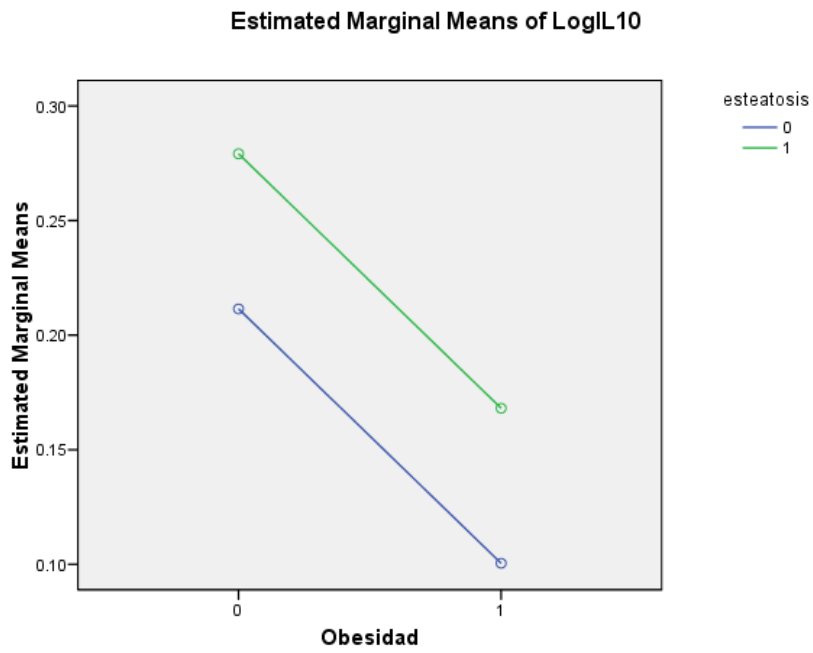


Figura 36. Marginales IL 10

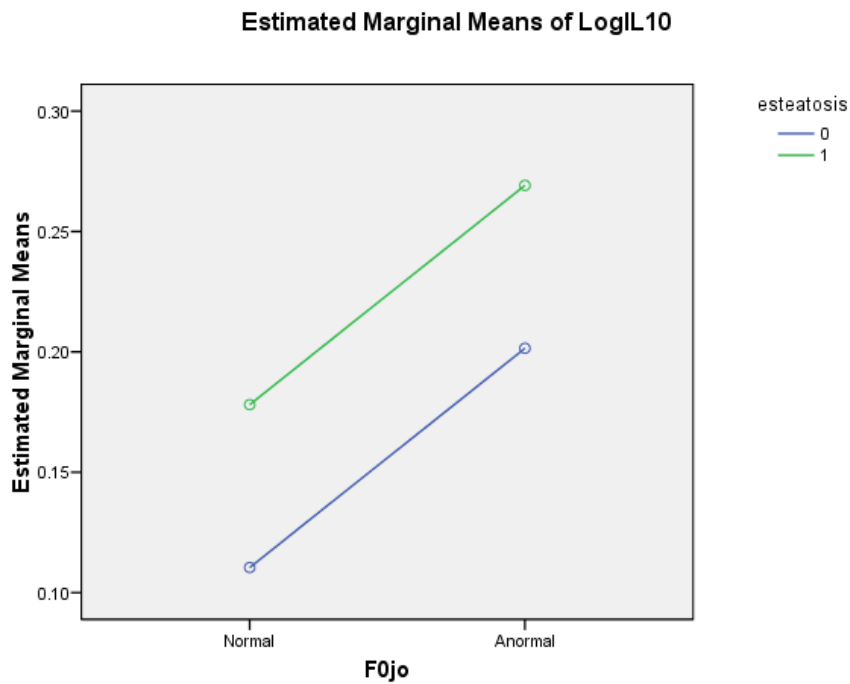


Figura 37. Marginales IL 10

GM-CSF

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: GM-CSF p

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	466.599 ^b	7	66.657	7.213	.000	.260	50.492	1.000
Intercept	261.045	1	261.045	28.248	.000	.164	28.248	1.000
Obesidad	216.735	1	216.735	23.453	.000	.140	23.453	.998
F0jo	3.534	1	3.534	.382	.537	.003	.382	.094
esteatosis	292.092	1	292.092	31.608	.000	.180	31.608	1.000
Género	20.369	1	20.369	2.204	.140	.015	2.204	.314
Obesidad * F0jo	16.932	1	16.932	1.832	.178	.013	1.832	.270
Obesidad * esteatosis	223.008	1	223.008	24.132	.000	.144	24.132	.998
F0jo * esteatosis	35.003	1	35.003	3.788	.054	.026	3.788	.489
Error	1330.719	144	9.241					
Total	3756.665	152						
Corrected Total	1797.318	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .260 (Adjusted R Squared = .224)

Tabla 18. Análisis de IL-10. Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

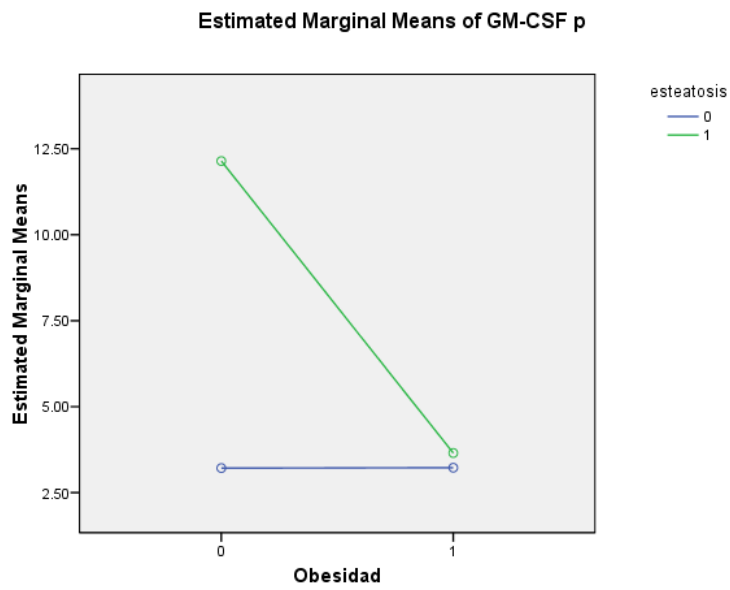


Figura 38. Marginales GMSF

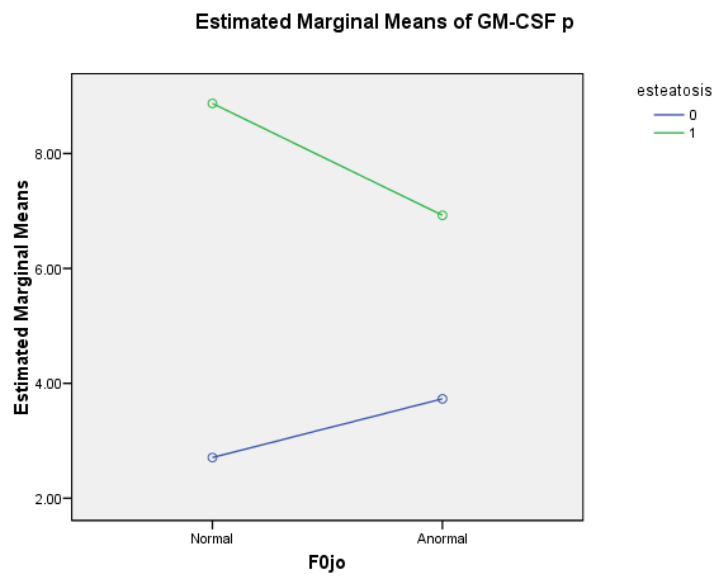


Figura 39. Marginales GM-CSF

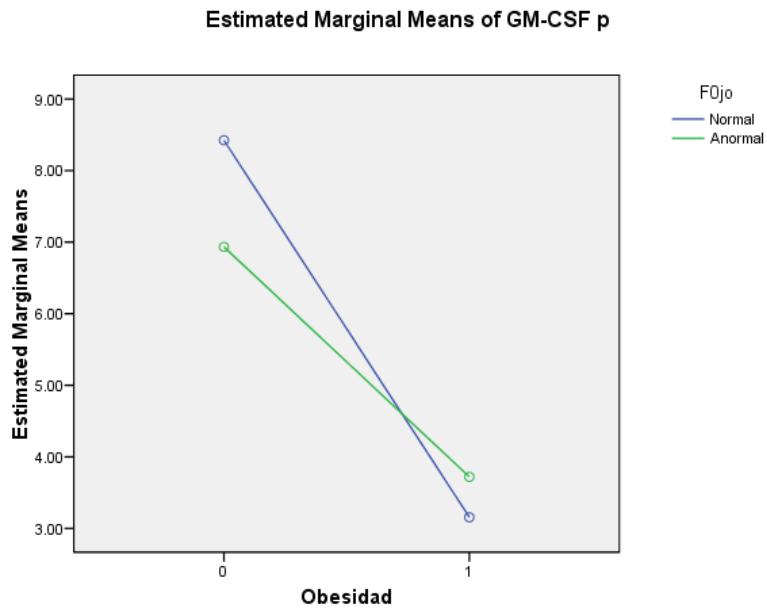


Figura 40. Marginales CMSF

TNF α

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LogTNF α

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	2.456 ^b	6	.409	2.530	.023	.095	15.178	.829
Intercept	.421	1	.421	2.601	.109	.018	2.601	.360
Obesidad	.065	1	.065	.402	.527	.003	.402	.097
F0jo	.104	1	.104	.641	.425	.004	.641	.125
esteatosis	.374	1	.374	2.314	.130	.016	2.314	.327
Género	.383	1	.383	2.367	.126	.016	2.367	.333
Obesidad * F0jo	1.853	1	1.853	11.448	.001	.073	11.448	.919
Obesidad * esteatosis	.405	1	.405	2.503	.116	.017	2.503	.349
Error	23.467	145	.162					
Total	25.927	152						
Corrected Total	25.924	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .095 (Adjusted R Squared = .057)

Tabla 19. Análisis de TNF α . Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

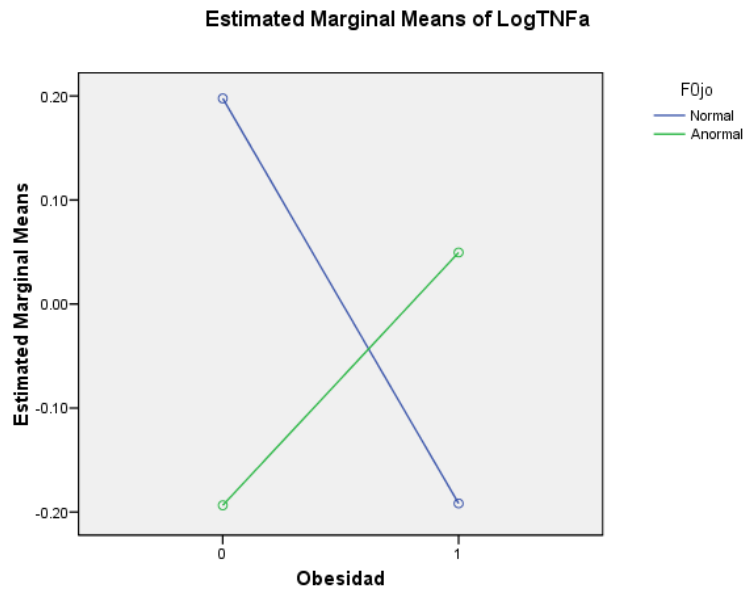


Figura 41. Marginales TNF α

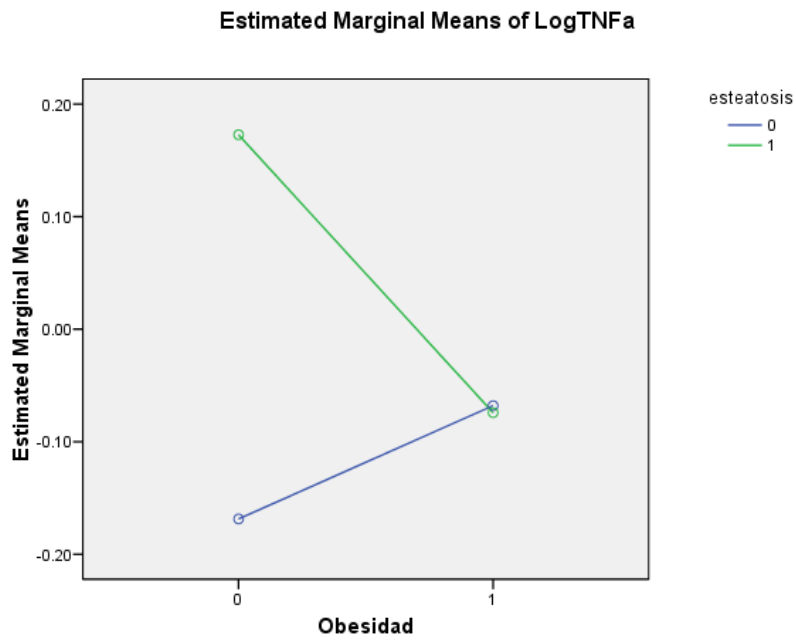


Figura 42. Marginales TNF α

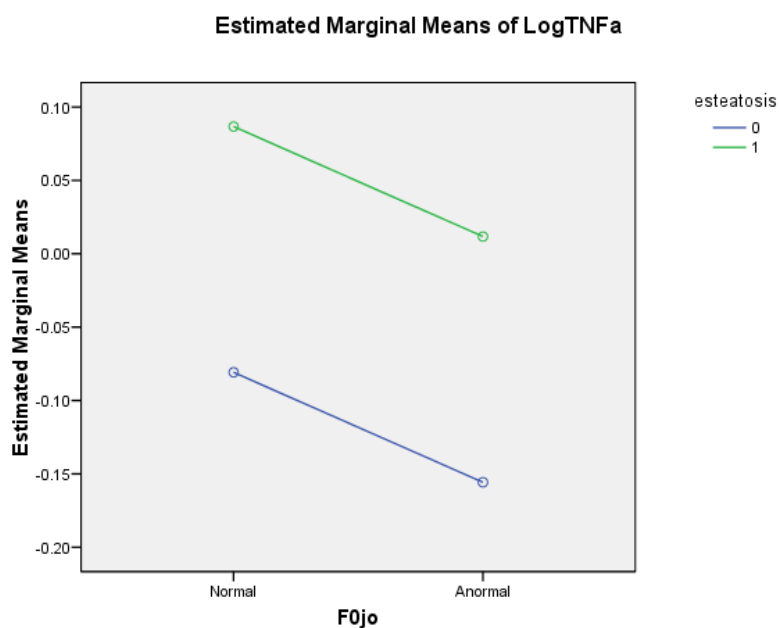


Figura 43. Marginales TNFa

IFN γ

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LOGIFN-g

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	.758 ^b	6	.126	1.097	.367	.043	6.582	.423
Intercept	1.748	1	1.748	15.185	.000	.095	15.185	.972
Obesidad	.034	1	.034	.297	.586	.002	.297	.084
F0jo	.034	1	.034	.299	.585	.002	.299	.084
esteatosis	.000	1	.000	.003	.959	.000	.003	.050
Género	.422	1	.422	3.668	.057	.025	3.668	.477
Obesidad * F0jo	.173	1	.173	1.503	.222	.010	1.503	.230
Obesidad * esteatosis	.210	1	.210	1.829	.178	.012	1.829	.269
Error	16.687	145	.115					
Total	56.927	152						
Corrected Total	17.445	151						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .043 (Adjusted R Squared = .004)

Tabla 20. Análisis de Log IFN γ . Los datos se encuentran con transformación logarítmica base 10

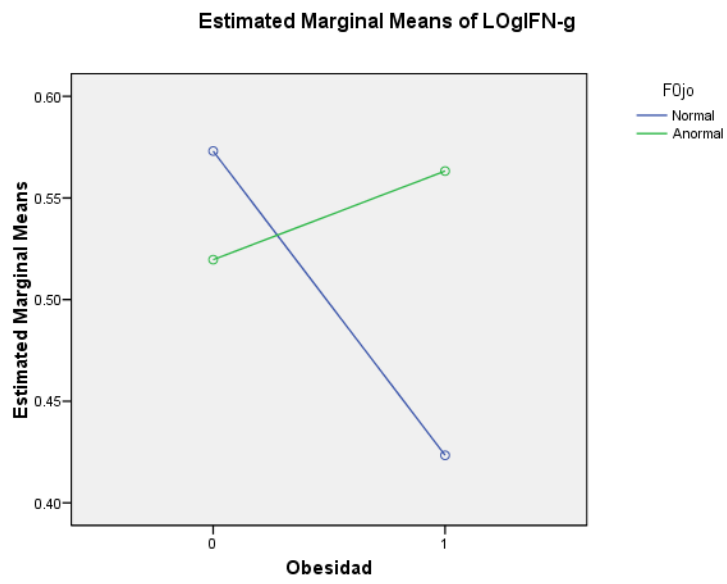


Figura 44. Marginales IFNy

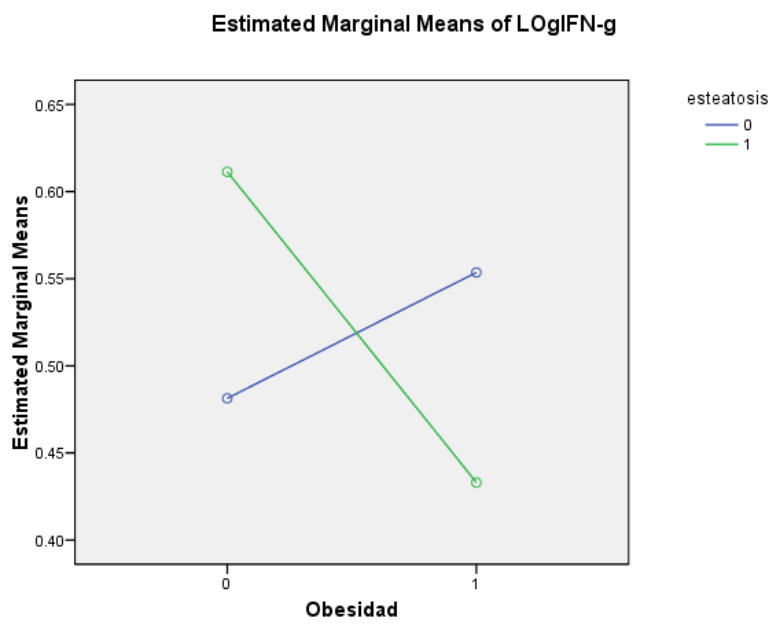


Figura 45, Marginales IFNy

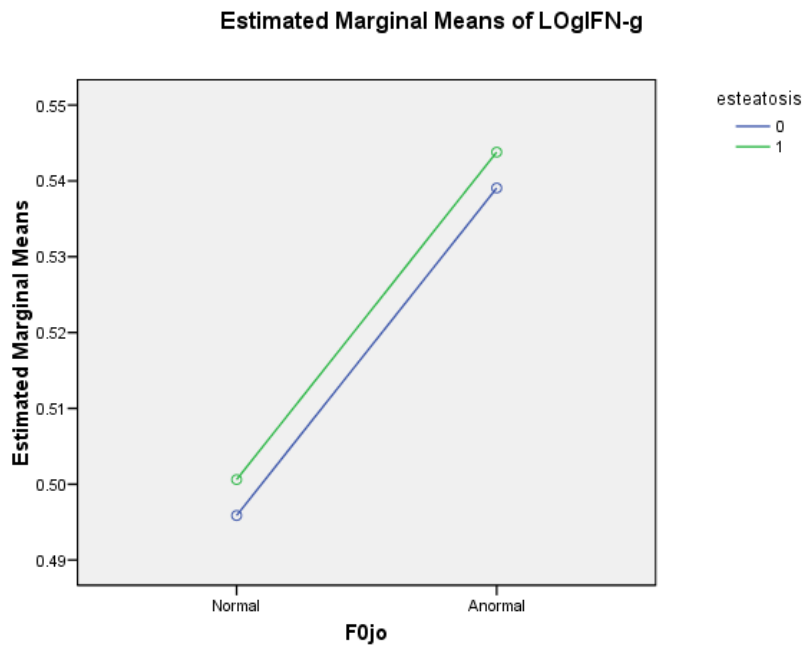


Figura 46 Marginales IFN γ

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin 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)

Asociación entre cambios anatómicos retinianos, inflamación crónica y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con y sin 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

DraMa Elena Romero Ibarguengoitia. 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)