

INFILTRACIÓN GRASA HEPÁTICA DIFUSA Y SU CORRELACIÓN CON ÍNDICE DE MASA CORPORAL, TRIGLICÉRIDOS Y TRANSAMINASAS.

Dr. Franco Libardo Ruales Fierro

Residente de Radiología e imágenes Diagnosticas
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Fundación Cardio-Infantil – Instituto de Cardiología

Dr. Eduardo Gómez

Jefe del Servicio De Ultrasonido
Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas
Fundación Cardio-Infantil – Instituto de Cardiología

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad De Medicina

Fundación Cardio-Infantil – Instituto de Cardiología
Departamento de Radiología e Imágenes diagnósticas

Identificación

- *Universidad:* Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
- *Facultad:* Facultad De Medicina
- *Título De La Investigación:* Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con índice de masa corporal, triglicéridos y transaminasas.
- *Instituciones Participantes:* Fundación Cardio-Infantil – Instituto de Cardiología
- *Tipo De Investigación:* Postgrado
- *Investigador Principal:* Dr. Franco Libardo Ruales Fierro
- *Investigadores Asociados:* Dr. Eduardo Gómez
- *Asesores Clínico Temáticos:* Dr. Jairo Francisco Burbano.
- *Asesor Metodológico:* Dr. Rodolfo Dennis (Jefe del Departamento de Investigaciones FCI-IC)

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los Investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Este trabajo es dedicado a toda mi familia. A mis padres por su apoyo incondicional e infinito amor, a mis hermanos por toda su comprensión y por creer siempre en mí. Por no desfallecer a pesar de las adversidades. Confiar y luchar por este sueño y hacerlo propio.

A mis amigos especialmente aquellos que siempre estuvieron apoyándome y claro a ti por estar a mi lado.

Tabla de Contenido

1. Introducción (Página 11)

2. Marco Teórico (Página 12)
 - 2.1 Características de la NAFLD (Página 12)
 - 2.2 Factores de riesgo (Página 13)
 - 2.3 Fisiopatología (Página 15)
 - 2.4 Epidemiología local (Página 16)
 - 2.5 Papel del ultrasonido (Página 17)

3. Justificación (Página 19)

4. Problema (Página 20)
 - 4.1 Planteamiento del problema (Página 20)
 - 4.2 Formulación del Problema (Página 20)

5. Objetivos (Página 21)
 - 5.1 Objetivos Generales (Página 21)
 - 5.2 Objetivos Específicos (Página 21)

6. Propósitos (Página 22)

7. Aspectos Metodológicos (Página 23)

7.1 Tipo de Estudio (Página 23)

7.2 Población de referencia y muestra (Página 23)

7.2.1 Criterios de inclusión (Página 24)

7.2.2 Criterios de exclusión (Página 24)

7.2.3 Tamaño de la muestra (Página 25)

7.3 Variables (Página 26)

7.3.1 Triglicéridos (Página 26)

7.3.2 Aspartato Amino-Transferasa (AST) (Página 26)

7.3.3 Alanino Amino-Transferasa (ALT) (Página 27)

7.3.4 Relación AST/ALT (Página 27)

7.3.5 Índice de Masa Corporal (IMC) (Página 28)

7.3.6 Operativización de las Variables (Página 28)

7.4 Hipótesis (Página 29)

7.5 Recolección de Información (Página 29)

7.6 Control de errores y sesgos (Página 30)

8. Materiales y Métodos (Página 32)

8.1 Evaluación hepática por ultrasonografía (Página 32)

8.2 Toma de muestras sanguíneas y medidas antropométricas (Página 35)

8.2.1 Preparación para el examen (Página 36)

8.2.2 Realización de la punción venosa (Página 36)

9. Plan de Análisis (Página 37)

10. Aspectos Éticos (Página 38)
11. Organigrama (Página 39)
12. Cronograma (Página 40)
13. Presupuesto (Página 41)
14. Resultados (Página 42)
 - 14.1 Análisis descriptivo (Página 42)
 - 14.2 Análisis de Varianza (Página 47)
 - 14.3 Análisis de Correlación (Página 49)
15. Discusión (Página 51)
 - 15.1 Descripción de la población (Página 51)
 - 15.2 Diferencias en los marcadores sanguíneos de acuerdo a la ultrasonografía (Página 52)
 - 15.3 Correlación entre variables (Página 52)
 - 15.4 Limitaciones (Página 53)
16. Conclusiones (Página 54)
17. Bibliografía (Página 55)
18. Anexos (Página 56)

Lista de figuras y Graficas

- Tabla 1, Operativización de las variables (Página 28)
- Tabla 2, Escala de evaluación del hígado graso (Página 32)
- Tabla 3, Distribución de la apariencia ecográfica (Página 46)
- Figura 1a, Técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención del plano sagital del lóbulo hepático derecho (Página 33)
- Figura 1b, Técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano coronal del parénquima hepático (Página 34)
- Figura 1c, Técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano axial del lóbulo hepático izquierdo. (Página 34)
- Figura 1d, Técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano axial del lóbulo hepático derecho. (Página 35)
- Figura 2a, Desviación de la suposición de normalidad para las variables peso, talla y triglicéridos. (Página 43)
- Figura 2b, Desviación de la suposición de normalidad para las variables AST, ALT e IMC (Página 42)
- Figura 2c, Histogramas de frecuencia con curva de normalidad para las variables edad peso talla y triglicéridos (Página 45)
- Figura 2d, Histogramas de frecuencia con curva de normalidad para las variables AST y ALT (Página 46)
- Figura 3a, Distribución de medianas agrupadas de acuerdo con la apariencia del hígado para IMC y triglicéridos (Página 47)

- Figura 3b, Distribución de medianas agrupadas de acuerdo con la apariencia del hígado para AST, ALT e índice AST/ALT (Página 48)
- Figura 4a, Gráficos de dispersión para IMC y triglicéridos (Página 49)
- Figura 4b, Gráficos de dispersión para AST, ALT e índice AST/ALT (Página 50)

Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con índice de masa corporal, triglicéridos y transaminasas.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) es una enfermedad muy frecuente y de curso insidioso. Actualmente no hay consenso sobre el manejo de esta condición. **Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, observacional de corte transversal y correlación usando un muestreo no aleatorio de los pacientes de la FCI-IC. Se evaluaron variables clínicas y para-clínicas como IMC, transaminasas, triglicéridos y apariencia ultrasonográfica del hígado. Se realizó análisis no paramétrico de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis y análisis de correlación por medio del índice de correlación de Spearman. **Resultados:** Se incluyeron 619 pacientes. Se encontró una variación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre todas las variables analizadas agrupadas de acuerdo a la apariencia ultrasonográfica del hígado. Finalmente, se encontraron coeficientes de correlación positivos y estadísticamente significativos ($p < 0,001$) para las mismas variables. **Discusión:** La evaluación por ultrasonografía es una opción atractiva dentro del manejo de los pacientes con NAFLD debido a sus características no invasivas, bajo costo y amplia disponibilidad. Los resultados obtenidos sugieren que dada la variación de los parámetros clínicos de acuerdo con la apariencia hepática, esta herramienta puede ser útil tanto en fase de diagnóstico como en fase de seguimiento para los pacientes de esta población. Los coeficientes de correlación sugieren que la posibilidad de predecir variables sanguíneas usando este método debería estudiarse más a fondo. **Conclusiones:** En conjunto, los resultados de este estudio soportan la utilidad de la evaluación ultrasonográfica del hígado como herramienta de evaluación y posible seguimiento en pacientes con sospecha de NAFLD en esta población.

Palabras clave (DeCS): hígado graso, ultrasonografía, transaminasas, estadísticas no paramétricas.

Correlation of fatty infiltration of the liver and body mass index, triglycerides and transaminases.

Introduction: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a frequent condition with an insidious course. Lack of consensus for the diagnosis, follow-up and treatment of this condition remains, mainly because our understanding of its natural history is incomplete and non-invasive diagnosis is not available. **Methods:** This is a prospective, observational correlation study using a non-random sample taken from patients at the “Chequeo Medico” service in FCI-IC. Clinical and laboratory variables were registered including BMI, triglycerides and transaminases as well as ultrasonographic appearance of the liver. We conducted a non-parametric analysis of variance using the Kruskal-Wallis test and correlation analysis using the Spearman correlation index. **Results:** 619 patients were included. Statistically significant variation ($p < 0,001$) was observed in all the variables grouped according to the ultrasonographic appearance of the liver. Positive and statistically significant ($p < 0,001$) correlation coefficients were found as well for all variables. **Discussion:** Ultrasonographic evaluation of fatty infiltration is an attractive option for the diagnosis and follow-up of patients with NAFLD because it is non-invasive, low-cost and widely available. These results suggest that this method might be useful in for these purposes given the variation of all analyzed parameters according to the appearance of the liver. Correlation coefficients also suggest that the possibility of predicting serum levels of transaminases or triglycerides should be further evaluated. **Conclusions:** These results support that, in this population, ultrasonographic evaluation of the liver useful for the diagnosis and follow-up of the patient with NAFLD.

Keywords (MeSH): fatty liver, ultrasonography, transaminases, non-parametric statistics

1. Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, por su sigla en inglés) consiste en la aparición de cambios por infiltración grasa en el hígado que no puede ser atribuida al consumo de alcohol. Esta condición comprende un amplio rango de lesiones hepáticas que incluye desde esteatosis hepática simple, hasta esteatohepatitis o cirrosis⁽¹⁾.

Actualmente, se estima que la NAFLD afecta un 10-25% de la población siendo el desorden hepático más común en la población occidental⁽²⁾. Su presencia se ha asociado con alteraciones aisladas de parámetros de laboratorio como aminotransferasas y lípidos séricos, así como con la presencia de obesidad y resistencia a la insulina⁽³⁻⁴⁾.

A pesar de que los mecanismos por los cuales se desarrolla la NAFLD no están esclarecidos por completo, la hipótesis del “doble golpe” es la forma más frecuente de explicar su progresión. El primer golpe consiste en la movilización de ácidos grasos libres y posterior acumulación de triacilglicerol dentro de los hepatocitos con subsecuente esteatosis. El segundo golpe ocurre debido a la susceptibilidad aumentada del hepatocito a sufrir lesión por estrés oxidativo, peroxidación de lípidos e iniciación de la cascada de mecanismos inflamatorios⁽⁵⁻⁶⁾ que son los mediadores del daño hepático.

La NAFLD usualmente cursa sin sintomatología clínicamente aparente y con grados variables de alteración en la pruebas de laboratorio. La biopsia hepática persiste siendo la herramienta más sensible y específica de confirmar infiltración grasa en el hígado; sin embargo, la utilización del ultrasonido como método de evaluación es atractiva debido a su amplia disponibilidad y bajo costo⁽⁷⁾. Se ha estimado que el ultrasonido tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en la detección de esteatosis⁽⁸⁾; sin embargo, su utilidad como herramienta de seguimiento en esta condición ha sido controvertida⁽⁹⁾.

En este estudio nos proponemos analizar la relación entre la evaluación por ultrasonido de la infiltración grasa del hígado compatible con NAFLD y otros marcadores como la aspartato amino transferasa (AST), la alanino amino transferasa (ALT), el índice AST/ALT, los triglicéridos en la circulación periférica y el índice de masa corporal (IMC).

2. Marco Teórico

La NAFLD es una condición metabólica de curso crónico debida a la acumulación de triglicéridos en las vacuolas de los hepatocitos. Se encuentra íntimamente relacionada con obesidad, insulinoresistencia y dislipidemia, observándose un curso generalmente asintomático de evolución progresiva⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Aproximadamente el 62.5% de los adultos por encima de los 20 años presentan sobrepeso, adicionalmente, el 30.5% presentan obesidad. La obesidad genera un alto impacto social, reportándose 300.000 muertes por complicaciones asociadas a obesidad en estados unidos. Se estima que para 2025 la obesidad llegara al 45% dentro de esta población⁽¹²⁾. Dado que estos factores se asocian con infiltración grasa, estos datos sugieren una elevada y creciente incidencia de la NAFLD.

Esta condición se presenta en pacientes que no consumen alcohol en cantidades que puedan causar daño hepático; sin embargo, los hallazgos histopatológicos son indistinguibles de los causados por la hepatopatía alcohólica. A pesar de su curso insidioso, la NAFLD puede evolucionar en algunos casos a fibrosis, cirrosis hasta carcinoma hepatocelular⁽¹³⁾.

El método más sensible y específico para identificar la infiltración grasa persiste siendo la biopsia hepática, pero su naturaleza invasiva hace que su utilidad en condiciones de campo sea reducida. La evaluación por ultrasonido en estos pacientes presenta un atractivo particular ya que es una prueba no invasiva, de bajo costo y amplia disponibilidad⁽²⁾.

2.1 Características de la NAFLD

La NAFLD es una condición metabólica adquirida debida a la acumulación de grasas en forma de triglicéridos en las vacuolas de los hepatocitos. Esta acumulación puede ser centrolobulillar o

perilobulillar y comprende una serie de cambios anatomopatológicos que varían desde la esteatosis hepática simple, hasta la esteatohepatitis, cirrosis o carcinoma hepatocelular.

Estos cambios histopatológicos suelen ser similares tanto en hepatitis alcohólica como en pacientes que no consumen alcohol en cantidades que puedan causar daño hepático. En este último grupo se incluyen pacientes con ingestas menores de 7 tragos por semana en mujeres (70gr de alcohol total) y 14 tragos por semana en hombres (140 gr de alcohol total)⁽¹⁾.

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica se desconocen, esto se debe en gran medida a la ausencia de marcadores no invasivos específicos para el diagnóstico de la NAFLD.

La biopsia hepática es el método más sensible y específico (“gold standard”) disponible para el diagnóstico; sin embargo, por ser un método invasivo, de alto costo y que puede generar complicaciones durante su realización se limita su aplicación a la población general⁽¹⁴⁾.

Estudios realizados en la población general utilizan las modalidades de imágenes diagnósticas o ALT sérica para diagnosticar el NAFLD. Estos estudios están limitados por la incapacidad de realizar un diagnóstico definitivo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica o no distinguir entre la enfermedad hepática grasa no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica, para lo cual se requiere la realización de biopsia hepática. La gran mayoría de los estudios se han realizado en subconjuntos específicos de la población (pacientes diabéticos, individuos con obesidad, pacientes hospitalizados) por lo que no se podrían extrapolar sus resultados a la población general.

2.2 Factores de riesgo

Un factor de riesgo es una *variable asociada* a un riesgo elevado de enfermedad, existen diferentes estudios que asocian un riesgo elevado de NAFLD a variables demográficas, antropométricas y clínicas entre otras. Estas variables asociadas se han establecido principalmente a través de estudios observacionales y revisiones sistemáticas en pacientes con NAFLD.

La mayor incidencia de NAFLD se encuentra entre la quinta y sexta década de la vida, su prevalencia se incrementa con la edad y con el incremento del índice de masa corporal. Así en el grupo entre los 4 y 12 años la prevalencia es del 2.6% y se incrementa hasta el 22% si presentan obesidad. Entre los 40 y 39 años la prevalencia esta alrededor del 25.6% y entre los 60 y 69 años esta alcanza el 28.4%⁽¹³⁾.

Los hallazgos compatibles con hígado graso se observan entre un 10 % a un 15 % de personas con índice de masa corporal normal y entre el 70 % al 80 % de las personas obesas. Al mismo tiempo, hasta un 3 % de las personas con índice de masa corporal normal y entre el 15 al 20 % de los sujetos con obesidad mórbida presentan esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por su sigla en inglés). Estos hallazgos son preocupantes ya que sugieren una alta incidencia y sub-diagnóstico de NAFLD, y dada la creciente prevalencia de obesidad en prácticamente todos los grupos de edad, especialmente entre los 40 y 60 años de edad.

Aunque estudios anteriores encontraron mayor prevalencia de NAFLD en mujeres (65% a 85% de todos los pacientes), estudios más recientes han demostrado que la esteatohepatitis no alcohólica se presenta con igual frecuencia en ambos géneros. En los Estados Unidos, parece haber diferencias étnicas en la prevalencia de NAFLD ya que se encontró una mayor prevalencia de esteatosis hepática en los hispanos (45 %) en comparación con caucásicos (33%) o afro-norteamericanos (24%)⁽¹⁵⁾.

Existe evidencia creciente de que la NAFLD representa el componente hepático del síndrome metabólico. De igual forma, la diabetes mellitus tipo 2 está asociada a obesidad y NAFLD, pudiendo también ser un factor de riesgo para el desarrollo de la fibrosis hepática progresiva. Se ha encontrado que entre el 34% al 75% de los pacientes con diabetes desarrollan esteatohepatitis no alcohólica⁽¹²⁾.

Los individuos con obesidad abdominal son más propensos a desarrollar diabetes, hipertensión e hígado graso; sin embargo, numerosos informes han documentado la resolución progresiva de la infiltración grasa difusa siguiendo una pérdida gradual de peso. La hiperlipidemia (hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia) se encuentra con frecuencia asociada tanto con la obesidad como con la diabetes tipo 2, y ha sido reportada entre el 20% y el 80 % de los pacientes con NAFLD⁽¹²⁾.

Frecuentemente se aceptan como factores predictores para el desarrollo de fibrosis y cirrosis: Obesidad (IMC elevado), Diabetes tipo 2, Edad (Mayor de 45 o 50 años), Hipertrigliceridemia, Hipertensión arterial, Grado de infiltración hepática, Elevación de transaminasas, Relación AST/ALT.

La NAFLD también ha sido asociada con varios trastornos poco frecuentes del metabolismo de los lípidos y de la insulina (diabetes lipotrófica, síndrome Mauriac y Weber-Christian), así como con la nutrición parenteral total, terapia de glucosa por vía intravenosa, cirugía abdominal (resección extensa del intestino delgado, derivación biliopancreática y bypass yeyunal), uso de varios medicamentos (amiodarona, tamoxifeno, glucocorticoides y estrógenos sintéticos) y varios tipos de productos químicos (disolventes orgánicos y dimetilformamida)⁽¹⁵⁾.

2.3 Fisiopatología

El desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es un proceso complejo que aún no está totalmente comprendido. Se puede presentar por alteración en una de las dos vías del metabolismo lipídico intrahepático: oxidación para generar ATP o esterificación para producir triglicéridos que serán incorporados a partículas de VLDL para ser enviados o almacenados dentro del hepatocito.

El almacenamiento y la movilización de los lípidos está determinado por factores genéticos, el tejido adiposo y vías neuro-hormonales (las neuronas beta-3 adrenérgicas). La insulina es la principal hormona que promueve el almacenamiento de lípidos, mientras que las hormonas contrarreguladoras (Glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento), y varias citoquinas proinflamatorias, promueven la movilización de los mismos⁽¹⁶⁾.

En un inicio se evidencia acumulación de ácidos grasos y triglicéridos que provocan estrés oxidativo y disfunción intrahepática, dando como consecuencia un proceso inflamatorio, degeneración hepatocelular y fibrosis. La acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos activaría la beta-oxidación mitocondrial y el citocromo P450, produciendo estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Como consecuencia de este proceso, se activaría la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y de otras citoquinas proinflamatorias y profibrogénicas por parte de las células de Kupffer y de los hepatocitos.

Las consecuencias finales son el daño celular, necrosis, inflamación y fibrosis progresiva del hígado. En el desarrollo de las lesiones también intervendrían alteraciones de las mitocondrias que afectarían a la homeostasis de ATP.

La obesidad también ha sido asociada con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas en el plasma, denominadas en conjunto como adipoquinas. El resultado aparente de los elevados niveles de ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) en el plasma es que se promueve la expresión de una variedad de citoquinas, que bien facilitan la movilización o almacenamiento de lípidos (leptina, TNF-alfa y adiponectina). Todos estos factores trabajan en conjunto para determinar la insulino sensibilidad del tejido adiposo (es decir, la capacidad para inhibir la lipólisis y promover lipogénesis)⁽⁶⁾.

La resistencia a la insulina se produce cuando los factores locales y sistémicos que regulan el equilibrio entre el almacenamiento y la movilización de los lípidos se alteran a favor de del segundo. La exposición del hígado a grandes cantidades de ácidos grasos libres conlleva a la síntesis de VLDL, triglicéridos y colesterol⁽¹⁷⁾.

2.4 Epidemiología local

Los resultados del estudio observacional publicado por los doctores PotDevin, Dennis y Ponce de León sobre Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes sanos colombianos, realizado en la sección de chequeo médico de Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología, mostraron que en 373 pacientes presuntamente sanos en un periodo entre el 2005-2007 había una prevalencia de hipertrigliceridemia del 41%, sobrepeso de 36.9%, obesidad 9.7% y prevalencia de hígado graso del 30.8%. En este estudio no se analizan a profundidad los hallazgos de hígado graso ya que solo se menciona el hallazgo sin clasificar el grado de severidad⁽¹⁸⁾.

2.5 Papel del ultrasonido

Al revisar la literatura sobresale el estudio prospectivo, comparativo realizado por Joseph, et al., el cual encontró que el ultrasonido como método diagnóstico en la detección de infiltración grasa difusa hepática tiene una sensibilidad entre el 24 y el 94% y una especificidad del 84% aproximadamente. Este ha sido uno de los métodos más utilizados a lo largo de la historia en el diagnóstico de infiltración grasa difusa del parénquima hepático. El ser una prueba no invasiva, ampliamente difundida, de bajo costo y con una menor probabilidad de complicaciones derivadas del procedimiento, se posiciona como una herramienta atractiva para el diagnóstico, caracterización y seguimiento de pacientes con esteatosis hepática⁽⁸⁾.

En 1976, Taylor⁽¹⁹⁾ fue uno de los primeros en reportar aumento en la ecogenicidad en hígado graso a través de un estudio prospectivo comparativo. Este modelo fue nombrado por Joseph et al., en 1979 como modelo de hígado brillante⁽⁸⁾. Posteriormente Forster en 1980 habla acerca de la subjetividad de esta valoración al encontrar que los hallazgos varían de acuerdo con los factores técnicos como el equipo utilizado y factores propios del paciente como el grosor de la pared abdominal o si coexiste fibrosis hepática, pudiendo mostrar falsos positivos.

Así, múltiples publicaciones han complementado la valoración de hígado graso, entre los más importantes están los estudios de Yoshiak Yajima⁽²⁰⁾ en 1983 el cual fue observacional retrospectivo y Saverumuttu⁽¹⁹⁾ en 1986, brindando una mayor objetividad en la valoración y evaluando el desempeño de la prueba.

Se han utilizado diferentes criterios para la detección de hígado graso por ultrasonido. Estos hallazgos ecográficos buscan comparar el aumento difuso en la ecogenicidad del parénquima hepático con las estructuras adyacentes de la siguiente manera:

- Contraste del parénquima hepático con el parénquima renal y con el diafragma.
- Grado de disminución en la visualización de los vasos intrahepáticos (venas portales y suprahepáticas)

- Perdida en la profundidad debida a la atenuación del haz de ultrasonido

Estas técnicas usando comparaciones se hacen con el propósito de clasificar a la infiltración grasa difusa del hígado según su severidad en distintos grados, con la intención de mejorar el desempeño de la prueba, haciéndola más confiable y reproducible.

Las desventajas del ultrasonido son la gran variabilidad interobservador y la dificultad para estandarizar una escala de medición objetiva. Para este propósito fue diseñada y reportada por Chan⁽²¹⁾ en un estudio de corte transversal realizado en el 2004 una manera de estandarizar las medidas, utilizando un instrumento de medida que clasifique a la infiltración grasa difusa hepática en tres grados desde Leve (Grado 1), Moderado (Grado 2) a severo (Grado 3) y un protocolo de evaluación ecográfica hepática adecuada para una mejor visualización de las estructuras necesarias para dicha clasificación⁽²¹⁾.

Para mejorar la calidad y sensibilidad del estudio, así como disminuir la variabilidad interobservador antes de iniciar la recolección de datos, realizamos una prueba piloto de concordancia interobservador y así evaluar la reproducibilidad del ultrasonido tanto en la aplicación del protocolo como la adecuada utilización de la escala de medición del grado de severidad en infiltración grasa difusa por ultrasonido entre los evaluadores, médicos especialistas en Radiología e Imágenes Diagnosticas encargados de realizar el estudio a la población de chequeo médico personalizado de FCI-IC.

Teniendo en cuenta que la sensibilidad del ultrasonido en la detección de hígado graso se ha estimado entre el 49% y el 94% y que se considera que esta variabilidad se explica, al menos en parte, por la variabilidad inter-observador se realizó una prueba piloto de concordancia inter-observador utilizando la escala de medida objetiva y un protocolo de evaluación ecográfica hepática.

Para esto tomamos veinte estudios realizados con el protocolo de evaluación ecográfica de hígado y cada uno de tres evaluadores reviso los estudios de forma individual y confidencial clasificando cada caso. Esta prueba encontró una correlación por encima del 85% (datos no publicados) ayudando de esta manera a estandarizar la técnica y reducir esta posible fuente de sesgo. La mayor dificultad en la clasificación se dio entre ecografía hepática normal y la infiltración grasa difusa hepática grado I (leve).

3. Justificación

La NAFLD es la enfermedad hepática más frecuente en la sociedad occidental y su prevalencia aumenta con la edad y con el incremento del índice de masa corporal. En Estados Unidos, más de 30 millones de adultos obesos tienen esteatosis hepática, y alrededor de 8 millones tienen esteatohepatitis, lo que muestra que no solo existe una gran cantidad de población afectada por esta condición sino que probablemente esta tendencia ira empeorando.

Actualmente, la NAFLD es la tercera causa más importante de trasplantes de hígado, lo que implica un gran costo asociado y una importante morbi-mortalidad. Sin embargo, un método de diagnóstico y seguimiento para estos pacientes que sea ampliamente aplicable en condiciones de campo ha permanecido elusivo⁽⁶⁾. Debido al gran número de pacientes que puede llegar a afectar la NAFLD y al curso insidioso propio de la misma, debe ser una prioridad diseñar protocolos de diagnóstico, manejo y pronóstico que sean simples, ampliamente disponibles, de bajo costo y aplicables a la población en general.

Se espera que este esfuerzo de investigación que busca correlacionar las evaluaciones clínicas, paraclínicas e imagenológicas, permita avanzar nuestro entendimiento de la condición y mejore el acceso a datos relevantes que servirían para mejorar la atención de esta población en particular. Además, se espera que pueda proporcionar información de vital importancia para el desarrollo de un protocolo clínico institucional útil para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la NAFLD.

4. Problema

4.1 Planteamiento del problema

Existe una alta prevalencia de NAFLD en pacientes asintomáticos, esto hace que el curso natural de la condición sea difícil de establecer y se considera que es un problema sub-diagnosticado. De igual forma las modalidades de diagnóstico y seguimiento no son óptimas y el tratamiento usual consiste en medidas generales⁽²⁾.

La evaluación integral de esta condición debería estar comprendida dentro de la evaluación del riesgo de un paciente. Sin embargo, encontramos que en la mayoría de ultrasonidos realizados para este propósito, en caso de que se reporte infiltración grasa difusa hepática, usualmente no se incluye el grado de severidad. De igual manera, aún existe controversia sobre la utilidad de esta herramienta para el seguimiento de los pacientes con NAFLD.

Sin un protocolo de evaluación estandarizado, la evaluación ultrasonográfica permanecerá como una herramienta cualitativa, y su posible utilidad dentro del análisis integral del paciente se ve disminuida. Es necesario estandarizar pruebas que sean reproducibles y con mínima variabilidad interobservador, al igual que integrar esta metodología dentro de un protocolo de evaluación integral del paciente.

4.2 Formulación del Problema

¿Existe correlación entre el grado de infiltración grasa difusa hepática detectada por ultrasonido con los niveles séricos de triglicéridos, aminotransferasas e índice de masa corporal?

5. Objetivos

5.1 Objetivos Generales

Evaluar el comportamiento del grado de infiltración grasa difusa hepática medida por ultrasonido y otras variables usualmente obtenidas en la evaluación de rutina, con el propósito de proponer estrategias que permitan optimizar el protocolo de evaluación de estos pacientes.

5.2 Objetivos Específicos

- Estandarizar y aplicar la escala de medición propuesta por D.F. Chan, et al., para la evaluación de los pacientes con hallazgos ecográficos compatibles con infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido y describir la población usando esta escala.
- Evaluar si existe diferencia entre de los niveles séricos de triglicéridos, aminotransferasas (AST y ALT), la razón AST/ALT y el IMC cuando estas se agrupan de acuerdo a la evaluación por ultrasonografía.
- Evaluar si existe correlación entre los resultados del ultrasonido, con los niveles séricos de triglicéridos, aminotransferasas (AST y ALT), la razón AST/ALT y el IMC.

6. Propósitos

El propósito de este esfuerzo de investigación es recolectar la información necesaria para evaluar la correlación entre parámetros obtenidos por imagen, parámetros de laboratorio y parámetros antropométricos, de forma tal que se mejore el entendimiento del comportamiento de estas variables y posiblemente optimizar la atención de los pacientes con esta condición.

7. Aspectos Metodológicos

7.1 Tipo de Estudio

Estudio observacional analítico transversal de correlación con recolección prospectiva de la información en un mismo individuo. Este estudio se realizara con una muestra no aleatoria constituida por pacientes que asistan a chequeo médico personalizado en la FCI-IC durante un periodo de siete meses comprendido entre Octubre de 2009 y abril de 2010.

Se incluirán pacientes que asistan a la FCI-IC a realizarse una evaluación de rutina en la sección de chequeo médico personalizado. Se obtendrá la observación ultrasonográfica hepática para identificar si existe infiltración grasa difusa hepática así como medidas antropométricas y exámenes paraclínicos. A estos pacientes se les realizara como parte de la valoración: ecografía abdominal total con evaluación hepática utilizando un protocolo estandarizado, exámenes paraclínicos y medidas antropométricas.

7.2 Población de referencia y muestra

Nuestra población de estudio se obtendrá por conveniencia tomando todos los casos consecutivos de aquellos pacientes que asistan a chequeo médico personalizado en la FCI-IC; en quienes como parte de su evaluación se ecografía abdominal total con evaluación hepática utilizando un protocolo estandarizado, aminotransferasas, triglicéridos y medidas antropométricas (IMC).

Estos casos serán recolectados consecutivamente durante un periodo de siete meses comprendido entre el 1 de octubre de 2009 hasta el 1 de abril de 2010. Tomando en cuenta los de criterios de inclusión y los criterios de exclusión necesarios para la obtención de la población a estudio. Esta información será

ingresada en una base de datos la cual se mantendrá actualizada semanalmente durante el periodo de recolección de datos para finalmente realizar un análisis estadístico de correlación.

7.2.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron escogidos con el propósito de obtener una muestra de pacientes capaz de abarcar el amplio espectro de la NALFD.

- Pacientes mayores de edad que asistieron a chequeo médico personalizado
- Pacientes en quienes se realizó todas las siguientes evaluaciones:
 - Medidas antropométricas.
 - Exploración hepatobiliar por ultrasonografía con método estandarizado.
 - Cuantificación sanguínea de AST, ALT y triglicéridos.

7.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron escogidos con el propósito de eliminar pacientes con condiciones conocidas que alteran la apariencia ultrasonografica del hígado y, en particular, aquellos pacientes que es imposible descartar la enfermedad hepática alcohólica.

Se excluyeron los pacientes con:

- Consumo de etanol superior o equivalente a 40g por semana
- Enfermedad hepática maligna documentada.

- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de intestino corto
- Antecedente de trasplante hepático
- Antecedente de gastropexia
- Antecedente de bypass yeyuno-ileal
- Antecedente de enfermedad que haya requerido o requiera manejo prolongado con:
 - Esteroides
 - Nifedipina
 - Amiodarona
 - Estrógenos

7.2.3 Tamaño de la muestra

Dada la naturaleza no aleatoria del muestreo accidental o por conveniencia, el cálculo del tamaño de la muestra puede ser considerado innecesario; sin embargo, es conveniente estimar el tamaño mínimo que permita establecer un límite inferior de confiabilidad para el rechazo de la hipótesis nula.

Esperando una correlación positiva de mínimo 0,3 entre los triglicéridos y la infiltración grasa detectada por imágenes, así como una confiabilidad del 95% con un poder del 80% se estableció un estimado de 84 pacientes necesarios para cumplir con estas características y se decidió procurar incluir al menos 100 pacientes en el estudio.

Estos estimados permiten suponer que en caso de alcanzar o superar la meta de reclutamiento y no encontrar una correlación estadísticamente diferente de cero, estos resultados no serían atribuibles a un tamaño de muestra insuficiente y se preferiría concluir que la correlación es inexistente o menor de 0,3.

7.3 Variables

Realizaremos una descripción detallada de cada una de las variables, su significado y los valores de referencia usuales.

Cada una de las variables analizadas individualmente ayudara a controlar los posibles sesgos de información, digitación y medición que se puedan presentar en el momento de recolección y análisis de la información. Para aquellas variables que necesiten su categorización para ser analizadas y comparadas se procurara mantener la estructura y la definición de las mismas.

7.3.1 Triglicéridos

También llamados triacilgliceroles, son lípidos formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados los tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos. Presentan biosíntesis en el retículo endoplásmico principalmente a nivel hepático y en el tejido adiposo.

Niveles de triglicéridos: Normal menos de 150 mg/dL, moderado de 150 a 199 mg/dL, alto de 200 a 499 mg/dL, muy alto de 500 mg/dL o superior.

7.3.2 Aspartato Amino-Transferasa (AST)

Es una enzima que se encuentra en altas cantidades en el hígado, las células del músculo cardíaco y el músculo esquelético. También se encuentra en menores cantidades en otros tejidos.

Los niveles AST se elevan sensiblemente con enfermedades que afecten los hepatocitos; sin embargo, el incremento en los niveles de esta no es específico pues puede presarse en otras patologías como por ejemplo anemia hemolítica aguda, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, infarto agudo de miocardio, hemocromatosis hereditaria, mononucleosis infecciosa, trauma múltiple y quemaduras, entre otras.

El rango normal es de 11-47 IU/L. (unidades internacionales por litro)

7.3.3 Alanino Amino-Transferasa (ALT)

Es una enzima que se encuentra en su mayor concentración a nivel hepático. Cualquier lesión a este nivel ocasiona su liberación al torrente sanguíneo por lo tanto el incremento en el valor de esta tiene mayor especificidad de daño hepatocelular. Un incremento en los niveles de Alanino aminotransferasa pueden encontrarse en pancreatitis aguda, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis (viral o autoinmune), isquemia hepática, hemocromatosis hereditaria, mononucleosis infecciosa, entre otras.

Los valores pueden variar de acuerdo con muchos factores que incluyen la edad y el género. El rango normal es de 7-53 IU/L (unidades internacionales por litro)

7.3.4 Relación AST/ALT

La Relación AST/ALT se considera anormal si es mayor de 1, y sugiere un estado fibrótico avanzado en relación con enfermedad hepática grasa no alcohólica. Reportes siguieren que entre el 65% y 90% de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica presentan una relación AST/ALT menor de 1.

7.3.5 Índice de Masa Corporal (IMC)

Es definido como peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado. Los pacientes pueden ser clasificados según el índice de masa corporal de la siguiente manera:

- Bajo Peso: IMC < 18.5 Kg/m²
- Peso Normal: IMC 18.5 – 24.9 Kg/m²
- Sobrepeso: IMC 25 – 29.9 Kg/m²
- Obesidad Grado I: IMC 30 – 34.9 Kg/m²
- Obesidad Grado II: IMC 35 – 39.9 Kg/m²
- Obesidad Grado III: IMC > o = 40 Kg/m²

7.3.6 Operativización de las Variables

Tabla 1, Operativización de las variables.

Variable	Concepto	Naturaleza	Tipo	Medida	Unidades
<i>Genero</i>	Genero del paciente	Cualitativa	Discreta	Nominal	No Aplica
<i>Edad</i>	Edad del paciente	Cuantitativa	Continua	Escalar	Años
<i>Talla</i>	Estatura del paciente	Cuantitativa	Continua	Escalar	cm
<i>Peso</i>	Peso del paciente	Cuantitativa	Continua	Escalar	kg
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	Peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Escalar	kg/m ²
<i>Triglicéridos</i>	Medida por técnica estándar de los Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Escalar	mg/dL
<i>Alanino amino transferasa (ALT)</i>	Medida por técnica estándar de la ALT	Cuantitativa	Continua	Escalar	IU/L
<i>Aspartato amino transferasa (AST)</i>	Medida por técnica estándar de la AST	Cuantitativa	Continua	Escalar	IU/L
<i>Relación AST/ALT</i>	Índice obtenido por la división de la AST por la ALT	Cuantitativa	Continua	Escalar	No Aplica
<i>Apariencia hepática por</i>	Apariencia ecográfica según la	Cuantitativa	Discreta	Ordinal	No Aplica

El grado de severidad infiltración grasa difusa por ultrasonido (variable cuantitativa, discreta y ordinal) se clasifica y codifica de la siguiente manera:

- Grado 0 (normal)
- Grado 1 (leve) de infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido
- Grado 2 (Moderado) de infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido
- Grado 3 (Severo) de infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido

7.4 Hipótesis

La evaluación por ultrasonografía es lo suficientemente precisa y consistente en la identificación de los cambios producidos por NAFLD de forma tal que es posible apreciar una variación estadísticamente significativa de los niveles sanguíneos de AST, ALT, la relación AST/ALT y el IMC de acuerdo al grado de infiltración grasa. De igual forma, se espera que exista una correlación lineal y estadísticamente diferente de cero entre estas variables; es decir, a mayor alteración detectada por ultrasonografía se espera mayor alteración de los otros parámetros.

De confirmarse este comportamiento, se puede utilizar este conocimiento para optimizar la atención de esta población y mejorar nuestro entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad.

7.5. Recolección de Información

Se revisarán todas las historias clínicas de los pacientes que asistan a chequeo médico personalizado en la FCI-IC durante el periodo establecido. Los individuos elegibles serán escogidos usando los criterios de inclusión y exclusión.

Todos los pacientes que ingresen al estudio deberán estudios ultrasonográficos de exploración ecográfica abdominal total con evaluación hepática utilizando el protocolo estandarizado y pruebas bioquímicas sanguíneas de aminotransferasas y triglicéridos, además de medidas antropométricas (IMC), obtenidos según los protocolos estándar de la institución.

Posteriormente se hará el ingreso de la información a la base de datos. La información obtenida será registrada en una base de datos diseñada en MS Access v2003, para cada paciente se necesita registrar las siguientes variables:

- Edad en años
- Género
- Talla en centímetros
- Peso en Kilogramos
- Índice de Masa Corporal
- El grado de severidad en infiltración grasa difusa hepática
- Valor de triglicéridos
- Valor de AST
- Valor de ALT
- Valor relación AST/ALT

7.6 Control de errores y sesgos

El control de errores y sesgos se realizó en diferentes momentos del proyecto, durante la fase previa a la recolección de datos se evaluó la variabilidad interobservador de la ultrasonografía para controlar esta posible fuente de sesgo, encontrando una concordancia adecuada que permite reducir al mínimo la sospecha de este factor como fuente de sesgo en el presente estudio. De igual forma se tomaron precauciones técnicas para evitar desviaciones del protocolo de evaluación por ultrasonografía.

Las medidas antropométricas y la obtención de muestras de laboratorio, así como su procesamiento, se realizaron de acuerdo a protocolos estándar en la institución y dentro del proceso usual al que se someten estas muestras. Esto garantiza que la aparición de sesgos y errores en estas mediciones se encuentra dentro del margen de error usual para condiciones de campo en la institución y no introducen vicios en el análisis.

Durante la recolección de datos de ultrasonografía se requirió la supervisión y aprobación de las mediciones por parte de un operador experto y con amplia experiencia, reduciendo de esta manera la posible aparición de errores de interpretación de las imágenes.

Finalmente, cabe notar que la naturaleza no aleatoria del muestreo puede introducir desviaciones de las suposiciones estadísticas (por ejemplo, la suposición de normalidad en la distribución de los datos) requeridas para un análisis correcto de la información; por lo tanto, se incluyen dentro del plan de análisis métodos de comprobación de estas suposiciones y rutas alternas de interpretación en caso de violación de las mismas. Esto garantiza, como mínimo, la ausencia de sesgos en la comprobación estadística de hipótesis y la validez interna de las conclusiones.

8. Materiales y Métodos

8.1 Evaluación hepática por ultrasonografía

Es necesaria la evaluación y registro de la infiltración difusa hepática. Esta debe ser evaluada y clasificada según el grado de severidad ecográfica utilizando la escala de medición propuesta por D.F. Chan., et al., (Tabla 1) y el protocolo de evaluación hepática estandarizado (Figuras 1a a 1d)⁽²²⁾.

Esta escala permite mejorar la objetividad de la evaluación y clasificar la infiltración grasa difusa hepática en 3 grados: Hígado normal o Grado 0 (0 puntos), Infiltrado leve o Grado 1 (1 a 3 puntos), Infiltrado moderado o Grado 2 (4 a 6 puntos) e Infiltrado severo o Grado 3 (7 a 9 puntos, figura 1) usando los parámetros que aparecen en la tabla 2.

Tabla 2, Escala de evaluación del hígado graso.

Características	Puntaje	Definición
<i>Ecotextura</i>	0	Normal: La ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal.
	1	Cambio graso leve: Leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: Existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal
<i>Visibilidad del diafragma</i>	0	Normal: El parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma. El contorno del diafragma es claramente visualizado
	1	Cambio graso leve: Atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: Marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma
<i>Estructuras vasculares hepáticas</i>	0	Normal: La pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizadas
	1	Cambio graso leve: Leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas
	2	Cambio graso moderado: Intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: Solo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas.

Aspectos importantes de la técnica de exploración:

- Idealmente cada paciente debe tener un ayuno de seis horas para limitar el gas intestinal y así disminuir la interposición gaseosa. La cual limita la evaluación abdominal ultrasonográfica. Además para obtener una adecuada distensión de la vesícula biliar.
- Visualizar tanto en decúbito supino como en decúbito lateral izquierdo y los brazos deben permanecer detrás de la cabeza. Exploración se realiza con transductor convex multifrecuencia de 5.2MHz.
- La evaluación hepática y La obtención de imágenes se realizan comparando la ecogenicidad del parénquima hepático con los vasos portales, con la ecogenicidad del parénquima renal y con la ecogenicidad del hemidiafragma derecho. Adquisición en el plano sagital a nivel del flanco derecho y así comparar la ecogenicidad del parénquima hepático en los segmentos hepáticos VI y VII con el parénquima renal.



Figura 1a, técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención del plano sagital del lóbulo hepático derecho



Figura 1b, técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano coronal del parénquima hepático

- Adquisición en el plano axial en epigastrio y así comparar a nivel del hilio hepático, la vena porta con el parénquima hepático (segmentos V – IVB).
- Adquisición en el plano axial oblicuo (Aproximadamente a 45 grados) en epigastrio y así comparar a nivel de los segmentos hepáticos VIII – I (lóbulo caudado), la vena cava inferior y las venas suprahepáticas con el parénquima hepático adyacente.



Figura 1c, técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano axial del lóbulo hepático izquierdo.

- Para la valoración de la cúpula hepática (segmentos VII – VIII). Se necesita realizar exploración intercostal, paciente en inspiración profunda y sostenida. Y así comparar la ecogenicidad del parénquima hepático con la ecogenicidad diafragmática.



Figura 1d, técnica de exploración por ultrasonografía. Obtención plano axial del lóbulo hepático derecho.

8.2 Toma de muestras sanguíneas y medidas antropométricas

Adjuntando los resultados del examen físico (medidas antropométricas) y paraclínicos realizados durante ese chequeo médico (triglicéridos y aminotransferasas). Estas mediciones se obtienen con los protocolos estándar de la institución FCI-IC.

8.2.1 Preparación para el examen

Todos los pacientes deben tener entre 8 – 12 horas de ayuno previo a la realización del examen. Los criterios para la recolección adecuada de muestras sanguíneas inicia con la correcta identificación del paciente, además antes de la venopunción se debe marcar el tubo con la información del paciente y de la muestra a analizar.

Para la toma de muestras se cuenta con el sistema de toma en tubo al vacío, el cual usa una camisa o soporte de la aguja, las cuales poseen en la parte superior un bisel fino para la toma de la muestra y en la parte inferior una aguja que perfora los tubos al vacío. Para la toma de esta muestra se utiliza un tubo seco de tapa roja.

8.2.2 Realización de la punción venosa

Colocar la aguja en el soporte plástico. Aplicar torniquete aproximadamente en la mitad del brazo, a 3 cm por encima del pliegue ante cubital, hacer que el paciente empuñe la mano. Limpiar el área de venopunción con alcohol isopropílico al 70% en un movimiento circular de adentro hacia afuera. Alinear la aguja con la vena, con el bisel hacia arriba en un ángulo de 15°. Realizar Punción hasta obtener aproximadamente 5cc de sangre.

Se debe Liberar el torniquete antes de retirar la aguja de la vena para evitar la formación de hematomas. Colocar una torunda de algodón sobre el sitio de inserción de la aguja y retirarla. Descartar la aguja en el guardián colocado en cada uno de los cubículos. Colocar el adhesivo sobre el sitio de la venopunción después de asegurarse de que el sangrado ha cesado. Informar al paciente que puede retirarse el adhesivo después de 15 minutos. Posteriormente enviar la muestra obtenida a laboratorio para su procesamiento y análisis de triglicéridos y aminotransferasas.

9. Plan de Análisis

En la primera fase del análisis de los datos se considerará la obtención de distribuciones de frecuencia simples y desviaciones del supuesto de normalidad en las variables continuas. Utilizando SPSS v17 se comprobará la suposición de normalidad de las variables usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y un método gráfico. Se recurrirá al uso de medidas descriptivas de tendencia central como el promedio o la mediana y de variabilidad como la desviación estándar en el caso de las variables continuas, y de proporciones y distribución por percentiles en el caso de las variables categóricas.

A continuación se procederá a evaluar si existen diferencias entre promedios o medianas de las variables de interés y grados de esteatosis mediante ANOVA o; en caso de violación de la suposición de normalidad, su equivalente no paramétrico la prueba de Kruskal-Wallis.

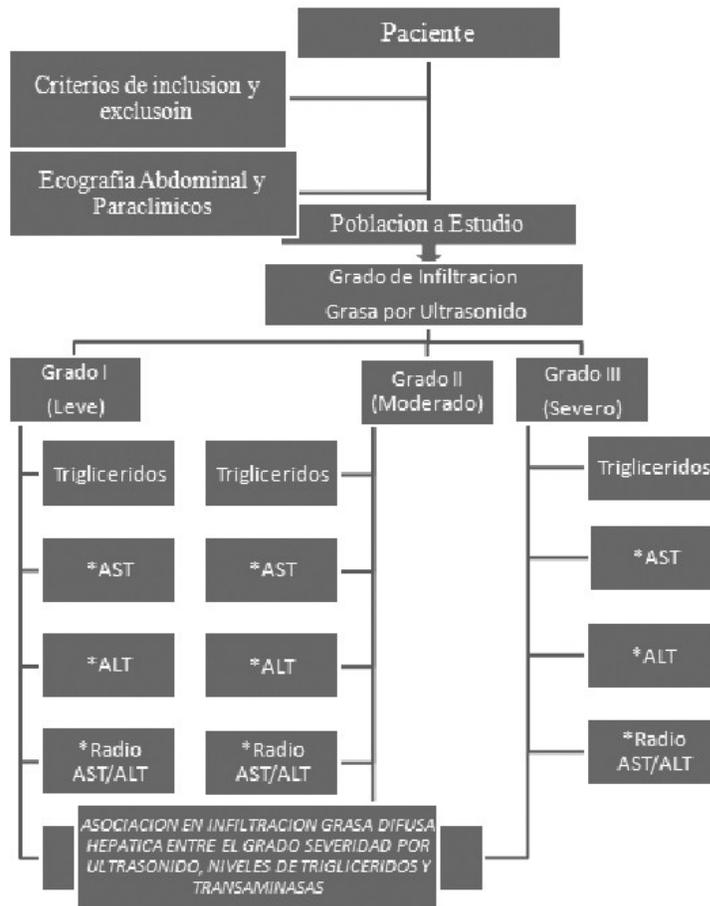
Posteriormente realizaremos análisis del grado de correlación entre los niveles de severidad de la infiltración grasa por ultrasonido y niveles de triglicéridos, transaminasas e índice de masa corporal. Para esto se hará un análisis de correlación mediante el coeficiente de Spearman.

Finalmente, se interpretarán las pruebas estadísticas a la luz de: la población, las características de la condición, la epidemiología local, los protocolos institucionales y el estado del arte.

10. Aspectos Éticos

Hemos analizado las características propias de nuestro estudio. Por su diseño metodológico, de análisis y recolección de datos de tipo documental, dirigiéndose a la revisión de los datos consignados en la historia clínica; consideramos a este estudio como una investigación de riesgo mínimo según el Artículo 11 resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud la cual establece los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud.

11. Organigrama



12. Cronograma

Meses Actividad	Abril (04/09)	Mayo (05/09)	Junio (06/09)	Julio (07/09)	Agosto (08/09)	Septiembre (09/09)	Octubre (10/09)	Noviembre (11/09)	Diciembre (12/09)	Enero (01/10)	Febrero (02/10)	Marzo (03/10)	Abril (04/10)	Mayo (05/10)	Junio (06/10)	
Revisión de Literatura																
Desarrollo de Protocolo																
Diseño Base de Datos																
Presentación y Aprobación																
Recolección de Datos																
Digitación y Análisis																
Redacción y Socialización																

13. Presupuesto

	<i>Desarrollo del Protocolo</i>	<i>Presentación y Aprobación</i>	<i>Diseño Base de datos</i>	<i>Recolección de Datos</i>	<i>Digitación y Análisis</i>	<i>Redacción y Socialización</i>	<i>Presupuesto Total</i>
<i>Papelería</i>	200.000	30.000		70.000	100.000	100.000	500.000
<i>Servicio de Internet</i>	200.000	20.000		100.000		40.000	360.000
<i>Transporte</i>	80.000	20.000	20.000	400.000		20.000	540.000
<i>Diseño</i>			300.000				300.000
<i>Análisis</i>					500.000		500.000
						Total:	2.200.000

14. Resultados

14.1 Análisis descriptivo

Fueron evaluados para su inclusión 629 individuos y se incluyeron 619 en el análisis final; de los pacientes excluidos, 9 presentaron alguno de los criterios de exclusión y en 1 no se realizó evaluación por ultrasonografía. Dada la naturaleza no aleatoria del muestreo se evaluó la normalidad de las variables encontrando desviación significativa de esta suposición para todas las variables. El análisis descriptivo y la significancia de la prueba de normalidad se presentan⁽²³⁾ en la tabla 3, la desviación de la suposición de normalidad se presenta en la figura 2a, 2b, 2c y 2d.

Tabla 3, Descripción de las variables y pruebas de normalidad

Variable	Promedio	Mediana	Desviación Estándar	Asimetría	p25	p50	p75	Significancia de K-S
<i>Edad (años)</i>	46,5	46	9,7	0,45	40	46	52	<0,001
<i>Peso (Kg)</i>	75,5	76	14	0,27	65	76	84	0,044
<i>Talla (cm)</i>	170,1	170	8,9	-0,2	165	170	178	<0,001
<i>Triglicéridos</i>	160,6	134	129,5	5,8	94	134	186	<0,001
<i>AST</i>	34,8	28	27,8	4,6	20	28	41	<0,001
<i>ALT</i>	26,2	23	22,5	15	19	23	28	<0,001
<i>IMC</i>	25,9	25,5	3,5	0,54	23,5	25,5	28	0,002

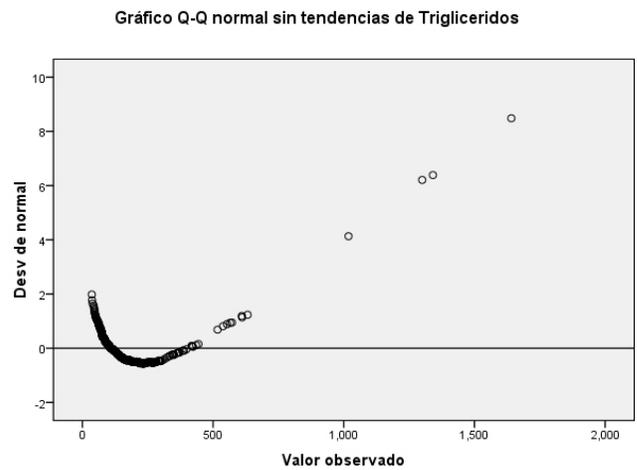
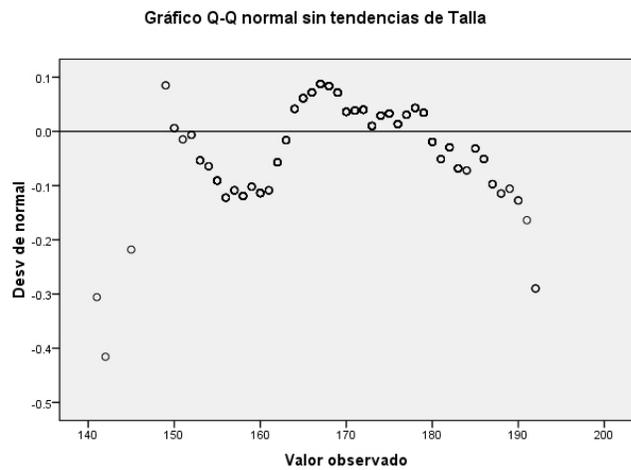
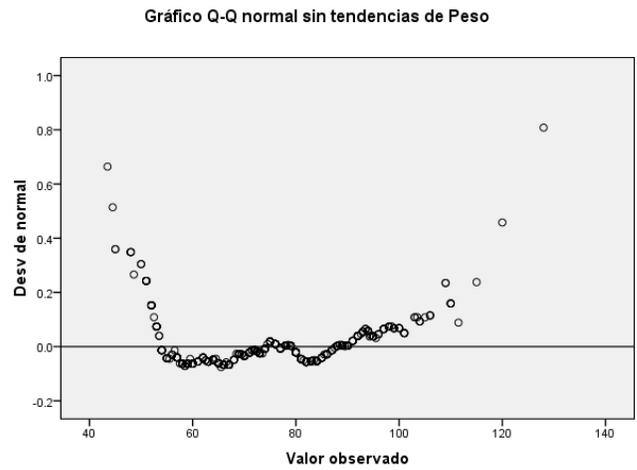
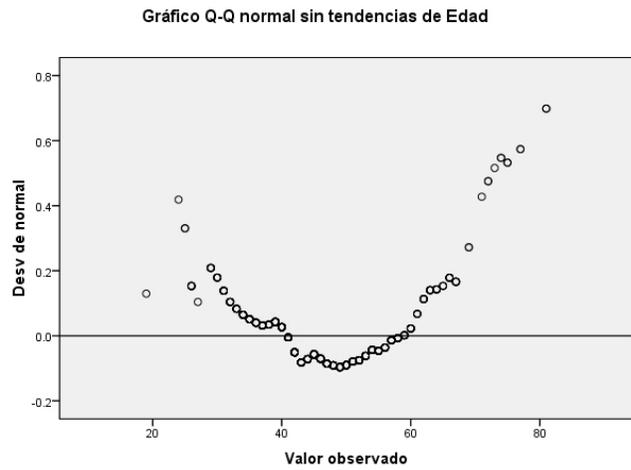


Figura 2a, Desviación de la suposición de normalidad para las variables edad, peso, talla y triglicéridos.

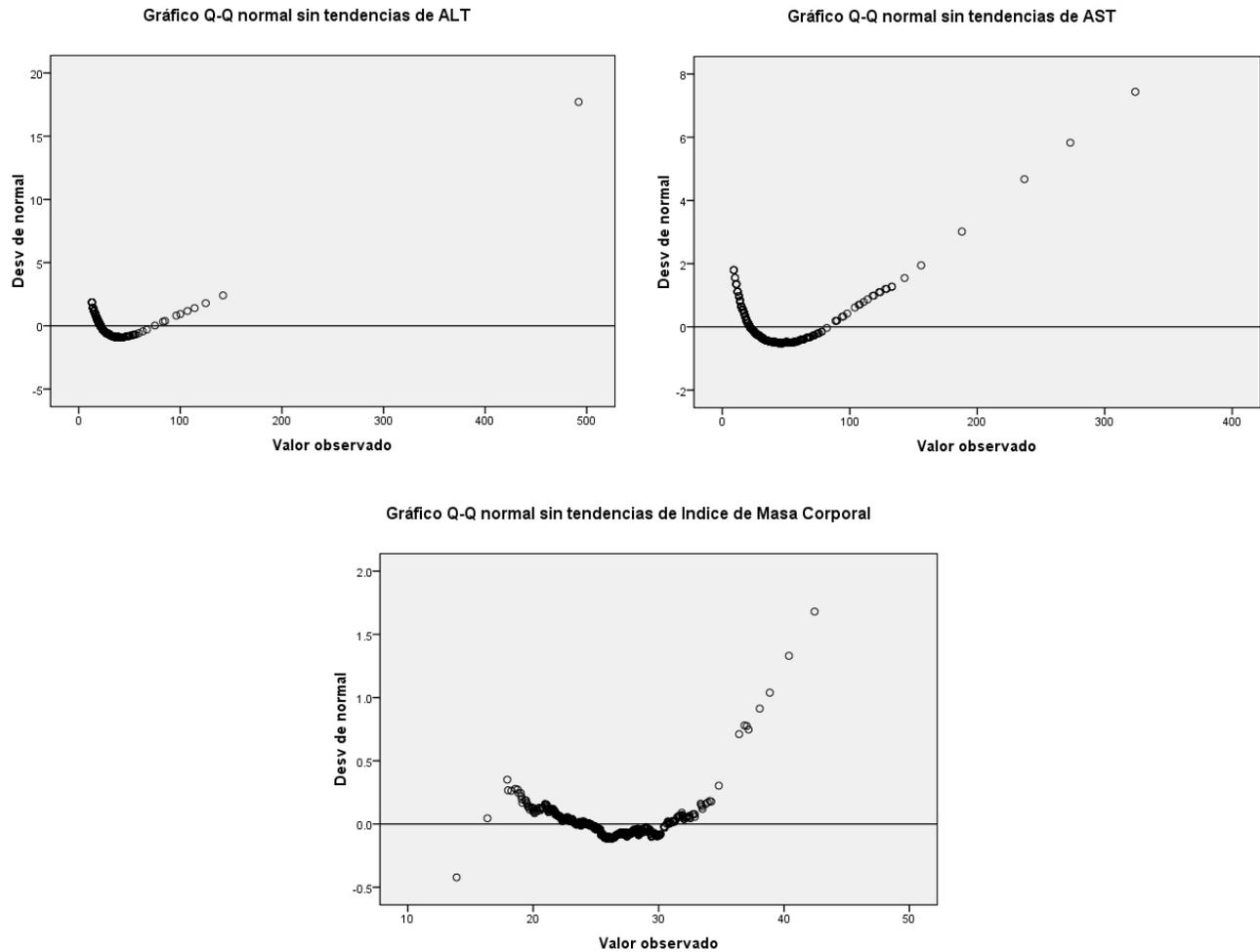


Figura 2b, Desviación de la suposición de normalidad para las variables AST, ALT e IMC.

Cuando se cumple la suposición de normalidad los círculos se encuentran sobre la línea horizontal correspondiente a cero en el eje *desviación de la normalidad*; si la suposición no se cumple, los círculos se alejan de esta línea como ocurre para las variables: Edad, peso, talla, triglicéridos, ALT, AST e IMC en las figuras 2a y 2b. Esta desviación es estadísticamente significativa como se muestra en la tabla 2 ($p < 0,05$).

A pesar de esta desviación significativa, los histogramas de distribución presentan formas usuales para algunas de las variables como se muestra en las figuras 2b y 2c. Esto resalta la importancia de la aplicación de una prueba numérica y una prueba grafica para comprobar la suposición de normalidad en particular cuando se tiene un muestreo no aleatorio.

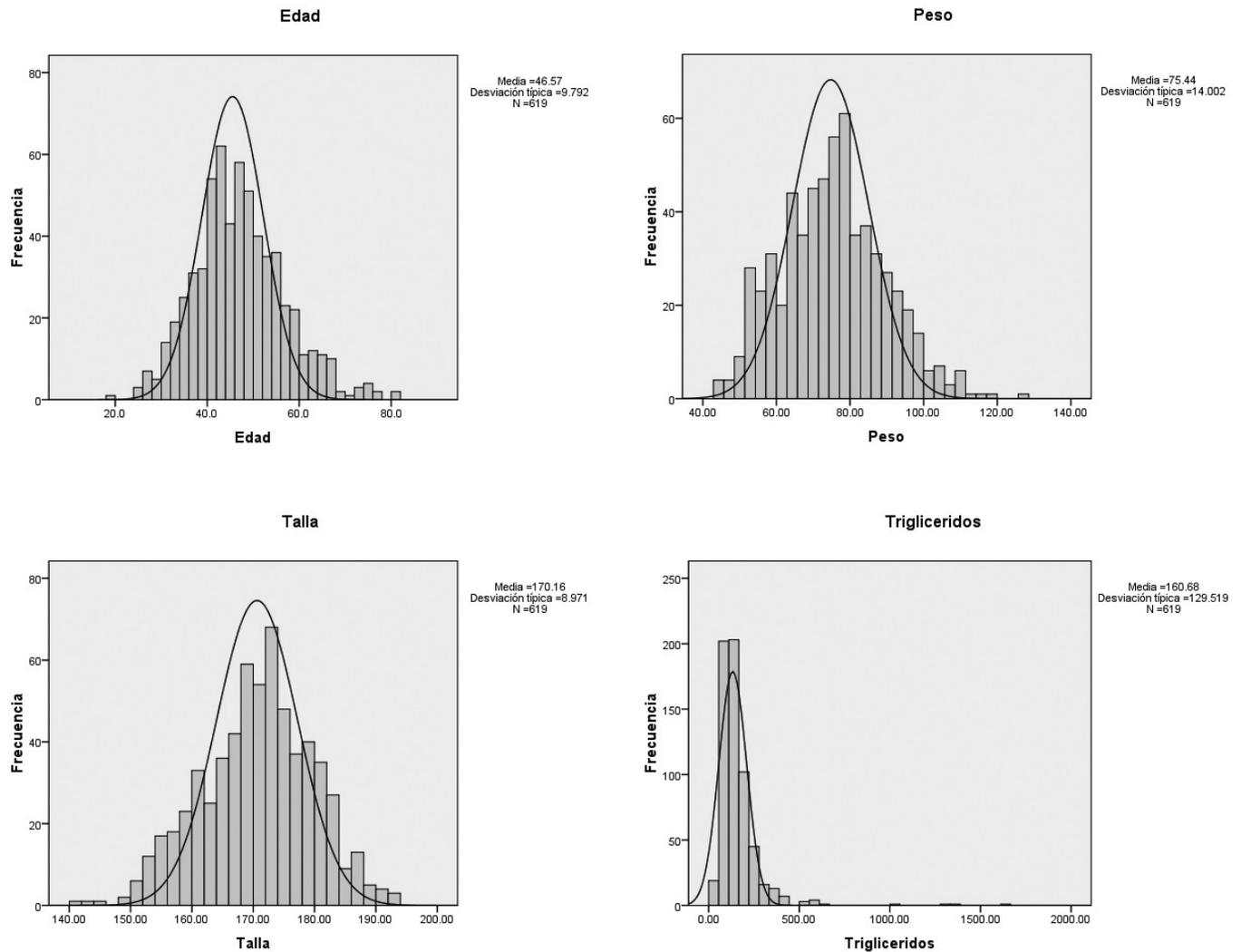


Figura 2c, Histogramas de frecuencia con curva de normalidad para edad, peso, talla y triglicéridos.

En los histogramas de frecuencia las barras de frecuencia deben ajustarse a la línea de normalidad en caso de no haber desviaciones. A pesar de la aparente correspondencia para las variables edad, peso, talla, triglicéridos, AST y ALT en la figura, se sabe por los resultados de la tabla 2 y las figuras 2a y 2b que existen desviaciones significativas de la correspondencia esperada.

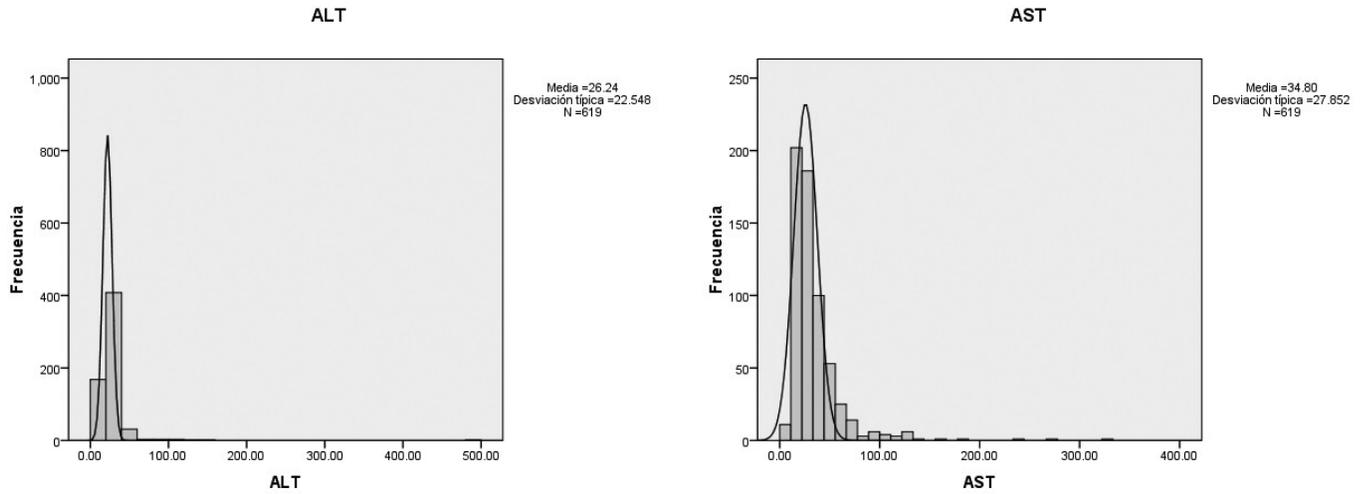


Figura 2d, Histogramas de frecuencia con curva de normalidad para ALT y AST.

La documentación de estas desviaciones de la suposición de normalidad es indispensable para evitar sesgos en la comprobación estadística de hipótesis. Cuando se viola la suposición de normalidad en la distribución de las variables se debe recurrir a un análisis no paramétrico de varianza en vez de un ANOVA paramétrico ya que sus resultados no serían confiables.

La distribución de la población de acuerdo a la infiltración grasa del hígado medida por ultrasonografía mostro que más de la mitad de los pacientes no presentaba anormalidad, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3, distribución de la apariencia ecográfica.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Grado 0 (Normal)	367	59,3	59,3
Grado 1 (Leve)	110	17,8	77,1
Grado 2 (Moderado)	104	16,8	93,9
Grado 3 (Severo)	38	6,1	100

14.2 Análisis de Varianza

Debido a la desviación de la suposición de normalidad se consideró que la aplicación de una prueba paramétrica como el ANOVA sería inapropiada y de acuerdo al plan de análisis esta se reemplazó por su versión no paramétrica, la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró apropiada esta prueba ya que tiene un mejor desempeño que el ANOVA paramétrico al aplicarse en una muestra de estas características.

El análisis no paramétrico de varianza por medio de la prueba de Kruskal-Wallis mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las medianas del IMC agrupadas de acuerdo a la apariencia ultrasonográfica del hígado; de igual forma, la diferencia entre medianas fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para los triglicéridos, la AST, la ALT y el índice AST/ALT como se muestra en las figuras 3a y 3b.

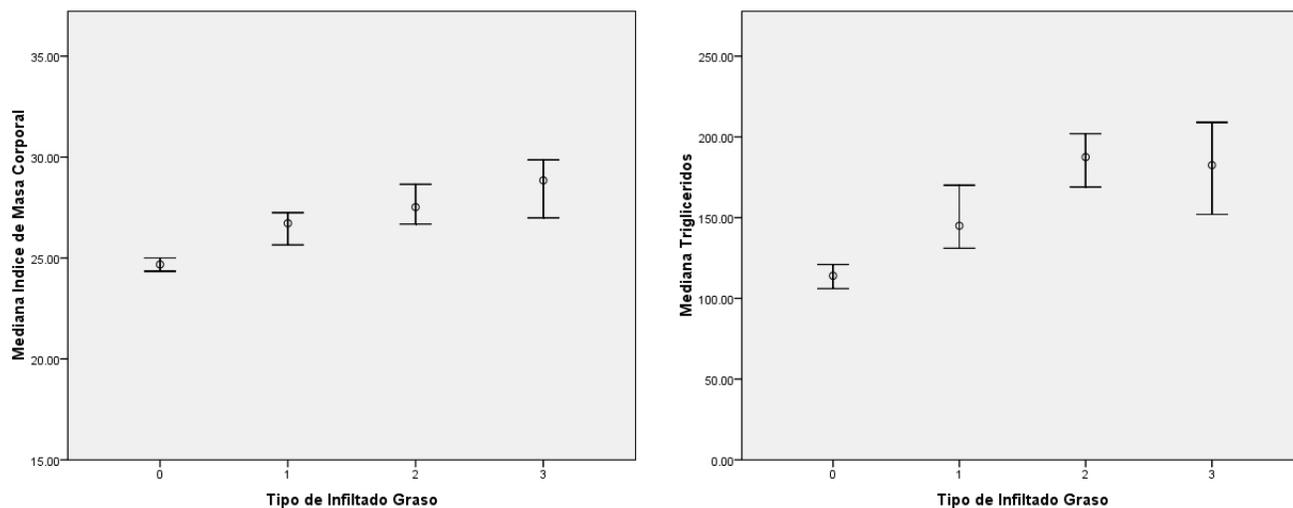


Figura 3a, Distribución de medianas agrupadas de acuerdo con la apariencia del hígado para el IMC y los triglicéridos (IC 95%).

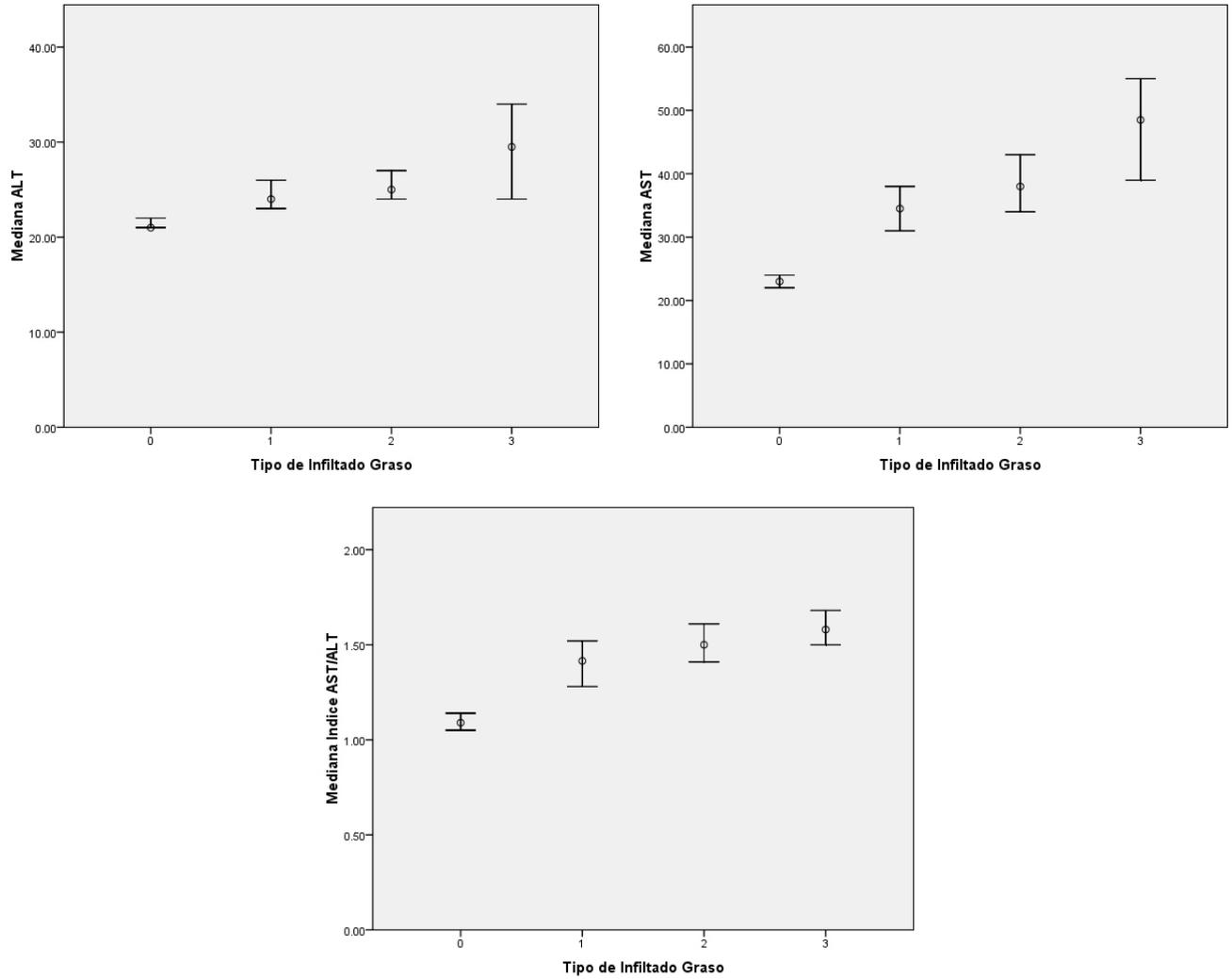


Figura 3b, Distribución de medianas agrupadas de acuerdo con la apariencia del hígado para la ALT, AST y el índice AST/ALT (IC 95%)

14.3 Análisis de Correlación

De acuerdo al plan de análisis, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson con relación a la apariencia ultrasonográfica del hígado. Debido a que esta es una prueba no paramétrica, las desviaciones de la suposición de normalidad no la afectan.

Los coeficientes de correlación entre la apariencia ultrasonográfica del hígado y la cuantificación de IMC, triglicéridos, AST, ALT e índice AST/ALT fueron positivos (0,418 0,428 0,455, 0,316 y 0,438 respectivamente) y estadísticamente significativos ($p < 0,001$). El coeficiente más alto correspondió a la correlación con AST y el más bajo a la correlación con ALT. Las curvas de dispersión donde se aprecia esta tendencia se muestran en la figura 4a y 4b.

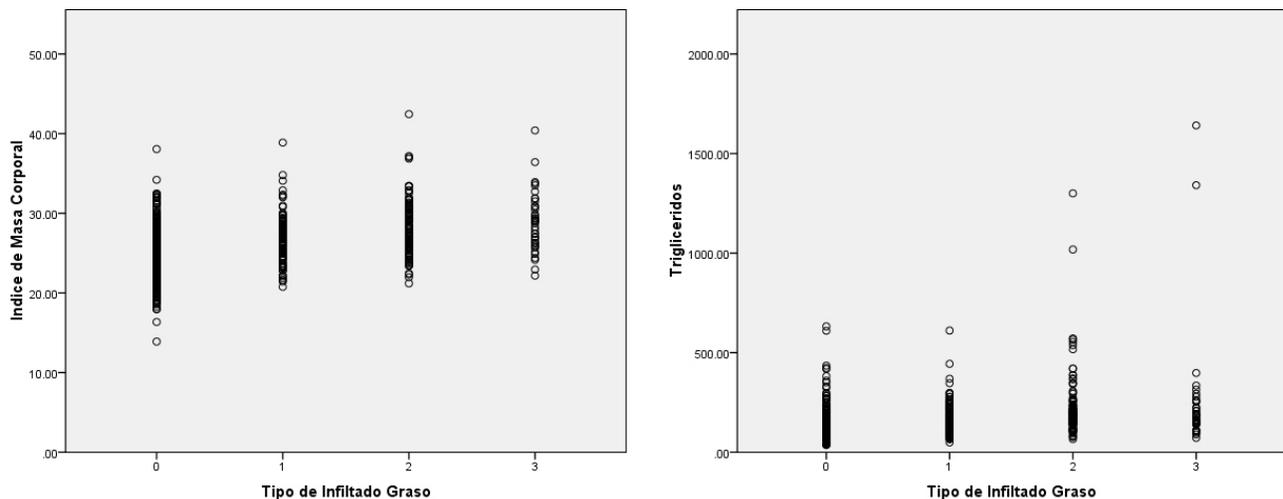


Figura 4a, Gráficos de dispersión para el IMC y triglicéridos.

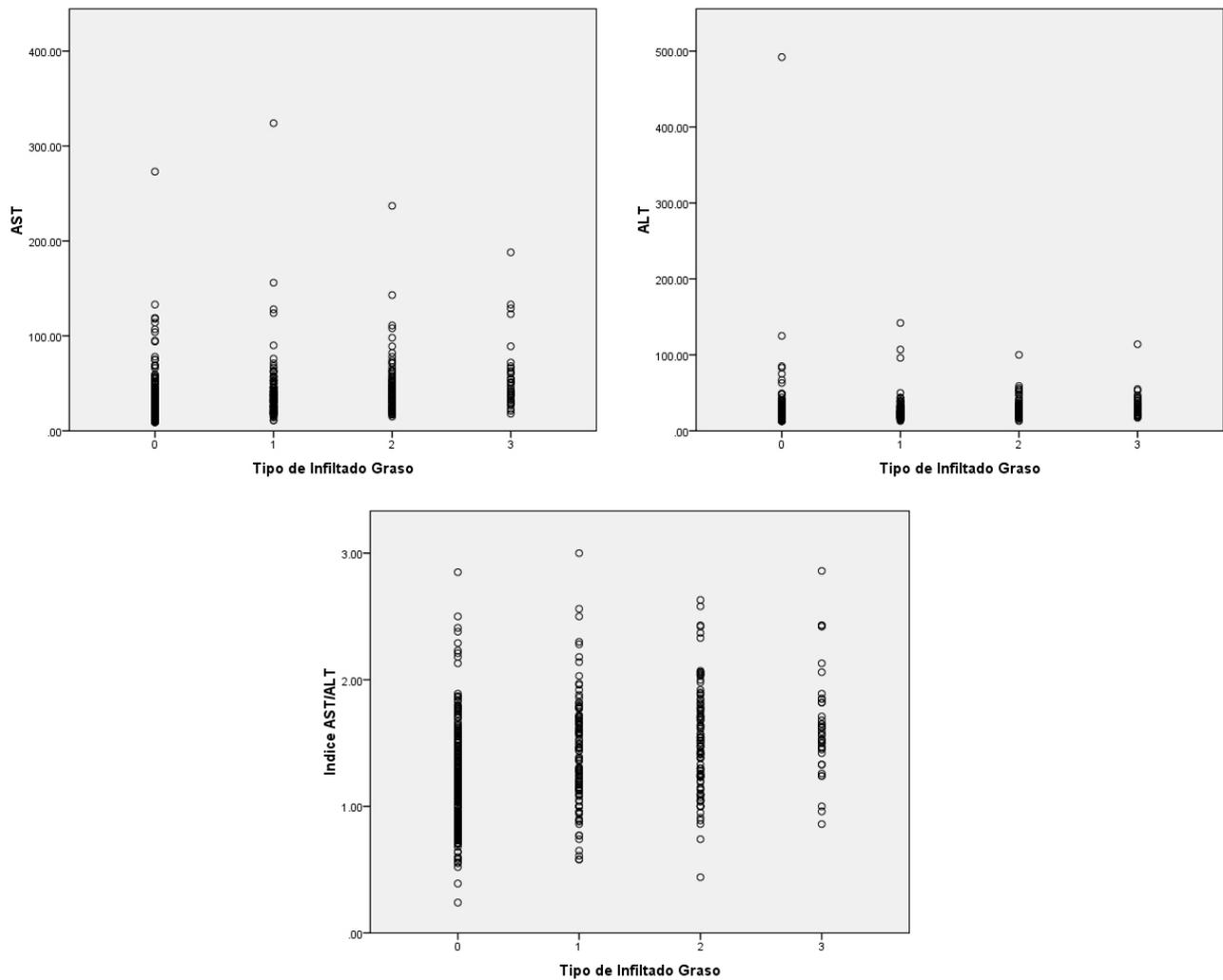


Figura 4b, Gráficos de dispersión para AST, ALT e índice AST/ALT.

Debido al tamaño de la muestra recolectada y a la naturaleza ordinal de la clasificación del tipo de infiltrado graso, es difícil apreciar la correlación en las figuras 4a y 4b; sin embargo, para las variables IMC en la figura 4a e índice AST/ALT en la figura 4b la tendencia al aumento concomitante entre las dos variables es aparente.

15. Discusión

15.1 Descripción de la población

Existen múltiples incertidumbres frente a la historia natural de la NAFLD debido a su curso insidioso, variable y clínicamente inaparente⁽¹³⁾; sin embargo, la condición afecta a un gran número de personas y se actualmente se necesita mejorar el impacto de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas^(12, 24).

A pesar de que este estudio se basó en un muestreo no aleatorio y el comportamiento de las variables difirió significativamente de la distribución normal (Figuras 2a y 2b); los hallazgos pueden ser enfocados a mejorar nuestro entendimiento de esta población particular y mejorar su atención.

Cabe resaltar la importancia de la comprobación de las suposiciones estadísticas para este tipo de estudios, ya que la desviación de la suposición de normalidad hace que las pruebas paramétricas sean inapropiadas para analizar esta población. En este orden de ideas la utilización de pruebas gráficas y “numéricas” fue indispensable para entender el comportamiento de las variables en esta población.

El reclutamiento de pacientes excedió por amplio margen las metas establecidas, a pesar de que las características finales de la población hacen que los resultados sean difíciles de generalizar; las características de la muestra y en particular su tamaño, garantizan la validez interna de los resultados. De igual forma se considera improbable que los resultados negativos se hayan debido a una muestra de tamaño insuficiente.

La medición en sangre de transaminasas se ha propuesto como marcador de NAFLD⁽²⁵⁾; de igual manera, la evaluación por ultrasonografía ha sido estudiada como una opción atractiva en la evaluación de daño hepático en pacientes con NAFLD⁽²⁶⁾. Sin embargo, aún no hay consenso sobre cuál es la mejor utilización de estas herramientas⁽²⁷⁾.

Los datos presentados muestran que dentro de esta población el 60% de los pacientes no tiene evidencia ultrasonográfica de infiltrado graso.

15.2 Diferencias en los marcadores sanguíneos de acuerdo a los hallazgos por ultrasonografía

Los valores de AST, ALT y triglicéridos son significativamente diferentes de acuerdo al grado de infiltrado graso. Este hallazgo se hace particularmente relevante al observar en las figuras 3a y 3b que esta diferencia probablemente depende del grupo clasificado como normal; aunque con el análisis realizado, esto no se pudo afirmar con certeza.

Este hallazgo es notable ya que podría sugerirse que una valoración ultrasonográfica clasificada como “normal” tiene una importante capacidad de predecir que los marcadores sanguíneos se encontrarían dentro de un rango *diferente* a aquellos encontrados en un paciente clasificado por ultrasonografía como “anormal”. No obstante, las características no paramétricas de la prueba no permiten confirmar esta suposición, pero consideramos que esta observación se puede usar como punta de lanza para diseñar estudios que permitan modificar los protocolos de atención en esta población.

Por otra parte, también se observó que el IMC vario de forma significativa de acuerdo al grado de infiltrado graso. Dado que la obesidad ha sido propuesta previamente como marcador clínico de pronóstico en pacientes con NAFLD⁽¹⁰⁾, este hallazgo sugiere su utilidad dentro de esta población. Igualmente, el índice AST/ALT avanza a medida que progresa la fibrosis hepática^(16, 28), en esta población se vio un variación estadísticamente significativa en concordancia con lo reportado en la literatura.

15.3 Correlación entre variables

Todos los coeficientes de correlación evaluados fueron positivos y esta correlación fue estadísticamente diferente de cero.

La gran capacidad de este estudio para confirmar esta correlación se debió, al menos en parte, al gran tamaño de la muestra que se obtuvo el cual supero en más de seis veces el mínimo propuesto. Al observar que valores de los coeficientes de correlación estuvieron cercanos al mínimo establecido y aun así; estos se pudieron establecer como estadísticamente significativos, se resalta la importancia de la estimación del poder en función del tamaño de la muestra así esta sea por conveniencia.

El hallazgo de estos coeficientes de correlación positivos y estadísticamente diferentes de cero, sugieren que la aparición de alteraciones por ultrasonografía podría utilizarse para predecir la alteración de los marcadores sanguíneos de lesión hepática. De comprobarse un comportamiento predecible para estas dos modalidades diagnosticas podría diseñarse un protocolo de atención de menor costo e igual desempeño para este grupo de pacientes.

15.4 Limitaciones

A pesar de que se usó una escala ultrasonográfica para mejorar la objetividad de los resultados, cabe mencionar que la evaluación por imágenes no es la forma más sensible y específica de encontrar la infiltración grasa en el hígado⁽¹⁴⁾ y esto puede ser una fuente de sesgo en el presente análisis.

16. Conclusiones

La NAFLD es una condición frecuente de curso clínico insidioso y cuyo impacto actualmente está subvalorado. Se estima que tanto su incidencia como la carga económica y social que genera tendera a aumentar en el futuro; sin embargo, las estrategias disponibles para su diagnóstico y seguimiento no son óptimas y las opciones de tratamiento son limitadas.

La ultrasonografía hepática se presenta como una alternativa llamativa debido a su naturaleza no invasiva, bajo costo, amplia disponibilidad y tasa mínima de complicaciones; no obstante, su utilización ha sido cuestionada ya que presenta un desempeño inferior para el diagnóstico de infiltración grasa que la biopsia hepática.

En conjunto, los resultados de este estudio sugieren la utilidad de la evaluación ultrasonográfica del hígado como herramienta de evaluación y posible seguimiento en pacientes con sospecha de NAFLD en esta población. En particular si los resultados clasifican al paciente como grado 0 o sin infiltrado grasa.

Finalmente, el prospecto de usar la evaluación por imágenes para predecir la alteración de parámetros sanguíneos relacionados con la misma condición, requiere estudio adicional.

17. Bibliografia

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002 Apr 18;346(16):1221-31.
2. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):1-16, vii.
3. Turkish AR. Nonalcoholic fatty liver disease: emerging mechanisms and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Mar;11(2):128-33.
4. Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus. *Endocr Res.* 2007;32(3):59-69.
5. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112.
6. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004 Jul;114(2):147-52.
7. Pozzato C, Radaelli G, Dall'Asta C, Verduci E, Villa A, Villa C, et al. MRI in identifying hepatic steatosis in obese children and relation to ultrasonography and metabolic findings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Oct;47(4):493-9.
8. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991 Jan;43(1):26-31.
9. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997 Jul;42(7):1428-32.
10. Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):25-35, viii.
11. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004 Feb;24(1):3-20.
12. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Virovic Jukic L, Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 14;13(34):4539-50.

13. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004 Aug;8(3):521-33, viii.
14. Charatchoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):37-54, viii.
15. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis.* 2004 Aug;8(3):501-19, vii.
16. Salgado Junior W, Santos JS, Sankarankutty AK, Silva Ode C. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras.* 2006;21 Suppl 1:72-8.
17. Bradbury MW, Berk PD. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clin Liver Dis.* 2004 Aug;8(3):639-71, xi.
18. PotDevin. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes sanos colombianos. *Fundacion Cardioinfantil Instituto de Cardiologia.* 2007.
19. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Jan 4;292(6512):13-5.
20. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med.* 1983 Jan;139(1):43-50.
21. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Oct;28(10):1257-63.
22. Block B. *Color Atlas of Ultrasound Anatomy.* Color Atlas of Ultrasound Anatomy: Thieme; 2004. p. Pages 2 – 12.
23. Spriestersbach A, Rohrig B, du Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M. Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Sep;106(36):578-83.
24. Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40 Suppl 1:S11-6.
25. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008 Aug;9(8):616-22.
26. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jun;24(6):772-6.

27. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 28;14(16):2474-86.
28. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999 Dec;30(6):1356-62.

Bogotá, Octubre 23 de 2009

Doctor:

FRANCO LIBARDO RUALES FERRO
Residente de Radiología
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario

Apreciado Doctor Ruales:

Con respecto a su trabajo "RELACION ENTRE EL GRADO DE INFILTRACIÓN GRASA DIFUSA HEPATICA POR ULTRASONIDO, NIVELES DE TRIGLICERIDOS, TRANSAMINASAS E INDICE DE MASA CORPORAL", el cual usted ha propuesto como requisito final de grado de su programa de especialización en Radiología, éste ha sido evaluado por la Universidad, consideramos que desde los puntos de vista metodológico e investigativo puede ser llevado a cabo y tiene aprobación.

Vale la pena mencionar que la puesta en marcha del Protocolo también esta sujeta a la aprobación de la(s) Institución(es) en donde plantea llevarlo a cabo, así como a las observaciones hechas por sus tutores temático y metodológico.

Esta comunicación la puede emplear para efectos de trámite para obtener los permisos de desarrollo del trabajo ante las instituciones involucradas.

Cordial saludo,


JOHNNY BELTRAN MD, MSc
Profesor Asistente
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - 1653

Carrera 24 No. 63C-69 - Teléfono: (571) 347 4570 - Telefax: (571) 310 1275
Bogotá D.C., Colombia - www.urosario.edu.co



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

DDI-431-2009

Bogotá, 30 de noviembre de 2009

Doctor
EDUARDO GÓMEZ
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Estimado doctor Gómez:

Una vez presentado y discutido el protocolo “**Relación entre el grado de infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido, niveles de triglicéridos, transaminasas e índice de masa corporal**” - Código RE-392-2009 en el Comité de Investigaciones y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización. Queda pendiente revisión por parte del Comité de Ética en Investigación Clínica la necesidad de Consentimiento Informado escrito.

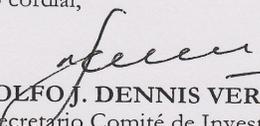
Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha, y según el siguiente cronograma:

- Mayo 30 del 2010
- Noviembre 30 del 2010

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc
Secretario Comité de Investigaciones

DEPTO. DE INVESTIGACIONES
FUNDACION CARDIO-INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

Jaqueline R.

Calle 163A No. 13B-60 - Conmutador: 667 2727 - Citas Médicas: 667 2828 - Fax: 671 7506 - A.A. 102973 - Bogotá, D.C. Colombia
www.cardioinfantil.org

DIR/0001

390022



**FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
CEIC-712-2009

Bogotá, 7 de diciembre de 2009

Doctor
EDUARDO GÓMEZ
Investigador Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

ref.: Estudio relación entre el grado de infiltración grasa difusa hepática por ultrasonido, niveles de triglicéridos, transaminasas e índice de masa corporal. Código: RE-392-2009

Estimado doctor Gómez

Una vez evaluado y discutido el trabajo de investigación en referencia, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en Acta No. 248 del 02 de diciembre del 2009. Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Atentamente,

J. SINAY ARÉVALO LEAL
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
IRB00009196

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DR. EDUARDO GÓMEZ C.
M.D. RADIOLOGO
19455608

Laura Gómez

Calle 163A No. 13B-60 - Conmutador: 667 2727 - Citas Médicas: 667 2828 - Fax: 671 7506 - A.A. 102973 - Bogotá, D.C. Colombia
www.cardioinfantil.org

DIR/0001

390022

