



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EVALUACIÓN DE LA RESERVA HEPÁTICA POR MEDIO  
DE PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA MARCADA  
CON CARBONO 13 EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA CRÓNICA.**

**Autor**

**Dra. Laura Elisa Gaona Jiménez**

**Directores**

**Dr. Segundo Morán Villota**

Jefe del Laboratorio de  
Gastrohepatología  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Dr. Gustavo Varela Fascinetto**

Jefe del Departamento de Trasplantes  
Hospital Infantil de México  
Federico Gómez

**Asesores**

**MCS. Irazú Gallardo-Wong**

Supervisor del Laboratorio de  
Gastrohepatología  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Dr. Alejandro Hernández  
Plata**

Médico Adscrito al  
Departamento de Trasplantes  
Hospital Infantil de México  
Federico Gómez

**Autoriza**

**Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso**

Jefa del Departamento de Enseñanza  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



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.

## **DEDICATORIA**

**A mi Abuela, médico de cuerpos y almas.**

**A mi Papá Beto, siempre presente en mí.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Antes que nada, gracias a Dios por haberme concedido la fuerza, entusiasmo y entendimiento, a lo largo de mi residencia.

A mi madre, cómplice y amiga, porque somos mucho más que dos.

A mi padre, por sus palabras de ánimo y la mejor herencia que he recibido: el gusto por la vida.

Dr. Segundo Morán, por abrirme las puertas al fascinante mundo de la imaginación.

Dr. Gustavo Varela, por creer en mi futuro.

A mi Hospital y a cada uno de los que lo conforman, por que sus sonrisas impulsaron mi sueño de ser pediatra.

Gracias a mis guías como médico y persona: Dr. Elibardo Cuéllar, Dr. Alfredo Ponce de León, Dra. Isabel Villa, Dr. Fernando Stein, Dra. María de la Luz Casas y Dr. Alfredo Palacios-Boix.

Gracias a mis hermanas Kitzia, Sandra, Zoila y Ale por el apoyo y cariño incondicional.

A Evita y a todos los niños que hicieron posible este trabajo.

A mis tíos: Carlos, Margarita, Pilar, Towie, Lauris, Fer y Car; por ser pilares en mi vida.

Gracias a mis entrañables amigos y a mis excepcionales vecinos, por estar a mi lado.

Un agradecimiento especial al Lic. Librado Ortínez por su ayuda pronta y amable.

A ti, que estuviste en el mejor momento.

**Protegedme de la sabiduría que no llora,  
de la filosofía que no ríe  
y de la grandeza que no se inclina ante los niños.**

**Khalil Gibran.**

**La imaginación es más importante que el conocimiento.**

**Albert Einstein.**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>4</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>5</b>
<b>Justificación</b>	<b>5</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>6</b>
<b>Objetivo General</b>	<b>6</b>
<b>Objetivos Específicos</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>7</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>10</b>
<b>Consideraciones Éticas</b>	<b>10</b>
<b>Consideraciones de Bioseguridad</b>	<b>10</b>
<b>Resultados</b>	<b>11</b>
<b>Discusión</b>	<b>17</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>19</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>20</b>
<b>Anexo 2</b>	<b>21</b>
<b>Anexo 3</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>23</b>

# EVALUACIÓN DE LA RESERVA HEPÁTICA POR MEDIO DE PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA MARCADA CON CARBONO 13 EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA.

## RESUMEN

### Antecedentes

La prueba en aliento con metacetina marcada con carbono 13 (PAMET-<sup>13</sup>C) mide la oxidación de la <sup>13</sup>C-metacetina dependiente de la actividad del sistema enzimático citocromo P450. En adultos, se ha utilizado para conocer la reserva funcional hepática y como predictor de cirrosis (sensibilidad del 92.6%, especificidad del 94%). Sin embargo, actualmente no existe información acerca de su utilidad en población pediátrica.

### Objetivo

Comparar la reserva hepática en niños con insuficiencia hepática crónica y controles sanos por medio de la PAMET-<sup>13</sup>C.

### Material y Métodos

Se incluyeron 18 pacientes (edad 7.7±4.5 años) con insuficiencia hepática crónica (atresia de vías biliares n=6, glucogenosis n=4, hepatitis criptogénica n=4, hepatitis autoinmune n=2, síndrome de Alagille n=2) y 19 controles (edad 10.4±7.8 años), sin alteraciones en las pruebas de función hepática. A todos los niños se les practicó una evaluación clínica, PAMET-<sup>13</sup>C y se tomó una muestra de sangre venosa para la realización de biometría hemática, pruebas de función hepática y renal.

### Resultados

El porcentaje de la dosis oxidada de <sup>13</sup>C-metacetina (%doxi) en los niños con insuficiencia hepática crónica fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) que en los controles sanos a los 10, 15, 20 y 30 minutos, respectivamente (%doxi 10 min = 0.56±0.64 vs 1.18±0.64; %doxi 15 min = 1.02±1.02 vs 2.07±1.09; %doxi 20 min = 1.79±1.5 vs 3.5±1.71; %doxi 30 min = 3.64±2.56 vs 6.60±2.82).

### Conclusión

Los resultados apoyan el uso potencial de la PAMET-<sup>13</sup>C para la medición de la reserva hepática en niños.

## **ANTECEDENTES**

Durante la evolución clínica de las enfermedades crónicas del hígado se presenta un deterioro de la función hepática, que amerita que a los niños se les incluya en los programas de trasplante durante la infancia o adolescencia (1). Uno de los factores determinantes en la decisión para la indicación del trasplante hepático es el grado de reserva funcional hepática (2). En estos pacientes, la medición de la función hepática es crítica para la monitorización de la progresión de la enfermedad, la predicción pronóstica y la elección terapéutica (3-5).

Se considera que el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática está directamente relacionado con el grado de daño hepático y sus complicaciones (1-7). Sin embargo, no es posible realizar biopsia hepática a todos los pacientes. Por otra parte, se sabe que las pruebas que miden la actividad de las enzimas tales como aspartato amino transferasa (AST), alanino amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA), no siempre se correlacionan con el grado de afección y pronóstico del paciente (1-9). Por lo tanto, se ha recurrido a la evaluación de la reserva funcional hepática con índices basados en hallazgos clínicos y pruebas bioquímicas en suero (2,8-11) y más recientemente, con pruebas en aliento (12-15). En adultos se ha demostrado que existe una buena correlación entre los índices para pronóstico de supervivencia y la medición del grado de reserva hepática mediante pruebas en aliento con sustratos marcados con carbono 13 (3-5,12).

En niños con insuficiencia hepática en lista de espera para trasplante hepático, se utiliza la Escala para Enfermedad Hepática en Pacientes Pediátricos, PELD por sus siglas en inglés de Pediatric End-Stage Liver Disease, para estimar la supervivencia a 3 meses (6,11,16,18). Incluye 5 parámetros: edad, valor de albúmina, bilirrubina, tasa de normalización internacional (INR) y falla en el crecimiento. Desde su incorporación en Estados Unidos de América (EUA), por la Red Unida para Compartir Órganos, UNOS por sus siglas en inglés de United Network for Organ Sharing, se ha observado que no

permite priorizar a tiempo a aquellos pacientes que necesitan un trasplante hepático, ya que subestima el riesgo de mortalidad (17). Actualmente, los pacientes pediátricos se trasplantan en EUA con un valor de PELD entre 12 y 15, incrementando la urgencia para el trasplante a mayor puntaje. Cabe mencionar que el PELD no se utiliza en México.

Otra alternativa para evaluar la reserva hepática es la medición de la tasa de metabolismo de ciertas sustancias selectivamente metabolizadas por el hígado. Las estrategias utilizadas para este fin, se fundamentan en evaluar la capacidad que tiene el hígado de metabolizar diferentes sustratos, los cuales deben cumplir los siguientes requisitos: no ser tóxicos, no unirse a proteínas plasmáticas y metabolizarse exclusivamente en el hígado (17-19).

Algunas pruebas en suero para la medición de la reserva funcional hepática que se han empleado son la medición de los niveles séricos de monoetilglicinoxilidido (MEG-X), la prueba de bromosulfaleína y la de cafeína, las cuales no se utilizan actualmente en la práctica clínica por su carácter invasivo y alto costo (19-22).

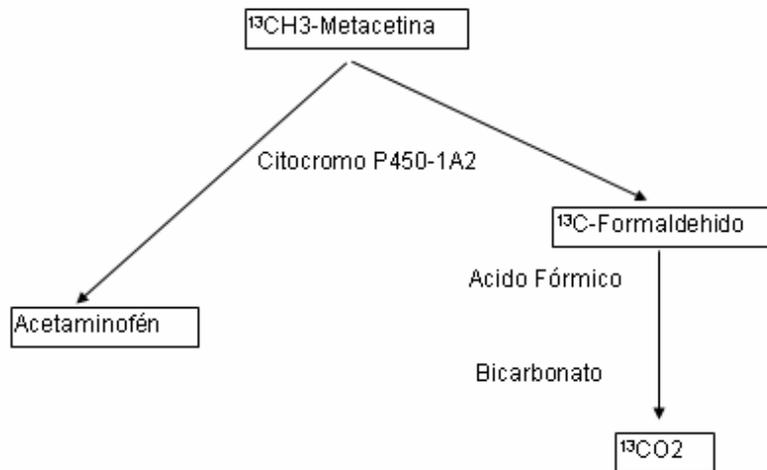
La prueba en aliento con metacetina marcada con carbono 13 (PAMET-<sup>13</sup>C) mide la actividad del sistema enzimático dependiente del citocromo P450 (23,24) y se ha desarrollado para evaluar la reserva hepática. Se ha reportado que en adultos la PAMET-<sup>13</sup>C tiene una sensibilidad del 92.6% y especificidad del 94.1% para el diagnóstico de cirrosis (7). Hasta el momento no se han publicado estudios en extenso acerca de la utilidad de la PAMET-<sup>13</sup>C para la medición cuantitativa de la reserva hepática.

## MARCO TEÓRICO

### Pruebas en aliento para medición de la reserva funcional hepática.

Actualmente, la función hepática puede ser examinada con rapidez a través de pruebas en aliento en las que se administran sustratos marcados con carbono 13 como la metacetina y fenilalanina que se metabolizan a nivel hepático y producen  $^{13}\text{CO}_2$  a partir de la oxidación de grupos metilo (15,25,26). Además, debido a que estos sustratos no son radioactivos pueden administrarse con seguridad en pacientes pediátricos (7, 27,29,30). La metacetina es un derivado de la fenacetina. Se metaboliza por una rápida O-demetilación a través de las enzimas microsomales del hígado liberando entre sus productos finales paracetamol y  $^{13}\text{CO}_2$ , el cual es eliminado en el aliento (7,14,23,24).

#### Prueba de aliento con metacetina- $^{13}\text{C}$



Cuando existe hepatopatía, la actividad de las enzimas involucradas en la oxidación de la  $^{13}\text{C}$ -metacetina disminuye y por consiguiente, la cantidad de  $^{13}\text{CO}_2$  espirado en el aliento. Esto depende del grado de deterioro de la reserva funcional hepática (3,4,7).

A diferencia de otros sustratos que han sido empleados en la realización de pruebas en aliento, la  $^{13}\text{C}$ -metacetina es una sustancia inocua, por lo cual se considera un sustrato seguro y útil para la realización de estas pruebas (3,24,27).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente, para cuantificar la reserva funcional hepática se requieren el cálculo de índices a partir de variables clínicas y bioquímicas o la administración de sustratos por vía intravenosa para la medición seriada de los metabolitos, o bien, el aclaramiento del sustrato administrado en el suero (9-11,16,19-22,28).

En busca de una alternativa más sencilla para la medición de la reserva hepática en niños con insuficiencia hepática crónica en lista de espera para trasplante hepático y como potencial marcador de gravedad, se propone medir la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina considerando la sencillez, inocuidad y el carácter no invasivo de la prueba (3,4,24,26,27).

## **JUSTIFICACIÓN**

Uno de los factores que determina la indicación de trasplante hepático en los niños con enfermedades hepáticas crónicas, es el grado de reserva funcional hepática. Los métodos que se utilizan actualmente son índices calculados a partir de datos clínicos y bioquímicos; como el PELD. También, se ha utilizado la depuración de sustratos que se administran por vía intravenosa, lo cual limita su utilización.

En adultos se ha demostrado una buena correlación entre los índices pronósticos de sobrevivencia y la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina, pero aún no se ha demostrado su utilidad en niños.

Considerando la existencia de un programa de trasplante hepático, es necesario buscar nuevas alternativas que permitan la evaluación periódica de la reserva funcional hepática de manera sencilla, cuantitativa y no invasiva, como podría ser la realización de pruebas en aliento administrando sustratos marcados con isótopos estables y su medición por medio de espectrometría de masas. Esto complementaría los estudios que actualmente se realizan para evaluar a los niños en lista de espera para trasplante.

## **HIPÓTESIS**

La oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños con insuficiencia hepática crónica es menor con respecto a la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños sin insuficiencia hepática.

## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños con y sin insuficiencia hepática, para evaluar la reserva hepática de manera no invasiva a través la prueba en aliento con  $^{13}\text{C}$ -metacetina.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Medir la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños con insuficiencia hepática.
2. Medir la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños sin insuficiencia hepática.
3. Comparar la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños con y sin insuficiencia hepática.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Población de estudio.**

El estudio se llevó a cabo en la Ciudad de México. La muestra está constituida por pacientes con insuficiencia hepática crónica y controles sin insuficiencia hepática que asistieron a consulta externa y urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

### ***Criterios de inclusión***

1. Casos: Niños entre 3 y 18 años con insuficiencia hepática.  
Controles: Niños entre 3 y 18 años sin insuficiencia hepática.
2. Consentimiento informado por escrito para participar en el estudio (Anexo 1).

### ***Criterios de exclusión***

1. Insuficiencia cardiaca descompensada.
2. Insuficiencia renal.
3. Enfermedades neurológicas distintas a encefalopatía hepática.
4. Enfermedades pulmonares.
5. Ingesta de los siguientes medicamentos dentro de los 10 días previos al estudio: benzodiazepínicos, tranquilizantes, sedantes, neurolépticos, inotrópicos, antidepresivos y psicoestimulantes.
6. Participación en otros estudios en los últimos 30 días previos al estudio.

### ***Criterios de eliminación***

1. Pacientes que no completen todos los estudios clínicos o bioquímicos.

### **Realización del estudio.**

A todos los participantes se les realizó un examen físico con medición de peso y talla, así como la PAMET-<sup>13</sup>C. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática, se tomaron en cuenta los resultados recientemente obtenidos de biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubinas, albúmina, triglicéridos y colesterol en suero). En los niños sin insuficiencia hepática se tomaron dichos estudios el mismo día de la PAMET-<sup>13</sup>C. La información se registró en la hoja de recolección de datos (Anexo 2). Se calculó el PELD para cada niño menor o igual a 11 años (6,11,17,18) y el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal o Model for End-Stage Liver Disease (MELD) para mayores de 12 años (11,29). (Anexo 3).

### **Prueba en aliento con <sup>13</sup>C-metacetina (PAMET-<sup>13</sup>C).**

La dosis de <sup>13</sup>C-metacetina se calculó dependiendo del peso. Se consideró 2 mg/kg en niños con peso entre 11 y 37 kg (29,30). En niños con peso igual o mayor a 38 kg se administró 75 mg de <sup>13</sup>C-metacetina (7,22). A todos los pacientes se les realizó PAMET-<sup>13</sup>C (Intec-Salud, México). Los pacientes acudieron en ayuno mínimo de 6 horas. Se recolectaron muestras por duplicado de aire espirado, en forma basal y después de la administración oral de <sup>13</sup>C-metacetina con pureza isotópica 99% (Isotec® Inc, Ohio, USA) disuelta en 50 mL de agua, a los 10, 15, 20 y 30 minutos de la ingesta (7). Para la muestra, los pacientes se mantuvieron en reposo y soplaron directamente en tubos exetainer de 10 cc (Labco Limited®, Buckinghamshire, U.K.). El enriquecimiento de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> se determinó por espectrometría de masas (BreathMat-plus® Finnigan Bremen, Germany) (31). La tasa de oxidación de metacetina en cada punto de tiempo se calculó de la aparición de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado, asumiendo una tasa de producción de 300 mmol/m<sup>2</sup> por superficie corporal por hora, de acuerdo a lo descrito por Shneider et al (7). Los resultados se expresan como porcentaje de <sup>13</sup>C-metacetina oxidada y como el incremento en deltas con respecto a la excreción basal de <sup>13</sup>C.

## **Tamaño de muestra.**

Para el cálculo del tamaño de muestra se recurrió a la fórmula de diferencia de promedios, tomando como referencia los resultados obtenidos en adultos (7):

1. Porcentaje de oxidación en voluntarios sanos  $13.8 \pm 2.8\%$
2. Porcentaje de oxidación en pacientes con insuficiencia hepática  $10.4 \pm 4.7\%$
3. Poder 80%
4. Error alfa 5%

De acuerdo con lo anterior, el número de personas a estudiar por cada grupo es 18.

## **Descripción de variables**

Variable: Insuficiencia Hepática Crónica

Definición Operacional: Trastorno debido a la incapacidad funcional persistente del hígado para responder a las demandas metabólicas del organismo. Alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, tomadas en 2 ocasiones diferentes, por más de 6 meses.

Variable: Prueba en aliento de oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina

Definición Operacional: Evaluación cuantitativa, no invasiva de la actividad hepática microsomal a través de una sustancia derivada de la fenacetina que se metaboliza selectivamente en hígado.

## **Limitación del estudio**

Falta de estándares de medición de la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se expresan en promedios  $\pm$  desviación estándar y porcentajes. Para la comparación de promedios entre grupos se utilizó la prueba T de student. La correlación entre oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina con los puntajes de los índices de PELD y MELD se realizó con el índice de Spearman. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se realizó de acuerdo a lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos, para investigación con riesgo mínimo. Se pidió autorización a los padres de familia para que sus hijos participaran en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

Este estudio fue sometido y aprobado por las comisiones de investigación, ética y bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Los tubos exetainer de 10 cc (Labco Limited®, Buckinghamshire, U.K.) que contuvieron el producto en dióxido de carbono marcado con Carbono 13 ( $^{13}\text{CO}_2$ ) posterior a una exhalación normal, se transportaron, en un recipiente plástico diseñado para tal propósito, por la suscrita al Laboratorio de Investigación en Gastrohepatología del edificio de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para su análisis por espectrometría de masas (BreathMat-plus® Finnigan Bremen, Germany).

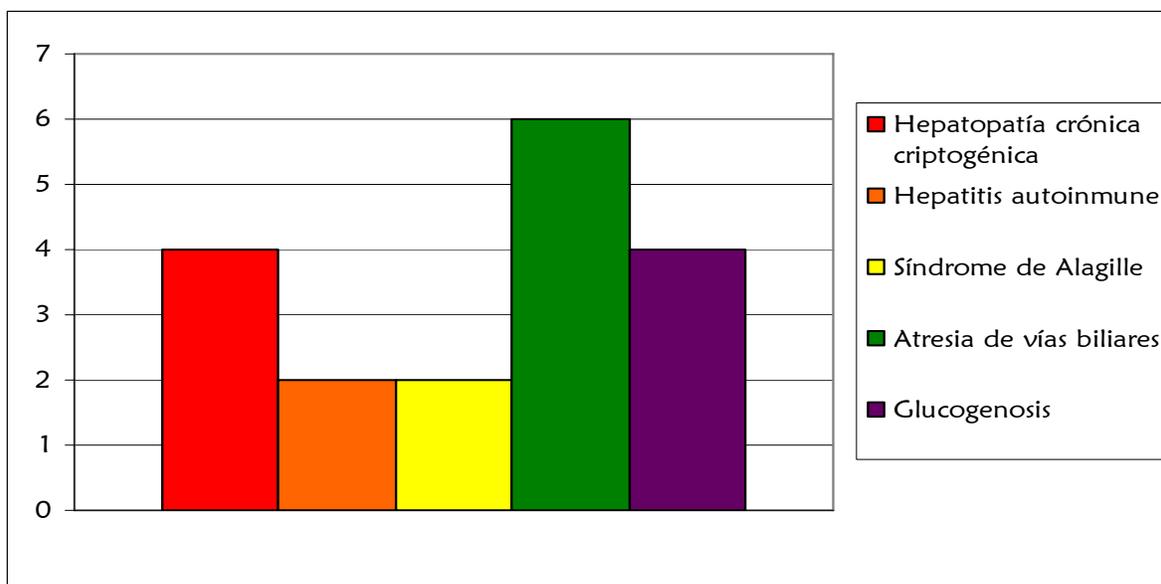
## RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes con insuficiencia hepática crónica y 19 controles sin alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (Tabla 1).

Variable	Pacientes n= 18	Controles n= 19	Valor de p
<b>Niños</b>	9	9	
<b>Niñas</b>	9	10	
<b>Edad (años ± DE)</b>	7.7 ± 4.5	10.4 ± 3.8	0.061
<b>Peso (kg)</b>	21 ± 10	37 ± 15	0.001
<b>Talla (cm)</b>	111 ± 25	143 ± 22	0.000
<b>IMC</b>	16 ± 2	16 ± 4	0.822

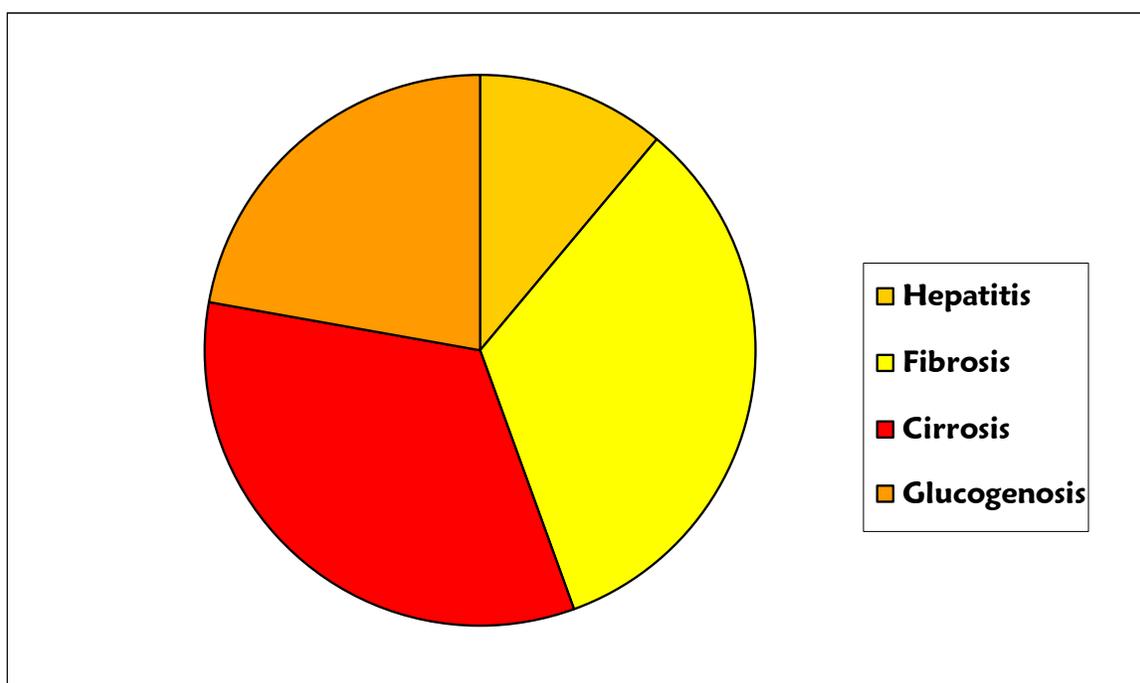
IMC: Índice de Masa Corporal

Respecto a los pacientes con insuficiencia hepática crónica, la etiología fue atresia de vías biliares n=6, glucogenosis n=4, hepatitis criptogénica n=4, hepatitis autoinmune n=2 y síndrome de Alagille n=2 (Figura 1).



**Figura 1. Etiología de las alteraciones hepáticas**

De acuerdo a los resultados histopatológicos de las biopsias de hígado pertenecientes a los niños con insuficiencia hepática crónica, encontramos hepatitis=2, fibrosis=6, cirrosis=6, glucogenosis=4 (Figura 2).



**Figura 2. Reporte de patología de biopsias hepáticas**

### **Características Bioquímicas**

Se observa en las características bioquímicas, una clara diferencia entre aquellos pacientes con insuficiencia hepática crónica y los niños aparentemente sanos, en transaminasas (ALT, AST), glucosa, bilirrubinas y albúmina. También se aprecia un discreto incremento de la concentración de creatinina y BUN en el suero de los pacientes. (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Características bioquímicas.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Pacientes</b> n=18	<b>Controles</b> n=19	<b>Valor de p</b>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	79 ± 28	69 ± 6	0.002
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	196 ± 88	161 ± 29	0.011
<b>TGC (mg/dL)</b>	208 ± 220	88 ± 52	0.016
<b>Albúmina</b>	3.52 ± 0.77	4.54 ± 0.35	0.004
<b>ALT (U/L)</b>	167 ± 140	39 ± 7	0.001
<b>AST (U/L)</b>	201 ± 197	30 ± 9	0.000
<b>BT (mg/dL)</b>	4.40 ± 6.8	0.63 ± 0.23	0.000
<b>TP (seg)</b>	13.1 ± 1.6	12.0 ± 1.13	0.121
<b>TTP (seg)</b>	30.65 ± 5.49	25.4 ± 4.36	0.530
<b>INR</b>	1.04 ± 0.14	0.97 ± 0.12	0.466
<b>BUN (mg/dL)</b>	13 ± 13	10 ± 2	0.075
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.83 ± 2	0.57 ± 14	0.063

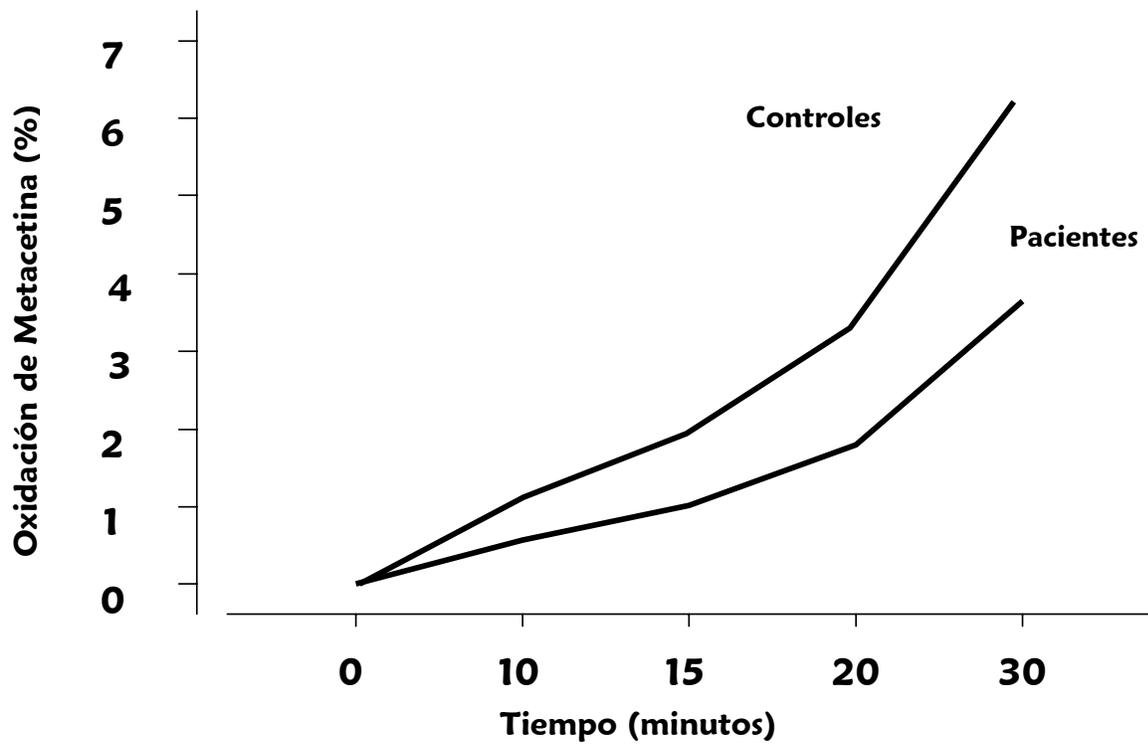
TGC: Triglicéridos, TP: Tiempo de Protrombina, TTP: Tiempo Parcial de Tromboplastina.

### **Porcentaje de Oxidación de <sup>13</sup>C-Metacetina**

El porcentaje de la dosis oxidada de <sup>13</sup>C-metacetina (% doxi) en los niños con insuficiencia hepática crónica fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) que en los controles sanos a los 10, 15, 20 y 30 minutos, respectivamente (% doxi 10 min =  $0.56 \pm 0.64$  vs  $1.18 \pm 0.64$ ; % doxi 15 min =  $1.02 \pm 1.02$  vs  $2.07 \pm 1.09$ ; % doxi 20 min =  $1.79 \pm 1.5$  vs  $3.5 \pm 1.71$ ; % doxi 30 min =  $3.64 \pm 2.56$  vs  $6.60 \pm 2.82$ ).

Tabla y Figura 3.

<b>Tabla 3. Porcentaje de Oxidación de <sup>13</sup>C-Metacetina</b>			
<b>Tiempo</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Controles</b>	<b>Valor de p</b>
10 min	0.56 ± 0.64	1.18 ± 0.64	0.006
15 min	1.02 ± 1.02	2.07 ± 1.09	0.005
20 min	1.79 ± 1.5	3.5 ± 1.71	0.003
30 min	3.64 ± 2.56	6.60 ± 2.82	0.002

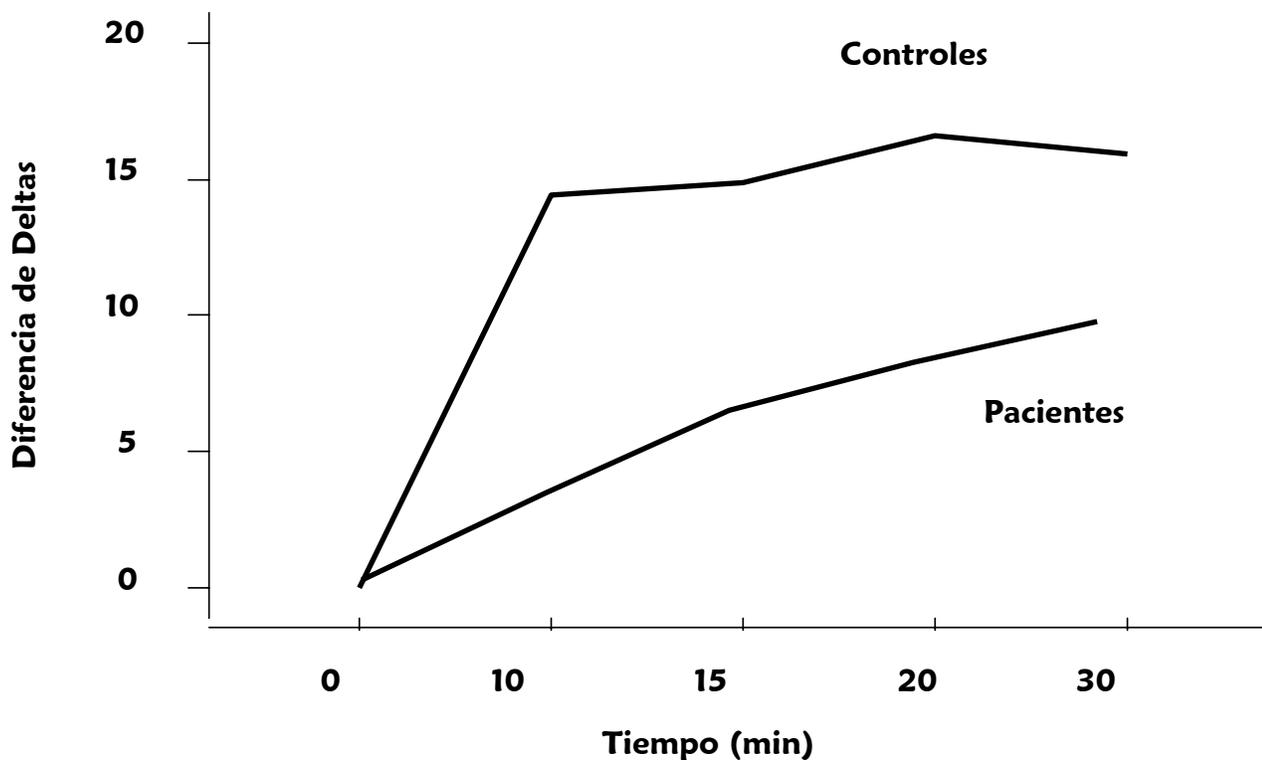


**Figura 3. Porcentaje de Oxidación de <sup>13</sup>C-Metacetina**

## Diferencia de Deltas

La diferencia de deltas (dif deltas) entre los niños con insuficiencia hepática crónica y los controles sanos también es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) a los 10, 20 y 30 minutos, excepto a los 15 minutos. Tabla y Figura 4.

<b>Tabla 4. Diferencia de Deltas</b>			
<b>Tiempo</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Controles</b>	<b>Valor de p</b>
10 min	3.73+4.43	14.44+10	0.00
15 min	12.33+25	14.85+10	0.688
20 min	8.73+5.5	16.6+10.9	0.010
30 min	10.35+4.86	15.92+7.23	0.010



**Figura 4. Diferencia de Deltas**

### **Correlación entre los Índices MELD y PELD con la oxidación de <sup>13</sup>C-Metacetina**

En los niños mayores de 12 años se encontró una correlación inversa entre los resultados de la oxidación a los 20 y 30 minutos con los valores del índice de MELD ( $p < 0.05$ ).

En los niños menores no se encontró correlación entre la oxidación de metacetina y los valores del índice de PELD (Tabla 5).

**Tabla 5. Correlación entre PELD/MELD con oxidación de <sup>13</sup>C-Metacetina**

<b>Oxidación <sup>13</sup>C-Metacetina</b>	<b>PELD</b>	<b>Valor de p</b>	<b>MELD</b>	<b>Valor de p</b>
<b>ox10</b>	-0.154	0.236	-0.345	0.136
<b>ox15</b>	-0.015	0.473	-0.352	0.131
<b>ox20</b>	-0.001	0.498	-0.666	0.009
<b>ox30</b>	-0.013	0.475	-0.714	0.005

Ninguno de los niños presentó efectos colaterales relacionados con la PAMET-<sup>13</sup>C durante o después de la realización de la prueba.

## DISCUSIÓN

Este estudio constituye la primera demostración de que es factible la realización de la prueba en aliento con  $^{13}\text{C}$ -metacetina (PAMET- $^{13}\text{C}$ ) en niños mayores de dos años, y sugiere su utilidad potencial en la práctica clínica como prueba para evaluar la reserva funcional hepática en la población pediátrica, teniendo en cuenta que los resultados muestran menor oxidación de la  $^{13}\text{C}$ -metacetina en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas respecto a los niños sanos.

En adultos se ha establecido una correlación entre la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina y el grado de reserva hepática de acuerdo a la escala Child Pugh y el índice MELD (28). En este trabajo, en los niños mayores de 12 años, se encontró una correlación inversa entre los valores del índice MELD y la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina (23,24), lo cual confirma la utilidad de la PAMET- $^{13}\text{C}$  como alternativa para medir la reserva hepática en mayores de 11 años (11,29).

En los niños menores de 11 años, no se encontró correlación entre el puntaje del índice PELD y la medición de la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina, probablemente, porque solamente aquellos niños con alteración importante en las pruebas de funcionamiento hepático (albúmina, INR, bilirrubina) obtienen puntajes mayores a uno en el PELD (6,11,16-18).

En futuros estudios clínicos se debe analizar el valor pronóstico de la PAMET- $^{13}\text{C}$  como predictor de mortalidad y como prueba adicional para la asignación en las listas de trasplante; debido a que algunos autores como Shneider y colaboradores (17), sugieren la presencia de sesgos al aplicar el PELD, como predictor de sobrevivencia (11,16), debido a que subestima el riesgo de mortalidad de los niños en lista de espera para trasplante hepático.

La PAMET-<sup>13</sup>C como una herramienta de discriminación entre niños mayores de 35 kg, con diferente grado de afección hepática, podría servir de herramienta para el diagnóstico no invasivo de fibrosis y cirrosis debido a la alta sensibilidad y especificidad mostrada por la prueba (1,3,4,7). Además, podría servir para evaluaciones periódicas de pacientes en el programa de trasplante hepático (2,6).

Para la aplicación en la práctica clínica en niños con peso inferior a 35 kg, se requieren nuevos estudios para poder estimar con mayor exactitud los diferentes puntos de corte, debido a que la dosis de <sup>13</sup>C-metacetina, como la mayoría de los fármacos que se administran a niños, se calcula de acuerdo al peso y/o IMC (27,29,30).

Esta medida, que permite adecuar la cantidad de sustrato a cada paciente sin importar su edad, en el caso de la PAMET-<sup>13</sup>C afecta los resultados que se expresan en deltas; lo que sugiere que los resultados de la PAMET-<sup>13</sup>C en niños con pesos inferiores a 35 kg se debe hacer a partir del porcentaje de oxidación de <sup>13</sup>C-metacetina, que toma en cuenta el IMC y la dosis administrada.

La oxidación de <sup>13</sup>C-metacetina mostró diferencias significativas en todos los tiempos, lo cual permitirá simplificar disminuyendo la toma de muestras y por ende, el tiempo total de la misma como se ha sugerido en adultos (7).

## CONCLUSIONES

En conclusión, la prueba en aliento con  $^{13}\text{C}$ -metacetina (PAMET- $^{13}\text{C}$ ) se puede realizar en niños mayores de dos años.

La oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños con insuficiencia hepática crónica es menor con respecto a la oxidación de  $^{13}\text{C}$ -metacetina en niños sin insuficiencia hepática.

Los resultados apoyan el uso potencial de la PAMET- $^{13}\text{C}$  para la medición de la reserva hepática en niños.

La PAMET- $^{13}\text{C}$  correlaciona con el MELD en los niños mayores de 11 años. Los resultados muestran la posibilidad de la PAMET- $^{13}\text{C}$  para la evaluación no invasiva de los niños con insuficiencia hepática crónica que se encuentran en el programa de trasplante hepático, lo cual debe continuar explorándose en nuevos estudios clínicos especialmente, en niños menores de 2 años, ya que constituyen la mayor parte de los pacientes pediátricos actualmente en lista de espera para trasplante hepático.

La principal aportación del estudio es abrir una puerta para futuras investigaciones en el tema.

## **Anexo 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

### **“EVALUACIÓN DE RESERVA HEPÁTICA POR MEDIO DE PRUEBA EN ALIENTO CON METACETINA MARCADA CON CARBONO 13 EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA”**

Yo \_\_\_\_\_, he sido informado de los objetivos y procedimientos del estudio y he decidido libremente que mi hijo participe en este estudio.

Se me ha aclarado que la participación de mi hijo en el estudio es totalmente voluntaria y confidencial, y que no es estrictamente necesaria para el diagnóstico o tratamiento del problema que me ha traído a esta institución.

Se me ha explicado que la prueba en aliento con metacetina marcada con carbono 13 es un método seguro y no invasivo para medir la reserva hepática, el cual ya se ha probado en pacientes adultos con enfermedades crónicas del hígado y en niños con alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas. Se me ha comentado que la prueba se espera sea utilizada como un indicador de riesgo y pronóstico para niños en lista de espera para trasplante hepático.

Se me ha referido que la prueba consiste en tomar la metacetina marcada con carbono 13 disuelta en 50mL de agua, estando el paciente en ayuno mínimo de 6 horas. Posteriormente, se tomará el aire espirado en tubos de plástico antes de tomar la sustancia en estudio y después de su ingesta a los 10, 15, 20 y 30 minutos. No se puncionará al paciente. Esta prueba no ocasiona molestias o efectos adversos. De presentarse alguna relacionada con el estudio podrá acudir al servicio de urgencias de esta institución.

En el momento que yo lo desee podré suspender la participación de mi hijo en el estudio, sin que se afecte en nada la atención médica que recibo en esta institución.

Cualquier duda o pregunta que tenga acerca de mi participación en el estudio, o de los efectos que note durante el mismo será consultada con Dra. Elisa Gaona Jiménez Teléfono 0445510828056 ó Dr. Segundo Morán Villota teléfono 56276900 ext 22363.

México, D.F. a ..... de ..... de .....

Nombre y Firma del  
Padre/Madre/Tutor

Nombre y Firma del paciente en  
caso de ser posible por su edad

Nombre, firma, dirección y  
relación con el paciente del  
testigo 1

Nombre, firma, dirección y  
relación con el paciente del  
testigo 2



### **Anexo 3. ESCALA PARA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN ESTADO TERMINAL DEL PACIENTE PEDIÁTRICO (PELD) y MODELO PARA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL (MELD)**

El PELD incluye cinco variables clínicas y bioquímicas, se utiliza en < 11 años: (6,11,16-18).

- Edad (menor de 1 año)
- Albúmina (g/dL)
- Bilirrubina (mg/dL)
- INR
- Falla en el crecimiento (En peso y talla ajustada por género)

El PELD se calcula de la siguiente manera:

Escala de PELD =  $0.480 \times \text{Loge}(\text{bilirrubina mg/dL}) + 1.857 \times \text{Loge}(\text{INR}) - 0.687 \times \text{Loge}(\text{albumina g/dL}) + 0.436$  (si el paciente es menor de 1 año de edad) + 0.667 si el paciente presenta falla en el crecimiento (<-2 Desviaciones Estándar)

Multiplicar el puntaje por 10 y redondear al número absoluto más cercano. Los valores de laboratorio menores de 1.0 se toman en cuenta como 1.0, para los propósitos del cálculo de la escala PELD.

El MELD incluye 3 variables bioquímicas, se utiliza en >12 años: (11,29).

- Creatinina (mg/dL)
- INR
- Bilirrubina (mg/dL)

El MELD se calcula de la siguiente manera:

Escala de MELD =  $0.957 \times \text{Loge}(\text{creatinina mg/dL}) + 0.378 \times \text{Loge}(\text{bilirrubina mg/dL}) + 1.120 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 0.643$

Multiplicar el puntaje por 10 y redondearlo al número absoluto más cercano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rhee C, Narsinh K, Venick RS, Molina RA, Nga V, Engelhardt R, Martin MG. Predictors of clinical outcome in children undergoing orthotopic liver transplantation for acute and chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1347-1356.
2. Tanaka E, Inomata S, Yasuhara H. The clinical importance of conventional and quantitative liver function tests in liver transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25:411-419.
3. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:243-250.
4. Matsumoto K, Suehiro M, Iio M, Kawabe T, Shiratori Y, Okano K, Sugimoto T. [<sup>13</sup>C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci.* 1987;32(4):344-348.
5. Gallardo-Wong I, Moran S, Rodríguez-Leal G, Castañeda B, Poo JL, Uribe M, Dehesa M. Prognostic value of <sup>13</sup>C-phenylalanine breath test on predicting survival in patients with chronic liver failure. *World J Gastroenterol.* 2007;13:45794585
6. Asthana S. Does the pediatric end-stage liver disease score or hepatic artery resistance index predict outcome after liver transplantation for biliary atresia? *Pediatr Surg Int.* 2006. 22: 697-700.
7. Schneider A, Wolfgang C, Saich R. C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurements after 15 minutes reliably indicate the presence of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41:33-37.
8. Dinesen B et al. <sup>13</sup>C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease.* 2008. En imprenta.
9. Merkel C, Gatta A, Zoli M, Bolognesi M, Angeli P, Lervese T, Marchesini G, Ruol A prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score. *Dig Dis Sci.* 1991; 36(9):1197-1203.
10. Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. *The Liver Portal Hypertension.* Philadelphia: WB Saunders; 1964. p. 50-58.
11. Wiesner R, McDiarmid S, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transplantation.* 2001; 7:567-580.
12. Lara S, Vázquez MA, Jiménez I, García Buey L, Razquin M, Moreno JA, et al. Study of non-invasive isotopic breath test to evaluate the liver function. *Gastroenterology.* 2000; 20:245-238.
13. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, Miele L, Cremonini F, Cazzato IA, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:1977-1996.
14. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW. Clinical diagnosis with the stable isotope CO<sub>2</sub> C<sup>13</sup> breath test: methodology and fundamental consideration. *J Lab Clin Med.* 1977; 90:412-421.

15. Mikhn'ova NM, Shypulin VP. Role of <sup>13</sup>C-methacetin breath test in patients with chronic diffuse liver disease. *Lik Sprava*. 2001; 3:155-158.
16. Barshes NR, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006, 12 (3): 475-80.
17. Schneider et al. Critical Analysis of the Pediatric End-Stage Liver Disease Scoring System: A Single Center Experience. *Liver Transplantation*. 2005; 11 (7): 788-795
18. McDiarmid Sue et al. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transplantation*. 2004; 10 (10) Suppl 2: S23–S30
19. Astin TW: Systemic reaction of bromsulphalein. *Br Med J*. 1965; 2:408-410.
20. Burdelski M, Schutz E, Nolte-Buchholtz S, Armstrong VW, Oellerich M. Prognostic value of the monoethylglycinexylidide test in pediatric liver transplant candidates. *TherDrug Monit*. 1996;18:378-382.
21. Renner E Weitholtz J, Huguenin P. Caffeine: a model compound for measuring liver function. *Hepatology*. 1984; 4:38-46.
22. Jost G, Wahlander A, VonMandach U, et al. Overnight salivary caffeine clearance: a liver function test suitable for routine use. *Hepatology*. 1987; 7:338-344
23. Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Merra G, Finizio R, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. <sup>13</sup>C-breath tests in the study of microsomal liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8:33-46.
24. Lara Baruque S, Razquin M, Jimenez I, et al. <sup>13</sup>C-phenylalanine and <sup>13</sup>C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig Liver Dis*. 2000. 32: 226-232.
25. Festi D, Capodicasa S, Sandri L, Colaiocco-Ferrante L, Staniscia T, Vitacolonna E, Vestito A, Simoni P, Mazzella G, Portincasa P, Roda E, Colecchia A. Measurement of hepatic functional mass by means of <sup>13</sup>C-methacetin and <sup>13</sup>C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World J Gastroenterol*. 2005;11:142-148.
26. Oliveira AC, Reber M, et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test in chronic hepatitis C liver disease. *Arq. Gastroenterol*. 2006; 43:41-44
27. Ikura Y, Iwasaki A, Tsubaki T, Akasawa A, Onda T, Katsunuma T, Miura K, Ebisawa M, Saito H, Koya N, et al. Study of liver function in infants with atopic dermatitis using the <sup>13</sup>C-methacetin breath test. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107:189-193.
28. Angermayr B et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003. 52 (6): 879-885
29. Wetze K, Fischer H. <sup>13</sup>C–Breath Tests in Medical Research and Clinical Diagnosis. *Manual of Fischer ANalysen Instrumente GmbH*. 2005. P 51.
30. Pfaffenbach B, Götze O, Czymanski Ch et al. Fischer Analysen Instrumente GmbH. <sup>13</sup>C-methacetin breath test. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998; 123:1467-47
30. Goetze O, Selzner N. <sup>13</sup>C-methacetin breath test as a quantitative liver function test in patients with chronic hepatitis C infection: continuous automatic molecular correlation spectroscopy compared to isotopic ratio mass spectrometry. *Digestive Disease Week*. 2006. 26:305-311.