



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICE DE RESISTENCIA
A LA INSULINA Y DAÑO HEPÁTICO, EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD Y
ELEVACIÓN DE AMINOTRANSFERASAS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. CYNTHIA MARISOL RODRÍGUEZ TREVIÑO

ASESOR DE TESIS:

DR. SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN

COASESOR DE TESIS:

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.

2008



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.

Dr. Salvador Villalpando Carrión
Departamento de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica.

Dr. Pedro Valencia Mayoral
Departamento de Patología

Dra. Cynthia Marisol Rodríguez Treviño
Residente de segundo año de gastroenterología
y nutrición pediátrica.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Salvador Villalpando, por su tiempo, dedicación, enseñanza y apoyo. Pero sobre todo por su confianza y su gran espíritu.

Al Dr. Pedro Valencia, por compartir sus conocimientos, por su tiempo y enseñanza, pero sobre todo por la gran paciencia. Gracias.

A todos los maestros que han conformado parte de mi camino en la enseñanza, que me han estimulado a querer ser mejor, tanto en mi relación con los pacientes como en mis relaciones interpersonales, y que me han demostrado que podemos ser mejores. Mil gracias.

Y a todos mis compañeros que han sido parte de esta formación, por ayudarme a ser mejor y compartir los momentos felices y amargos.

DEDICATORIA

A mis padres, por ser quienes son, por su apoyo y amor incondicional, por confiar en mí. Por ayudarme a cumplir uno más de mis sueños y metas de esta carrera “la vida”, por eso, son parte de este nuevo logro.

A mis hermanos, por estar siempre a mi lado, y darme las palabras de aliento que muchas veces se necesitaron y ese enorme amor que siempre han brindado.

A mis compañeros, que más que compañeros son amigos, que han cursado una parte importante de mi trayectoria a mi lado y han comprendido y respetado mis ideales y me han ayudado a no dejarlos ir.

A todos los que en su momento pasaron por mi vida y me dejaron una parte de sus vidas, compartiendo experiencias y conocimiento.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	7
HIPÓTESIS	7
METODOLOGÍA	8
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
ANEXOS	30
BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN

Se denomina hígado graso a aquel en el que la cantidad de los depósitos de lípidos excede 5 a 10% de su peso, y que corresponde a la acumulación de estas sustancias en el citoplasma de los hepatocitos. Esta puede ser una condición benigna y reversible, generalmente asociada a diferentes enfermedades o alteraciones. La esteatosis hepática se ha descrito en la población pediátrica, al igual que en la población adulta, como una de las causas mas frecuentes de enfermedad hepática.

La obesidad es una condición o trastorno nutricional multifactorial donde intervienen causas genéticas, conductuales y ambientales, en México se ha informado un incremento en la obesidad teniendo en los últimos años un aumento de 4 a 9% en obesidad y en sobrepeso 12% a 19% (1999-2006).

La obesidad una de las principales causas de esteatohepatitis, llamada no alcohólica la cual se ha encontrado en 20 a 25% de los niños obesos. La cirrosis se desarrolla en 15-25% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, 30 a 40% de estos pacientes mueren al cabo de 10 años.

MARCO TEÓRICO

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, y constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo. La obesidad ha ido alcanzando proporciones epidémicas y su prevalencia en niños y adolescentes va en aumento. Ésta trae consigo complicaciones que se producen desde la edad pediátrica, tal es el caso de la hipertensión arterial, de trastornos lipídicos, de insulino-resistencia asociada o no a la intolerancia de los hidratos de carbono o diabetes mellitus de tipo 2, de esteatosis hepática, entre otras. (1)

En México la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, fue de alrededor de 26%, para ambos sexos. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en 1999, bajo el mismo criterio, fue de 18.6%. El incremento más alarmante fue en la prevalencia de obesidad en los niños, pasando de 5.3 a 9.4% (77%); en las niñas este aumento fue de 5.9 a 8.7% (47%). En 2006, de acuerdo con los resultados de la ENSANUT, uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad. Esto representa alrededor de 5 757 400 adolescentes en el país (2)

ENFERMEDAD HEPATICA NO ALCOHOLICA (EHNA)

La esteatohepatitis no alcohólica (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) fue descrita por primera vez en los adultos a finales del decenio de 1970, y un cuadro clínico similar se informó en niños a comienzos del decenio de 1980. Posteriormente, NASH ha sido apreciada como parte de un espectro de enfermedades hepáticas crónicas asociada normalmente con el sobrepeso o la obesidad y a la desregulación de la acción de la insulina en el hígado. Este espectro de la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Se compone de esteatosis simple (acumulación de gotas de grasa en los hepatocitos sin inflamación), y NASH o esteatohepatitis no alcohólica (gran acumulación de gotas de grasa en los hepatocitos asociada con inflamación y fibrosis), y finalmente la cirrosis. Recientemente, EHNA se ha encontrado con mayor frecuencia en adultos y niños. La esteatohepatitis en los niños

debe de considerarse en el contexto de todo el proceso continuo de EHNA. A pesar de los considerables progresos realizados en los últimos años, sigue siendo desconocido si la esteatosis hepática en niños es benigna o si evoluciona a lo largo del tiempo a esteatohepatitis. (3)

Se ha estimado en estudios que el 66% de los pacientes con esteatohepatitis presentan obesidad severa (4). Existe evidencia que sugiere que la progresión de la enfermedad ocurre en 43% de los pacientes con EHNA, y puede avanzar a cirrosis en el 14% a 28% de los casos. Se ha encontrado en biopsias iniciales la presencia de fibrosis en 32% de los pacientes, con progresión a cirrosis con una media de 5.8 años, lo más importante es que algunos pacientes presentaron una enfermedad rápidamente progresiva. En la Clínica Mayo se reportó que el 3% de los pacientes trasplantados entre 1993 a 1998 tenían biopsia con diagnóstico de EHNA. (5) En un estudio italiano, el 53% de 72 niños obesos con una edad media de 9,5 años demostró por ultrasonido ecogenicidad incrementada en el hígado.

Aunque la epidemiología de EHNA y esteatohepatitis es un área de intensa investigación, aun son desconocidas la incidencia y prevalencia exactas. Esto se debe a que no existen marcadores precisos y no invasivos para diagnosticar la enfermedad. El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia hepática que esta sujeta a la variabilidad de la muestra, además de ser invasiva y costosa. No existe un acuerdo entre expertos en cuanto a qué pruebas no invasivas utilizar, ni los puntos de corte apropiados para el diagnóstico de EHNA en niños. Los estudios de imagen pueden detectar la esteatosis hepática, pero generalmente carecen de sensibilidad en los pacientes que tienen menor grado de esteatosis. La resonancia magnética por espectroscopia de protones es una prometedora modalidad de imagen para detectar y cuantificar esteatosis, sin embargo, es caro y por lo tanto, difícil de utilizar como una herramienta de detección. (6)

HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN EHNA

Se han descrito las variables histológicas que se encuentran más frecuentemente en EHNA, sin embargo cada uno de los diferentes trabajos o equipos de investigadores se

enfocan a una determinada afección. Brunt et-al, describieron las diez variantes mas frecuentes de esteatohepatitis entre las cuales incluían: esteatosis macrovesicular, microvesicular y zona de esteatosis; degeneración hidrópica de hepatocitos, inflamación lobular, tipo de infiltrado, localización; inflamación portal; cuerpos de Mallory; cuerpos acidófilos (apoptosis); células de Kupffer; núcleos glucogenados; lipogranulomas y presencia de hierro, sin embargo no se obtienen datos específicos de puntaje y solo se obtienen datos de inflamación, sin reportar fibrosis. Debido que hay una gran variedad de lesiones asociadas a esteatohepatitis, no es posible que una sola de estas lesiones pueda reflejar la gravedad del daño hepático de manera significativa. La combinación de los hallazgos de esteatosis hepatocelular, degeneración hidropica, e infiltrado inflamatorio lobulillar deberían constituir la base para el sistema de clasificación.(7) Sin embargo, esta aseveración no es común en la población pediátrica con esteatohepatitis.

Un estudio realizado en México por Reed y colaboradores, presentó una tabla de puntaje histológico para los pacientes con esteatosis hepática. El grupo analizado en este estudio incluía a pacientes pediátricos con diferentes causas de esteatosis. Para la elaboración del puntaje histológico utilizaron diferentes parámetros ya descritos en adultos. Se consignaron en este estudio los hallazgos histopatológicos mas frecuentes encontrados en 50 biopsias diagnosticadas como esteatosis hepática. Con estos hallazgos se elaboró un sistema de evaluación ponderada que consta de 10 items analizados que sumaban 35 puntos como puntaje mayor. La ponderación se ajustaba a la extensión e intensidad de esteatosis microvesicular y macrovesicular así como el tipo de fibrosis y datos de actividad inflamatoria. De igual manera se adicionan en esta escala puntajes de acuerdo a la presencia de hierro, microgranulomas, lipodiastemas y cuerpos de Mallory. (8) Los hallazgos mas importantes de este reporte son un grupo con puntaje histológico de 13.3 ± 5.9 puntos con un rango de 3 a 23 puntos. Cabe aclarar que en este estudio se incluyeron pacientes con muy diversas causas de esteatosis hepática como Hepatitis C, Errores innatos del metabolismo, desnutrición, etc. En sus observaciones Reed llama la atención que ninguno de los pacientes estudiados presentaban los hallazgos de cuerpos de Mallory. (8)

RESISTENCIA A INSULINA Y EHNA

La insulina, glucosa y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) son parámetros altamente utilizados para evaluar la condición metabólica de los pacientes pediátricos con obesidad. Estos parámetros se encuentran significativamente altos en niños con sobrepeso y elevación de Alanina aminotransferasa (ALT). Con ello se reafirma la patofisiología del rol de la resistencia a la insulina en el desarrollo de EHNA. La resistencia a la insulina lleva al incremento de la lipólisis y salida de ácidos grasos libres. Lo cual se sabe condiciona el primer evento en la teoría del llamado “doble golpe”. De igual manera la resistencia a la insulina está involucrada no solo en el desarrollo de esteatosis sino también fibrosis, por el incremento de la β -oxidación de ácidos grasos y el estrés oxidativo. Esto constituye lo que se supone será el segundo evento en la teoría del “doble golpe” que culminará en el desarrollo de la EHNA en todo su espectro. (9)

Algunos estudios han encontrado que el índice de resistencia a la insulina (HOMA) está estrechamente asociada con la obesidad central, no así con el índice de masa corporal (IMC). En estos análisis se concluye que la obesidad y la diabetes son considerados los más fuertes predictores de la fibrosis. Al analizar la asociación entre la resistencia a la insulina con fibrosis hepática avanzada se consideró que la resistencia a la insulina puede ser un predictor de progresión de la enfermedad y no sólo una consecuencia. (10)

Otro estudio realizado en niños muestra que la gravedad de la esteatosis fue predicha por la combinación de la edad, el origen étnico, y la sensibilidad a la insulina (QUICKI). Así mismo el aumento de la edad, aumenta la esteatosis, de modo que la cantidad de grasa del hígado, lo que posiblemente refleja la duración de la obesidad. Por lo anterior concluyen que la resistencia a la insulina puede desempeñar un papel importante no sólo en el desarrollo de la esteatosis, sino también en el desarrollo de la fibrosis hepática por el aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos y el estrés oxidativo. (11)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La causa principal de esteatosis hepática no alcohólica es la obesidad, debido a que en los últimos años se ha observado un incremento tanto de sobrepeso como de obesidad en la población pediátrica en México, y con esto se produce un incremento en el número de casos de daño hepático, considerado como estatohepatitis que puede progresar en corto plazo a cirrosis. Se requieren métodos que permitan dilucidar la magnitud del daño hepático, preferentemente de manera no invasiva debido al costo y alto riesgo que trae consigo la biopsia hepática.:

JUSTIFICACIÓN

Debido a que en la actualidad el índice de obesidad va en aumento en nuestro país y representa un problema de salud pública y la relación causal que guarda con la esteatohepatitis no alcohólica, y a que esta puede progresar a cirrosis en edades tempranas, es necesario tener índices bioquímicas que nos ayuden a determinar el daño que presentan los pacientes obesos en la edad pediátrica.

De esta manera tendríamos un método confiable, seguro y barato con los mismos beneficios para el paciente en función y sociedad.

OBJETIVOS

Principal:

- Correlacionar el grado de daño hepático con la resistencia a la insulina estimada por homeostasis (HOMA y QUICKI)

Secundario:

- Correlación del daño hepático con el IMC, nivel de ALT y relación ALT/AST.

HIPÓTESIS

El índice de resistencia a la insulina esta relacionado directamente con el grado de daño hepático en pacientes pediátricos obesos con elevación de aminotransferasas.

METODOLOGÍA

Se trata de un diseño transversal descriptivo retrospectivo. Donde se estudiaron pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de cualquier edad o sexo con diagnóstico de Obesidad y elevación de aminotransferasas, a los cuales se les realizó biopsia hepática en el periodo de enero 2005 a marzo 2008 con resultado de esteatohepatitis no alcohólica.

Criterios de inclusión: Pacientes entre 0-18 años de edad, obesos, con elevación de aminotransferasas por al menos 6 meses y resultado de biopsia hepática con “hígado graso”, “esteatohepatitis” o “hígado graso no alcohólico”.

Que tenían expediente completo, laminillas de biopsia hepática con tinciones hematoxilina-eosina, Masson y retículo.

De los expedientes se recolectaron datos como edad, género, peso, talla, peso para la talla, índice de masa corporal, exámenes de laboratorio (AST, ALT, insulina, glucosa), serologías para infecciones virales y reporte de biopsia hepática; todos estos datos se determinaron lo más cercano a la fecha de realización de la biopsia hepática. (Anexo 1)

Criterios de exclusión: Otras causas de hepatitis crónica como: hepatitis B, hepatitis C, Hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, toxicidad por medicamentos (valproato de magnesio, tetraciclinas, metotrexato, amiodarona o prednisona) y uso de nutrición parenteral.

Criterios de eliminación: se eliminaron los pacientes que en su expediente clínico no se encontraran las variables a estudiar en la fecha en que se realizó la biopsia hepática.

Se utilizaron las gráficas de peso para la edad, peso para la talla e índice de masa corporal para la edad, del Center of Disease Control (CDC) para determinar la percentila en que se encontraban los pacientes, así mismo se utilizó para el puntaje Z del IMC.

Se revisaron 8 biopsia hepáticas de los pacientes incluidos, para realizar una evaluación histológica por el Dr. Pedro Valencia Mayoral, Patólogo del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, para definir el grado de fibrosis reticular, fibrosis tisular, grado de inflamación, porcentaje de esteatosis general, así como microvesicular y macrovesicular, presencia de microgranulomas, lipogranulomas, lipodiastemas, cuerpos de Mallory. Se tomo una tabla de puntaje previamente establecida por Reed F, Villalpando S y Valencia P en la tesis “Factores asociados a esteatosis hepática en niños en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 1998 y 2003”, a la cual se le realizo análisis de sensibilidad. Se encontró en el estudio de confiabilidad que la presencia de hierro así como la presencia de cuerpos de Mallory disminuyen la sensibilidad, por lo cual al excluirlos aumenta la confiabilidad con un Alfa de Cronbach de 0.614. Este análisis hace que el nuevo instrumento de evaluación ponderada conste de 8 items quedando con 30 puntos como puntaje máximo. Los items que quedaron incluidos (ver Anexo 2) son los siguientes: fibrosis reticular, fibrosis tisular, grado de inflamación, presencia de microgranulomas, lipogranulomas, porcentaje de esteatosis global, porcentaje de esteatosis microvesicular y porcentaje de esteatosis macrovesicular.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: Referido en años y meses, dependiendo la edad del paciente cuando fue realizada la biopsia.

Genero: Referido como masculino o femenino.

Peso: Referido en kilogramos.

Talla: Referida en centímetros

Índice de masa corporal (IMC): referido en kilogramos sobre metro cuadrado, en base a tablas específicas para la edad, en el momento en que se realizó la biopsia hepática, utilizando el peso en kilogramos y la talla reportada en centímetros.

AST/ALT: Relación que existe entre los valores de aspartato aminotransferasa (AST), sobre la Alaninoaminotransferasa (ALT) reportándose como valor numérico.

HOMA: Reportado como el índice de resistencia a la insulina, la cual se calcula tomando en cuenta la glucosa en ayuno y la insulina en ayuno. Tomándose como resistencia a la insulina resultado mayor de 2.25

$$\text{HOMA} = (\text{insulina en ayuno}[\text{IU/mL}])(\text{glucosa en ayuno}[\text{mmol/L}]/22.5)$$

QUICKI: reportando como sensibilidad a la insulina tomando en cuenta parámetros de insulina y glucosa en ayuno. Tomándose como sensibilidad a la insulina menor a 0.339

$$\text{QUICKI} = 1 / [(\log[\text{insulina en ayuno (UI/mL)}] + \log(\text{glucosa en ayuno}[\text{mg/dL}]])]$$

PUNTAJE HISTOLÓGICO

En la presente tabla se definió al grado de fibrosis reticular como ausente si no existía evidencia, leve como menor al 30% del parénquima hepático, moderada afeción del 30-60% y grave como mayor al 60%, el grado de fibrosis tisular se describió en estadios. El grado de inflamación se describió ausente si no hay evidencia, leve si menos del 30% de los espacios porta están afectados, moderada del 30-60% y grave mayor al 60% de los espacios porta afectados. La presencia de microgranulomas y lipogranulomas se clasificaron como ausente, presente, moderado de 2 a 4 y abundante mayor de 5. se determino esteatosis general como el porcentaje de hepatocitos con esteatosis. Esteatosis microvesicular y macrovesicular como porcentaje en 3 campos fuertes del total de esteatosis, promediándolos y clasificándolos como menor 25%, entre 25-50% y mayor de 50%. Los lipodiastemas definidos en porcentaje de las células grasas afectadas, clasificándolo como ausente, menos del 10%, del 10-15% y mayor al 15%.

Así mismo se tomo registro de zona de predominio de esteatosis, presencia de esterios de colesterol, satelitosis (presencia de neutrófilos en la periferia de las vesículas de grasa), núcleos glucogenados. (ver anexo 2)

RESULTADOS

Se encontraron 14 pacientes obesos con reporte de biopsia hepática comprendidos en dicho periodo, revisando los expedientes clínicos se excluyeron 5 pacientes que no cumplían con criterios de inclusión.

Se elimino 1 paciente por tener biopsia con material insuficiente para hacer diagnóstico.

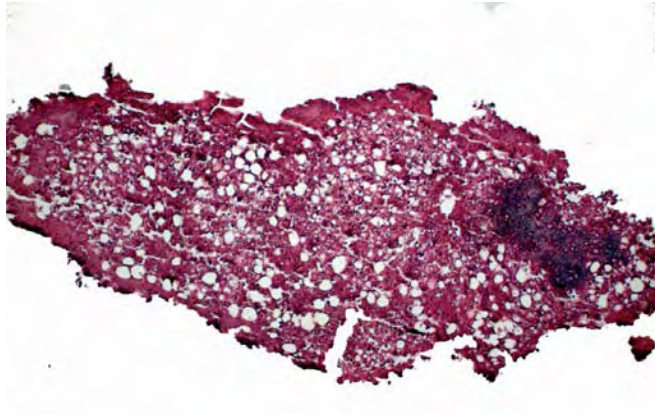
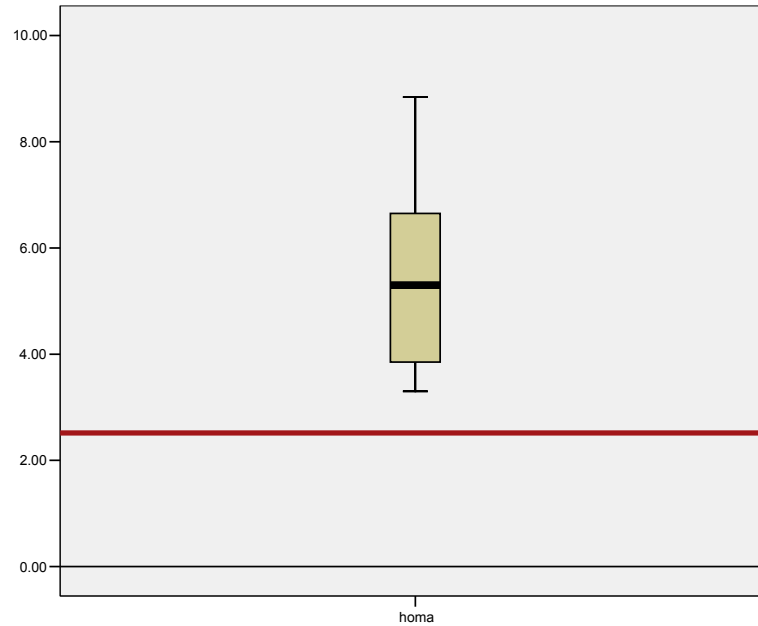


Imagen 1. Biopsia hepática que fue eliminada por ser muestra insuficiente para diagnóstico.

Por lo cual se estudiaron 8 pacientes con expediente completo y biopsia hepática, de los cuales tuvimos 50% masculinos y 50% femeninos, las edades comprendidas fueron de 8 a 15 años con una media de 11.3 ± 2.32 años.

El IMC se encontró en todos los pacientes mayor a la percentila 95° para la edad, (CDC). El puntaje z para el índice de masa corporal (ZIMC) fue de 3.4 ± 1.12 con un rango de variación de 2.2 a 5.5. Esto nos indica que todos los pacientes se encontraban en rango de obesidad por ambos parámetros.

Distribución de pacientes pediátricos obesos con esteatosis hepática de acuerdo a su puntaje de Resistencia a Insulina (HOMA)



La relación AST/ALT se determinó una media de 0.59 ± 0.48 , así como el índice de HOMA en todos los pacientes se encontró por arriba del valor determinado para resistencia a la insulina con una media de 5.46 ± 1.88 , y QUICKI en todos los pacientes menor al valor determinado para sensibilidad con media de 0.298 ± 0.013 . (Tabla 1)

Tabla 1. Datos demográficos y variables de los pacientes obesos con esteatosis hepática y resistencia a la insulina.

Parametro (unidades)	Media (n=8)	±Desviación estándar	Significancia por Z (p)*
Edad en años	11.3750	2.32609	NS
Indice de masa corporal (IMC)	27.7625	3.18072	NS
Puntaje Z de Indice de masa corporal (zimc)	3.41	1.21	NS
Glucosa plasmática (mmol/L)	4.7175	.44416	NS
Insulina plasmática (UI/dL)	27.4125	8.66412	NS
Alanin aminotransferasa (ALT) (mg/dL)	138.1250	81.37820	NS
Aspartato aminotransferasa (AST) (mg/dL)	78.7500	58.98608	NS
Indice AST/ALT	0.5988	.4839	NS
Indice resistencia a insulina (HOMA)	5.4675	1.88858	NS
Puntaje Histologico	16.6250	3.66206	NS
Puntaje Histologico incluyendo Cuerpos de Mallory	17.8750	4.22366	NS
Indice de sensibilidad a insulina (QUICKI)	.2984	.01324	NS

*Z= distribución con prueba de Kolmogorov-Smirnov

Se analizó la distribución de la muestra para evaluar los resultados obtenidos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov donde se observó que existe una distribución normal en todas las variables estudiadas con lo cual podemos obtener los siguientes datos y realizar correlación de los mismos.

En cuanto al puntaje histológico, especificado en material y métodos, obtuvimos una media de 16.62 ± 3.66 , considerando que el puntaje máximo era de 29 puntos, encontramos un rango desde 11 a 24 puntos. La esteatosis global de las biopsias se observó con una distribución de la esteatosis desde el 20% al 90% del total del tejido. El tipo de esteatosis era predominantemente macrovesicular lo cual se observa en el 90-95% de los campos estudiados. En todos los casos la esteatosis fue mixta con predominio de macrovesicular. En cuanto a la localización el predominio de esteatosis se encontró en las zonas I y II.

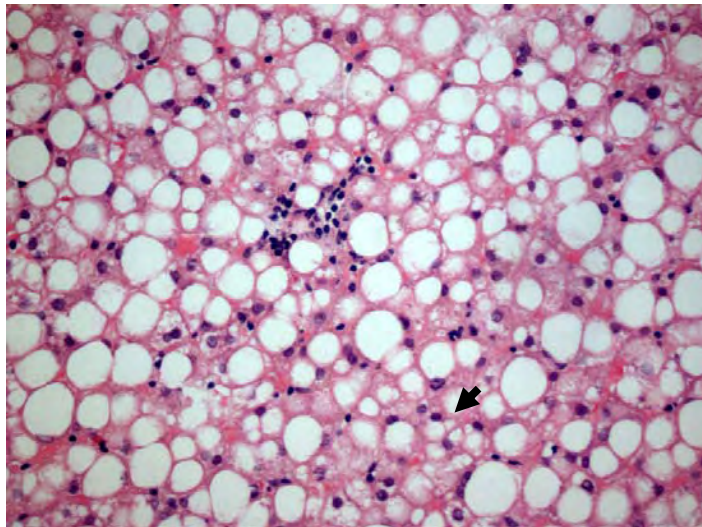


Imagen 2. Esteatosis hepática. Esteatosis macrovesicular, se encuentra en mas del 90% del tejido hepático, así como esteatosis microvesicular, (flecha) presente en citoplasma de los hepatocitos como pequeñas vacuolas menores de 10micras de diámetro.

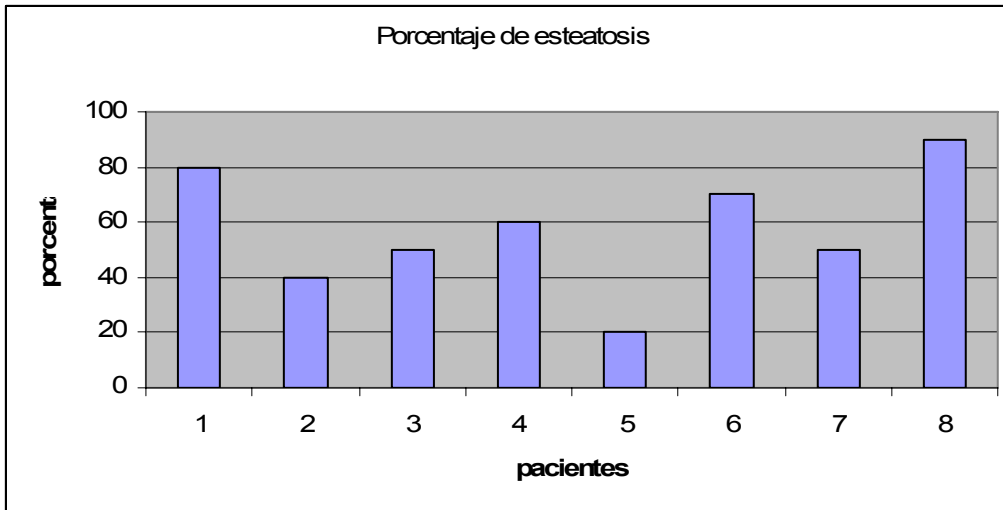


Gráfico 1. Distribución de pacientes con esteatosis hepática de acuerdo al porcentaje de esteatosis encontrado en sus biopsias hepáticas.

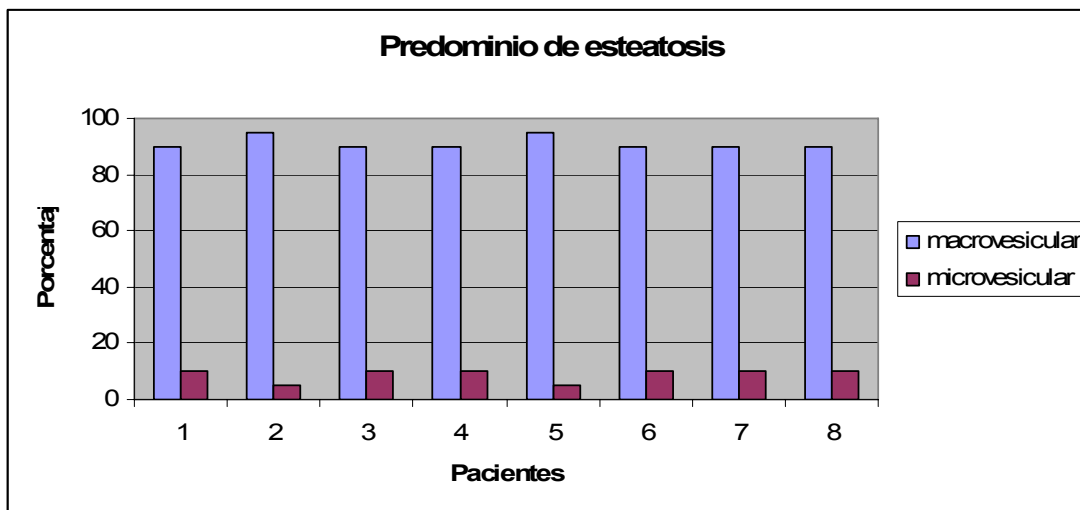


Gráfico 1B. Distribución del porcentaje total de esteatosis en las biopsias de pacientes obesos con esteatosis hepática, con predominio de esteatosis macrovesicular.

También se encontró la presencia de lipodiastemas en 7 pacientes (87%). De ellos el 60% mostró una distribución en el 10 al 15% de las células grasas con esta modificación. En el puntaje histológico esto se considero con un predominio moderado de lipodiastemas.

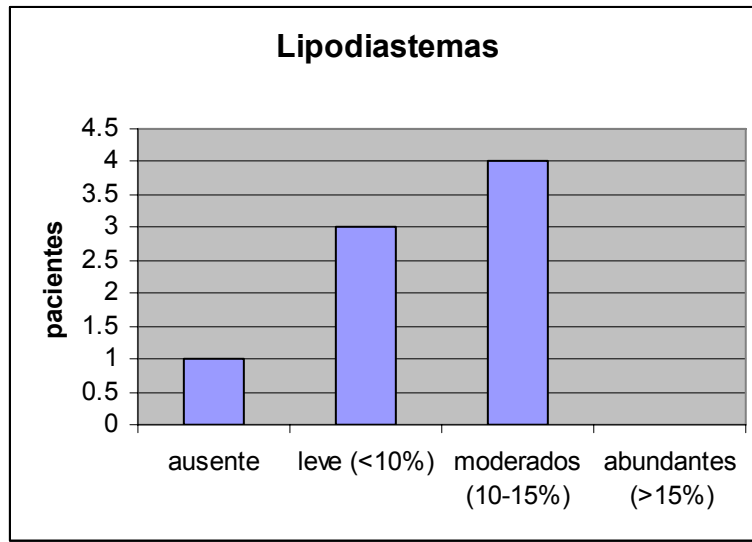


Gráfico 2. Porcentaje de células grasas con conjunción de pequeñas vacuolas en otras de mayor tamaño, en biopsias de pacientes con obesidad con esteatosis hepática.

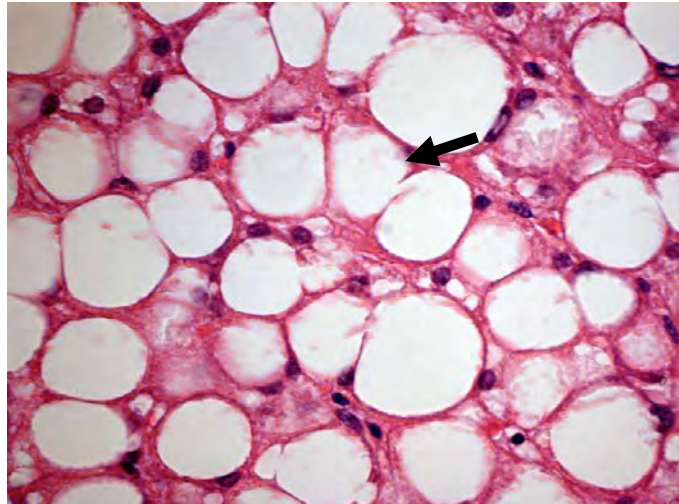


Imagen 3. Lipodiastemas, resultan de la conjunción de vacuolas pequeñas de grasa, en vacuolas más grandes, y se unen entre hepatocitos.

Se encontró la presencia de lipogranulomas en 7 pacientes (87%). De ellos el 60% mostró menos de 2 lipogranulomas en los campos estudiados, lo cual corresponde en nuestro puntaje a clasificación en leve.

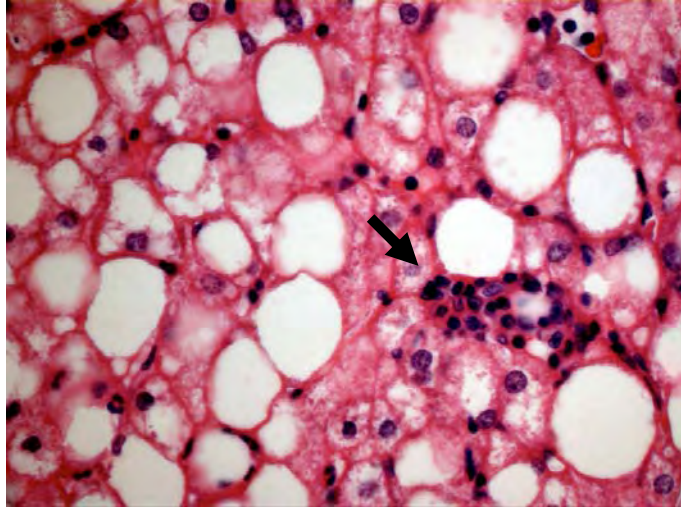


Imagen 4. Lipogranulomas, gota de grasa rodeada de macrófagos epitelioides y otras células inflamatorias.

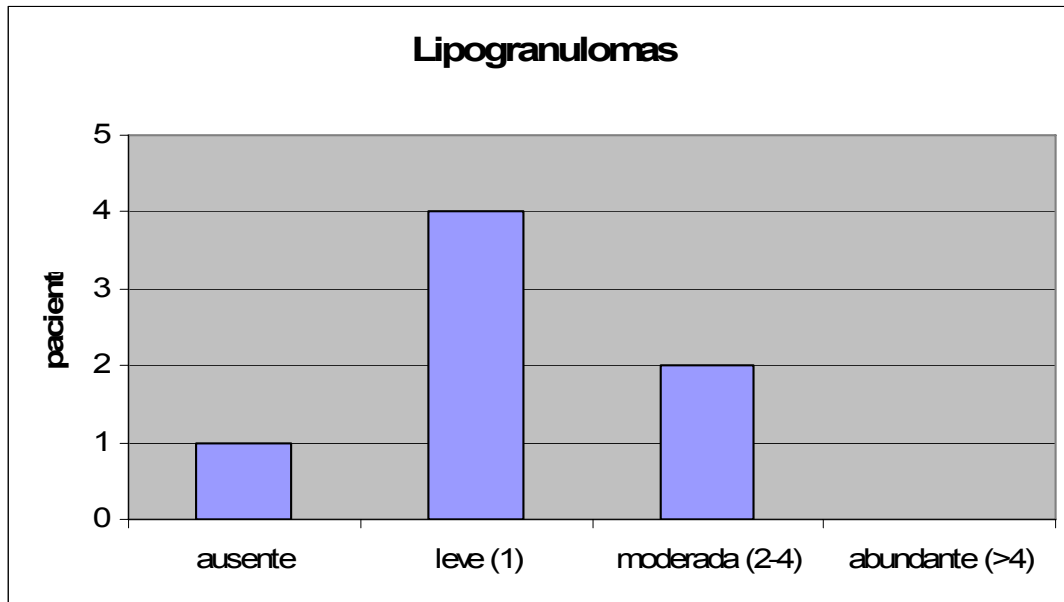


Gráfico 3. Clasificación en la presentación de lipogranulomas en biopsias hepáticas de pacientes obesos con esteatosis hepática.

En cuanto a inflamación se observó en el 87% de los pacientes, encontrando que en la mayoría de los casos se encontraba menos del 30% de los espacios porta afectados, siendo este grado el 85% de los casos.

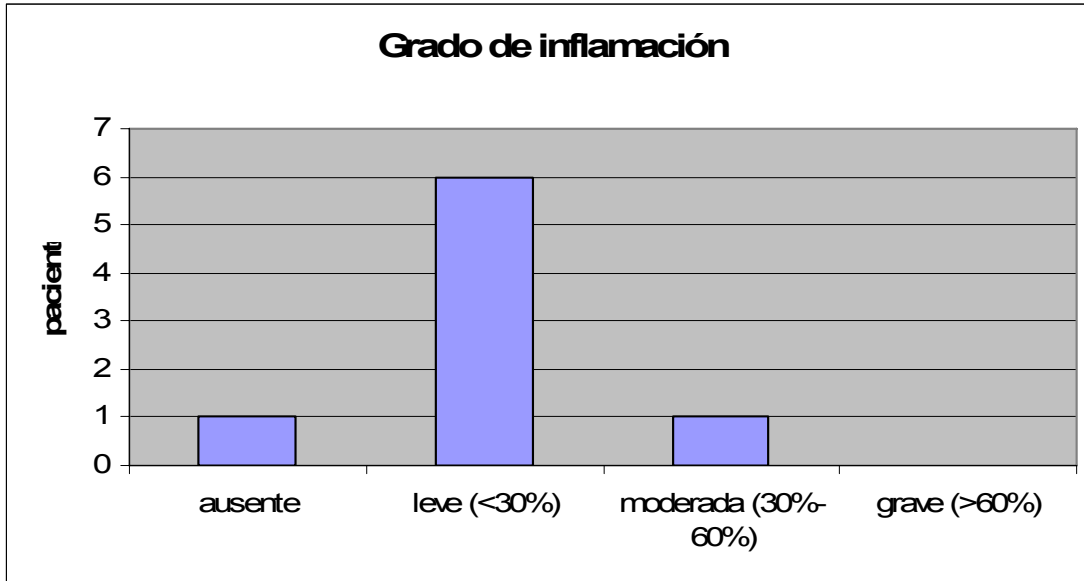


Gráfico 4. Grado de inflamación según el porcentaje de espacios porta afectados, encontrado en biopsias de pacientes obesos con esteatosis.

La presencia de microgranulomas se encontro en el 75% de los pacientes estudiados, en los cuales la mayoría tenían entre 2 a 4 microgranulomas en los campos estudiados, siendo determinado en nuestra clasificación de moderados en el 71%.

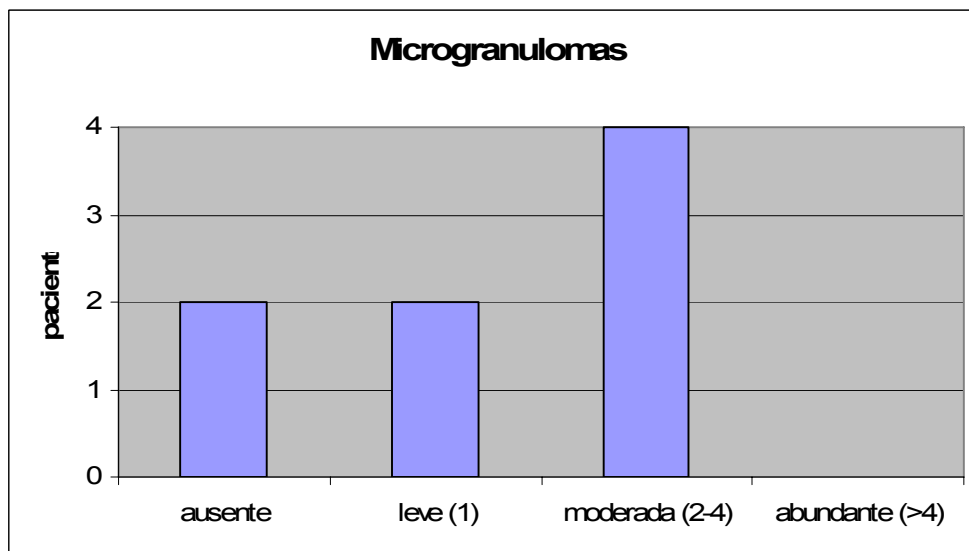


Gráfico 5. Presencia de microgranulomas en biopsias de pacientes con obesidad con esteatosis hepática.

En cuanto al desarrollo de fibrosis en nuestros pacientes, se observó en el 62.5% de los pacientes la presencia de fibrosis tisular, con mayor frecuencia en estadios I y II, sin evidencia de estadio IV.

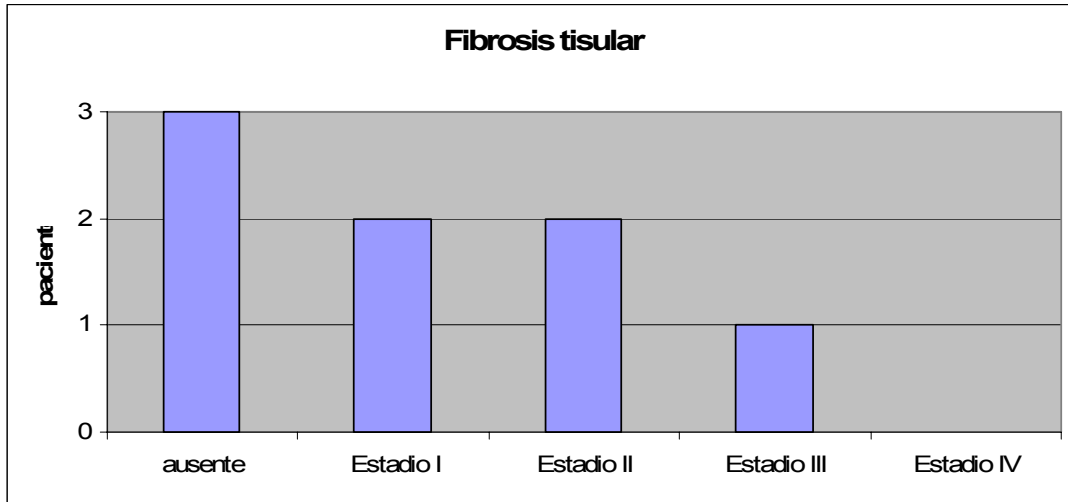


Gráfico 6. Estadios de fibrosis tisular observados con tinción de Mason en pacientes obesos con esteatosis hepática.

En la tinción de retículo, observamos la presencia de fibrosis reticular en el 75% de los pacientes, siendo de predominio leve con menos del 30% de afectación.

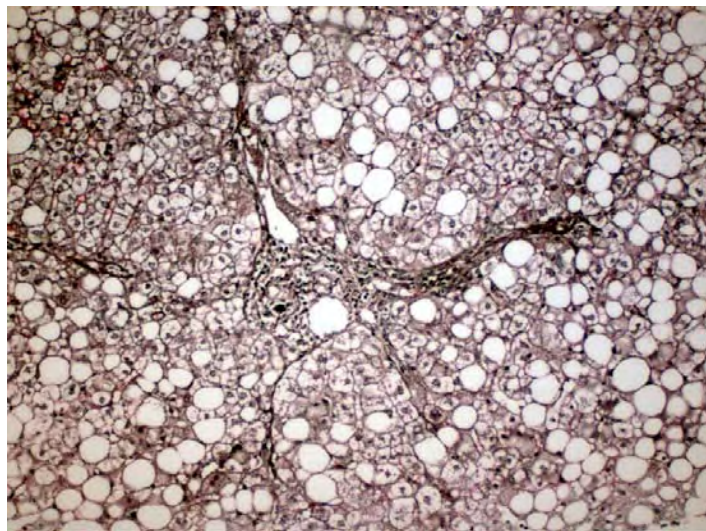


Imagen 5. Fibrosis reticular, con tinción de reticulina.

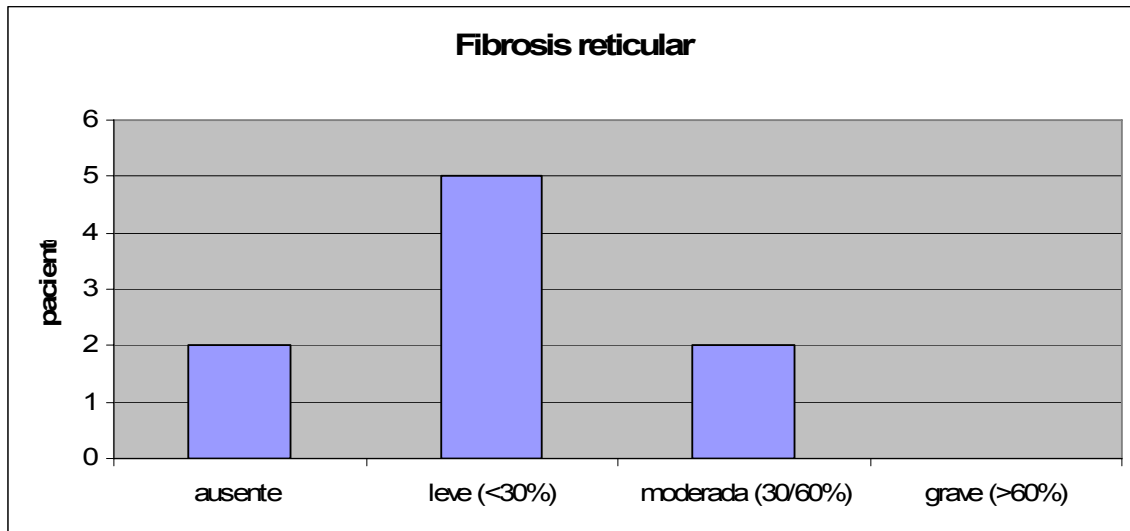


Gráfico 7. Porcentaje de fibrosis reticular observada por tensión de reticulina en pacientes obesos con esteatosis hepática.

Entre otro hallazgos que encontramos en las biopsias hepáticas de nuestros pacientes, se observaron la presencia de cuerpos de Mallory en 5 pacientes (62.5%), núcleos glucogenados en 5 pacientes (62.5%), la presencia de células apoptóticas en 4 pacientes (50%), transformación espumosa de los hepatocitos en 1 paciente (12.5%), satelitosis (presencia de polimorfonucleares alrededor de una vacuola de grasa) en 2 pacientes (25%), observándose como hallazgo en todos los pacientes la presencia de satelitosis de linfocitos, lo cual no ha sido descrito con anterioridad, y en 1 paciente se observaron macrófagos gigantes multinucleares en el espacio porta. (Grafica 2)

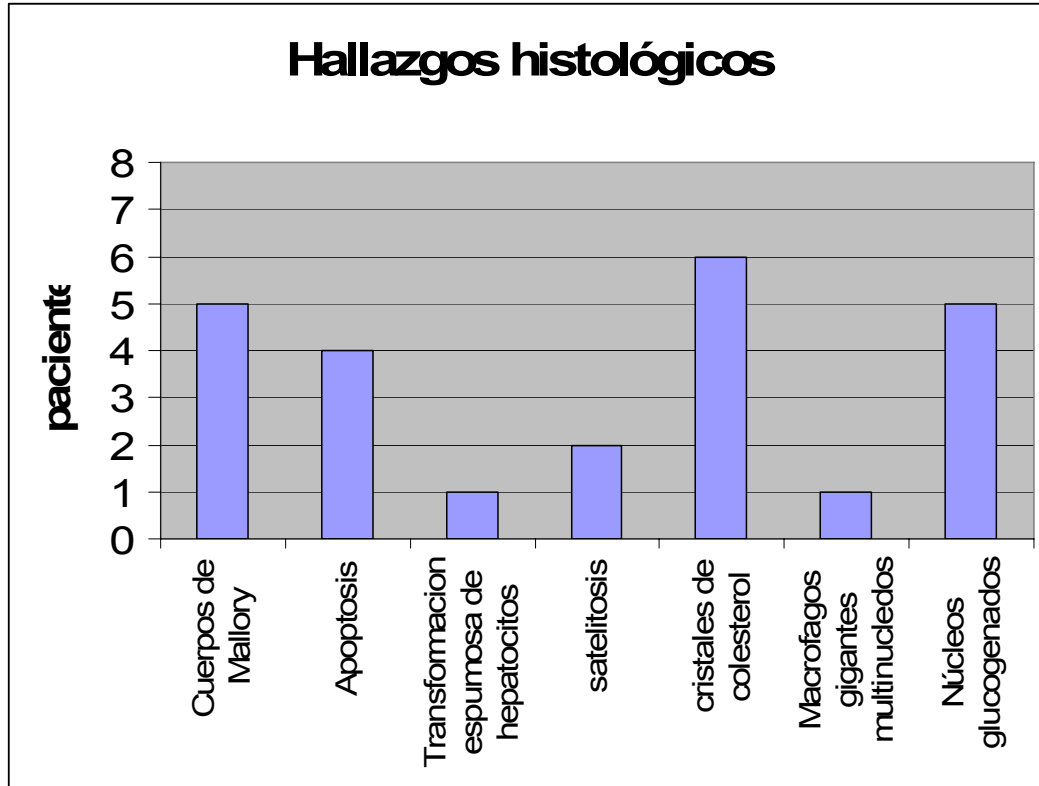


Gráfico 8. Hallazgos histológicos de los pacientes obesos con esteatosis hepática.

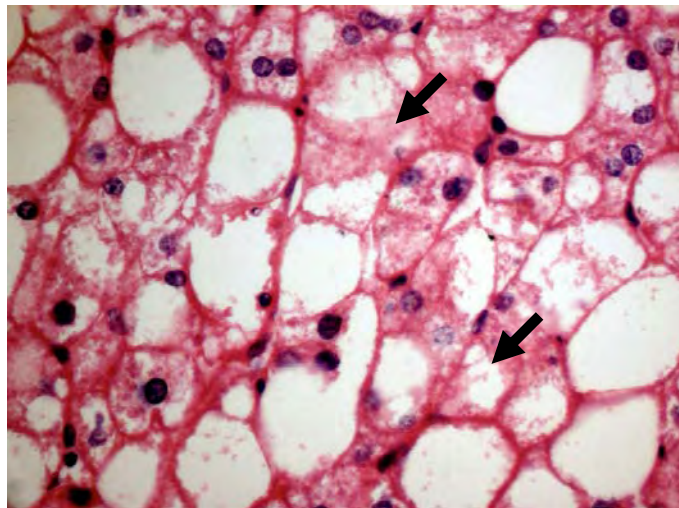


Imagen 6. Cuerpos de Mallory. Cuerpos hialinos acidófilos que se manifiestan como una acumulación de filamentos en el plasma de las células hepáticas.

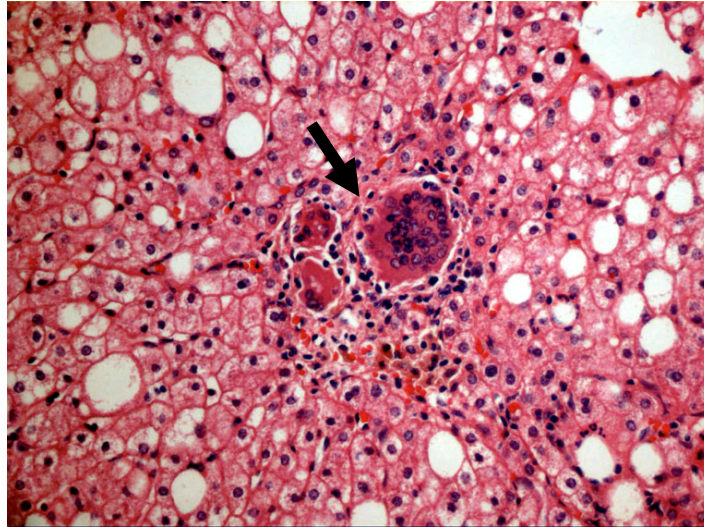


Imagen 7. Macrófagos gigantes multinucleados, células gigantes multinucleadas en el espacio porta.

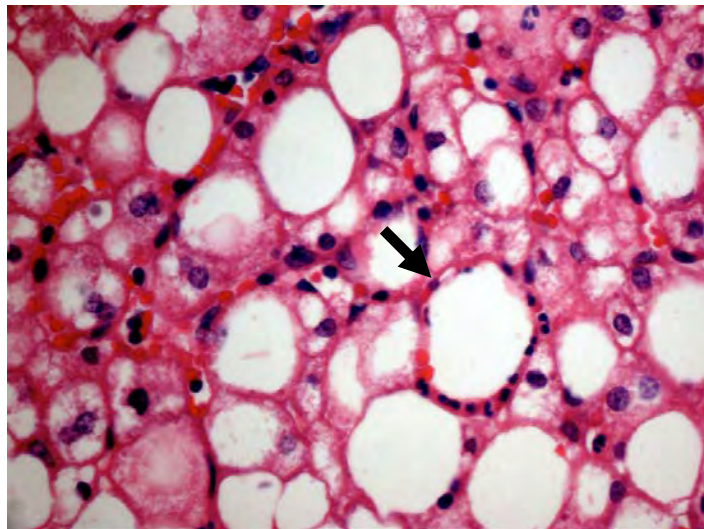


Imagen 8. Satelitosis, presencia de polimorfonucleares alrededor de las vacuolas de grasas.

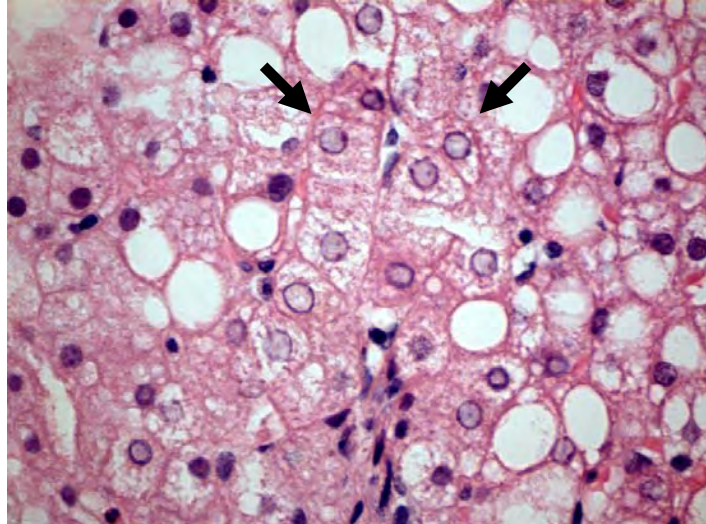


Imagen 9. Núcleos glucogenados,

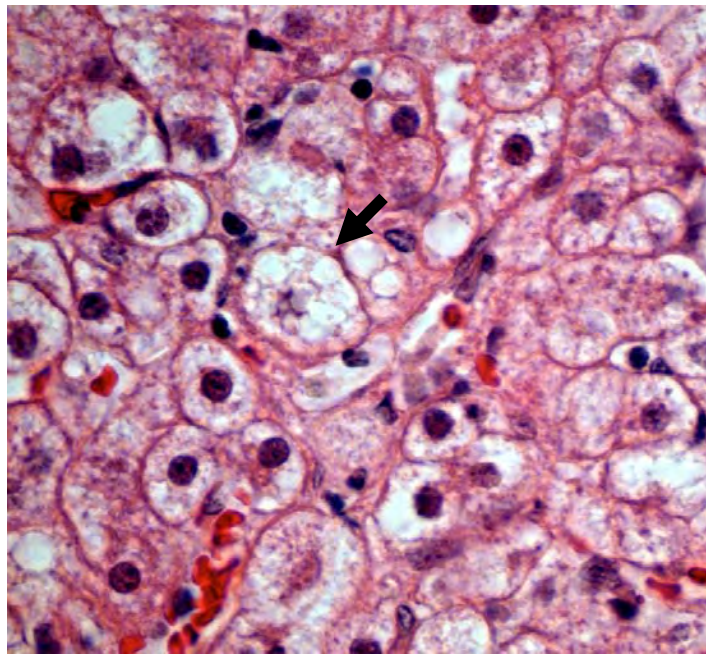


Imagen 10. Transformación espumosa de los hepatocitos.
(flecha negra)

Al realizar la correlación de resultados bioquímicos obtenidos en nuestros pacientes con el puntaje histológico determinado, se encontró, que no existe relación entre el índice resistencia a la insulina (HOMA) ($r = -0.068$, $p = \text{NS}$) y el puntaje histológico, así como tampoco existe relación con la sensibilidad a la insulina (QUICKI) ($r = 0.268$, $p = \text{NS}$).

Sin embargo, se encontró correlación inversa entre AST y relación AST/ALT con puntaje histológico ($r = 0.675$ y $.828$, $p = 0.06$ y <0.05 respectivamente). Esta correlación es mayor si se agrega al puntaje la presencia de cuerpos de Mallory ($r = 0.718$ y 0.803 respectivamente, $p <0.05$), lo cual puede deberse a la cronicidad de la enfermedad. Esta correlación resulto estadísticamente significativa. (Ver tabla 2)

Se encontró también una correlación significativa entre el índice de resistencia a la insulina (HOMA) y determinación de alanin aminotransferasa (ALT) ($r=0.730$ $p<0.05$). (Tabla 2)

Entre otros hallazgos interesantes encontramos una correlación altamente significativa entre el puntaje Z para el índice de masa corporal y la glucosa en ayuno ($r = -0.845$, $p < 0.001$). El índice de masa corporal no correlacionó con ningún otro parámetro estudiado.

De las demás correlaciones que resultaron significativas estadísticamente no hacemos mención ya que resultan interdependientes, por ejemplo Insulina vs. HOMA o Puntaje histológico vs Histología con Cuerpos de Mallory.

Tabla2. Correlación entre los parámetros clínicos e histológicos de pacientes obesos con esteatosis hepática y resistencia a insulina (con r de Pearson)

Parámetros	Índice de masa corporal	Puntaje z del IMC	Glucosa	Insulina	ALT	AST	AST/ALT	Índice HOMA	Puntaje histológico	Índice de QUICKI	Histología Cuerpos Mallory
Índice de masa corporal (IMC)	1	.279	-.548	-.192	-.321	.029	-.392	-.444	.127	.338	.110
Puntaje z del índice de masa corporal	.279	1	-.845**	.302	-.104	-.064	-.042	-.177	.138	.150	.104
Glucosa (mmol/L)	-.548	-.845**	1	-.346	.288	.194	.201	.103	-.202	-.010	-.173
Insulina (UI/L)	-.192	.302	-.346	1	.645	.027	-.213	.853**	-.129	-.829*	-.060
ALT (mg/dl)	-.321	-.104	.288	.645	1	.568	-.372	.730*	-.015	-.549	.079
AST (mg/dl)	.029	-.064	.194	.027	.568	1	.746*	.167	.675	.126	.718*
AST/ALT	.096	.082	.083	.049	.585	.746*	1	.207	.828*	.084	0.803*
Índice de Resistencia a la insulina (HOMA)	-.444	-.177	.103	.853**	.730*	.167	-.232	1	-.068	-.936**	-.016
Puntaje histológico	.127	.138	-.202	-.129	-.015	.675	.828*	-.068	1	.268	.976**
Índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI)	.338	.150	-.010	-.829*	-.549	.126	.008	-.936**	.268	1	.259
Puntaje histológico con cuerpos de Mallory	.110	.104	-.173	-.060	.079	.718*	.803*	-.016	.976**	.259	1

r = Correlación Pearson

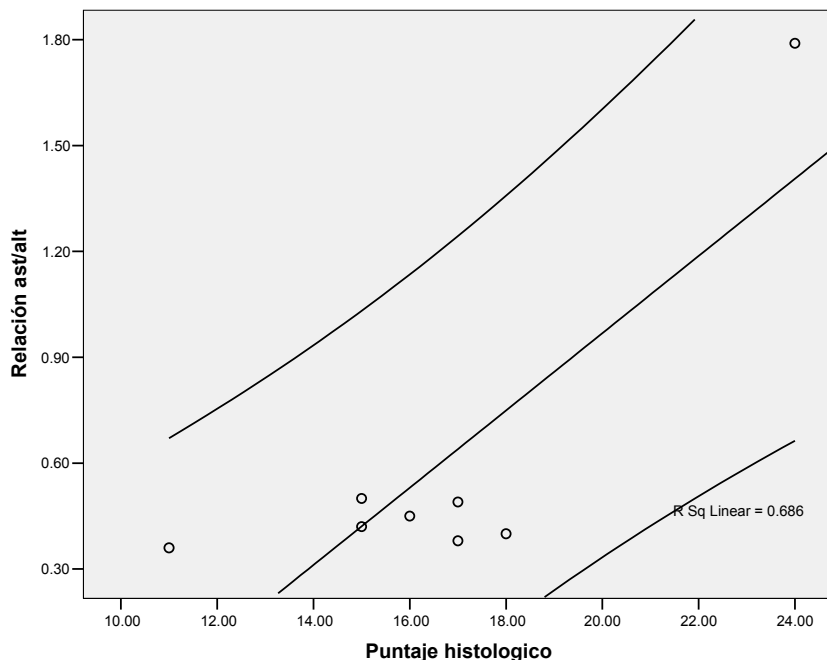
** significancia estadística p <0.01

* significancia estadística p <0.05

DISCUSIÓN

Entre los hallazgos más importante en nuestro estudio es la asociación entre el puntaje histológico, así como la presencia de Cuerpos de Mallory en la biopsia hepática, con las concentraciones de AST y la relación AST/ALT. Este hallazgo creemos que puede reflejar la cronicidad de la hepatopatía debido a la evolución de la obesidad y/o fibrosis hepática. En un estudio de 144 adultos la fibrosis hepática fue predicha por obesidad, edad avanzada y AST/ALT >1. Sin embargo, en nuestro estudio se encontraron valores de la relación AST/ALT <1 que se relacionan de manera directa con el puntaje histológico del paciente. ($p < 0.05$) (12) Aunque solamente uno de los casos presentaba una AST/ALT >1, el comportamiento correlaciona muy directamente con la histología. Mas aún, de acuerdo a la observación directa encontramos que el 62.5% de los pacientes ya mostraban algún dato de fibrosis. Inclusive el 75 % de ellos mostraban cambios reticulínicos indicativos de fibrosis. Nuestra hipótesis en este sentido es que los pacientes pediátricos a pesar de desarrollar datos de fibrosis, no mostraran elevación tan cuantiosa de AST (por lo menos en proporción a ALT). Estas elevaciones marginales de AST pudieran orientar a un daño tisular incipiente. Quizás estos pacientes podrán desarrollar mas tardíamente cambios fibroticos mas extensos lo cual pudiera resultar una diferencia esencial entre la EHNA del niño y el adulto. A saber estos daños de fibrosis sin elevación de AST/ALT pudieran considerarse en alguna forma un dato de alarma previo a la irreversibilidad de los cambios observados en la fibrosis del adulto con EHNA. Es importante poder definir el grado de daño hepático en los pacientes obesos, ya que la esteatohepatitis es una enfermedad reversible, cuando se hace la intervención adecuada de manera temprana, no así cuando la fibrosis es extensa e inclusive, existe cirrosis, lo cual puede llevar al paciente a falla hepática y la necesidad de trasplante.

Grafica 9. Relación entre puntaje histológico y relación AST/ALT en pacientes obesos con esteatohepatitis



Así mismo llama la atención que encontramos que el predominio de la esteatosis en las biopsias de pacientes con esteatohepatitis fue en las zonas I y II, contrario a lo publicado en la literatura que describe el predominio de esteatosis en pacientes con esteatohepatitis en zona III. Este mismo hallazgo fue descrito por Reed y colaboradores para esteatosis hepática de cualquier etiología. (8)

Encontramos que no existe correlación entre el índice de resistencia a la insulina, ni la sensibilidad de la misma, mediante los valores de HOMA y QUICKI con el puntaje histológico utilizado en nuestro estudio. Sin embargo, el número de la muestra fue reducido y no se hizo diferencia entre esteatosis, inflamación y fibrosis como se describe en el estudio de Schwimmer, donde si han encontrado esta correlación (12). El estudio de Schwimmer hace una correlación de tipo categórica entre la presencia o no de cuatro características esenciales esteatosis, inflamación portal, fibrosis portal o fibrosis perisinusoidal. En ese estudio las correlaciones puntuales se encontraron con la presencia o no de esteatosis, e inflamación portal, no así con fibrosis portal ni perisinusoidal. Aunque no se enfatiza en el texto de estos autores sus resultados muestran una buena

correlación entre AST y fibrosis portal y perisinusoidal, lo cual es similar a lo que observamos en nuestro grupo de estudio.

Es importante señalar que el puntaje histológico que hemos elaborado incluye los aspectos característicos de esteatohepatitis, esteatosis, fibrosis e inflamación, pero con diferente ponderación. El mayor número de puntos se le atribuyen a la esteatosis (18 de 30 posibles puntos). Para fibrosis solamente incluye 6 de 30 posibles puntos (fibrosis tisular y reticular), y para inflamación se integran 6 puntos (grado de inflamación y microgranulomas). Esto nos hace reflexionar que este puntaje resulta adecuado para todos los grados de EHNA y pudiera tener una pobre sensibilidad para mayores grados de fibrosis asociada a esteatohepatitis.

Todos nuestros pacientes estudiados presentaron índice de resistencia a la insulina elevados, lo cual se ha descrito en pacientes obesos con algún grado de fibrosis y esteatohepatitis. Estos valores están relacionados directamente con la elevación de ALT, por lo cual se considera que la elevación de esta enzima debe ser tomado en cuenta para decidir la realización de biopsia hepática en pacientes obesos, para evaluar el daño hepático y la progresión que este puede tener. Sin embargo, con nuestros hallazgos consideramos como recomendación importante evaluar la posibilidad de biopsiar a los pacientes que muestren elevación aislada de AST de igual manera.

Una limitante de nuestro estudio es el número pequeño de la muestra de pacientes. En nuestro medio no se realiza de rutina la determinación de aminotransferasas en los pacientes obesos por lo que esta enfermedad puede ser silente por tiempo prolongado. Además, no todos los pacientes son sometidos a biopsia hepática, por lo cual debemos hacer énfasis en la importancia de tener determinaciones bioquímicas para poder prevenir el daño hepático, ya que la esteatohepatitis no alcohólica puede cursar de una forma silente progresando hasta la cirrosis de manera temprana. Los marcadores hasta ahora reportados en la literatura e identificados en nuestro estudio parecen representar una gran ventana de oportunidad para hacer el diagnóstico oportuno de esteatohepatitis y EHNA. La evaluación rutinaria de los niveles de aminotransferasas en pacientes con obesidad resulta indispensable para un manejo temprano de complicaciones hepáticas.

CONCLUSIONES

Es importante la evaluación de los paciente obesos con estudios bioquímicos de manera periódica, ya que el daño hepático puede ser silente de manera inicial, sin embargo observamos que a través de la determinación de las enzimas hepáticas de manera individual no podemos estimar el daño, pero al hacer la relación de AST/ALT tenemos una correlación directa con el puntaje o daño histológico hepático, por lo cual es importante siempre estimar esta relación.

Con los presentes resultados nos damos cuenta de que los pacientes obesos que han tenido elevación de aminotransferasas de manera crónica, tienen un grado de daño hepático inicialmente por la presencia de esteatosis. Sin embargo en la mayoría de nuestras pacientes se encontró algún grado de fibrosis e inflamación lo cual nos puede orientar hacia la progresión de la enfermedad como se ha descrito. Esto puede culminar en cirrosis, lo cual no tenemos la certeza de poder seguir la evolución de estos pacientes con estos marcadores bioquímicos. Seguimos recomendando la biopsia hepática como el estándar de oro para poder corroborar la progresión del daño hepático. Queda la duda de cuándo debemos realizar una biopsia de control para evaluar si existe regresión o progresión de esteatohepatitis, ya que esta es causa de cirrosis y llega a ser necesario el trasplante hepático.

Los marcadores metabólicos de resistencia y sensibilidad a insulina parecen tener una correlación directa con la presencia de la EHNA sin embargo hasta la fecha no es posible establecer la magnitud de esta correlación. En cuanto a la correlación con la esteatohepatitis esta también parece ser directa, sin embargo, nuestro estudio no logra establecer esta interacción por lo menos con el sistema que a la fecha hemos utilizado para objetivizar el grado de daño histológico. Más estudios en este campo y ajustes a nuestro índice histológico deberán hacerse en el futuro para poder contar con adecuados marcadores bioquímicos que correlacionen y predigan la gravedad de la EHNA y la esteatohepatitis.

ANEXO 1

Correlación entre el índice de resistencia a la insulina y daño hepático, en población pediátrica con obesidad y elevación de aminotransferasas.

Hoja de captura de datos

Registro _____
Nombre _____

Genero _____
Edad _____

DX

Biopsia

Peso	
Talla	
IMC	

PE	
TE	
PT	

Laboratorios

Hg	
Leuc	
PMN	
Linf	
Mono	
Plaq	

Gluc	
Insulina	
Col	
TGL	
Ac.urico	
PT	
Alb	

BD	
BI	
AST	
ALT	
FA	
DHL	
Rel. ALT/AST	

Serologia

HA IgM	
HA IgG	
AgsHB	
HCV	
CMV	
EBV	

ANA	
Anti-DNA	
Anti-ML	
Anti-LKM	
Anti-mitocrond	

HOMA IR (Insulina en ayuno[IU/mL])(glucosa en ayuno[mmol/L]/22.5) =

QUIKI $1 / [(\log[\text{insulina en ayuno (IU/mL)}] + \log[\text{glucosa en ayuno [mg/dL]})]$

Puntaje de Biopsia

ANEXO 2

Hoja de evaluación histológica

No. Expediente

No. Biopsia

Dx clinico

Grado de fibrosis reticular	Grado (0-3)
Ausente	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3

Grado de fibrosis tisular	Grado (0-3)
Ausente	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3

Grado de inflamación	Grado (0-3)
Ausente	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3

Lipodistemas	Grado (0-3)
Ausente	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3

microgranulomas	Grado (0-3)
Ausente	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3

Esteatosis microvesicular
 Porcentaje en seco fuerte 3 campos X _____

Esteatosis Macrovesicular
 Porcentaje en seco fuerte 3 campos X _____

Esteatosis General _____

Puntaje ponderado			
Micro/Macro/general puntaje	<25%	25-50%	>50%
	1	3	5

Puntaje total

Reviso biopsias: _____

Dr. Pedro Valencia Mayoral.

Localización de esteatosis

Cuerpos de Mallory

ZONA _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Dietz VW. Health consequence of obesity in youth. Childhood predictor of adult disease. *Pediatrics*. 1998; 11 (4): 418-24.
2. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
3. Roberts, E. Non-alcoholic steatohepatitis in Children. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 155-172
4. Pacheco L, Piñeiro R, et al Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Rev Cubana Pediatr* 2006; 78 :1
5. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 861-879
6. Ong P, Younossi Z. Epidemiology and Natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11:1-16.
7. Brunt E, Janney C, Biscegli A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for Trading and staging the histological lesions. *AJG* 1999; 94:9
8. Reed F, Villalpando S y Valencia P. Tesis “Factores asociados a esteatosis hepática en niños en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 1998 y 2003”.
9. Quiros-Tejeira et al. Risk for NAFLD in Hispanic youth whit BMI >- 95TH percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 44 (2) 228-236.
10. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, et al. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 226-232
11. Ong J, Younossi Z. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 617-634.
12. Schwimmer JB, Deutsch et al. Obesity, Insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*, 2003; 143: 500-5
13. Guidorizzi AC, Cotrim H, Rocha R, Carvalho F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and hitological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 837-841.
14. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 613–618.
15. Bondini S, et al. Pathologic assessment of non.alcoholic fatty liver disease. *Clinic Liver Dis*. 2007, 11: 17-23
16. Adams L. Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 25-35.
17. Merriman R, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients whit suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006; 44(4): 874:880
18. Contos,M. The histologic spectrum of Nonalcoholic fatty liver Disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3):841.

19. Pacifico L. et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristic of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 542-547.
20. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatrics patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2006; 12(48): 7821-7825
21. Kleiner D, Brunt E, Natta M, Behling C, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6):1313-1321.
22. Schwimmer J, Behling C, Newbury R, Deutsch R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42(3):641-232.
23. Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, et al. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonacoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 312-317.
24. Lavine J, Schwimmer J. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004; 8: 549-558.