



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MEDICO
NACIONAL "LA RAZA"

CORRELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES PEDIATRICOS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JESUS MONROY UBALDO

TUTOR

DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA



MÉXICO, D.F

2012

DRA.LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL
"DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.C "LA RAZA"

DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA
TUTOR DE TESIS Y MEDICA ADSCRITA DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL
"DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N "LA RAZA"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3532
HOSPITAL GENERAL DE GABRIEL GONZÁLEZ GARCÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA SAJA, D.F. NORTE

FCIA 03/09/2013

DRA. CELSA LAURA CERDAN SILVA

PRESENTE

Tengo el agrado de certificar, que el protocolo de investigación con título:

CORRELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRAGA NO ALCOHOLICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
E-2012-1882-73

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3532

IMSS

INDICE

	PÁGINA
Resumen	5
Antecedentes científicos	6
Objetivo General	10
Material y método	10
Resultados	11
Discusión	13
Conclusión	16
Bibliografía	17
Anexos	19

RESUMEN

TÍTULO: Correlación de la proteína C reactiva y enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes pediátricos.

INTRODUCCIÓN: El hígado graso es un hallazgo que se observa en 1 de cada 3 especímenes de necropsia por muerte accidental.

En las últimas dos décadas, el aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad explica la aparición de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA), (2-3) que es la causa más común de enfermedad crónica del hígado en niños y adolescentes en los Estados Unidos (1).

Existen factores de riesgo asociados como la edad (adolescencia), el género (masculino) y la raza (México-americanos).

Hasta el momento no existen signos ni síntomas patognomónicos de la enfermedad; los datos reportados por diferentes series incluyen fatiga, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en las características histológicas y en la exclusión rigurosa del consumo de alcohol. Sin embargo hay estudios que consideran otros elementos auxiliares del diagnóstico, como los valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina y α -macroglobulina que se han reportado significativamente más altos en los pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica que en la población sana. (33)

OBJETIVO: Determinar la correlación entre la proteína C reactiva y la enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes pediátricos del CMN "LA RAZA"

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, analítico, descriptivo, retroprospectivo. Muestreo: Consecutivo continuo. La variable independiente es proteína C reactiva y la dependiente la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Previo consentimiento informado, se incluirán a todos los pacientes con el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica que acudan a consulta externa de "clínica de hígado" del departamento de gastroenterología pediátrica de la UMAE Dr. GGG del CMN la "Raza" durante el periodo comprendido de marzo del 2010 a enero del 2012. Se solicitará proteína C reactiva y se obtendrá el reporte de la biopsia hepática para el análisis de los resultados que se obtengan.

RESULTADO: Con los resultados obtenidos se busco significancia estadística mediante la prueba de correlación de P Pearson entre la proteína C reactiva y los hallazgos histológicos con un resultado de $P = 0.6$. Se busco significancia mediante la prueba de ANOVA obteniendo 0.65.

CONCLUSIONES: No existe un biomarcador con alta sensibilidad ni especificidad, hasta el momento

Palabras clave: Proteína C reactiva, enfermedad hepática grasa no alcohólica

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

El hígado graso se observa en 1 de cada 3 especímenes de necropsia por muerte accidental. Desde 1990 se acuñó el término de esteatosis hepática no alcohólica (NASH) en pacientes obesos con o sin antecedentes familiares de diabetes mellitus o enfermedades virales (hepatitis C) con hallazgo histológico de "esteatosis".

La EHGNA es la causa más común de enfermedad crónica del hígado en niños y adolescentes en los Estados Unidos (1). En las últimas dos décadas, el aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad explica este hecho (2-3).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) describe mucho mejor a la enfermedad hepática progresiva que puede evolucionar a la fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular. Se define como esteatosis hepática en personas que beben poco o nada de alcohol, representa un espectro de enfermedades del hígado que van desde la esteatosis a la esteato - hepatitis no alcohólica (NASH), una forma progresiva de la enfermedad del hígado que puede conducir a la fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular en un subgrupo de individuos afectados. NASH se caracteriza por esteatosis macrovesicular (los glóbulos de grasa varían en tamaño desde muy pequeños hasta casi llenar el hepatocito), degeneración vacuolar, con o sin cuerpos de Mallory, con inflamación lobulillar o portal, con o sin fibrosis (4).

Aunque la prevalencia de EHGNA en la edad pediátrica es difícil de determinar, varios estudios epidemiológicos utilizan marcadores indirectos de estimación. La National Health and Nutrition Examination Survey III (1988-1994) sugiere que aproximadamente el 3% de los adolescentes tienen niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT)(5).

La prevalencia de esteatohepatitis incrementa con la edad, desde el 0,7% para las edades de 2 a 4 años hasta el 17,3% para las edades de 15 a 19 años; existe diversidad según la etnia: asiática 10,2%; negra 1,5%; latinos 11,8%; caucásica 8,6%. La tasa más alta se observa en niños obesos (38%) y por distribución de género 11.1 % en niños y 7.9% en niñas. (6,7,8,9,10).

Los asiáticos y los mexicano-americanos tienen tasas más altas de resistencia a la insulina y adiposidad visceral IMC equivalente, lo que predispone a estos grupos para EHGNA (10). Las diferencias étnicas también pueden referirse a varios factores, incluyendo el tipo de dieta, la elección de ejercicio, la situación socioeconómica y el estilo de vida.(11)

La esteatohepatitis en la niñez es un reto diagnóstico, porque la degeneración vacuolar, la fibrosis clásica de la zona 3 y la inflamación del parénquima que se ven comúnmente en los adultos son menos comunes en los niños, que presentan en su mayoría un patrón histológico mixto (12).

Se han propuesto dos subtipos histológicos en pacientes pediátricos:

Tipo I: Se observa solo en 17% de los niños, se caracteriza por esteatosis con degeneración vacuolar e inflamación lobular, con o sin fibrosis perisinusoidal y sin inflamación portal.

Tipo II: Se define como esteatosis hepatocelular macrovesicular con inflamación portal, con o sin fibrosis portal y degeneración vacuolar mínima.(12)

SISTEMA DE PUNTUACIÓN HISTOLÓGICO

El sistema de puntuación para edad pediátrica ha sido diseñado y validado por el comité de hepatología de la NASH Clinical Research Network (CRN-NASH). (8)

Se compone de 14 características histológicas, cuatro se evalúan semicuantitativamente: esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-2), vacuolización hepatocelular (0-2) y fibrosis (0-4).

Las otras nueve: esteatosis microvesicular, anticuerpos acidófilos, microgranulomas, lipogranulomas, inflamación portal, macrófagos pigmentados, megamitocondrias, corpúsculos de Mallory y los núcleos hialinos de glucógeno, son evaluadas cualitativamente como presente o ausente.

Este sistema evalúa una puntuación de actividad: más de 8 equivale a esteatosis, inflamación lobular y degeneración vacuolar; una puntuación de 5 a 7 corresponde al diagnóstico de hígado graso y las biopsias con puntaje inferior a 3 son clasificadas sin enfermedad hepática grasa no alcohólica (9)

FISIOPATOLOGÍA

Díaz y James proponen que la acumulación de grasa en el hígado es el primer paso, pero por sí solo no puede ser suficiente, para inducir un daño hepático progresivo. Se requieren factores adicionales incluyendo al estrés oxidativo (por deficiencia de antioxidantes en la dieta, el agotamiento del glutatión, la disfunción mitocondrial, desequilibrio hormonal, la hipoxia de la apnea obstructiva), lipotoxicidad, adipocitoquinas, alteraciones en la permeabilidad mitocondrial, y la activación de las células estrelladas como mediadores potenciales en la inducción de la lesión hepática persistente que conduce a enfermedad hepática grasa no alcohólica.(10-12).

Una de las consecuencias más importante de la obesidad es el hiperinsulinismo, considerado el elemento principal en el desarrollo del síndrome metabólico, pues existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina, incluso de forma independiente al índice de masa corporal (IMC), distribución de grasa intrabdominal y obesidad general, aunque esta determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado.

Existe una relación clínica directa entre el número de componentes del síndrome metabólico y el grado de esteatosis hepática. La presencia de cuatro componentes del síndrome metabólico: distribución de grasa corporal, intolerancia a glucosa, hipertensión y dislipidemia se correlacionan de forma significativa con el grado de infiltración grasa en el hígado graso más no con el grado de inflamación. (14)

La relación cintura/cadera es uno de los factores que más influyen en el incremento de riesgo relativo de desarrollar esteatosis hepática (15).

La obesidad está relacionada con la inflamación; en el tejido adiposo en particular con la grasa visceral, la cual produce interleucina-6, que estimula una respuesta inflamatoria potente. La interleucina-6 también estimula la producción hepática de proteína C-reactiva (CRP), un indicador general de la inflamación.(16)

SÍNTOMAS Y HALLAZGOS CLÍNICOS

No existen signos ni síntomas patognomónicos de la enfermedad, los datos reportados por diferentes series mencionan: fatiga, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia; su curso generalmente es asintomático. Otros autores como J.E Lavine han reportado estreñimiento, lipomatosis, acantosis nigricans, eritema palmar, angiomas cutáneos y paniculitis. (13)

FACTORES PREDICTORES PARA PROGRESIÓN

La presencia de obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son los predictores más fuertes para fibrosis. La edad mayor a 45 años es un factor predictivo fuerte de la cirrosis. Un elevado nivel de ALT, una relación / AST ALT superior a 0.8, la hipertensión, triglicéridos y índice alto de resistencia a la insulina en combinación también son fuertes predictores. (17).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en las características histológicas, haciéndose necesaria la práctica de una biopsia y la exclusión rigurosa del consumo de alcohol. Otros elementos a tener en cuenta son:

La relación AST (aspartato aminotransferasa)/ ALT (alanina aminotransferasa) habitualmente es menor de 1, pero esta relación aumenta a medida que avanza la fibrosis.

Niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa pueden presentarse en algunos pacientes a pesar que su grado de elevación es menor al encontrado en la hepatitis alcohólica (18).

Otras anomalías séricas son: hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia en una etapa cirrótica de EHGNA, detonando la pérdida progresiva de la funcionalidad hepática (19)

Los niveles de ferritina sérica pueden estar elevados y de acuerdo al estudio de Bonkovsky el 11 % presenta niveles aumentados de la saturación de transferrina (20)

PROTEINA C REACTIVA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

La PCR es una proteína de fase aguda, los niveles elevados de PCR se han relacionado con incremento de la adiposidad en niños de 8-17 años (Sistema Nacional de Salud y Nutrición Lande et al, 2008)(Visser et al, 1999)(Cook et al., 2000).

En el estudio realizado por Brown, se estudió la relación de PCR y adiposidad encontrando relación estadísticamente significativa entre las medidas de la adiposidad y la proteína C reactiva, aunque esta relación depende de la edad. (16)

La infiltración grasa del hígado provoca un aumento difuso de la ecogenicidad en la ultrasonografía. Ésta tiene especificidad del 93% para detectar esteatosis y del 89% para fibrosis.

En la TAC, la infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima. La esteatosis es difusa en la mayoría de los pacientes con EHGNA pero en ocasiones es focal (30). En dichas circunstancias, la ultrasonografía y la TAC pueden mal interpretarse y confundirse con la presencia de masas hepáticas malignas. En estos casos la RMN puede distinguir las lesiones ocupantes de espacio de la infiltración grasa localizada (18).

La biopsia hepática es el método diagnóstico considerado como el estándar de oro para las lesiones histológicas de enfermedad hepática grasa no alcohólica, esencial para el pronóstico y para determinar el efecto del tratamiento médico. (21)

Koruk y cols. estudiaron a 216 pacientes con EHGNA, 18 casos tuvieron esteatohepatitis no alcohólica, compararon las concentraciones séricas de las proteínas de fase aguda y su relación con los hallazgos histopatológicos, con 16 controles sanos. Los valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina y α -macroglobulina fueron significativamente más altos que los del grupo control, concluyendo que pueden ser útiles para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica. (22)

Marjolein y cols. valoraron la elevación de proteína C reactiva en niños con sobrepeso; su estudio incluyó a 3512 niños entre 6 y 8 años de edad. La elevación de PCR se presentó en 7.6% de los niños y 6.1% de las niñas. En base al IMC (percentila 85 para edad y género) la elevación de PCR fue observada en 20.6% en niños y 18.7% en niñas. Este estudio concluye que el sobrepeso se asocia con una mayor concentración de PCR y estos datos sugieren un estado de inflamación sistémica de bajo grado en niños con sobrepeso. (24)

Neuman y colaboradores por otra parte, evaluaron la asociación entre el diagnóstico ultrasonográfico de enfermedad hepática grasa no alcohólica y los niveles de marcadores séricos inflamatorios, los resultados reportaron que no existe una asociación estadísticamente significativa de los niveles de Proteína C reactiva y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, concluyendo que el hígado graso por sí solo no es un cofactor en la estimulación de marcadores inflamatorios en pacientes obesos.(23)

Esta controversia y la ausencia de estudios previos en la población pediátrica mexicana, así como la implicación del diagnóstico temprano para el manejo adecuado y la limitación del daño para mejorar la calidad de vida de los pacientes, hacen de este estudio el primero en su tipo, por lo que puede sentar las bases para nuevas investigaciones sobre marcadores de inflamación que estén al alcance de las instituciones y que ofrezcan una medida de bajo costo y alto impacto para el manejo integral de la población pediátrica con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la correlación entre proteína C reactiva y enfermedad hepática grasa no alcohólica.

MATERIAL Y METODOS

El diseño de la investigación es observacional, transversal, analítico, descriptivo retroproyectivo.

Población de estudio: Se incluirá a todos los pacientes de género femenino o masculino menores a 16 años de edad con diagnóstico al momento del estudio de enfermedad hepática grasa no alcohólica a través de estudio de imagen y bioquímico, que cuenten con reporte de biopsia hepática y proteína C reactiva, que acudan a la consulta de la "clínica de hígado" del departamento de gastroenterología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González, Garza, del CMN la "Raza". Durante el periodo comprendido del 1° de marzo de 2010 al 31 de Diciembre del 2011.

Plan de Análisis estadístico: Análisis Descriptivo. Se calcularán las medidas de tendencia central y dispersión. Se representarán en gráficas y tablas. Análisis inferencia. Se consideran valores de alfa 0.05 y beta 0.20. Hipótesis estadística $H_a: P_1 \neq P_2$
Coeficiente de correlación de Pearson para evaluar si existe relación entre la presencia de proteína C reactiva y enfermedad hepática grasa no alcohólica. Por estratificación, por edad y genero. Se realizara análisis de los datos a través del paquete SPSS versión 15.0. Se presentarán los resultados en tablas y gráficas del programa de Excel del paquete Office 2007.

Consideraciones Éticas

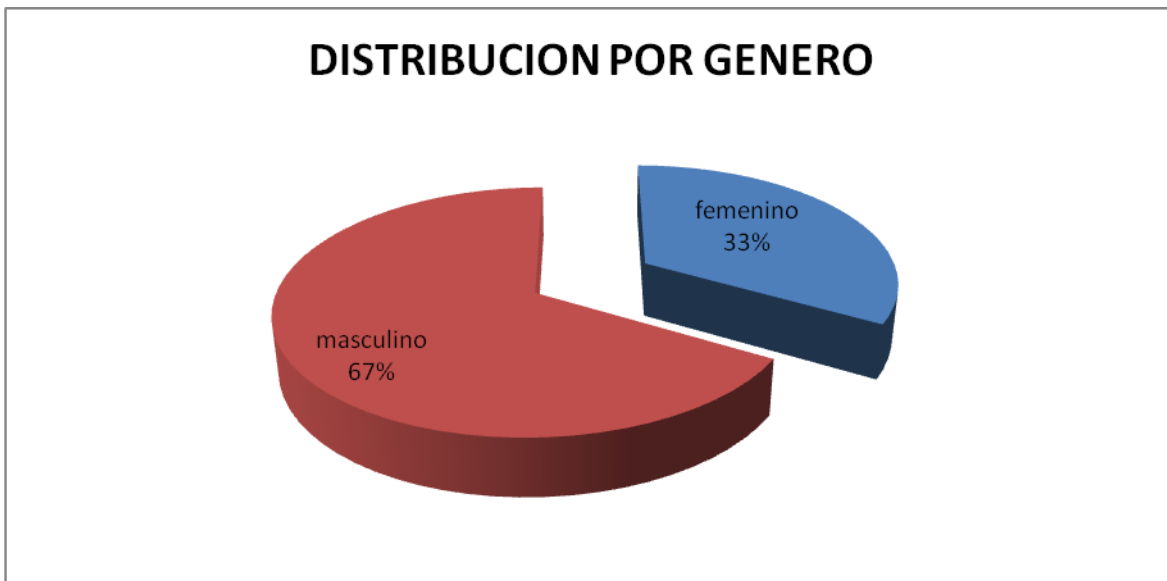
El presente estudio tiene riesgo mínimo, con complicaciones como dolor a la venopunción, formación de hematoma, ruptura del vaso por lo que requiere hoja de consentimiento informado, antes de la toma.

El estudio respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de salud en seres humanos.

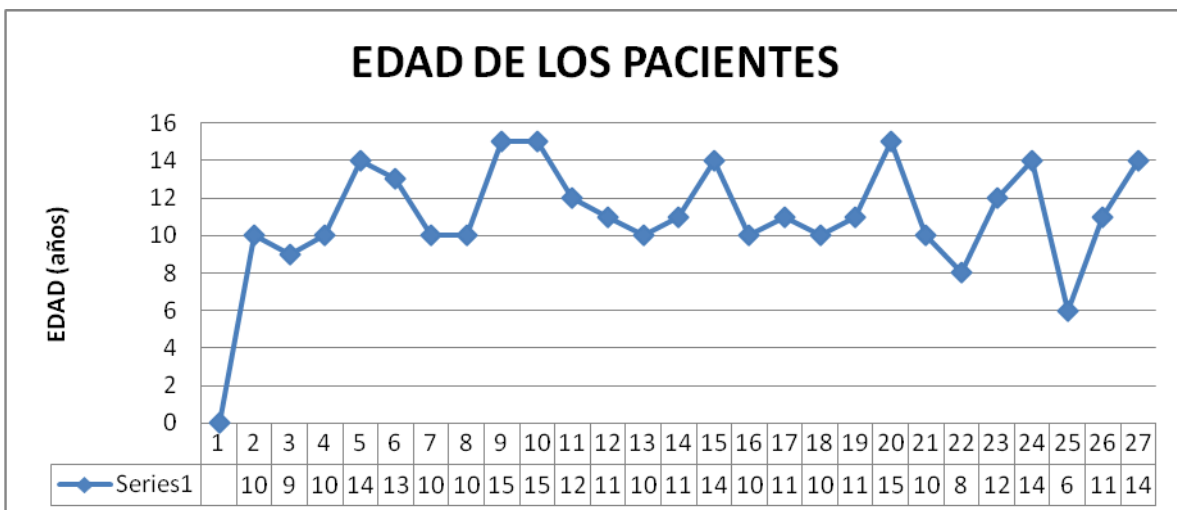
El presente se realizará en base a lo establecido en la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos; artículo 4° publicado en el diario oficial de la federación, el día 6 de abril de 1990 y la declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones en Tokio (1995) Venecia(1983) y Hong Kong (1989). Se solicitara la autorización a los tutores para la realización de estudio de laboratorio y realización para proteína C reactiva.

RESULTADOS

Se incluyeron a 27 pacientes con Diagnostico de Enfermedad Hepática grasa no alcohólica de los cuales 18 (66.6%) corresponden al género masculino y 9 (32.2%) al género femenino.



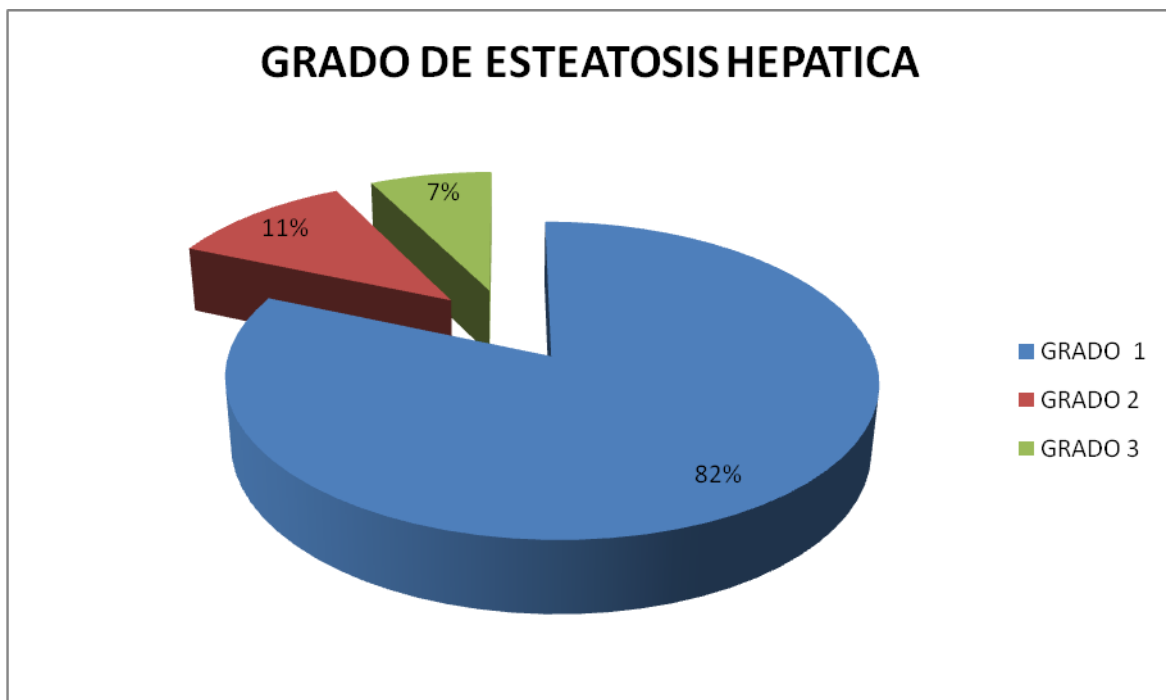
La edad promedio a la realización del diagnostico fue de 11.4 años, el índice de masa corporal más alto fue de 42.7 que se encuentra por arriba de la percentil mas 97 y el índice de masa corporal menor fue de 18.4 en la percentil 50 con un promedio de IMC de 26.8.



Para la determinación de AST con una máxima de 130, mínima de 19 promedio de 48,25, ALT: máxima de 463; mínima de: 12, con un promedio de 87.4, GGT: 262.4, GGT : una máxima de 1584 y un promedio de 137, Colesterol: con una cifra máxima de 269 y un promedio de 172, triglicéridos máximo de 358 y un promedio de 130,y para la determinación de Proteína C reactiva, el valor más alto fue de 15 y promedio de 6.

Con los resultados obtenidos se busco significancia estadística mediante la prueba de correlación de P Pearson entre la proteína C reactiva y los hallazgos histológicos con un resultado de $P = 0.6$. Se busco significancia mediante la prueba de ANOVA obteniendo 0.65.

De los pacientes sometidos a realización de biopsia ninguno tubo fibrosis y la biopsia se reporto de acuerdo a los hallazgos de NASH Clinical Research Network Scoring System for NAFLD: de los 27 pacientes incluidos, 22 pacientes presentaron esteatosis hepática grado 1, con un grado 2 se encontró 3 pacientes y solo 2 pacientes con grado 3.



DISCUSIÓN

Ludwig en 1980 es el primero en reportar el hígado graso en pacientes mujeres, obesas, sin antecedente de ingesta de alcohol o enfermedad hepática asociada; posteriormente surgen reportes relacionados a la asociación de esteatosis hepática e inflamación, es a partir de este momento en que se convierte en un reto diagnóstico.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica, para algunos autores forma parte del síndrome metabólico, cuando se asocia a hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y evidentemente obesidad en un paciente. En la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, se asocia clínicamente con la obesidad, pero por los factores genéticos que están involucrados en su fisiopatogenia, la obesidad per se no produce esteatohepatitis, ni tampoco elevación de las transaminasas, es ese el punto y motivo de discusión cual es el método diagnóstico de elección con sensibilidad y especificidad óptima que me permita ratificar la esteatosis y diferenciarla de la esteatohepatitis.

El ultrasonido que es un método diagnóstico no invasivo, de fácil alcance y bajo costo, tiene como desventaja ser operador dependiente y no permitir la diferenciación entre hígado graso y esteatohepatitis, desafortunadamente en la literatura mundial muchas series reportadas basan su diagnóstico por éste método lo que genera confusión ya que actualmente se conoce que no es el método ideal ni por su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de certeza, como bien es referido por los autores asociado a los antecedentes de paciente como: obesidad, elevación de transaminasas se puede sospechar.

A pesar de que para muchos médicos es suficiente que el paciente tenga obesidad, esteatosis por algún método de imagen y elevación de las transaminasas, para poder hacer el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica, continúa siendo un verdadero reto para el médico clínico, sobre todo por que la biopsia se considera un método invasivo y para algunos de alto costo. Por ello es que surge la necesidad de crear biomarcadores que permitan orientar al clínico, de que su paciente cursa ya con un proceso inflamatorio (esteatohepatitis), primeramente realizar un cambio radical en el estilo de vida del paciente y segundo si persiste, ahora si realizar la biopsia a pesar de lo invasiva, para poder demostrar el grado de inflamación, de esteatosis y evitar que desarrolle fibrosis y/o cirrosis.

La realidad es que el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica se considera un verdadero reto para el clínico aunque está fuertemente asociada a obesidad existen otros factores como genéticos-hereditarios y/o ambientales que la producen, situación que genera aun más la toma de decisión de que método diagnóstico el médico clínico debe de utilizar para demostrarla (diferenciar hígado graso de esteatohepatitis). Por todos estos motivos nosotros tomando en consideración los reportado en la literatura por Koruk y cols. Estudiaron a 216 pacientes con EGHNA, reportando 18 casos con esteatohepatitis no alcohólica, compararon las concentraciones séricas de las proteínas de fase aguda y su relación con los hallazgos histopatológicos. Observando que los

valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina y α -macroglobulina fueron significativamente más altos que los del grupo control, concluyendo que pueden ser útiles para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica. Marjolein y cols. Valoraron la elevación de proteína C reactiva en niños con sobrepeso; su estudio incluyó a 3512 niños entre 6 y 8 años de edad. La elevación de proteína C reactiva se presentó en 7.6% de los niños y 6.1% de las niñas. En aquellos en los que su IMC se ubicó por arriba de la percentil 85 para edad y género la cuantificación de la proteína C reactiva se encontró elevada en 20.6% en niños y 18.7% en niñas, pero con base en que no se realizó el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica, de certeza lo único que podemos sustentar de este estudio es que la obesidad no tan solo es un problema estético si no que debemos considerarla como una verdadera enfermedad, con la producción de sustancias inflamatorias que desconocemos se presenten en fase aguda, crónica o asociada a otros factores ambientales, hereditarios y/o genéticos.

Neuman y colaboradores por otra parte, evaluaron la asociación entre el diagnóstico ultrasonográfico de enfermedad hepática grasa no alcohólica y los niveles de marcadores séricos inflamatorios, los resultados reportaron que no existe una asociación estadísticamente significativa de los niveles de Proteína C reactiva y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, concluyendo que el hígado graso por sí solo no es un cofactor en la estimulación de marcadores inflamatorios en pacientes obesos; desafortunadamente para este grupo de investigadores tienen como variable confusoria, “el ultrasonido como método diagnóstico”, debido a que hasta el momento el diagnóstico de certeza de la esteatohepatitis solo es por histología, además de que lo reportado en la literatura, es que el ultrasonido no es método sensible ni específico para esteatohepatitis, solo nos sirve para sospechar esteatosis e iniciar el protocolo de estudio de un paciente.

En algunos centros hospitalarios que tienen factibilidad de realizar biopsia hepática, se postula como un método invasivo, especializado y de alto costo. En nuestro Hospital General del Centro Médico La Raza, en el Departamento de Gastroenterología Pediátrica desde el año de 1990, el 95% de las biopsias de hígado, se realizan de manera percutánea ya que se cuenta con el personal calificado, el costo es mínimo pues los pacientes a los que se programan para este método solo se les realiza, tiempo de sangrado, radiografía de tórax y su estancia es de dos días, cabe mencionar que para algunos autores la biopsias hepática percutánea representa la 1: 50 000 parte de parénquima hepático lo cual podría generar un índice de error considerable, pero nosotros a la vez nos preguntamos, ¿si los médicos oncólogos para diferenciar una estirpe histológica, de una tumoración, obtienen esta proporción de tejido igual 1:50 000, la considerarían errónea?

No existe hasta el momento un marcador bioquímico con una alta sensibilidad para la enfermedad y solo el reporte histológico es el cual en la mayoría de los casos. Koruk, reporta un incremento de la proteína C en 18 pacientes adultos que tuvieron esteatohepatitis no alcohólica diagnosticada por biopsia; concluyendo que puede ser útil para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica. Marjolein, reporta en pacientes pediátricos una asociación entre proteína C reactiva e índice de masa

corporal, observando que ha mayor índice de masa corporal, existe un incremento en la cuantificación de la misma. Por otra parte Neuman y colaboradores, evaluaron la asociación entre el diagnóstico ultrasonográfico de “enfermedad hepática grasa no alcohólica” y los niveles de marcadores séricos inflamatorios, los resultados reportaron que no existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de proteína C reactiva y la “enfermedad hepática grasa no alcohólica”, cabe mencionarse que al grupo de pacientes estudiados no les realizaron biopsia solo ultrasonido.

Por este motivo nosotros tratamos de investigar si la proteína C reactiva podría ser un marcador que nos pudiera evitar la realización de la biopsia percutánea en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad hepática grasa no alcohólica. En nuestro grupo de pacientes estudiados el valor más alto de proteína C reactiva fue de 15 y el promedio de 6. Con los resultados obtenidos se busco significancia estadística mediante la prueba de correlación de P Pearson entre la proteína C reactiva y los hallazgos histológicos con un resultado de $P = 0.6$. Se busco significancia mediante la prueba de ANOVA obteniendo 0.65.

De acuerdo a lo reportado en la literatura son pocos los autores que reportan la correlación entre la Proteína C reactiva y enfermedad hepática grasa no alcohólica, nuestro estudio quizá es el primero en buscar esta correlación, y demuestra que no existe, ya que los únicos 2 pacientes en los que en la biopsia se ratifico esteatohepatitis la proteína C reactiva fue normal; los 15 pacientes que tuvieron grado 1 de acuerdo a la clasificación la PCR oscilo entre rangos de la normalidad, por lo tanto nosotros consideramos que PCR no se correlaciona ni con esteatosis ni con esteatohepatitis.

CONCLUSIONES

1. No existe un biomarcador con alta sensibilidad ni especificidad, hasta el momento.
2. En nuestro Hospital la biopsia hepática es útil para el diagnóstico diferencial entre esteatosis y esteatohepatitis.
3. Se deberá continuar con la investigación de otros métodos diagnósticos no invasivos, que permitan la diferenciación entre enfermedad hepática grasa no alcohólica y/o esteatohepatitis.
4. La biopsia hepática debe de realizarse para confirmar el diagnóstico de esteatohepatitis en aquellos pacientes en los que este justificada.
5. Al igual que lo reportado en la literatura en nuestro estudio se demuestra que la determinación de ALT no guarda correlación ni con esteatosis ni con grado de inflamación hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. Shneider BL, Gonzalez-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, Cand NAFLD: summary of a single topic conference. *HEPATOLOGY* 2006;44:1344-1354.
2. Matthiessen J, Velsing Groth M, Fagt S, Biloft-Jensen A, Stockmarr A, Andersen JS, et al. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Denmark. *Scand J Public Health* 2008;36: 153-160.
3. Ji CY. The prevalence of childhood overweight/obesity and the epidemic changes in 1985-2000 for Chinese school-age children and adolescents. *Obes Rev* 2008;(Suppl 1):78-81.
4. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136: 727-733
5. Jeffrey B. Schwimmer, Reena Deutsch, Tanaz Kahen, Joel E. Lavine, Christina Stanley and Cynthia Behling Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents *Pediatrics* 2006;118:1388-1393
6. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561-e565
7. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005;42:641-649 13.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005; 41:1313-1321
9. Rohit Loomba,¹ Claude B. Sirlin,² Jeffrey B. Schwimmer,³ and Joel E. Lavine³ Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY* 2009;50:1282-1293.
10. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-152.
11. Sanyal AJ. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:46-53.
12. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008;28:360-369.
13. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell CH. No alcoholic statohepatitis: summary of and AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19

14. Marseau P, Birion S, Hould F. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-17
15. Bacha F, Saat R. Obesity, Regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2534-40
16. DANIEL E. BROWN,* WILLIAM J. MAUTZ, MIYAKO WARRINGTON, LENARD ALLEN Relation Between C-Reactive Protein Levels and Body Composition in a Multiethnic Sample of School Children in Hawaii. *American Journal of human Biology* 22:675-679
17. Arthur J. McCullough MD The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521:533
18. NEGRO F. FATTY LIVER disease: NASH and related disorders. *N Engl J Med* 2005; 353:2200-2201
19. RATZIU V, MASSARD J, CHARLOTTE F et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.)
20. . ANGULO P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.)
21. MARCHESINI G, BUGIANESI E, FORLANI G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4):917-923
22. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):12-17
23. Marjolein Visser, PhD*‡; Lex M. Bouter, PhD*; Geraldine M. McQuillan, PhD§; Mark H. Wener, MDi; and Tamara B. Harris, MD, MS‡. Low-Grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *PEDIATRICS* Vol. 107 No. 1 January 2001
23. Gal Neuman MD1, Rami Sagi MD2, Shlomit Shalitin MD3 and Shimon Reif MD2 Serum Inflammatory Markers in Overweight Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *IMAJ* 2010, 12: 410-415

ANEXO 1

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN
PROYECTOS DE INVESTIGACION**

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente autorizo que a mi hijo(a) _____

Participe en el proyecto de investigación

**CORRELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y ENFERMEDAD HEPATICA GRASA
NO ALCOHOLICA EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HG DR. GGG CMN LA RAZA**

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número _____.

El objetivo Conocer la relación que existe entre los niveles de proteína C reactiva y el grado de afección hepática en pacientes con diagnostico de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos como dolor a la venopunción, formación de hematoma o ruptura del vaso, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio que son los siguientes:

1. Estos hallazgos podrán orientarnos sobre el estado de la enfermedad y posibles intervenciones en el tratamiento de la patología de nuestro paciente.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Se me ha dado la libertad de negarme a la participación de mi hijo en dicho estudio

Paciente o tutor

Investigador

Testigos

Testigo

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre: _____

Afiliación: _____

Género: _____

Edad : _____

Peso: _____

Talla: _____

IMC: _____

Percentil de peso: _____

Percentil de talla: _____

Percentil de IMC: _____

Reporte de estudio Histopatologico _____

Reporte de Proteína C reactiva _____

Table 3 NASH Clinical Research Network Scoring System for NAFLD

NAFLD activity score: 0–8

Steatosis grade	Lobular inflammation	Hepatocellular ballooning
0: <5%	0: none	0: none
1: 5–33%	1: <2 foci/20 × optical field	1: mild, few
2: 34–66%	2: 2–4 foci/20 × optical field	2: moderate marked, many
3: >66%	3: >4 foci/20 × optical field	

Fibrosis score

0: none

1: 1a mild (delicate) zone 3 perisinusoidal fibrosis

1b moderate (dense) zone 3 perisinusoidal fibrosis

1c portal/periportal fibrosis only

2: zone 3 perisinusoidal fibrosis with portal/periportal fibrosis

3: bridging fibrosis

4: cirrhosis

Reproduced with permission [51].

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.