

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**Índices Metavir e Ishak en la Evaluación de Biopsias Hepáticas de
Niños y Adolescentes con Hepatitis Crónica**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener la Subespecialidad en

GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA

ME ELIZABETH HERNÁNDEZ CHÁVEZ

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



Índices Metavir e Ishak en la Evaluación de Biopsias Hepáticas de Niños y Adolescentes con Hepatitis Crónica

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener la Subespecialidad en

GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA Y NUTRICIÓN

ME ELIZABETH HERNÁNDEZ CHÁVEZ

FEBRERO 2012

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Investigador responsable. M en C Alfredo Larrosa Haro, Investigador Asociado C.

^{1,2.} alfredolarrosaharo@hotmail.com

Tesista. ME Elizabeth Hernández Chávez, Pediatra, Residente de Gastroenterología

Pediátrica y Nutrición. ^{1,2.} elizabethernandezchavez@hotmail.com

Investigadora asociada. ME Maria Rosa Flores Martinez, Médico Patólogo. ³

mariafo31@yahoo.com.mx

Adscripción. 1. Servicio de Gastroenterología y Nutrición Humana, Hospital de Pediatría. 2. Unidad de Investigación Médica, UMAE Hospital de Pediatría. 3. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

AGRADECIMIENTOS

- ✓ Gracias a Dios por permitirme vivir estas experiencias con la gente que quiero.
- ✓ Gracias a mi familia por estar siempre a mi lado de manera incondicional, a mi mami, abuelita, tíos, primos y anexos.
- ✓ Al doctor Larrosa por su espíritu emprendedor, apoyo y por enseñarme a ver la medicina de diferentes ángulos.
- ✓ A mis maestros – Dra. Bojorquez, Dra. Macías, Dra. Yoli, Dr. Osvaldo - que formaron parte de mi enseñanza.
- ✓ A mis compañeros por su compañía.

ÍNDICE

Datos de identificación	4
Resumen	8
MARCO TEORICO	
Hepatitis crónica	10
La biopsia hepática en hepatitis crónica	14
Planteamiento del problema	18
Objeto de estudio	18
Magnitud	18
Trascendencia	18
Factibilidad	19
Pregunta de investigación	19
Hipótesis	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
METODOLOGÍA	
Diseño del estudio	21
Universo de estudio	21
Unidad de observación	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Cálculo de la muestra	21
VARIABLES del estudio	22
Definiciones operacionales	22
Operacionalización de las variables	24
Criterios y estrategias de trabajo clínico	26
Bases de datos y programas computacionales	27
Análisis estadístico	28
Consideraciones éticas	28
RESULTADOS	30

DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	45
Referencias bibliográficas	46
ANEXOS	
Hoja de evaluación hepatitis autoinmune	49
Índice de Ishak	50
Índice de Metavir	51
Hoja de colección de datos clínicos y bioquímicos	52
Hoja de colección de datos biopsia hepática	54
Cronograma de actividades	56

RESUMEN

Título. Índices Metavir e Ishak en la evaluación de biopsias hepáticas de niños y adolescentes con hepatitis crónica.

Antecedentes. La hepatitis crónica se define como un proceso mórbido difuso del hígado, caracterizado por grados variables de necrosis e inflamación, con duración de ≥ 6 meses, de etiología diversa que puede ser infecciosa, autoinmune, metabólica, tóxica o secundaria a defectos anatómicos (13, 20). Existe controversia respecto a la utilidad de la biopsia hepática para el estudio y manejo de los pacientes con hepatitis crónica; sin embargo, sigue siendo el estándar de oro para conocer la magnitud de la lesión necrótico-inflamatoria y de la fibrosis (1, 4). Recientemente se ha utilizado el índice de Metavir para evaluar en forma cuantitativa la biopsia hepática y al ser comparado con el índice vigente (índice de Ishak) ha demostrado mejor validez y consistencia (5). Existe escasa información de la aplicación de este índice en paciente pediátricos con hepatitis crónica y ésta experiencia se relaciona casi exclusivamente a pacientes con hepatitis C, por lo que se plantea la realización de un estudio que compare y correlacione los hallazgos de las biopsias de niños con hepatitis crónica utilizando los índices referidos.

Material y métodos. Diseño del estudio: transversal analítico. Se estudiaron las biopsias hepáticas de los pacientes con hepatitis crónica en un periodo de cuatro años. Variables del estudio: *Clínicas y demográficas*: sexo, diagnóstico, edad del paciente, tiempo de evolución de la hepatitis; *Bioquímicas*: ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina; *Histopatológicas*: característica de la biopsia hepática, índices

Ishak y Metavir. *Protocolo*: Se identificarán todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica y se incluirán aquellos que cuenten con biopsia hepática localizable y en buen estado; se realizara recolección de variables clínicas y bioquímicas; el análisis histopatológico ser realizo por un patólogo en forma cegada simple. El análisis se realizó con estadística descriptiva, las comparaciones intergrupo se realizó con χ^2 y la correlación con prueba de Pearson, Spearman y Kappa para la concordancia..

Recursos e infraestructura. Humanos y físicos: El servicio de Gastroenterología Pediátrica es un centro de referencia Centro-Occidente y cuenta con un número suficiente de pacientes para realizar el estudio, así como personal calificado en el área. Financieros: El presente trabajo se realizará con recursos del IMSS asignados para la asistencia regular de los pacientes sin originar gastos extras para el estudio salvo los recursos de equipo de cómputo y papelería de los investigadores.

Experiencia del grupo. La tesista (EHCH) tiene formación en metodología de la investigación adquirida en el programa de Maestría en Nutrición Humana de la Universidad de Guadalajara. El tutor (ALH) es investigador Asociado a la Unidad de Investigación Médica de la UMAE Hospital de Pediatría y nivel I del SNI. La medico-patóloga tiene amplia experiencia asistencial en valoración de biopsias hepáticas de niños con enfermedad hepática crónica.

Tiempo a desarrollarse. El presente estudio pretende realizarse en un periodo de un año (2006).

MARCO TEORICO

Hepatitis crónica. La hepatitis crónica (HC) se define como un proceso mórbido difuso del hígado, caracterizado por grados variables de necrosis e inflamación, con duración de ≥ 6 meses, de etiología diversa que puede ser infecciosa, autoinmune, metabólica, tóxica o secundaria a defectos anatómicos (13, 20).

Existen diferentes métodos con los que se puede diagnosticar las enfermedades hepáticas y determinar la gravedad del daño como son las pruebas de función hepática que valoran la conjugación, síntesis y excreción de diversas sustancias del hígado; la biopsia hepática con la que se evalúa la presencia de fibrosis o cirrosis; y endoscopia con la cual se valora la presencia de várices esofágicas y tamizaje metabólico entre otros (13, 20). El complejo sindromático con el que se puede presentar la enfermedad crónica del hígado es muy extenso, (dentro del cual se engloba la hepatitis crónica). Desde un punto de vista práctico estas manifestaciones clínicas pueden enmarcarse en tres vertientes: a) EHC asintomática o mínimamente asintomática; b) EHC con insuficiencia hepática; c) EHC con manifestaciones de hipertensión portal y d) EHC con cirrosis. Aunque estos pacientes pueden tener en común diversas manifestaciones clínicas, su etiología e historia natural son muy diversas por lo que su tratamiento y pronóstico difieren considerablemente (29, 17).

Dentro de la casuística de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría (HP) –que es un hospital de referencia-, la HC se ubica dentro de la segunda causa de atención en la Clínica de Hígado y Vías Biliares. La HC en niños tiene diversa etiología; por orden de frecuencia se pueden considerar las de

origen infeccioso, biliar, metabólico o genético (13). Los tipos de HP de mayor importancia por su frecuencia son la hepatitis B (HB), la hepatitis (HC), la hepatitis autoinmune (HAI) y la hepatitis criptogénica (HCG).

1. *Virus de la Hepatitis B (VHB)*. El VHB pertenece a la familia de los hepdaviridae, contiene una doble cadena de ADN, el virion intacto (partícula Dane) es esférico y mide 42 nm. El VHB tiene doble cubierta, la externa consiste en el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y la interna el antígeno core de la hepatitis B (HBcAg), en el core se encuentra también el genoma del VHB, DNA de doble cadena y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) (20).

El VHB afecta a mas de 350 millones de personas en el mundo, (8) y se considera que existen 500 millones de portadores crónicos (15). En las estadísticas mexicanas del año 1995, se notifico 511 casos confirmados y en 1996 fueron 590 casos. Los pacientes pediátricos que adquieren el VHB por vía perinatal tienen el riesgo de desarrollar hepatitis B crónica en un 90%. (6). La transmisión se realiza por vía parenteral, a través del intercambio de fluidos, sangre, uso de drogas y vía perinatal. El período de incubación varia de 50 a 180 días relacionado con el tamaño y vía de adquisición del inculo. El curso clínico presenta tres fases: a) fase prodrómica (incubación), b) fase sintomática (ictérica) y c) fase de convalecencia. (20).

El diagnostico se realiza por marcadores séricos. El HBsAg puede ser detectado a los 3 a 6 días después de la exposición, se encuentra hasta 1 a 3 meses después de la inoculación del virus y es indetectable posterior al

inicio de los síntomas clínicos. Si la antigenemia se prolonga por más de 6 meses se considera portador crónico.

Existen dos presentaciones de hepatitis crónica. A) enfermedad hepática crónica con niveles elevados de aminotransferasa e histología hepática anormal. B) Portador sano definido como infección persistente sin evidencia clínica de daño hepático (aminotransferasas normales). La detección por PCR del DNA VHB debe realizarse para excluir o confirmar la infección. La evolución hacia cirrosis y enfermedad hepática crónica depende de varios factores, incluidos factores inmunes, edad al momento de la infección, estado serológico de la infección y factores genéticos (20)

En el tratamiento el interferon recombinante alpha (INF- α) a demostrado eficiencia y seguridad, asociado con prednisona demostró una disminución los niveles de VHB DNA en un 40 a 50% en adultos y menor recuento de HBeAg. El trasplante hepático se encuentra en controversia por las complicaciones posteriores al mismo (23).

2. *Virus de la Hepatitis C (VHC)*. Existen casi cuatro millones de casos de hepatitis C en Estados Unidos y 170 millones en el mundo, sumándose un total de 10,000 muertes cada año por lo que se encuentra en el primer lugar de trasplante hepático en ese país. (16). En niños se estima que 240,000 niños en los Estados Unidos tienen anticuerpos para VHC y 68,000 a 100,000 están crónicamente infectados. (12). El VHC es un virus RNA de 30 a 60 nanómetros de diámetro, perteneciente a la familia flavivirus y cuenta con al menos seis distintos genotipos (20). El modo de adquisición es a

través de la vía perinatal en un 5% aproximadamente, transfusión de sangre o sus derivados, como son el factor IX, antihemofílico o inmunoglobulina (12) el uso ilegal de drogas intravenosas (68%) y la transmisión sexual (18%). (16)

En Estados Unidos no existen terapias aprobadas para pacientes menores de 18 años. Se encuentran en estudio el interferon, rivavirina-interferon donde hay algunos reportes de casos donde se describe una tasa de respuesta del 38%. El interferon pegilado está aún en proceso de estudio (23).

3. *Hepatitis autoinmune (HAI)*. La HAI es una enfermedad de etiología desconocida con destrucción progresiva del parénquima hepático, de un curso fluctuante pero crónico. Puede progresar espontáneamente hacia cirrosis y falla hepática, aunque muestra una adecuada respuesta a los inmunosupresores. Se caracteriza por marcada hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, niveles bajos del factor 4 del complemento y alta prevalencia de antígeno leucocitario humano (HLA), haplotipos B8, DR3 y DR4 (20). El hallazgo histológico característico son infiltrado de células inflamatorias densas limitando la placa e invadiendo el parénquima. (23). En 1999 se revisaron los criterios para HAI, basados en datos clínicos, laboratoriales e histológicos, con el siguiente resultado. La instalación insidiosa de fatiga, ictericia intermitente y artralgias, son los principales síntomas. El principal antecedente patológico es un familiar directo con enfermedad autoinmune. Tiene una distribución bimodal en cuanto a la

presentación, con un pico de presentación en la adolescencia declina para posteriormente presentarse entre la cuarta y sexta década de la vida. A nivel histológico no hay una lesión patognomónica, pero la lesión más frecuentemente observada es el infiltrado necroinflamatorio linfoplasmocitario, con o sin necrosis centro-portal, o porto-portal, se observa células en roseta y regeneración nodular en los casos severos. A nivel sérico se observa hipergamaglobulinemia con elevación selectiva de la IgG, las concentraciones de aminotransferasas se encuentran elevadas más de 50 veces el nivel normal alto. Un 70 a 80% de los pacientes presentan títulos elevados de ANA y/o SMA, y un 3 a 4% tienen anti-LKM-1, asimismo pueden observarse otros autoanticuerpos como p-ANCA, ASGP-R, SLA, LP que son útiles en el diagnóstico pero que pueden no encontrarse en todos los pacientes. (2). Los criterios diagnósticos para HA se muestran en el anexo 1. La inmunosupresión es la base del tratamiento para HAI, debe ser iniciado con prednisona, si no hay una respuesta adecuada, demostrado por la normalización de las pruebas funcionales hepáticas, se puede agregar al manejo azatriopina (23)

4. *Hepatitis Criptogénica*: Dentro de la patología hepática hay entidades que no cubren los requerimientos diagnósticos o donde el agente etiológico donde no se puede establecer, dichos procesos patológicos se engloban como criptogénicos.

La biopsia hepática en hepatitis crónica. La biopsia hepática (BxH) es una herramienta útil y casi siempre indispensable en la evaluación del daño hepático.

Según las normas vigentes, una BxH es adecuada cuando mide mas de 1cm de longitud o tiene mas de cuatro o cinco espacios porta (3). El valor de este procedimiento radica en: 1) Confirmación diagnóstica; 2) Valoración de la severidad de la fibrosis y necrosis-inflamación; 3) Evaluación de una enfermedad concomitante y 4) Evaluación de una intervención terapéutica (9).

Los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia del hígado en HC ofrecen evidencia directa de dos aspectos importantes: el grado de actividad necroinflamatoria (“grado” de enfermedad) y la cantidad de fibrosis, la medida de los cambios arquitecturales y de la presencia de cirrosis (“estadio” de enfermedad). El grado de inflamación fluctúa con el tiempo y puede disminuir con el tratamiento, mientras que el estadio de fibrosis es consecuencia del proceso de necrosis y por lo general se considera como resistente a la modificación con el tratamiento o de lenta involución. (18)

Los avances en la historia natural de la hepatitis crónica ha influenciado la revisión de la clasificación y de la nomenclatura; el uso de un sistema numérico descriptivo permite al patólogo una interpretación reproducible y con relevancia clínica (15). Se han descrito varios algoritmos para la evaluación de las hepatitis crónicas y gradualmente –a partir de 1968- se han acuñado términos histopatológicos que describen a esta entidad. Cada sistema de gradación asigna una puntuación numérica a cada una de las tres principales alteraciones encontradas en la hepatitis crónica viral: a) Inflamación de los tractos portaes; b) Necrosis y apoptosis del parénquima y c) Fibrosis hepática. De este modo, las diferentes biopsias se pueden comparar más rápidamente. Sin embargo, existen al menos cuatro problemas importantes asociados con la puntuación histológica:

1º.- Aunque la puntuación puede representar una progresión linear, las diferencias de gravedad de la lesión pueden no representarse por la puntuación.

2º.- Algunos sistemas de puntuación, mezclan la inflamación con la fibrosis y la puntuación total de dos biopsias puede ser la misma, pero no el grado de lesión histológica.

3º.- El resultado de la puntuación recae en extrapolar los hallazgos de un pequeño fragmento de tejido a un órgano que pesa más de 1,5 kg., y aunque en el caso de la hepatitis crónica por virus C la lesión suele ser muy uniforme en todo el órgano, en otras enfermedades como la cirrosis biliar primaria una biopsia única y su puntuación pueden no ser representativas del órgano entero.

4º.- Hay que tener en cuenta que el pronóstico de la enfermedad no debe basarse exclusivamente en la gravedad del daño hepático en el momento de la biopsia, ya que otros factores pueden influir, como son la duración de la infección, el abuso de alcohol, medicamentos etc.

Con estas bases, Knodell *et al* (14) propusieron el primer sistema numérico semicuantitativo y reproducible en 1981, denominado *índice de actividad histológica* (IAH) y en el cual se integran tres categorías para la necrosis-inflamación y una para la fibrosis (10). Sin embargo, ante la controversia, discusiones sobre la nomenclatura y clasificación de la HC se propusieron modificaciones a esta clasificación por Ishak *et al* (10) quienes propusieron una modificación a este índice al estadiar en cuatro categorías la evaluación del grado de actividad y la fibrosis (anexo 2). Sin embargo, ninguno de estos dos instrumentos se había evaluado respecto su validez (entre observadores) y consistencia (en el mismo observador); Bedossa *et al* (5) en 1996 simplificaron el

instrumento de evaluación para pacientes con HC y su clasificación se basa en el grado de fibrosis y de actividad y se denomina índice METAVIR (anexo 3); la justificación de este sistema alternativo es que al utilizar menos variables facilita su aplicación y disminuye las probabilidades de error (7).

Los expertos sugieren recurrir al índice de METAVIR por varias razones a) Es el único método validado; b) Es uno de los sistemas en los que se analiza el menor número de variables para definir el grado de actividad; c) Las categorías de cada variable se expresan en forma precisa; d) Muestra una mejor correlación con los niveles de ALT al ser comparado con los índices vigentes (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Objeto de estudio. Índices Metavir e Ishak en biopsias hepáticas de niños y adolescentes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, autoinmune y criptogénica atendidos en la Clínica de Hígado del HP de 2000 a 2004.

Magnitud. En las series pediátricas internacionales la hepatitis crónica ocupa uno de los primeros tres o cuatro lugares como causa de enfermedad hepática crónica (29). En el Servicio de Gastroenterología y Nutrición del HP la HC se ubica como la segunda causa de atención en la consulta externa y la primera en hospitalización; además, la enfermedad hepática crónica es la primera causa de muerte en el período 2003-2006.

Trascendencia. Existe controversia respecto a la utilidad de la biopsia hepática para el estudio y manejo de los pacientes con hepatitis crónica; sin embargo, sigue siendo el método más adecuado para conocer la magnitud de la lesión necrótico-inflamatoria y la fibrosis (1, 4). El empleo de índices numéricos en la evaluación de la biopsia hepática se justifica en ensayos terapéuticos o protocolos de investigación y no en informes de rutina (4). Recientemente se ha utilizado el índice de METAVIR en pacientes adultos con HC para evaluar en forma cuantitativa la biopsia hepática y al ser comparado con el índice vigente (índice de Ishak) ha demostrado mayor validez y consistencia (4, 7). Existe escasa información de la aplicación de este índice en paciente pediátricos con HC y ésta experiencia se relaciona casi exclusivamente a pacientes con hepatitis C, por lo que se plantea la realización de un estudio que compare las biopsias de niños con

hepatitis crónica utilizando los índices de Ishak y Metavir. La correlación positiva significativa de estos instrumentos brindarían un método alternativo y más sencillo para evaluar las biopsias hepáticas en niños con HC.

Factibilidad. En el HP se cuenta con cerca de 50 con pacientes diagnosticados con HC en los últimos 5 años¹ lo que puede permitir realizar una revisión del material histológico con ambos instrumentos.

Pregunta de investigación. ¿Cuál es la fuerza de asociación entre la calificación de los índices Metavir e Ishak en la evaluación de biopsias hepáticas de niños y adolescentes con HC, atendidos en la Clínica de Hígado y Vías Biliares en el Hospital de Pediatría?

Hipótesis. Existe una fuerza de asociación entre los índices Metavir e Ishak en la evaluación de biopsias hepáticas de niños y adolescentes con HC.

Objetivo general. Establecer la fuerza de asociación de la calificación obtenida de los índices Metavir e Ishak en biopsias hepáticas de niños y adolescentes con HC en un periodo de cinco años.

Objetivos específicos.

1. Describir y comparar las características clínicas, bioquímicas e histológicas de biopsias hepáticas de pacientes con HC
2. Evaluar la actividad necro-inflamatoria y fibrosis de biopsias de pacientes con HC por medio de los índices Ishak y Metavir.

¹ Archivo del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE Hospital de Pediatría

3. Realizar una correlación entre los índices Ishak y Metavir de biopsias hepáticas de pacientes con HC.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Transversal analítico.

Universo de estudio

Pacientes del Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Pediatría del CMNO en un periodo de cinco años.

Unidad de observación

Pacientes con diagnósticos de HC atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital de Pediatría CMNO en un periodo de cinco años.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de HC
2. Cualquier edad y sexo
3. Biopsia hepática localizable y en buenas condiciones para la evaluación

Criterio de exclusión

Material histológico en malas condiciones o no localizable

Criterio de no inclusión

Paciente con diagnóstico de hepatitis crónica con contraindicación para la toma de biopsia hepática.

Calculo de la muestra

El muestreo será por conveniencia, se pretender estudiar todos los casos que tengan expediente clínico e histológico localizable.

Variables del estudio

Clínicas	Pruebas de funcionamiento hepático	Tipo de hepatitis	Índices histológicos
Edad	ALT	Hepatitis B	Índice de Ishak
Sexo	AST	Hepatitis C	Índice de METAVIR
	GGT	Hepatitis autoinmune	Biopsia hepática
	FA		

Definición operacional de las variables

1. *Lactante*: Abarca desde el nacimiento hasta 15 ± 2 meses de edad. (17)
2. *Preescolar*: Comprende de los 15 ± 2 meses a 6 años ± 6 meses de edad. (17)
3. *Escolar*: Comprende la edad de los 6 años ± 6 meses a los 10 años ± 1 año en mujeres y en varones de los 6 años ± 6 meses a los 12 años ± 1 año. (17)
4. *Adolescente*: Abarca de los 10 años ± 1 año a los 16 años ± 1 año en mujeres y de 12 ± 1 año a 18 ± 1 año. (17)
5. *Hepatitis B*: Inflamación del hígado en humanos por virus DNA de la hepatitis B, con un periodo de incubación de 30-90 días, el modo de transmisión es por productos sanguíneos contaminados, o contacto sexual sin protección. (23, 20)
6. *Hepatitis C*: Inflamación del hígado en humanos por el virus de hepatitis RNA de la hepatitis C, con un periodo de incubación de 30-90 días, el modo de transmisión es por productos sanguíneos contaminados, drogas intravenosas, o contacto sexual sin protección. (23, 20)

7. *Hepatitis autoinmune*: Es una enfermedad de etiología desconocida en el cual la destrucción progresiva del parénquima hepático ocurre, tiene un curso crónico pero fluctuante. Caracterizada por una marcada hipergamaglobulinemia, anticuerpos circulantes, niveles bajos de complemento 4, alta prevalencia de antígeno leucocítico humano aplotipos B8, DR3 y DR4, con duración de los síntomas > 6 meses. –anexo- (21)
8. *Hepatitis criptogénica*: Patología hepática sin patogenia aclarada
9. *Gamaglutamiltransferasa (GGT)* es una enzima microsomal en los ductos biliares y en los hepatocitos, esta enzima también se encuentra en tejidos como el cerebro, bazo y en el intestino delgado. Aunque se encuentra en otros tejidos se considera un indicador sensible para enfermedad hepatobiliar (21).
10. *Fosfatasa alcalina*. Es una enzima que se encuentra en el hueso, hígado, intestino y placenta. Se eleva durante periodos de crecimiento óseo, enfermedad hepática y obstrucción de vías biliares (13).
11. *Alanino aminotransferasa (ALT)*. Es una enzima que se produce primordialmente en el hígado y se encuentra en ciertos líquidos corporales (bilis, líquido cefalorraquídeo, plasma y saliva). Esta prueba se utiliza para evaluar lesiones hepática. (21, 13).
12. *Aspartato aminotransferasa (AST)*. Esta es una enzima que se produce en varios tejidos como el corazón el riñón páncreas y en pocas cantidades en el hígado por lo que no es muy específica para daño hepático (21).
13. *Biopsia hepática*: Método diagnóstico fácil, simple e invaluable como complementación diagnóstica en patologías que afectan el hígado, su abordaje es percutáneo transcostal o transdriafragmático (23).

14. *Fibrosis*: Aumento patológico de tejido conjuntivo hepático con conservación de la estructura lobulillar (22).
15. *Cirrosis*: Fibrosis difusa del hígado asociado con nódulos parenquimatosos regenerativos y distorsión general de la arquitectura acinar (23).
16. *Índice de Ishak (Anexo 2)*: Método cuantitativo para evaluación de biopsias hepáticas en donde se gradúa el índice histológico de actividad, evalúa: a) el grado de necrosis fragmentaria de la placa limitante, b) Necrosis confluyente, c) Necrosis lítica individual focal, apoptosis e inflamación focal, d) inflamación portal y si existe fibrosis o cirrosis (10).
17. *Índice de METAVIR*: Método cuantitativo para la medición en biopsias de hígado del grado de necroinflamación y fibrosis. Se califica la lesión necroinflamatoria: 0 = sin actividad, 1 = actividad leve, 2 = actividad moderada, 3 = actividad grave. Y la fibrosis se cuantifica: 1 = fibrosis portal sin tabiques, 2 = fibrosis portal con pocos tabiques, 3 = fibrosis portal con muchos tabiques, 4 = cirrosis (5).

Operacionalización de las variables

Índices histológicos

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición	Prueba estadística	Definición operacional
Índice de Ishak	Cualitativa	Ordinal	Puntaje	x ± DE, Frecuencia (%) Correlación Pearson, Correlación Spearman, Kappa	
Índice de METAVIR	Cualitativa	Ordinal	Puntaje		

Variables clínicas

Variables	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición	Prueba estadística	Definición operacional
Edad	Cualitativa	Ordinal	Meses	x DE, (%)	1. Lactante 2. Preescolar 3. Escolar 4. Adolescente
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	x DE, (%)	Meses
Sexo	Cualitativa	Nominal	Género	Frecuencia (%), χ^2	1. Masculino 2. Femenino
Hepatitis B	Cualitativa	Nominal	Si/no	$x \pm$ DE, Frecuencia (%)	1. Si 2.No
Hepatitis C	Cualitativa	Nominal	Si/no	$x \pm$ DE, Frecuencia (%)	1. Si 2. No
Hepatitis autoinmune	Cualitativa	Nominal	Si/no	$x \pm$ DE, Frecuencia (%)	1. Si 2.No
Hepatitis criptogénica	Cualitativa	Nominal	Si/no	$x \pm$ DE, Frecuencia (%)	1. Si 2.No
ALT	Cuantitativa	De razón	U/dL	$X \pm$ DE, U Mann-Whitney	
AST	Cuantitativa	De razón	U/dL	$X \pm$ DE, U Mann-Whitney	
GGT	Cuantitativa	De razón	U/dL	$X \pm$ DE, U Mann-Whitney	
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa	De razón	mg/dL	$X \pm$ DE, U Mann-Whitney	
Biopsia hepática	Cualitativa	Ordinal	Reporte histológico	Frecuencia (%), χ^2	

Variables histológicas

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición	Prueba estadística	Definición operacional
Cel plasmáticas	Cualitativa	Nominal	Si/no	$x \pm DE$, Frecuencia (%)	1. Sí 2. No
Eosinófilos					
Folículos linfoides					
Acúmulos linfoides					
Proliferación de ductos					
Lesión al epitelio ductal					
Linfocitos en epitelio					
Esteatosis gota fina					
Esteatosis gota gruesa					
Esclerosis perivenular					
Linfocitos intrasinusoidales					
Apoptosis					
Fibrosis pericelular			Puntaje		1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Colestasis			Puntaje		1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Esteatosis	Puntaje	1. Leve 2. Moderada 3. Severa			

Crterios y estrategias de trabajo clínico

a) *Reclutamiento de los casos con EHC.* Los pacientes con EHC se elegirán de la consulta externa de la Clínica de Hígado y de los pacientes hospitalizados en el HP. Se incluirán todos los casos que atendidos durante un periodo de cuatro años, con diagnóstico establecido de enfermedad hepática crónica de acuerdo a los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

b) *Recolección de variables clínicas:* Una vez seleccionados los casos, los datos generales, clínicos y paraclínicos (resultados de las pruebas de funcionamiento

hepático, serología para autoinmunidad y serología para los diversos tipos de hepatitis) se obtendrá del documento fuente (expediente clínico) y será colectada en una hoja de captura diseñada para el presente estudio (Anexo 1).

c) Recolección de datos histológicos: posterior a tener identificado al paciente se buscará el espécimen (biopsia hepática) en el archivo histopatológico del área de Anatomía Patológica, en donde todas las biopsias fueron fijadas en formol al 10%, colocada en bloques de parafina para posteriormente cortarse en secciones pequeñas; En cada biopsia se realizaron tinciones de hematoxilina-eosina y tricómico de masson. El médico patólogo fue cegado a la información clínica, posterior a ello se realizará la clasificación y graduación por médico patólogo de forma cegada, en un formato especialmente realizado para este estudio (anexo 2). Como se mencionó previamente el índice de Ishak evalúa la condición necroinflamatoria según los parámetros de necrosis focal en los lóbulos, inflamación portal, hepatitis de interfase, cada uno con un puntaje de cero a cuatro, mientras que la necrosis confluyente se contabiliza de cero a seis, para brindar un puntaje final de estado necroinflamatorio de 18; para hacer posible la comparación con el índice de METAVIR se estadificó de la siguiente manera: mínimo (puntaje 1-3), leve (puntaje 4-8), moderado (puntaje 9-12), grave (puntaje 13-18); así los cuatro grados del índice de Ishak se compararon con los cuatro grados de actividad del índice de METAVIR. Se evaluó la presencia de fibrosis o cirrosis en ambos índices.

Bases de datos y programas computacionales

El documento completo será capturado con el programa Word de Windows 2000. La captura de datos se realizará en el programa Excel de windows y el análisis con el

programa SPSS-10. Para la elaboración de gráficos y presentaciones se utilizará el programa Power Point de Windows 2000.

Análisis estadístico

- a. Se realizará estadística descriptiva (frecuencia, porcentaje, promedio y DE) para todas las variables.
- b. La edad del grupo se describirá con promedio y desviación estándar y el sexo con frecuencias.
- c. Las pruebas de funcionamiento hepático (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gama glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina) se evaluarán con promedio y desviación estándar. Para la comparación Intergrupo de las pruebas de funcionamiento hepático se realizará U de Mann-Whitney.
- d. La interpretación de la biopsia hepática se describirá con promedio, correlación con prueba de Pearson, Spearman y kappa.

Consideraciones éticas

Los pacientes con EHC estudiados en el HP requieren como parte del protocolo de estudio la obtención de exámenes paraclínicos y de gabinete para establecer el diagnóstico de certeza, Estos incluyen toma de muestras sanguíneas, estudios radiológicos, endoscópicos y biopsia hepática; En este estudio se recolectarán los datos del expediente fuente, por lo que de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, el presente estudio por tratarse de un estudio descriptivo se considera de categoría I con riesgo mínimo. El protocolo fue sometido al Comité Local de Investigación en

Salud del HP que es el organismo responsable de analizar los aspectos éticos, siendo autorizado, con el rregistro CLIS 2007-1301-010.

RESULTADOS

Variables demográficas. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica en un periodo de cuatro años, que correspondió a 50 casos; de ellos, se excluyeron 19 por no contar con material histológico disponible (dentro de ellos destacan pacientes con entidades hematológicas); de estos 31 casos, se excluyeron 10 más por no contar con material histológico suficiente para su evaluación, con lo que la n final se conformó con 21 pacientes que contaban con expediente clínico completo y biopsia hepática localizable en buenas condiciones. En relación al grupo etario, predominó el de adolescentes con 33% (cuadro 1). La edad promedio de 7.5 años \pm 4.2 DE y el grupo etario con mayor número de casos fue el de adolescentes (cuadro 2). La relación mujer:hombre fue 1.3:1 con predominio del sexo femenino.

Cuadro 1. Grupos etarios y sexo en 21 pacientes pediátricos con EHC

Grupos etarios	Sexo			
	Femenino		Masculino	
	n	(%)	n	(%)
Lactantes	1	(4.7)	2	(9.5)
Preescolares	2	(9.5)	3	(14)
Escolares	3	(14)	3	(14)
Adolescentes	6	(28.5)	1	(8)
Total	12	(57)	9	(43)

Lactantes vs. preescolares p= 0.714. Lactantes vs. escolares p= 1.0. Lactantes vs. adolescentes p= 0.183. Preescolares vs. adolescentes p= 0.222. Escolares vs. adolescentes p= 0.265

Cuadro 2. Edad promedio en meses en 21 pacientes pediátricos con EHC

Sexo	Edad (meses)	± 1 DE
Femenino	106.0	59.5
Masculino	62.9	51.3
Total	87.6	59.0

t de Student p= 0.091, U de Mann-Whitney p= 0.111

Variables clínicas. La distribución por diagnósticos encontrada en los grupos se concreto en tres entidades: hepatitis C (n = 4), hepatitis autoinmune (n = 8) y hepatitis criptogénica (n =9), no se detectaron pacientes con hepatitis B. En relación a la distribución del diagnóstico por grupos etarios, la hepatitis autoinmune fue más frecuente en los adolescentes; en el grupo de escolares se encontró una distribución homogénea en los diferentes diagnósticos; la hepatitis criptogénica fue predominante en el grupo de preescolares y lactantes. No se demostró diferencia al comparar la proporción de diagnósticos entre estos grupos (cuadro 3).

Cuadro 3. Diagnóstico de la variedad de hepatitis crónica en 21 pacientes pediátricos. Distribución por grupos etarios.

Grupos etarios	Hepatitis			Total (%)
	C	Autoinmune	Criptogénica	
Lactantes	1	0	2	3 (14.3)
Preescolares	0	1	4	5 (23.8)
Escolares	2	2	2	6 (28.6)
Adolescentes	1	5	1	7 (33.3)
Total (%)	4 (19.0)	8 (38.1)	9 (43.0)	21

El cuadro clínico inicial se caracterizo por los signos y síntomas descritos en hepatitis, con predominio de hepatomegalia (90%) e ictericia (81%) (Cuadro 4). No se encontró diferencia estadística al comparar las frecuencias de datos clínicos en las 3 entidades evaluadas (cuadro 5).

Cuadro 4. Signos y síntomas en 21 pacientes pediátricos con HC

Síntoma	n	(%)
Hepatomegalia	19	(90.0)
Ictericia	17	(81.0)
Esplenomegalia	13	(61.9)
Ascitis	9	(42.9)
Red venosa colateral	7	(33.3)
Sangrado de tubo digestivo	7	(33.3)
Prurito	3	(14.3)
Epistaxis	2	(9.5)

Cuadro 5. Distribución de signos y síntomas de acuerdo al diagnóstico en 21 pacientes con HC

Síntoma	Tipo de hepatitis			Total
	C	Autoinmune	Criptogénica	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Hepatomegalia	4 (21.1)	7 (36.8)	8 (42.1)	19
Ictericia	2 (11.8)	8 (47.0)	7 (41.2)	17
Esplenomegalia	2 (15.4)	6 (46.1)	5 (38.5)	13
Ascitis	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.4)	9
Red Venosa	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.8)	7
STD	1 (14.4)	3 (42.8)	3 (42.8)	7
Prurito	0 -	1 (14.4)	2 (28.6)	3
Epistaxis	0 -	0 -	2 (28.6)	2

Variables bioquímicas. El promedio de los 3 grupos de enzimas –transferasas, GGT y fosfatasa alcalina- se ubicaron por arriba de los valores normales; la comparación de los promedios entre ellas no reveló diferencias (cuadro 6). El promedio del valor de albúmina se ubicó > 3g/dL en los 3 grupos de hepatitis y la relación albúmina/globulina se invirtió debido a concentraciones altas de globulina. El grupo de con enfermedad hepática criptogénica tuvo un valor de BD significativamente mayor a los otros 2 tipos de enfermedad hepática ($p = 0.043$). La evaluación cualitativa clasificando los valores como normales o elevados mostró que una proporción menor al 25% presento transferasas dentro de patrones de referencia normales.

Cuadro 6. Pruebas de función hepática en 21 niños con HC, distribución por diagnóstico.

Índice	Hepatitis			TOTAL media
	C (n= 4)	Autoinmune (n= 8)	Criptogénica (n=9)	
	χ (\pm DE)	χ (\pm DE)	χ (\pm DE)	
AST	129 (67)	240 (368)	269 (224)	231 (267)
ALT	105 (40)	190 (158)	198 (160)	177 (144)
GGT	104 (98)	306 (306)	379 (505)	258 (398)
FA	270 (120)	369 (250)	816 (770)	542 (658)
Proteínas totales	7 (1.2)	7 (0.7)	7.6 (1)	7.4 (1)
Albúmina	3 (1.1)	3 (0.5)	3.9 (0.8)	3.8 (0.8)
Globulina	4 (1)	3 (0.9)	3.7 (1)	3.7 (1)
Colesterol	163 (34)	163 (52)	238 (225)	197 (154)
Bilirrubinas totales	2.9 (3.9)	2 (3)	4.9 (4)	3.5 (3.9)
Bilirrubina indirecta	1.1 (1.4)	1 (1.3)	1.2 (1)	2.4 (3)
Bilirrubina directa	1.8 (2.5)	1 (1.7)	3.8 (3)	1.2 (1.2)

AST = Aspartato aminotransferasa, ALT = Alanino aminotransferasa, GGT = γ -glutamilttransferasa, FA = Fosfatasa alcalina.

Cuadro 7. Niveles séricos de AST y ALT en 21 pacientes pediátricos con hepatitis crónica

Clasificación de AST y ALT	AST	ALT
	n (%)	n (%)
Normal	3 (14)	5 (24)
Elevada al doble	8 (38)	4 (19)
Elevada al triple	4 (19)	5 (24)
Elevada cuatro veces o mas	6 (28)	7 (33)
Total	21 (100)	21 (100)

Variables histopatológicas. De las biopsias hepáticas encontradas 12 fueron cuñas y 9 percutáneas.

- a. *Indicadores histopatológicos generales.* Se realizó la estadificación de las biopsias hepáticas según los criterios del índice de Ishak y del índice de METAVIR. Además de estos índices se examinaron las biopsias en relación a hallazgos como lesión y/o presencia de linfocitos en el epitelio ductal, incremento en las células plasmáticas, incremento de eosinófilos, colestasis y proliferación de ductos entre otros; la ocurrencia de estas lesiones se comparó entre los diferentes tipos de hepatitis, encontrando diferencia significativa entre hepatitis C y hepatitis autoinmune en células plasmáticas, esteatosis y gota gruesa; y con hepatitis C vs. hepatitis criptogénica con células plasmáticas. (cuadro 9).

Cuadro 9. Características histológicas generales de 21 pacientes con HC de acuerdo al tipo de hepatitis. Los hallazgos se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Parámetro histológico	Hepatitis						Total (%)
	C		Autoinmune		Criptogénica		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Esteatosis de gota fina	4	(19)	8	(39)	8	(39)	20 (95)
Lesión del epitelio ductal	2	(9.5)	7	(33.3)	7	(33.3)	16 (76)
Linfocitos en el epitelio ductal	2	(9.5)	5	(24)	6	(28.5)	13 (62)
Incremento de células plasmáticas	1	(4.7)	7	(33.3)	3	(14.3)	11 (52)
Incremento de Eosinófilos	1	(4.7)	6	(28.5)	4	(19)	11 (52)
Proliferación de ductos	2	(9.5)	4	(19)	4	(19)	10 (48)
Linfocitos intrasinusoidales	3	(14.3)	4	(14.3)	1	(4.7)	8 (38)
Apoptosis	1	(4.7)	3	(14.3)	1	(4.7)	5 (24)
Esclerosis perivenular	-	-	1	(4.7)	4	(19)	5 (24)
Acúmulos linfoides	-	-	2	(9.5)	2	(9.5)	4 (19)
Colestasis ^a	1	(4.7)	1	(4.7)	2	(9.5)	4 (19)
Gota gruesa	2	(9.5)	-	-	1	(4.7)	3 (14)
Fibrosis pericelular	-	-	-	-	3	(14.3)	3 (14)
Esteatosis ^b	2	(9.5)	-	-	1	(4.7)	3 (14)
Folículos linfoides	-	-	1	(4.7)	1	(4.7)	2 (10)

^a: Colestasis leve 2 casos (9.52%) y moderada 2 casos (9.52%)

^b: Esteatosis leve 2 casos (9.52%) y severa en un caso (4.76%)

Kruskal-Wallis: Hepatitis C vs. Hepatitis autoinmune: células plasmáticas p= 0.038

- b. *METAVIR*. En relación al índice de METAVIR se encontró, actividad necroinflamatoria en 19 pacientes, 12 presentaron fibrosis y 5 cirrosis (Cuadros 9 y 10)

Cuadro 10. Índice de actividad según el criterio de METAVIR

Hepatitis interfase	Necrosis lobular			Total (%)
	Ausente	Moderada	Severa	
Ausente	2	2	-	4 (15.8)
Mínima	9	-	-	9 (45.0)
Moderada	2	4	-	6 (31.5)
Severa	-	1	1	2 (10.5)
Total (%)	13 (60)	7 (36.8)	1 (5.2)	

Cuadro 11. Frecuencia de fibrosis de acuerdo a índice de METAVIR

Fibrosis	n	(%)
Sin fibrosis	4	15.0
Fibrosis portal sin septos	1	5.2
Fibrosis portal con septos ocasionales	5	26.3
Fibrosis con numerosos septos sin cirrosis	6	31.5
Cirrosis	5	26.3

- c. *Índice de Ishak.* En la evaluación realizada a través del índice histológico de Ishak se encontró, necrosis fragmentaria de la placa limitante en 80%, necrosis confluyente en 9.5%, necrosis lítica individual 62%, inflamación portal 85.7%, y cirrosis o fibrosis en 76.2% (cuadro 12).

Cuadro 12. Índice histológico de actividad de Ishak

INDICE	n	%
A) Necrosis fragmentaria de la placa limitante (periportal o periseptal)		80
Ausente	4	
Leve (focal, escasos espacios porta)	8	
De leve a moderada (focal, localizada la mayoría en los espacios porta)	3	
Moderada (afección total que rodea a menos del 50% de los espacios porta)	5	
Severa (afección total que rodea a mas del 50% de los espacios porta)	1	
B) Necrosis confluyente		9.5
Ausente	19	
Necrosis confluyente focal	2	
Necrosis en algunas áreas de la zona 3	-	
Necrosis en la mayoría de las áreas de la zona 3	-	
Necrosis en zona 3 + puentes ocasionales espacio porta-vena central (P-C)	-	
Necrosis en zona 3+ múltiples puentes P-C	-	
Necrosis multiacinar o panacinar	-	
C) Necrosis Lítica individual focal, apoptosis e inflamación focal		62
Ausente	8	
Leve (un foco o menos por campo de 10x)	10	
Leve-moderada (de 2 a 4 focos por campo de 10x)	3	
Moderada de 5 a 10 focos por campo de 10x)	-	
Intensa (mas de 10 focos por campo de 10x)	-	
D) Inflamación portal		85.7
Ausente	3	
Leve en algunas o todas las áreas porta*	9	
Moderada en algunas o todas las áreas porta**	7	
Moderada a severa en todas las áreas porta	2	
Severa en todas las áreas porta	-	
* deja ver el tejido conectivo, ** No se aprecia el tejido conectivo		
E) Fibrosis o cirrosis		76.2
No fibrosis	5	
Expansión en menos de la mitad de las áreas porta, con/sin fibras cortas fuera del espacio porta	2	
Expansión en mas de la mitad de las áreas porta, con o sin fibras cortas fuera del espacio porta	3	
Expansión en la mayoría de las áreas porta + ocasionalmente puentes porta-porta (P-P)	5	
Expansión de áreas porta + marcados puentes P-P o P-C	2	
Marcados puentes P-P y/o P-C con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	1	
Cirrosis, probable o definida	4	

La comparación entre el grado de lesión necro-inflamatoria entre el índice de Ishak y el índice de METAVIR, según estadificación por grupos, no presento diferencia significativa; se realizó posteriormente una correlación de Pearson con resultado de 0.88, con una R² alta, lo cual nos indica una fuerte correlación.

Cuadro 13. Comparación de actividad necro-inflamatoria, índice de ishak sobre índice de METAVIR

Índice Metavir	Índice de Ishak			
	Mínimo (0-3)	Leve (4-8)	Moderado (5-12)	Severo (13-18)
F0	-	2	-	-
F1	9	6	-	-
F2	2	1	-	-
F3	-	-	1	-
Total	11	9	1	-

Comparación con χ^2 entre los índices, mínimo vs. leve $p= 0.66$, leve vs. severo $p= 0-17$ y moderado vs. severo $p= 0.35$.

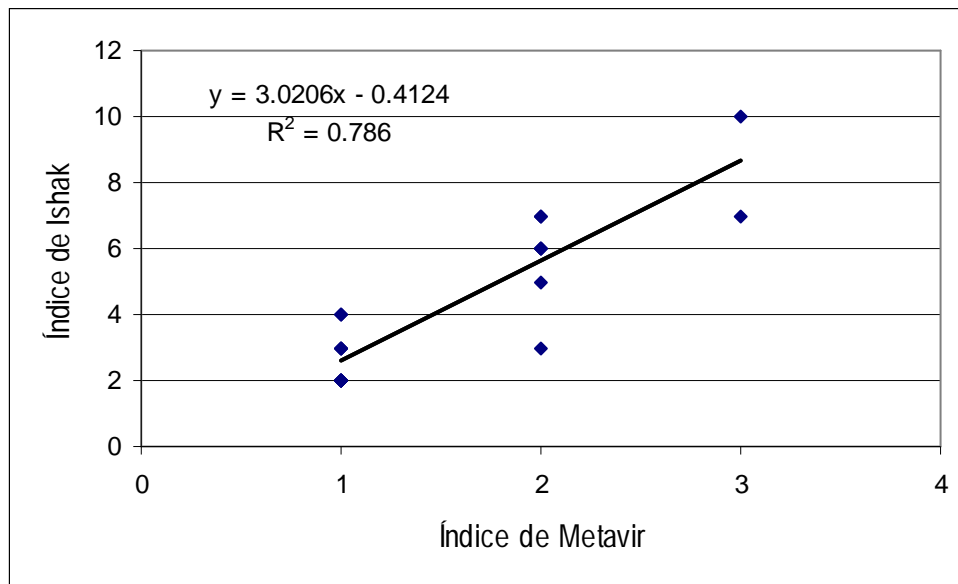


Figura 1. Correlación entre índice de Metavir e Ishak en relación a actividad necro-inflamatoria.

Para la evaluación de la fibrosis entre ambos índices inicialmente se realizó χ^2 sin encontrar diferencias significativas, se realizó correlación de Pearson para evaluar la

presencia de fibrosis entre índice de Metavir y de Ishak, se encontró una correlación positiva de 0.88 y una R^2 0.77 (Figura 2), lo cual nos traduce una fuerte correlación entre los índices.

Cuadro 14. Comparación de la presencia de fibrosis/cirrosis, del índice de Ishak sobre el índice de METAVIR

Índice METAVIR	Índice de Ishak							Total
	0	1	2	3	4	5	6	
F0	3	-	-	-	-	-	-	3
F1	1	1	-	-	-	-	-	2
F2	-	1	3	1	-	-	-	5
F3	-	-	-	3	2	1	-	6
F4	-	-	-	1	-	-	4	5
Total	4	2	3	5	2	1	4	21

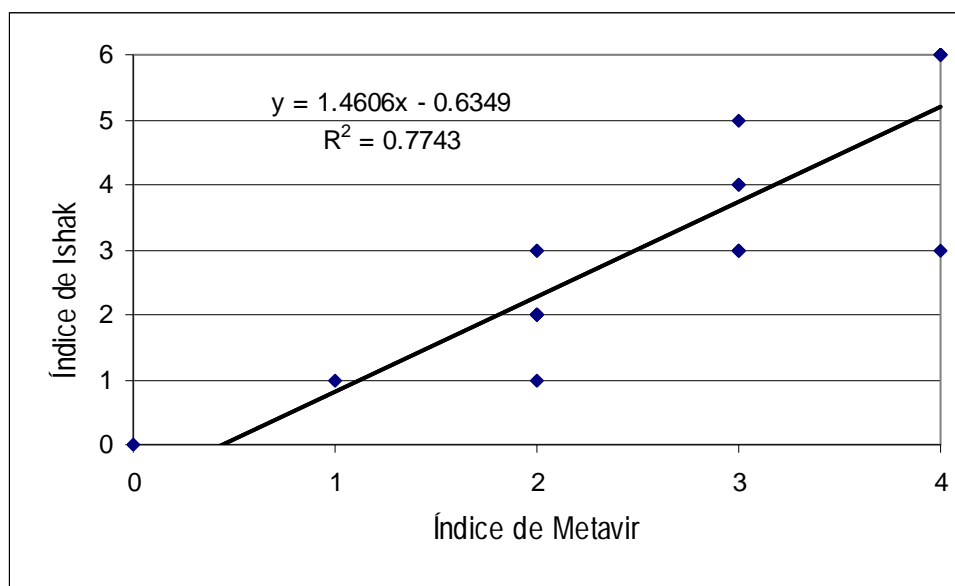


Figura 2. Correlación entre índice de Metavir e Ishak en relación a la fibrosis.

Cuadro 15. Correlaciones según actividad necro-inflamatoria por índices de Metavir e Ishak

Correlación Pearson		Correlación Spearman	
r	p	r	p
0.887	0.000	0.847	0.000

Cuadro 16. Correlaciones en relación a fibrosis por índices de Metavir e Ishak

Correlación Pearson		Correlación Spearman	
r	P	r	p
0.880	0.000	0.891	0.000

Se evaluó la concordancia y la confiabilidad de los índices, encontrando una concordancia moderada según la prueba kappa y una alta confiabilidad según la prueba alfa de Cronbach.

Cuadro 17. Concordancia de los índices Ishak y METAVIR

Índice de METAVIR	Índice de Ishak			
	Mínimo (0-3)	Leve (4-8)	Moderado (5-12)	Severo (13-18)
F0	-	2	-	-
F1	9	6	-	-
F2	2	1	-	-
F3	-	-	1	-
Total	11	9	1	-

Kappa 0.57, alfa de Cronbach 0.82

DISCUSION

La muestra de 50 casos identificada en la etapa inicial de este protocolo resalta la importancia del problema de HC en los niños atendidos en el HP. En forma global ocupa el segundo lugar como motivo de atención entre el grupo de enfermedades crónicas del hígado, desafortunadamente no se contó con el material histológico para el estudio, más que en 21 pacientes, muestra que sin embargo, resulta muy valiosa dentro de las series de HC publicadas en niños. Debido al tiempo de evolución de HC de varios años, los grupos mas afectados fueron escolares y adolescentes, lo que seguramente se debe a una evolución previa de etapa subclínica de varios años, a pesar de esta tendencia no se demostró diferencia estadística entre grupos etéreos y sexo.

Llama la atención que casi la mitad de los casos, correspondieron a hepatitis crónica, con diagnostico sindromatico pero sin identificarse su etiología infecciosa o autoinmune, lo que resalta los retos de diagnostico aun pendiente de resolver en este tipo de pacientes. En la experiencia de los centros de hepatología pediátrica mas importante del mundo, una significativa parte de los casos criptogénicos terminaran siendo autoinmunes. La no identificación de casos de hepatitis B parece reflejar la disminución en su prevalencia como consecuencia de los programas de vacunación nacional, fenómeno ya descrito en México y en otras partes del mundo.

Las manifestaciones clínicas del grupo total estudiado, no difieren de otras series con hepatitis crónica, predominando la hepatomegalia, la esplenomegalia y la ictericia. Esta frecuencia tan alta de signos clínicos puede sugerir que existe un número mayor de casos no identificados que cursan etapas subclínicas sin

síntomas y que eventualmente evolucionaran a hepatitis crónica sintomática en adultos jóvenes.

La presencia de PFH anormales en combinaciones variables fue una característica casi universal con afectación tanto de las enzimas que traducen daño hepatocelular como de las pruebas de síntesis y de excreción. Al comparar las PFH de acuerdo a los diferentes diagnósticos la única diferencia fue la bilirrubina directa incrementada en niveles de colestasis en el grupo criptogénico, indicador que parece ser el mejor predictor de daño hepático. Igualmente se identificó incremento de colesterol en el grupo criptogénico aunque sin diferencias significativas. Estos hallazgos nuevamente respaldan o sugieren la posibilidad de una entidad específica, cuya naturaleza aún no se ha identificado.

La evaluación del tejido hepático con 15 variables histológicas demostró que las alteraciones encontradas con mayor frecuencia fueron esteatosis de gota fina, lesión del epitelio ductal, linfocitos en el epitelio ductal, incremento de células plasmáticas y de eosinófilos, un hallazgo interesante al comparar las proporciones de estas variables fue la presencia de mayor número de células plasmáticas en el grupo de hepatitis autoinmune comparado con el de hepatitis C; sin embargo, este hallazgo se podría esperar debido a que es un criterio de selección según los criterios de Mcflayne.

La comparación de los indicadores ordinales de actividad necro-inflamatoria y fibrosis de los índices de Ishak y Metavir no demostró diferencias estadísticamente significativas. Esto se puede interpretar como que la identificación de los grados de actividad necro-inflamatoria y fibrosis no es diferente y que por lo tanto el Metavir permite una clasificación similar a la obtenida por el índice de Ishak.

La evaluación cuantitativa central de este trabajo fue de concordancia y correlación de los valores obtenidos de la calificación entre ambos índices, el valor de r tanto para la actividad necro-inflamatoria y la fibrosis fue mayor a 0.8 en ambos lo que traduce una correlación muy buena y altamente significativa en ambos casos, esto se puede traducir como que la evaluación de ambos instrumentos es válida y reproducible. La evaluación de la predicción del índice de Ishak como variable dependiente por índice de metavir como variable independiente (r^2) fue mayor a 0.7 tanto para actividad necro-inflamatoria como para fibrosis lo cual apoya la idea de que el Metavir permite obtener resultados similares al Ishak. Por la fuerza de asociación > 0.8 , y con las pruebas de confiabilidad y concordancia, se considera clínicamente significativa por lo que el índice METAVIR podría utilizarse como una herramienta para evaluar biopsias hepáticas de niños con hepatitis crónica criptogénica y autoinmune.

Con los resultados presentados es posible afirmar que la HC es una entidad relativamente frecuente que se asocia a daño hepático significativo y que una proporción importante de casos es de causa desconocida. La única diferencia encontrada con el análisis histológico convencional fue una mayor proporción de casos de incremento de células plasmáticas en hepatitis autoinmune al ser comparada con hepatitis C. Se encontró una correlación positiva significativa entre ambos índices que permite ratificar la hipótesis alterna e identifica al índice de metavir válido para evaluar la actividad necro-inflamatoria y la fibrosis en niños.

CONCLUSIONES

1. Los síntomas más frecuentes en los niños con HC encontrados fueron hepatoesplenomegalia e ictericia.
2. Todos los pacientes estudiados tuvieron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, de magnitud y distribución variable. El grupo criptogénico tuvo un porcentaje mayor de bilirrubina directa.
3. La evaluación convencional de las biopsias hepáticas no identificó diferencias entre los tres diagnósticos identificados, con excepción de una mayor proporción de células plasmáticas en hepatitis autoinmune vs. hepatitis C.
4. La comparación de las proporciones de los indicadores ordinales de actividad necro-inflamación y fibrosis no mostró diferencias entre los índices de Ishak y metavir.
5. Se encontró una correlación de Pearson positiva y significativa entre los índices de Ishak y Metavir.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aguirre GJ. El papel de la biopsia hepática por virus de hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex. 2002;67(Supl 2):S27-8.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31:929-38.
3. Alvarez F. Autoimmune hepatitis. En: Suchy FJ, Sokol R, Ballistreri WF. Liver disease in children. 2nd edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2001. p. 429.
4. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis definition, neomenclature, and classification. Bull WHO. 1997;55:521-531.
5. Bedossa P and Thierry Poynard. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996;24:289-93.
6. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. Semin Liver Dis. 2003;23:59-68.
7. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology. 2000;31:241-46.
8. Edlich RF, Diallo AO, Buchanan L, Martin ML. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States. Long Term Eff Med Implants. 2003;13:117-25.
9. Friedman SL. The celular basis of hepatic fibrosis: Mechanisms and treatment strategies. N Engl J Med 1993; 328: 1828-1835

10. Ishak K, Baptista A, Blianchi L, Cales F, DeGroote J, Gudat F. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis J. Hepatol. 1995;22:696-99.
11. Jevon GP. Grade and stage in chronic hepatitis. Pediatr Dev Pathol. 2001;4:372-80.
12. Jonas MM. Children with hepatitis C. Hepatology. 2002;36(Suppl):S173-8.
13. Kelly DA. Diseases of the liver and biliary system in children. Oxford:Blacwell Science;1999. p4-8; 97-121;187-198.
14. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1:431-5.
15. Marcellin P, Boyer N. Transition of care between paediatric and adult gastroenterology. Chronic viral hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003 Apr;17(2):259-75.
16. McHutchison JG. Understanding hepatitis C. Am J Manag Care. 2004 Mar;10(2 Suppl):S21-9.
17. Ramos Galván G. Crecimiento y desarrollo físico. Cuadernos de nutrición. 1984;1:17-32
18. Santos-Gil I.
19. Sheperd RW. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. J Pediatr Child Health 1991; 27: 295
20. Sokol R, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:4-21

21. Suchy FJ, Sokol R, Balistreri WF. Liver disease in children. 2nd edition
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;200
22. Tutsch D, Boss N, Wangerin G, Bertschinger B, Parzhuber S, Striebeck C, Tiroch
H. Diccionario médico roche. Doyma,1987. p739-40.
23. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker JA, Watkins JB. Pediatric
gastrointestinal disease.3rd edition. Hamilton: BC Decker; 2000. p1643.1. p89;
95-96; 157-63; 209-24

ANEXO 1

HOJA DE EVALUACIÓN HEPATITIS AUTOINMUNE

Variable	Puntaje
Sexo femenino	+2
Relación FA/AST (o ALT)	
< 1.5	+ 2
1.5 a 3	0
> 3.0	- 2
Globulinas séricas o IgG elevadas	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
ANA, SMA o LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
AMA positivo	-4
Marcadores virales de hepatitis	
Positivo	-3
Negativo	+3
Historia de medicación	
Positivo	-4
Negativo	+1
Ingesta de alcohol	
<25g/día	+2
>60g/día	-2
Biopsia hepática	
Hepatitis interfase	+3
Infiltrado linfoplasmocítico predominante	+1
Células en rosetas	+1
Ninguno de los anteriores	-5
Cambios biliares	-3
Otros cambios	-3
Otra enfermedad autoinmune	+2
Parámetros opcionales	
Seropositividad para otros autoanticuerpos definidos	+2
HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta a la terapia	
Completa	+2
Recaída	+3
Interpretación del grado de puntaje	
1.Pre-tratamiento	
AIH definitiva	>15
AIH probable	10-15
2.Post-tratamiento	
AIH definitiva	>17
AIH probable	12-17
TOTAL	

ANEXO 2

INDICE ISHAK (Knodell modificado: J Hepatology 1995;22:696-99)

INDICE	PUNTAJE	SUMA
A) Necrosis fragmentaria de la placa limitante (periportal o periseptal)	Si	No
Ausente	0	
Leve (focal, escasos espacios porta)	1	
De leve a moderada (focal, localizada la mayoría en los espacios porta)	2	
Moderada (afección total que rodea a menos del 50% de los espacios porta)	3	
Severa (afección total que rodea a mas del 50% de los espacios porta)	4	
B) Necrosis confluyente	Si	No
Ausente	0	
Necrosis confluyente focal	1	
Necrosis en algunas áreas de la zona 3	2	
Necrosis en la mayoría de las áreas de la zona 3	3	
Necrosis en zona 3 + puentes ocasionales espacio porta-vena central (P-C)	4	
Necrosis en zona 3+ múltiples puentes P-C	5	
Necrosis multiacinar o panacinar	6	
C) Necrosis Lítica individual focal, apoptosis e inflamación focal	Si	No
Ausente	0	
Leve (un foco o menos por campo de 10x)	1	
Leve-moderada (de 2 a 4 focos por campo de 10x)	2	
Moderada de 5 a 10 focos por campo de 10x)	3	
Intensa (mas de 10 focos por campo de 10x)	4	
D) Inflamación portal	Si	No
Ausente	0	
Leve en algunas o todas las áreas porta*	1	
Moderada en algunas o todas las áreas porta**	2	
Moderada a severa en todas las áreas porta	3	
Severa en todas las áreas porta	4	
* deja ver el tejido conectivo, ** No se aprecia el tejido conectivo		
Total		
E) Fibrosis o cirrosis	Si	No
No fibrosis	0	
Expansión en menos de la mitad de las áreas porta, con/sin fibras cortas fuera del espacio porta	1	
Expansión en mas de la mitad de las áreas porta, con o sin fibras cortas fuera del espacio porta	2	
Expansión en la mayoría de las áreas porta + ocasionalmente puentes porta-porta (P-P)	3	
Expansión de áreas porta + marcados puentes P-P o P-C	4	
Marcados puentes P-P y/o P-C con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	5	
Cirrosis, probable o definida	6	
Total		
TOTAL INDICE DE ISHAK		

ANEXO 3

INDICE METAVIR (Hepatology 1996;24:289-93)

Necrosis lobular			
Hepatitis Interfase	Ausente = 0	Moderada = 1	Severa = 2
Ausente	A0 ()	A1 ()	A2 ()
Mínima	A1 ()	A1 ()	A2 ()
Moderada	A2 ()	A2 ()	A3 ()
Severa	A3 ()	A3 ()	A3 ()

Fibrosis	Puntuación
Sin fibrosis	F0 ()
Fibrosis portal sin septos	F1 ()
Fibrosis portal con septos ocasionales	F2 ()
Fibrosis con numerosos septos sin cirrosis	F3 ()
Cirrosis definida	F4 ()

ANEXO 4

HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Ficha de identificación

Nombre: _____ Sexo: F M

N. Afiliación:

N. de Biopsia:

Diagnóstico:

Edad:

Grupo etario¹: Lactante
Preescolar
Escolar
Adolescente

Datos clínicos

Ictericia Si No Red venosa colateral Si No STDA Si No

Hepatomegalia Si No Prurito Si No Epistaxis Si No

Esplenomegalia Si No Ascitis Si No

Ant de drogas hepatotóxicas²:

Si No

Estudios de Laboratorio

Química sanguínea

TGO/AST (U/l) TGP/ALT (U/l) GGT (U/l)

Fosfatasa alcalina (U/l)

Serología para hepatitis

IgM CMV Pos Neg IgM Ebstein barr Pos Neg PCR VHB Pos Neg

HbsAg Pos Neg HbeAg Pos Neg PCR VHC Pos Neg

Carga viral VHC

Hallazgos histológicos

-
-
1. Lactante: 1-23 meses, preescolar: 2-5 años, escolar: 6-11 años, adolescente: 12-15 años
 2. Drogas hepatotóxicas: acetaminofen, fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, ác. valproico, TMP/SMZ, pirimetamina/SMZ, sulfanilamida, sulfasalazina, eritromicina, proiltiouracilo, aspirina, metrotexate, antineoplásicos: nitrosureas, 6mercaptipurina, citosina arabinosido, cisplatino, dacarbazina, adamicina, ciclofosfamida, actinomicina D. Ciclosporina, pemolina, isoniacina, halotano, amoxicilina/ac clavulánico, minociclina.

ANEXO 5

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS HISTOLOGICOS

Numero: _____

Tipo de biopsia _____

TRACTOS PORTALES

Cel. plasmáticas Si No	Eosinófilos Si No	Folículos linfoides Si No	Acumulos linfoides Si No
Proliferación de ductos Si No	Lesión al epitelio ductal Si No	Linfocitos en epitelio ductal Si No	Otros
HEPATOCITOS/ESTEATOSIS :			
Gota fina Si No		Gota gruesa Si No	
Esteatosis: Leve		Moderada	
		Severa	
Linfocitos intrasinusoidales Si No		Apoptosis Si No	
		Fibrosis pericelular Si No	
Otros			
COLESTASIS			
Leve		Moderada	
		Severa	
VENA CENTRAL			
Esclerosis perivenular Si No			
Otros			

INDICE METAVIR (Hepatology 1996;24:289-93)

Necrosis lobular			
Hepatitis Interfase	Ausente = 0	Moderada = 1	Severa = 2
Ausente	A0 ()	A1 ()	A2 ()
Mínima	A1 ()	A1 ()	A2 ()
Moderada	A2 ()	A2 ()	A3 ()
Severa	A3 ()	A3 ()	A3 ()

Fibrosis	Puntuación
Sin fibrosis	F0 ()
Fibrosis portal sin septos	F1 ()
Fibrosis portal con septos ocasionales	F2 ()
Fibrosis con numerosos septos sin cirrosis	F3 ()
Cirrosis definida	F4 ()

- a) Necrosis lobular = NL: Lesión necroticoinflamatoria intralobular, 0: menos de 1 NL por lóbulo, 1: al menos 1 NL por lóbulo, 2: varios NL por lóbulo o necrosis confluyente en puente.
- b) Hepatitis de Interfase = 0: ausencia, 1: Hepatitis de interfase local en algunos espacios porta, 2: hepatitis de interfase difusa en algunos espacios porta o focal en todos los espacios porta, 3: hepatitis de interfase difusa en todo los espacios porta.

HEPATITIS AUTOINMUNE

HISTOLOGIA	SCORE	TOTAL
Hepatitis Interfase	+3	
Infiltrado predominantemente linfoplasmocitario	+1	
Formación rosetoide de las células hepáticas	+1	
Ninguno de los anteriores	-5	
Cambios biliares	-3	
Otros cambios	-3	

Total		
-------	--	--

Cambios biliares, se refiere a cambios típicos de cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria (colangitis granulomatosa o fibrosis severa periductular con ductopenia) y/o reacción periportal ductular marcada (proliferación ductular marginal con colangitis) y acumulación asociada de cobre.

Otros cambios: Hallazgos de otra etiología.

INDICE DE ISHAK (Knodell modificado: J Hepatology 1995;22:696-99)

INDICE	PUNTAJE	SUMA
A) Necrosis fragmentaria de la placa limitante (periportal o periseptal)	Si	No
Ausente	0	
Leve (focal, escasos espacios porta)	1	
De leve a moderada (focal, localizada la mayoría en los espacios porta)	2	
Moderada (afección total que rodea a menos del 50% de los espacios porta)	3	
Severa (afección total que rodea a mas del 50% de los espacios porta)	4	
B) Necrosis confluyente	Si	No
Ausente	0	
Necrosis confluyente focal	1	
Necrosis en algunas áreas de la zona 3	2	
Necrosis en la mayoría de las áreas de la zona 3	3	
Necrosis en zona 3 + puentes ocasionales espacio porta-vena central (P-C)	4	
Necrosis en zona 3+ múltiples puentes P-C	5	
Necrosis multiacinar o panacinar	6	
C) Necrosis Lítica individual focal, apoptosis e inflamación focal	Si	No
Ausente	0	
Leve (un foco o menos por campo de 10x)	1	
Leve-moderada (de 2 a 4 focos por campo de 10x)	2	
Moderada de 5 a 10 focos por campo de 10x)	3	
Intensa (mas de 10 focos por campo de 10x)	4	
D) Inflamación portal	Si	No
Ausente	0	
Leve en algunas o todas las áreas porta*	1	
Moderada en algunas o todas las áreas porta**	2	
Moderada a severa en todas las áreas porta	3	
Severa en todas las áreas porta	4	
* deja ver el tejido conectivo, ** No se aprecia el tejido conectivo		
Total		
E) Fibrosis o cirrosis	Si	No
No fibrosis	0	
Expansión en menos de la mitad de las áreas porta, con/sin fibras cortas fuera del espacio porta	1	
Expansión en mas de la mitad de las áreas porta, con o sin fibras cortas fuera del espacio porta	2	
Expansión en la mayoría de las áreas porta + ocasionalmente puentes porta-porta (P-P)	3	
Expansión de áreas porta + marcados puentes P-P o P-C	4	
Marcados puentes P-P y/o P-C con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	5	
Cirrosis, probable o definida	6	
Total		
TOTAL INDICE DE ISHAK		

ANEXO 6

Cronograma de actividades

Actividad	Semestre 2005	Semestre 2006		Semestre 2007
	II	I	II	I
Elaboración del proyecto de investigación	X	X		
Revisión por el Comité			X	X
Recolección de datos			X	
Análisis de datos			X	
Redacción de tesis			X	X
Publicación				X

Desglose financiero

Los estudios de laboratorio, endoscopia y biopsia hepática se realizarán con el presupuesto asignado para el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría UMAE, IMSS. Los gastos relacionados con el equipo de cómputo y papelería serán absorbidos por el propio investigador.