



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASOCIACIÓN DE NIVELES DE HIERRO INTRAHEPÁTICO  
CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO  
ALCOHÓLICO (EHGNA) EN PACIENTES  
ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO DOS  
REPORTE PRELIMINAR

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB-ESPECIALISTA  
EN:  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA  
DRA. MARTHA LILIANA SOCHA PABON



DIRECTOR DE TESIS:

D. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



Ciudad de México, FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**CONCLUSIÓN**

Este es el primer paso a Dios y la Virgen, quienes me guían por el buen camino.  
Me siento satisfecho a pesar de los obstáculos, el cansancio, las dudas, etc.

Quiero agradecer a Dios, a mi familia y a mis amigos por su apoyo y amor.  
Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.

Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.

Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.

Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.



Quiero agradecer a mis profesores, amigos y familiares por su apoyo y amor.

**TUTOR:  
D. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO LÓPEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## DEDICATORIAS

Esta tesis la dedico en primer lugar a Dios y La Virgen, quienes me guían por el buen camino sin dejarme desfallecer a pesar de las adversidades, el cansancio, sin perder nunca la fe.

Madre mi mayor fortaleza, mi guía, mi ejemplo a seguir, gracias a ti madre hermosa soy la persona integral llena de valores, principios, carácter, sueños e ilusiones, gracias por enseñarme a seguir y cumplir mis metas, gracias a ti soy la persona emprendedora, gracias por darme todo tu apoyo incondicional tanto en momentos difíciles como en momentos de alegría, gracias por ayudarme a soñar y por ser la alegría en mi vida en momentos de felicidad gracias por ser mi sostén en momentos de debilidad madre eres el motor de mi vida. Recibe mi tesis como regalo hoy en tu cumpleaños.

Papito sé que estas en el cielo guiando mis pasos y siendo mi luz en el camino en los momentos difíciles sé que me cuidas y también sé que desde el cielo estarás más orgulloso de mí.

Hermanita y sobrinos mi alegría mi fortaleza las ganas de seguir adelante porque sé que alguien sigue mis pasos por lo cual espero ser un buen espejo de vida en el futuro. Hermanita, gracias por cada consejo lleno de sabiduría, gracias por estar junto a mí en cada momento.

Mi familia tías y primos gracias por apoyarme en todo, por cada llamada, por preocuparse, por seguir a mi lado, por esperar cada día mi pronto regreso.

A mis tutores por cada momento de aprendizaje, por cada minuto que dedicaron para que este proyecto fuera realizado en compañía de los mejores para los mejores.

Martha Liliana Socha Pabon

## TABLA DE CONTENIDO

MARCO TEÓRICO.....	4
EPIDEMIOLOGIA .....	4
PATOGENIA HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO .....	6
METABOLISMO NORMAL DEL HIERRO .....	6
SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICO .....	8
FACTORES DE RIESGO .....	9
DIETA Y ADIPOSIDAD.....	10
MICROBIOMA Y EJEINTESTINO-HÍGADO.....	11
PROGRAMACIÓN DE DESARROLLO .....	11
PUBERTAD Y HORMONAS SEXUALES .....	12
EXPOSICIONES AMBIENTALES .....	12
CUANTIFICACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO.....	13
COEXISTENCIA DE HÍGADO GRASO Y SOBRECARGA DE HIERRO.....	13
DIAGNOSTICO .....	14
HISTOLOGÍA.....	14
MÉTODOS ACTUALES PARA CUANTIFICAR EL HIERRO HEPÁTICO: BIOPSIA, IMÁGENES, ESPECTROSCOPIA Y SUSCEPTOMETRÍA. ....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
HIPÓTESIS.....	18
GENERAL.....	19
ESPECÍFICO.....	19
MÉTODOS.....	20
DISEÑO DE ESTUDIO .....	20
Descripción del estudio.....	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	21
POBLACIÓN Y VARIABLES.....	22
DESCRIPCIÓNVARIABLES A ESTUDIAR .....	22
RESULTADOS.....	24
CONCLUSIÓN .....	30

# ASOCIACIÓN DE NIVELES DE HIERRO INTRAHEPÁTICO CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA) EN PACIENTES ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO DOS REPORTE PRELIMINAR

## MARCO TEÓRICO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), es la manifestación hepática del síndrome metabólico y es la forma más frecuente de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Correspondiente a la acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, abarca un espectro de enfermedades hepáticas crónicas en ausencia de un consumo excesivo de alcohol, que puede ocurrir con o sin inflamación de los hepatocitos o fibrosis. La esteatosis aislada, definida por la acumulación anormal de grasa en más del 5% de los hepatocitos, es una enfermedad relativamente benigna. Por el contrario, además de la esteatosis, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) coexiste con inflamación, lesión de las células hepáticas y depósito de fibras de colágeno. La EHNA es una afección dinámica que puede regresar a esteatosis aislada o causar fibrosis progresiva que conduce a la cirrosis.<sup>1</sup>

EHGNA está fuertemente asociada con características del síndrome metabólico, que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia aterogénica. En los últimos años el estilo de vida se caracteriza por un aumento del sedentarismo y los patrones dietéticos han cambiado en las últimas décadas, lo que ha llevado a una mayor prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina (RI).<sup>2</sup> En este contexto, la EHGNA se ha convertido rápidamente en la causa más común de bioquímica hepática anormal en muchos países desarrollados y en desarrollo. Además, es probable que EHGNA sea la principal etiología subyacente del trasplante de hígado en 2020 en los países occidentales.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Actualmente, la EHGNA sigue siendo una de las enfermedades hepáticas más frecuentes, que afecta hasta al 25% de la población adulta en general, y se ha informado de un aumento de la incidencia en niños. Pronto puede convertirse en la indicación más común de trasplante de hígado. Esta condición multifactorial puede ser consecuencia de un estilo de vida poco saludable, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y / síndrome metabólico. Se caracteriza por un amplio espectro de enfermedades hepáticas que van desde la simple acumulación de grasa

---

<sup>1</sup> Brill F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):765-781. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.005

<sup>2</sup> Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care.* 2012 Apr

<sup>3</sup> Melania Manco<sup>1</sup>, Anna Alisi, Early interplay of intra-hepatic iron and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease, *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55.

(esteatosis benigna), hasta la inflamación (esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)), fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática, y finalmente hasta el carcinoma hepatocelular, en ausencia de consumo excesivo de alcohol, medicamentos o etiología viral. Las personas con EHGNA diagnosticada tienen un riesgo dos veces mayor de DM 2 y un riesgo mayor de desarrollar enfermedad oncológica, cardiovascular y renal, especialmente cuando se asocia con DM2.<sup>4</sup>

En los últimos años en Estados Unidos y Europa, la EHGNA se ha convertido en la enfermedad hepática más común en niños y adolescentes. De forma similar en los pacientes adultos, se asocia con obesidad, síndrome metabólico y probablemente con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en sangre. Un análisis reciente de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, que incluye datos de más de 12.000 pacientes entre los 12-19 años, mostro que la prevalencia de hígado graso no alcohólico se caracterizaba por un IMC mayor a la percentil 85 y niveles elevados de ALT de > 22,1 U por litro para las niñas y > 25,8 U por litro para los niños) más del doble en las últimas dos décadas. Los factores de riesgo identificados en este estudio confirman factores previamente identificados, como la edad, aumento del IMC, sexo masculino y raza mexicoamericana. Dentro de, los factores modificables fueron un mayor consumo de bebidas azucaradas y otros factores del estilo de vida (como un comportamiento sedentario).

Debido a que el diagnóstico definitivo de EHGNA se basa en características histológicas, los estudios de autopsia permiten una estimación más precisa de la prevalencia dentro de una población. Según los estudios de autopsias realizados en los Estados Unidos, Polonia y Turquía, la prevalencia de EHGNA en todo el mundo oscila entre el 4,2% y el 9,6%, aumentando hasta un 38% en individuos con obesidad. La prevalencia de EHGNA varía del 1,7% en general al 23% en la población con obesidad. La variación en la prevalencia probablemente refleja diferencias en las razas de las poblaciones examinadas. Independientemente de la obesidad, los niños hispanos, en particular los de ascendencia mexicana, tienen el mayor riesgo de EHGNA independientemente de la edad, sexo e índice de masa corporal (IMC), y parecen ser más propensos a la fibrosis hepática avanzada. Los niños de raza negra parecen estar relativamente protegidos de la acumulación de grasa hepática, con el riesgo más bajo de EHGNA. De acuerdo con las estimaciones de prevalencia en adultos, hay un predominio masculino en pediatría. La prevalencia aumenta con la edad, pasando del 0,7% en los niños de 2 a 4 años, al 17% en los adolescentes. Por lo general, se considera un trastorno peripuberal y adolescente porque los niños son diagnosticados con mayor frecuencia entre las edades de 11 y 13 años. Sin embargo, la enfermedad es clínicamente silenciosa.<sup>5</sup>

Los metaanálisis han informado que la prevalencia de EHGNA es del 25,2% a nivel mundial y del 20,9% en la población china y se reconoce como una importante carga de salud actual. Sin embargo, la patogenia de EHGNA sigue sin estar clara. El mecanismo subyacente para el desarrollo y progresión es complejo y multifactorial, donde múltiples factores actúan juntos en individuos genéticamente predispuestos a inducir EHGNA.<sup>6</sup>

---

<sup>4</sup> Pan X, Chen B, Liu W, Li Y, Hu Z, Lin X, Xu S, Peng X, -E: Circulating Iron Levels Interaction with Central Obesity on the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study in Southeast China. *Ann Nutr Metab* 2019;74:207-214. doi: 10.1159/000497228

<sup>5</sup> Paola Portillo-Sanchez, Fernando Bril, High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels, *J Clin Endocrinol Metab*, June 2015.

<sup>6</sup> Dana Goldner, MD, Joel E. Lavine, MD, PhD, NAFLD in Children: Unique Considerations and Challenges, *Unique Considerations and Challenges, Gastroenterology* (2020).

En Estados Unidos se han realizado estudios en población de riesgo donde se utilizó espectroscopia de resonancia magnética de protones ( <sup>1</sup>H-MRS), los cuales demostraron que la prevalencia de esteatosis hepática era del 45% en la población hispana, del 33% en la población blanca y del 24% en la población negra. Estas variaciones pueden explicarse por diferencias en el estilo de vida, la prevalencia del síndrome metabólico y la genética, así como las variantes genéticas del gen (PNPLA3) que contiene el dominio de fosfolipasa similar a patatina, que codifica una lipasa que media la hidrólisis de triacilglicerol en los adipocitos. La EHGNA está fuertemente asociado con trastornos metabólicos. <sup>7</sup>

## PATOGENIA HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

Se ha descrito en la literatura que a medida que aumentaba la prevalencia de EHGNA, también aumentaba la prevalencia de EHNA, sin embargo, en comparación con los adultos, la prevalencia de fibrosis hepática en niños es menor, lo que indica un fenotipo de EHGNA posiblemente menos agresivo en los niños. Aunque la prevalencia de EHGNA está aumentando, la mayoría de los pacientes afectados presentan esteatosis aislada y solo una minoría de casos progresa a cirrosis hepática en niños, y no está claro si la EHGNA pediátrica y adulta son dos entidades patológicas diferentes o simplemente manifestaciones dependientes de la edad, lo que implica que la patogenia puede estar relacionada con la interacción entre factores genéticos, ambientales e individuales.

Las primeras teorías de la patogenia de EHGNA y EHNA se describieron en términos de la "hipótesis de los dos golpes" . Al inicio de la enfermedad, el "primer golpe" está representado por un aumento de la grasa hepática, caracterizado por acumulación de triglicéridos hepáticos y resistencia a la insulina, y que corresponde a esteatosis hepática. Una vez que la acumulación de grasa hepática es superior al 5%. Los niños, especialmente los varones prepúberes, tienen un patrón de EHGNA tipo 2, caracterizado por una distribución de la zona 1 de esteatosis, inflamación y fibrosis. La acumulación de grasa hepática se asocia con una dieta hipercalórica, un estilo de vida sedentario y predisposición genética .

El "segundo golpe", que incluye citocinas inflamatorias, adipocinas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Como el hígado graso es más susceptible a este "segundo golpe", se puede desarrollar necroinflamación y fibrosis y, en última instancia, conducir a la cirrosis. Sin embargo ya esta ampliamente establecido el "modelo de impactos múltiples", que implica una disfunción metabólica más generalizada debido a la interacción de factores genéticos y ambientales, así como cambios en la interacción entre diferentes órganos y tejidos, incluido el tejido adiposo, el páncreas, el intestino, e hígado. <sup>8</sup>

## METABOLISMO NORMAL DEL HIERRO

---

<sup>7</sup>Yan-Lan Fang, Hong Chen, Chun-Lin, Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit mode, World J Gastroenterol 2018 July 21; 24(27): 2974-2983.

<sup>8</sup> Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Diabetes Care. 2012 Apr

El hierro es un nutriente esencial necesario para la eritropoyesis y múltiples funciones metabólicas celulares. Sin embargo, un exceso de hierro es una potente causa de daño celular por estrés oxidativo debido a la generación de especies reactivas de oxígeno por la reacción de Fenton . El hígado tiene un papel central en el metabolismo del hierro y el exceso de hierro se ha relacionado con el riesgo de desarrollar ciertos trastornos hepáticos crónicos como la infección por el virus de la hepatitis C , la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular . Sin embargo, su efecto sobre la EHGNA es controvertido<sup>9</sup>.

En condiciones fisiológicas, alrededor del 10% del hierro de la dieta (1 a 2 mg / día) se absorbe diariamente, mientras que una cantidad similar de hierro se pierde por desprendimiento de células de la piel y las superficies mucosas. En las mujeres premenopáusicas se pierden 2 mg / d adicionales debido a la menstruación. La absorción intestinal de hierro se ajusta a las necesidades fisiológicas y se regula cuidadosamente para equilibrar las pérdidas. Como resultado, la concentración de hierro se mantiene normalmente en un rango homeostático estrecho, alrededor de 40 mg Fe / kg de peso corporal en mujeres y 50 mg Fe / kg en hombres. Aproximadamente el 80% del hierro corporal es funcional y se encuentra en la hemoglobina de los glóbulos rojos, la mioglobina en los músculos y en las enzimas que contienen hierro. Una pequeña fracción de hierro se une a la transferrina, una proteína de transporte intravascular que transporta hierro al hígado, la médula ósea y otros tejidos. Aproximadamente el 20% del hierro corporal está almacenado y contenido dentro de la proteína de almacenamiento, ferritina, una capa de apoproteína con una cavidad central (de 7 a 8 nm de diámetro, llena de nano cristales de oxihidróxido de hierro). En los tejidos hepáticos normales de los mamíferos, la ferritina se encuentra principalmente en el citoplasma de las células de Kupffer hepáticas, así como en el bazo y en los macrófagos de la médula ósea.<sup>10</sup>

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, y en particular (EHGNA), pueden presentar típicamente asociaciones de (RI) y acumulación leve de hierro hepático, Los depósitos de hierro se encuentran en los hepatocitos , en las células sinusoidales de Kupffer o en ambos. El exceso de hierro en los hepatocitos suele reflejar un aumento de la entrada de hierro como consecuencia del exceso de hierro circulatorio, a menudo favorecido por factores genéticos predisponentes , y promueve el estrés oxidativo , la toxicidad celular y la genotoxicidad . La acumulación de hierro en las células de Kupffer puede deberse a la fagocitosis de los hepatocitos necróticos, pero estas células probablemente se dedican naturalmente a la eritrofagocitosis y pueden estar mejor captadas que los hepatocitos para manejar el exceso de hierro.

Los mecanismos para la asociación entre la RI y la acumulación de hierro en pacientes con EHGNA no han sido ampliamente investigado . La hiperinsulinemia y la desregulación de las moléculas de tráfico de hierro, la deficiencia de micronutrientes y la inflamación pueden ser factores fundamentales que promueven la siderosis hepática. La insulina estimula la captación de hierro celular a través de una mayor externalización del receptor de transferencia en los adipocitos. Dentro del adipocito, el hierro podría interferir con la sensibilidad a la insulina celular y, por lo tanto, contribuir de manera inapropiada a la lipólisis no suprimida, que se ha demostrado que es fundamental en la patogenia del hígado graso. Los efectos de la RI y el hiperinsulinismo sobre las reservas corporales de hierro también podrían depender de una estimulación directa por insulina de la absorción intestinal de hierro regulando al alza la actividad del factor HIF 1 $\alpha$  inducible por

---

<sup>9</sup>Pan X, Chen B, Liu W, Li Y, Hu Z, Lin X, Xu S, Peng X, -E: Circulating Iron Levels Interaction with Central Obesity on the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case–Control Study in Southeast China. *Ann Nutr Metab* 2019;74:207-214. doi: 10.1159/000497228

<sup>10</sup>Manco M, Alisi A, Real JF, Equitani F, DeVito R, Valenti L, Nobili V. Early interplay of intra-hepatic iron and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011 Sep;55(3):647-653. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.007. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21168460.

hipoxia y regulando negativamente la expresión de hepcidina . Las moléculas de tráfico de hierro incluyen ceruloplasmina , ferroportina-1 y hepcidina; su expresión hepática aumenta fisiológicamente en pacientes con acumulación progresiva de hierro. La regulación de la hepcidina conservada puede ser protectora ya que es responsable de la regulación a la baja de la expresión de la proteína ferroportina-1 en el duodeno , lo que limita la absorción de hierro y la saturación de transferrina . Una deficiencia de micronutrientes, como el cobre, que es un cofactor esencial de la ceruloplasmina, puede favorecer la siderosis intrahepática. La inflamación está asociada con la liberación mejorada de ferritina por los leucocitos activados y la necrosis de los hepatocitos. Una hipótesis interesante que se ha presentado recientemente, basada en datos obtenidos en una dieta experimental alta en grasas, postula que las células de Kupffer activadas por estrés oxidativo acumulan hierro debido al aumento de la fagocitosis de los glóbulos rojos, lo que provocaría la liberación de citocinas y la activación de la fibrogénesis . Por otro lado, la (IL6) parece regular al alza la expresión de hepcidina y contribuye a la anemia en las enfermedades crónicas. Es de destacar que la mayoría de estas citocinas son capaces de promover la RI local y sistémica y podrían representar un vínculo entre el hígado graso, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con el papel de la acumulación intraparenquimatosa de hierro en el metabolismo de la insulina, los estudios in vivo han demostrado que el agotamiento de los depósitos de hierro intrahepático es eficaz para mejorar la RI en individuos con siderosis y características del síndrome metabólico, y también para mejorar inflamación

Los pacientes con interesante pueden representar modelos únicos para comprender mejor los mecanismos de asociación entre la siderosis hepática, la RI y la gravedad del daño hepático.

## SOBRECARGA DE HIERRO HEPÁTICO

Aunque el cuerpo es capaz de regular la absorción intestinal de hierro, el cuerpo no tiene ningún mecanismo para regular la eliminación de hierro. Por lo tanto, un mayor suministro de hierro conduce a una sobrecarga de hierro sistémica. Si se mantiene, la sobrecarga, finalmente abruma la capacidad de la ferritina para secuestrar el exceso de hierro. Cuando se excede la capacidad de almacenamiento de ferritina, el hierro libre se acumula en las células del órgano u órganos afectados. Además, las moléculas de ferritina se agrupan en el citoplasma y en el interior de los lisosomas de las células afectadas. Algunas de las ferritinas se desnaturalizan para formar agregados insolubles de hemosiderina. Por tanto, en condiciones normales, el hierro se almacena principalmente como moléculas de ferritina en el citoplasma, pero en estados de sobrecarga de hierro, el hierro se almacena no solo como moléculas de ferritina citoplásmicas, sino también como grupos de ferritina citoplasmática, grupos de ferritina lisosomal y agregados de hemosiderina insolubles.

El hierro intracelular libre reacciona con hidrógeno y peróxidos de lípidos y genera radicales de hidroxilo y lípidos tóxicos que atacan las membranas celulares, las proteínas celulares y los ácidos nucleicos. Si se mantiene el daño conduce a una fibrosis progresiva y disfunción orgánica. Las manifestaciones clínicas dependen del patrón y la gravedad de la afectación de órganos, que a su vez dependen de la ruta y la causa de la sobrecarga de hierro.<sup>11</sup>

Las enfermedades hepáticas crónicas (infección por virus de la hepatitis B y C, enfermedad hepática inducida por el alcohol, EHGNA y porfiria cutánea tardía) a veces se asocian con sobrecarga hepática de hierro. esto se ha atribuido a la disminución de la masa funcional de

---

<sup>11</sup> Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):765-781. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.005

hepatocitos, la señalización hepática aberrante con un exceso de absorción intestinal de hierro, y reducción de la movilización del hierro almacenado en el hígado. En estas enfermedades, la afección primaria del hígado es la anomalía principal y la sobrecarga de hierro secundaria es menos importante. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la acumulación de hierro hepático en pacientes con enfermedad hepática preexistente juega un papel sinérgico en el desarrollo de fibrosis hepática y cirrosis, reduce la respuesta a la terapia con interferón antiviral y contribuye al desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>12</sup>

## COMORBILIDADES EXTRAHEPÁTICAS

Al igual que en los adultos, los niños con EHGNA tienen un mayor riesgo de dislipidemia, hipertensión, RI y otros componentes del síndrome metabólico. La EHGNA en niños también se ha asociado con baja densidad mineral ósea, aterosclerosis subclínica temprana y disfunción diastólica.

Los trastornos cardiometabólicos son muy prevalentes en niños con EHGNA. La dislipidemia en estos pacientes se caracteriza principalmente por una elevación de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG) y una disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, siendo la hipertrigliceridemia la más común.

La prevalencia estimada de hipertensión en niños con EHGNA varía entre el 20% y el 40%, aproximadamente el doble de la prevalencia encontrada en los individuos adultos impenitentemente de la edad, sexo e IMC. En los adultos con EHGNA, la enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte, por lo que el reconocimiento de estas anomalías en los niños es esencial, porque es probable que la intervención temprana sea más eficaz cuando se aplica en las etapas más tempranas de la enfermedad. Los niños con EHGNA también tienen una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa, con una prevalencia estimada de prediabetes del 20% al 23% y diabetes tipo 2 del 0,8% al 6,5%. Encontrándose ya establecido por diferentes estudios donde se ha observado que la diabetes es el factor de riesgo más importante para la progresión de la fibrosis.<sup>13</sup>

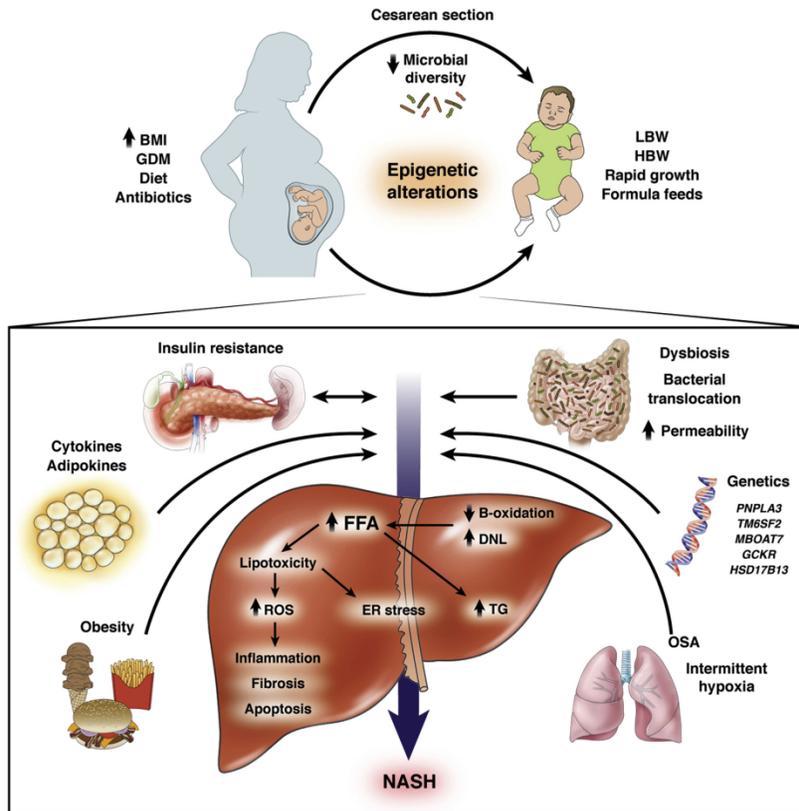
## FACTORES DE RIESGO

Se han descrito múltiples vías con interacciones complejas entre el exceso de almacenamiento de lípidos, la lipotoxicidad, la inflamación sistémica y el estrés celular que contribuyen al desarrollo y progresión de la EHGNA. Actualmente se están realizando estudios para evaluar los distintos mecanismos metabólicos, ambientales, genéticos, epigenéticos y microbiológicos que actúan en conjunto para manifestar patrones particulares y la gravedad de la enfermedad.

---

<sup>12</sup> Carolina Ortiz-Lopez, MD1, Romina Lomonaco, MD2, Prevalence of Prediabetes and Diabetes and Metabolic Profile of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), DIABETES CARE, VOLUME 35, APRIL 2012.

<sup>13</sup> Yan-Lan Fang, Hong Chen, Chun-Lin, Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit mode, World J Gastroenterol 2018 July 21; 24(27): 2974-2983.



a evidencia sugiere que la exposición en el útero a la obesidad materna, la diabetes gestacional (DMG) y una dieta inadecuada crean alteraciones duraderas en la homeostasis energética de la descendencia, lo que afecta la regulación hormonal de la tolerancia a la glucosa, el sistema inmunológico temprano y la microbiota intestinal. En un individuo genéticamente predispuesto, las exposiciones prenatales y posnatales tempranas, como el bajo y alto peso al nacer, el rápido crecimiento posnatal y la alimentación con fórmula, pueden afectar indirectamente la adipogénesis y alterar el metabolismo. Esto promueve una respuesta inflamatoria, la formación de intermediarios lipotóxicos y la activación de vías fibrogénicas que contribuyen a EHGNA.<sup>14</sup>

## DIETA Y ADIPOSIDAD

El factor de riesgo más importante para la EHGNA pediátrica es la obesidad. Las dietas hipercalóricas colocan al cuerpo en un estado de exceso de energía, lo que resulta en un aumento de la RI y la acumulación de TG en el hígado y el tejido adiposo.

Sin embargo, no todos los pacientes con obesidad desarrollan EHGNA y, a la inversa, EHGNA puede ocurrir en individuos delgados. Una razón de esta superposición incompleta entre la obesidad y la EHGNA está relacionada con el uso del IMC para definir la obesidad, que no tiene en cuenta la composición corporal y la distribución de la grasa. La ingesta calórica excesiva y la RI contribuyen al aumento del tejido adiposo visceral. El tejido adiposo visceral, en comparación con la grasa subcutánea, es metabólicamente activo, promoviendo la lipólisis y la transferencia de ácidos grasos libres al hígado.

<sup>14</sup> Dana Goldner, MD, Joel E. Lavine, MD, PhD, NAFLD in Children: Unique Considerations and Challenges, : Unique Considerations and Challenges, Gastroenterology (2020).

Cada vez hay más pruebas que respaldan el papel del azúcar refinado, en particular la fructosa, en la acumulación de TG. A diferencia de la glucosa, la fructosa es metabolizada exclusivamente por el hígado y se desvía preferentemente hacia la lipogénesis de novo, promoviendo la esteatosis hepática. En estudios preclínicos y clínicos, el consumo de fructosa se ha asociado con el desarrollo de EHGNA, RI, adiposidad visceral y síndrome metabólico. De acuerdo con estos efectos metabólicos de la fructosa, se ha demostrado que la reducción isocalórica del consumo de fructosa reduce la grasa hepática independientemente de los cambios de peso corporal. Existe evidencia adicional del papel de la fructosa en la modificación del microbioma, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal y endotoxemia, con efectos posteriores en el hígado.

## **MICROBIOMA Y EJEINTESTINO-HÍGADO**

En los últimos años, se ha reconocido un papel causal de la microbiota intestinal en la progresión de la EHGNA. La disbiosis puede aumentar la permeabilidad intestinal a través de la pérdida de la integridad de la barrera epitelial, lo que lleva a la translocación de bacterias y productos bacterianos, como lipopolisacáridos y endotoxinas, hacia la circulación portal. Estos componentes bacterianos promueven una respuesta inflamatoria mediante la activación del receptor 4 tipo Toll y otros receptores de reconocimiento de patrones en las células de Kupffer. La microbiota intestinal también parece ser responsable de un aumento de la producción de etanol endógeno en pacientes con EHNA, alterando aún más la permeabilidad intestinal y posiblemente contribuyendo a la hepatotoxicidad.

La microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta, catabolizan la bilirrubina y modulan la síntesis y composición de los ácidos biliares (BA), que son cruciales para la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Las acciones reguladoras de los BA están mediadas a través de receptores específicos activados por BA, como el receptor farnesomide X, que inhibe la lipogénesis y aumenta la sensibilidad a la insulina. Se ha informado de un cambio significativo en la composición de los BA circulantes en adultos con EHGNA y EHNA, un hallazgo que se cree que se debe a la reducción de la diversidad bacteriana con la pérdida de microbiota que son responsables de la generación de BA secundarios.<sup>15</sup>

## **PROGRAMACIÓN DE DESARROLLO**

Durante las últimas décadas, varios investigadores han postulado una fuerte asociación entre las alteraciones epigenéticas en la vida intrauterina y el desarrollo posterior de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Una gran cantidad de evidencia en humanos y primates no humanos sugiere que la nutrición materna afecta la predisposición del niño a EHGNA al conducir a cambios persistentes en la homeostasis energética, la función mitocondrial y la microbiota intestinal postnatal introduciendo alteraciones transgeneracionales en el metabolismo hepático.<sup>16</sup>

En primates no humanos, el consumo crónico de una dieta rica en grasas antes y durante el embarazo, independientemente de la obesidad materna, provocó esteatosis hepática fetal que

---

<sup>15</sup>Yan-Lan Fang, Hong Chen, Chun-Lin, Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit mode, World J Gastroenterol 2018 July 21; 24(27): 2974-2983.

<sup>16</sup> Carolina Ortiz-Lopez, MD1, Romina Lomonaco, MD2, Prevalence of Prediabetes and Diabetes and Metabolic Profile of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), DIABETES CARE, VOLUME 35, APRIL 2012.

persistió hasta el período juvenil. Curiosamente, al cambiar la dieta materna a una dieta baja en grasas en el embarazo posterior mejoró el resultado de la descendencia, lo que respalda la hipótesis de que la dieta durante el embarazo programa la disposición de grasa hepática en la descendencia. Estudios recientes en recién nacidos también muestran una clara asociación entre el IMC materno en el momento de la concepción y los niveles de lípidos intrahepatocelulares evaluados por resonancia magnética a las 3 semanas de vida.

Muchos informes en la literatura indican que factores maternos como la edad, el IMC y la RI pueden afectar la colonización bacteriana del intestino en el útero. Además, se ha demostrado que los factores posnatales tempranos, como el modo de nacimiento, tienen un impacto profundo en la diversidad de la microbiota intestinal, con una diversidad microbiana total más baja en los niños nacidos por cesárea. La leche materna también modifica y promueve la diversidad y el desarrollo de la microbiota intestinal en el lactante, y parece ejercer un papel protector sobre el riesgo de EHGNA y la obesidad en la infancia.

Después del parto, la gravedad de la EHGNA infantil se correlaciona con la obesidad materna, la diabetes y la duración más corta de la lactancia materna, incluso después de ajustar el IMC infantil., tanto el peso alto como el bajo al nacer confieren un mayor riesgo de EHGNA. En particular, los bebés con un peso relativamente bajo al nacer seguido de un rápido aumento de peso posnatal temprano tienen un riesgo mucho mayor de obesidad posterior, depósito central de grasa y RI . En consecuencia, existe una enorme necesidad de salud pública para comprender los factores dietéticos, epigenéticos o metabólicos subyacentes en las madres con obesidad o diabetes que conducen a la obesidad temprana y al riesgo de hígado graso no alcohólico en la descendencia.

## PUBERTAD Y HORMONAS SEXUALES

En pediatría, la EHGNA tiene un predominio masculino y se presenta típicamente durante el período peripuberal. Estas características pueden correlacionarse con los cambios fisiológicos asociados con la pubertad, como la disminución de la sensibilidad a la insulina, el aumento de la grasa corporal total y los cambios simultáneos en las hormonas sexuales. El papel de las hormonas sexuales en la fisiopatología de la EHGNA se ve reflejado por un por el aumento de la prevalencia de la EHGNA y el empeoramiento de la fibrosis en las mujeres después de la menopausia, otro período de rápida fluctuación hormonal. Se ha observado que los niveles circulantes bajos de estrógeno se asociaron con la progresión histológica de EHGNA en ambos sexos , mientras que la testosterona tiene efectos opuestos. En los estudios pediátricos se ha demostrado que los niños con niveles más altos de testosterona tienen una menor gravedad de la enfermedad, mientras que las niñas con niveles más altos de testosterona tienen mayor progresión de la esteatosis y la fibrosis , encontrándose que la mayor prevalencia de EHGNA en adolescentes varones postpúberes puede, por lo tanto, deberse a un predominio de testosterona con deficiencia relativa de estrógenos.

## EXPOSICIONES AMBIENTALES

La exposición a agentes ambientales como las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino (EDC) puede promover el desarrollo del síndrome metabólico y puede contribuir al desarrollo de EHGNA, Aunque las exposiciones ambientales tóxicas pueden ocurrir en cualquier momento, el período perinatal puede representar una ventana de vulnerabilidad particular. Varios EDC, como el bisfenol A (BPA) y las dioxinas, se asocian con niveles elevados de

aminotransferasas o con la presencia de hígado graso en la ecografía. EDC parecen funcionar a través de una variedad de mecanismos, incluida la unión directa a los receptores hormonales, la alteración de la función mitocondrial, la alteración del microbioma intestinal y la modificación del epigenoma

## CUANTIFICACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO

El contenido de hierro hepático también proporciona información de pronóstico importante con respecto al riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas como fibrosis hepática y cirrosis.

El hígado contiene aproximadamente el 70% del hierro corporal total y es el principal sitio de almacenamiento de hierro en el cuerpo. Se correlaciona estrechamente con el hierro corporal total y representa el 98% de la variación en las reservas totales de hierro. Por tanto, la medición del hierro hepático proporciona un marcador fiable del hierro corporal total para guiar, controlar y valorar la terapia. El hierro hepático también sirve como biomarcador pronóstico de complicaciones endocrinas y cardiovasculares.

Sin embargo, debe enfatizarse que, si bien el contenido de hierro en el hígado se correlaciona con el hierro corporal total, no es un marcador perfecto. En las anemias la sobrecarga de hierro, la mayoría de las toxicidades mediadas por hierro ocurren en órganos extrahepáticos que representan solo una fracción del hierro corporal total. Además, las tasas de carga y eliminación de hierro en estas condiciones dependen de los órganos; por lo tanto, el contenido de hierro en el hígado puede no reflejar el contenido de hierro en los órganos diana sensibles al hierro como el corazón, la hipófisis y el páncreas. Aunque los niveles altos de hierro en el hígado conllevan un riesgo pronóstico, los valores bajos de hierro en el hígado no excluyen la sobrecarga de hierro en el miocardio u otros tejidos diana específicos.

Con el reconocimiento de que la sobrecarga leve de hierro puede ser un cofactor en la progresión de los trastornos hepáticos, la evaluación del contenido de hierro en el hígado ahora se considera relevante en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis viral, la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico EHGNA y la porfiria cutánea tardía

## COEXISTENCIA DE HÍGADO GRASO Y SOBRECARGA DE HIERRO

La grasa hepática intracelular y la sobrecarga de hierro pueden ocurrir juntas. De hecho, algunos consideran que las reservas intrahepáticas de hierro anormalmente elevadas son un cofactor potencial en el desarrollo de inflamación y fibrosis en la forma agresiva de EHGNA, y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En algunos estudios, hasta el 40% de los pacientes con EHGNA tienen sobrecarga de hierro concomitante, con una fuerte asociación entre hierro e histología agresiva. La acumulación de hierro dentro de los hepatocitos aumenta el estrés oxidativo que puede conducir a cirrosis terminal, insuficiencia hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Por tanto, el hierro y la esteatosis son características importantes y comunes de la hepatopatía difusa cuya coexistencia es común e importante debido a los probables mecanismos de lesión sinérgica del hígado.

## DIAGNOSTICO

La prueba "estándar de oro" es la biopsia de hígado, pero esto no es factible ni ético para los estudios epidemiológicos que tienen como objetivo detectar la EHGNA en la población sana y también es problemático en el diagnóstico clínico. Son pocos los estudios realizados en población pediátrica que han reportado la prevalencia de EHGNA. En un estudio pediátrico realizado en niños informo que la prevalencia basada en la histología hepática, de EHGNA en niños obesos (de 2 a 19 años de edad) era del 38% y aumentaba con la edad.

## HISTOLOGÍA

La EHGNA tanto en niños como en adultos se define histológicamente como esteatosis macrovesicular en  $\geq 5\%$  de los hepatocitos en ausencia de otras causas conocidas de hígado graso. Ciertas poblaciones pediátricas presentan un patrón patológico distinto de lesión hepática asociada a EHNA

En el adulto el patrón clásico de EHNA (designado tipo 1), la inflamación y el depósito de colágeno se produce a lo largo de los sinusoides de la zona 3 y se asocia con inflamación lobulillar, abombamiento hepatocelular y cuerpos de inclusión de Mallory-Denk ( Figura 1 A ). El tipo pediátrico (denominado tipo 2) muestra una inflamación de la zona 1 prevalente, un patrón de fibrosis portal-periportal dominante y una notable falta de abombamiento ( Figura 1 B ). Una gran proporción de pacientes pediátricos tiene características superpuestas de EHNA y NASH tipo 1 y tipo 2

La EHNA tipo 2 se asocia más fuertemente con la edad más joven, el sexo masculino y el origen hispano . Se ha relacionado con una fibrosis más grave. La degeneración, ausente en la EHNA tipo 2, confiere un mayor riesgo de progresión de la enfermedad en adultos, aunque como característica patológica individual, no es un predictor independiente del resultado. El grado de fibrosis sirve como marcador pronóstico en la EHNA del adulto. Sin embargo en paciente pediátricos esta no es concluyente.

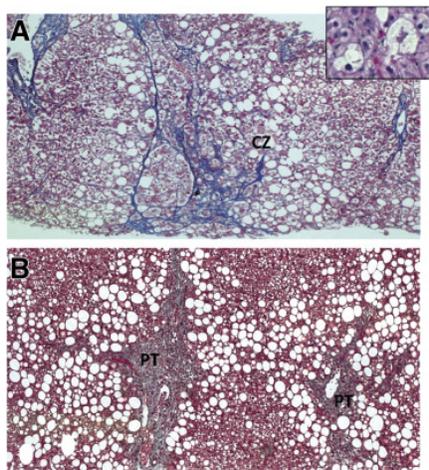


Figura 1 . Características histológicas variables de NASH. ( A ) Tejido hepático de un paciente con EHNA tipo 1 (tipo adulto). A menor aumento, las gotitas de lípidos se ven predominantemente en la zona centrolobulillar (zona 3) con fibrosis perisinusoidal / pericentral en malla de gallinero (aumento original,  $\times 40$ ). El recuadro muestra hepatocitos hinchados, que son una característica definitoria de NASH tipo 1. ( B ) Tejido hepático de un niño con EHNA tipo 2 (tipo pediátrico) que muestra esteatosis microvesicular y

macrovesicular con fibrosis periportal (aumento original,  $\times 40$ ). A diferencia del tipo 1, la EHNA tipo 2 se caracteriza por gotitas de lípidos, infiltrado inflamatorio y fibrosis en la zona 1 alrededor del tracto portal, con preservación de la zona centrolobulillar. CZ, zona centrolobulillar; PT: tracto portal.

## MÉTODOS ACTUALES PARA CUANTIFICAR EL HIERRO HEPÁTICO: BIOPSIA, IMÁGENES, ESPECTROSCOPIA Y SUSCEPTOMETRÍA.

### BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

La biopsia hepática percutánea no dirigida con visualización histológica directa es el estándar de oro actual para diagnosticar la enfermedad hepática difusa, incluida la sobrecarga de hierro. La deposición de hierro se evalúa típicamente en una escala semicuantitativa basada en la tinción con azul de Prusia de los gránulos de hierro. El método más utilizado es el sistema de puntuación de Rowe y cols, basado en la detección de gránulos de hierro y los aumentos a los que se resuelven los gránulos discretos. Este método utiliza una escala de clasificación de 5 puntos: grado 0 = gránulos ausentes / apenas perceptibles a una potencia de  $\times 400$ , grado 1+ = gránulos de hierro apenas perceptibles ( $\times 250$ ); grado 2+ = gránulos de hierro discretos resueltos ( $\times 100$ ); grado 3+ = gránulos discretos resueltos ( $\times 25$ ); grado 4+ = masas visibles ( $\times 10$  o muy visibles). Este es el método más reproducible y se ha demostrado que se correlaciona con la concentración de hierro en el hígado (LIC), una medida más precisa de hierro.<sup>17</sup>

### ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) también se puede utilizar para evaluar el hierro en el hígado. Wang y cols, desarrollaron una secuencia MRS de eco múltiples. Se adquirieron espectros de un solo vóxel en múltiples tiempos de eco en individuos con diversos grados de sobrecarga de hierro hepático. Los valores de relajación de T2 mostraron una alta correlación con los valores de LIC correspondientes medidos a partir de biopsias hepáticas sincrónicas, lo que demuestra el concepto de que la MRS podría usarse para estimar los valores de LIC en individuos. Aunque el método es prometedor, el uso de MRS para la evaluación del hierro hepático tiene las mismas limitaciones que el MRS para la grasa hepática<sup>18</sup>.

### SUSCEPTOMETRÍA

La susceptometría de hierro hepático que utiliza un dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID) se considera generalmente como el método no invasivo más preciso para cuantificar el hierro hepático. Esta técnica susceptométrica, propuesta por primera vez hace más de 40 años, se basa en el concepto de que el hierro es el único elemento no traza con alta susceptibilidad. Por tanto, el tejido normal es diamagnético y tiene una susceptibilidad cercana a la del agua; en presencia de hierro, se modifica la susceptibilidad del hígado. El instrumento mide la variación del campo magnético producida fuera del cuerpo adyacente al hígado en respuesta a un

---

<sup>17</sup> Eun Hye Lee, Ji Young Kim, Relationship Between Histological Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Ectopic Fat on Magnetic Resonance Imaging in Children and Adolescents, *Histopathology of NAFLD and MRI Frontiers in Pediatrics* publishes

<sup>18</sup> Henrique Donatoa, Manuela França, Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques, *European Journal of Radiology*, Received in revised form 18 May 2017; Accepted 22 May 2017, Elsevier B.V. All rights reserved

campo magnético externo. La variación del campo magnético es proporcional a la cantidad de hierro tisular. Otros materiales paramagnéticos (oxígeno, desoxihemoglobina, algunos metales traza) hacen contribuciones insignificantes a la susceptibilidad magnética hepática y sus efectos pueden ignorarse. Por tanto, las mediciones magnéticas son muy específicas para la concentración de hierro. El SQUID ha sido validado mediante experimentos que muestran una excelente correlación con el LIC determinado por ensayos químicos. Aunque el SQUID ha sido calibrado, validado y utilizado para estudios clínicos, su complejidad, alto costo y disponibilidad limitada (solo 4 instrumentos en todo el mundo) han impedido su implementación generalizada. Otra limitación es que SQUID evalúa solo el hierro hepático ; Debido a que las tasas de carga y eliminación de hierro son específicas de cada órgano, sería preferible un método que mida el hierro en otras partes del cuerpo, si es comparable en precisión.<sup>19</sup>

## CUANTIFICACIÓN DE LA ACUMULACIÓN DE HIERRO EN EL HÍGADO CON RM

La esteatosis hepática es el sello distintivo de la enfermedad hepática no alcohólica EHGNA, pero también es una característica común en varias enfermedades hepáticas difusas. La concentración de hierro en el hígado se usa para valorar las reservas corporales de hierro en pacientes con hemocromatosis primaria y secundaria. Sin embargo, el depósito de hierro también está presente en diferentes enfermedades hepáticas difusas. La lesión hepática crónica produce fibrosis hepática y, en consecuencia, puede provocar cirrosis hepática. Debido a que la biopsia hepática es invasiva y tiene varias limitaciones, las técnicas avanzadas de imágenes por resonancia magnética han surgido como biomarcadores cuantitativos no invasivos para los depósitos de grasa y hierro y la evaluación de la fibrosis hepática.

## IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CONVENCIONAL PARA LA DETECCIÓN DE HIERRO

La detección y caracterización adecuadas de las lesiones hepáticas requiere imágenes con contraste, incluidas en la mayoría de los protocolos de RM hepática y generalmente consideradas como las secuencias más importantes.

Los agentes de contraste de RM de uso clínico actual están compuestos por quelatos de gadolinio (Gd) . Estos agentes acortan notablemente los tiempos de relajación de T1 y sus efectos se observan en secuencias fuertemente T1-w. Las secuencias tridimensionales FS GRE T1-w son la base para el análisis dinámico de RM, obtenidas antes y a través de fases sucesivas después de la administración de contraste intravenoso . Estas secuencias tienen suficiente resolución temporal para ser realizadas en una sola respiración, con buena resolución espacial y SNR. Las imágenes en paralelo permiten un aumento de la resolución espacial o, alternativamente, una disminución del tiempo de adquisición.

El TR y TE de estas secuencias deben ser lo más cortos posible. Un TR corto permite reducir el tiempo de adquisición y aumentar la ponderación T1, mientras que un TE corto minimiza los artefactos de susceptibilidad. Los ángulos de giro suelen variar entre 10 y 15 °.

---

<sup>19</sup>Claude B. Sirlin, MDa,\* , Scott B. Reeder,Magnetic Resonance Imaging Quantification of Liver Iron, MagnReson Imaging Clin N Am 18 (2010)

La supresión de grasa es fundamental para mejorar la visualización de las lesiones hepáticas, reduciendo los artefactos de movimiento de la pared abdominal.

El método más tradicionalmente utilizado para la cuantificación de la concentración de hierro en el hígado utiliza 5 secuencias IP GRE diferentes y compara la intensidad de la señal entre el hígado y un tejido de referencia no sobrecargado (músculos paraespinales). Sin embargo, estas medidas de relación están sesgadas por la coexistencia de esteatosis hepática y / o infiltración de grasa muscular.<sup>20</sup>

Los métodos de relaxometría, por otro lado, utilizan una serie de imágenes adquiridas con TE creciente, ya sea con una secuencia SE o GRE multiecho, y se pueden realizar con bobinas de superficie. La intensidad de la señal hepática se modela en función de TE y se ajusta a un modelo de desintegración monoexponencial o biexponencial, calculando las constantes de desintegración de la señal ( $T_2$  o  $T_2^*$ ) o las tasas de desintegración de la señal ( $R_2$  o  $R_2^*$ ). El hígado  $T_2$  y  $T_2^*$  (o  $R_2$ ,  $R_2^*$ ) están estrechamente relacionados con concentración de hierro en el hígado y pueden usarse en la práctica clínica como sustitutos de LIC, siempre que se hayan calculado con protocolos de adquisición y análisis validados.

Un método de relaxometría  $R_2$  actualmente está disponible como servicio comercial (FerriScan®). Se adquieren cinco secuencias  $T_2$ -w durante la respiración libre y las imágenes se envían para el análisis centralizado de datos de imágenes y las mediciones de  $R_2$ . Las técnicas  $R_2$  son menos sensibles a las inhomogeneidades magnéticas externas pero requieren un tiempo de adquisición más largo que las técnicas  $R_2^*$ , siendo más propensas a los artefactos de movimiento.<sup>21</sup>

Los métodos de relaxometría  $R_2^*$  generalmente se realizan con secuencias de eco múltiple SPGR, durante una o dos adquisiciones de apnea. Las mediciones de  $T_2^*$  o  $R_2^*$  se pueden calcular utilizando un software comercial de posprocesamiento (CMR Tools®) o un software desarrollado internamente. El primer eco debe ser lo más corto posible (1 ms o menos) y el espaciado de eco debe ser lo suficientemente corto (aproximadamente 1 ms o menos) para garantizar que la caída de la señal se capture incluso en hígados con alto contenido de hierro. El LIC (mg Fe / go) o  $\mu\text{mol Fe / g}$  se puede estimar a partir de las mediciones de  $R_2^*$  /  $T_2^*$ , utilizando curvas de calibración que fueron validadas previamente con biopsias de hígado. Como se mencionó anteriormente, las secuencias MECSE-MR, las mismas que se describen para la cuantificación de grasas, también se pueden usar para la estimación de  $R_2^*$  y la cuantificación de LIC mientras se evalúa simultáneamente el contenido de grasa del hígado.

---

<sup>20</sup>Henrique Donato, Manuela Francia, Resonancia magnética hepática: del protocolo básico a las técnicas avanzadas, European Journal of Radiology, 2017-08-01, Volumen 93.

<sup>21</sup>Claude B. Sirlin, MD,\*, Scott B. Reeder, Magnetic Resonance Imaging Quantification of Liver Iron, Magn Reson Imaging Clin N Am 18 (2010)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con diabetes DM2 presentan múltiples complicaciones debido a la evolución de su enfermedad, una de ellas es la progresión a hígado graso no alcohólico, representando inmensos desafíos para el diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de las manifestaciones clínicas, paraclínicas y complicaciones tienen beneficios trascendentales en la calidad de vida. Es por ello la importancia de evaluar la correlación de los niveles de hierro intrahepático por resonancia magnética con hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 2 ya que este es un marcador temprano de necroinflamación y/ o fibrosis hepática que no es valorable por otras técnicas de imagen.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación de los niveles de hierro intrahepático con la esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo dos del hospital infantil de México Federico Gómez ?.

## JUSTIFICACIÓN

No existen estudios realizados en población pediátrica, donde encuentren asociación entre los niveles de hierro intrahepático con hígado graso no alcohólico en paciente con diabetes mellitus tipo 2, debido que este hallazgo nos permite un diagnóstico temprano de daño hepático, permitiendo la implementación de medidas terapéuticas oportunas, lo que mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

## HIPÓTESIS

La elevación del hierro intrahepático medido por resonancia nuclear magnética se asocia con enfermedad hepática en pacientes pediátricos con DM2.

## OBJETIVOS

### GENERAL

- Determinar la asociación de niveles de hierro intrahepático con esteatosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo dos en población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### ESPECÍFICO

- Evaluar el contenido intrahepático de hierro en adolescentes con DM2.
- Evaluar a través de Resonancia nuclear magnética la presencia de esteatosis hepática en adolescentes con DM2

## MÉTODOS

### DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio comparativo.

#### Descripción del estudio

- A los niños que acudieron a la consulta externa de endocrinología pediátrica desde enero del 2020 a diciembre del 2021 con diagnóstico de DM2 y cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó un estudio de resonancia nuclear magnética por espectroscopia para determinar la cantidad intrahepática de hierro utilizando el método de la relación de intensidad de señal (DIXON).
- Este estudio forma parte del protocolo HIM 2018-061 asociación del tejido adiposo disfuncional con la capacidad de flujo de colesterol de las HDL en adolescentes con DM2

Las variables detalladas en la operacionalización se procederán a analizar en SPSS.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó el tipo de distribución de la variable (distribución normal o libre).

El análisis descriptivo se presenta de acuerdo con la distribución, si fue una distribución normal se presentan los valores de la media y desviación estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ) y si su distribución fue libre se presentan los resultados con el valor de la mediana, valores mínimo y máximo.

Para el análisis diferencial (diferencias entre grupos) se calculo la prueba de t-Student para grupos independientes o la prueba U de Mann-Whitney (\*).

El valor de p para significancia estadística fue de  $p < .05$ .

## POBLACIÓN Y VARIABLES

Pacientes entre los 10 y 17 años 11 meses de edad con diagnóstico diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática que asistieron a la consulta externa del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) desde enero 2020 a diciembre 2021.

## DESCRIPCIÓN VARIABLES A ESTUDIAR

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
<b>Edad</b>	Cuantitativa, discreta	Tiempo trascurrido a partir del nacimiento.	Meses cumplidos	Edad en años
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal	Se distingue el concepto de sexo como una característica natural o biológica, y fisiológica que define hombre o mujer.	Femenino Masculino	
<b>Peso</b>	cuantitativa	El peso equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	El peso se midió con una balanza electrónica al 0,1 kg más cercano.	Kg
<b>Talla</b>	Cuantitativa	La talla representa la suma de longitud de los segmentos y subsegmentos corporales, pueden utilizarse como punto de referencia al analizar la proporcionalidad del cuerpo.	media de 2 determinaciones con tallímetro de pared, estando el individuo descalzo en posición erecta, y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.	Metros
<b>IMC</b>	cuantitativa	es la relación entre el peso y la talla de una persona.	definen el sobrepeso IMC entre 25 y 29.9 kg/m <sup>2</sup> Obesidad cuando es igual o mayor a 30 kg/m <sup>2</sup> .	kg/m <sup>2</sup>
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa	la presión arterial se define como la fuerza ejercida por la sangre contra la pared arterial.	La presión arterial se midió con un dispositivo oscilométrico automático. La longitud del manguito para medir la presión arterial se eligió de acuerdo con el valor de la circunferencia del brazo. se les pidió a los pacientes sentarse durante al menos 5 minutos antes de la medición. Se tomaron dos registros, con un intervalo de 2 min entre ellos, más uno másencaso de diferencia > 5% en la presión arterial entre las dos lecturas anteriores. El promedio de las dos (o tres) mediciones se utilizó para el análisis estadístico.  -normal: valores de presión sistólica y diastólica por debajo del percentil 90, para edad y sexo.	(mmHg)

			-Hipertensión arterial PAS o PAD $\geq$ percentil 90 para edad, sexo y percentil de talla  PAS $\geq$ 130 mmHg	
Tensión arterial diastólica (mmHg)	Cuantitativa	la presión arterial se define como la fuerza ejercida por la sangre contra la pared arterial.	-normal sistólica y diastólica por debajo del percentil 90.  -Hipertensión arterial PAS o PAD $\geq$ percentil 90 para edad, sexo y percentil de talla  PAD $\geq$ 85 mmHg	(mmHg)
Circunferencia de cintura	Cuantitativa	medición de la circunferencia de la cintura.	La circunferencia de cintura fue tomada en el punto medio entre la décima costilla y las crestas ilíacas, y después se transforma a percentiles de acuerdo a tablas para edad y género.	(cm)
Niveles de La hemoglobina Glicada HbA1c	Cualitativa dicotómica	Es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea.	La HbA1c se determina en sangre con el paciente en ayunas -normal es menor al 5,7	Porcentajes
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa continua	Nivel de glucosa en Sangre.	Normal <100	Mg/dl.
<b>Colesterol total</b>	Cuantitativa continua	Se define como la concentración de colesterol en plasma	Se considera hipercolesterolemia con concentración mayor o igual a 200 mg/dl , valores inferiores son considerados como normales.	Mg/dL
<b>Colesterol HDL</b>	Cuantitativa continua	es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)	Se definió como colesterol HDL Normal un valor mayor a 40 mg/dl >10 ° percentil	Mg/dL
<b>Colesterol LDL lipoproteína de baja densidad</b>	Cuantitativa continua	es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.	se definió como colesterol LDL normal un valor menor o igual a 130 mg/dl.	Mg/dL
<b>triglicéridos</b>	Cuantitativa continua	se define como la concentración de triglicéridos en plasma	Normal (150 mg dl) $\leq$ percentil 90	Mg/dL
Niveles de Hierro intrahepático por resonancia nuclear magnética por espectroscopia	Cualitativa	Modalidad de diagnóstico radiológico en la que los núcleos de los átomos de hidrógeno de un paciente se alinean en un campo magnético potente y uniforme, absorben energía de impulsos afinados de radiofrecuencia y luego emiten señales de radiofrecuencia. Estas señales se convierten en imágenes que se ven como cortes transversales del cuerpo del paciente.	Contenido hepático de hierro normal < 2 mg/g.	

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 11 pacientes que se dividieron en dos grupos (EHGNA vs sin EHGNA), los resultados de las variables clínicas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con DM2 de acuerdo a la presencia de EHGNA

	EHGNA (n=6)		sin EHGNA (n=5)		p	Total n=11	
Edad (años)	15.01	± 2.09	15.81	± 1.64	0.506	15.36	± 1.85
Sexo (M/F)	(6/0)		(3/2)		0.182	(9/2)	
Peso (kg)	68.48	± 20.21	58.66	± 13.91	0.383	64.01	± 17.54
Talla (m)	1.53	± 1.16	1.57	± 0.08	0.392	1.55	± 0.06
IMC (kgm <sup>2</sup> )	28.85	± 8.08	23.42	± 4.09	0.208	26.38	± 6.88
Tensión arterial sistólica (mmHg)	105.33	± 9.61	96.2	± 8.61	0.135	101.18	± 9.92
Tensión arterial diastólica (mmHg)	64.33	± 4.96	63.21	± 4.32	0.699	63.81	± 4.49
Circunferencia de cintura (cm)	89.63	± 20.09	80.71	± 12.76	0.414	85.57	± 16.99
Índice cintura-talla	0.58	± 0.12	0.51	± 0.06	0.267	0.54	± 0.10
Tratamiento							
Metformina/insulina (n/%)	1 (16.7)		4 (80)		0.067	5 (45.5)	

La edad promedio de los pacientes al momento del estudio fue de 15.01 años sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos .

No se observaron diferencias significativas en el peso, talla, IMC, TAS, TAD, CC ,ICT entre ambos grupos.

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes con DM2 de acuerdo con la presencia de

	EHGNA (n=6)		sin EHGNA (n=5)		p	Total n=11	
HbA1c (%)	6.91	± 1.32	6.81	± 1.87	0.496	6.85	± 1.51
Glucosa (mg/dL)	116 (67.5-292.2)		126 (92-522.9)		0.537	121.40 (67.5-522.9)	
Colesterol total (mg/dL)	160.25	± 18.42	172.91	± 8.49	0.193	166.60	± 15.56
Ácidoúrico (mg/dL)	5.56	± 1.8	5.88	± 1.62	0.771	5.70	± 1.64
Triglicéridos (mg/dL)	178.77 (120.5		90.3 (46.8-247.8)		0.177	125.1 (46.8-317.2)	
c-H-DL (mg/dL)	31.71	± 8.09	39.78	± 8.94	0.150	35.37	± 9.08
c-LDL (mg/dL)	98.85	± 14.31	113.72	± 11.71	<b>0.052</b>	103.97	± 15.62
TGO (uUI/L)	23.65 (17.8-115.11)		15.30 (14.6-24.4)		<b>0.053</b>	20.90 (14.6-115.1)	
TGP (uUI/L)	48.11 (15.3-143.4)		9.30 (3.80-30-20)		0.177	33.25 (3.8-143.4)	
GGT (uUI/L)	27.20 (17.1-177.7)		12.80 (8.77-84.5)		0.247	22.6 (8.7-177.7)	
Apo A	115.28	± 16.36	126.16	± 13.28	0.298	119.77	± 15.21
Apo B	105.35	± 20.29	111.31	± 17.37	0.618	108.05	± 18.33

EHGNA.

t de Student para muestras independientes

\*U de Mann-Whitney

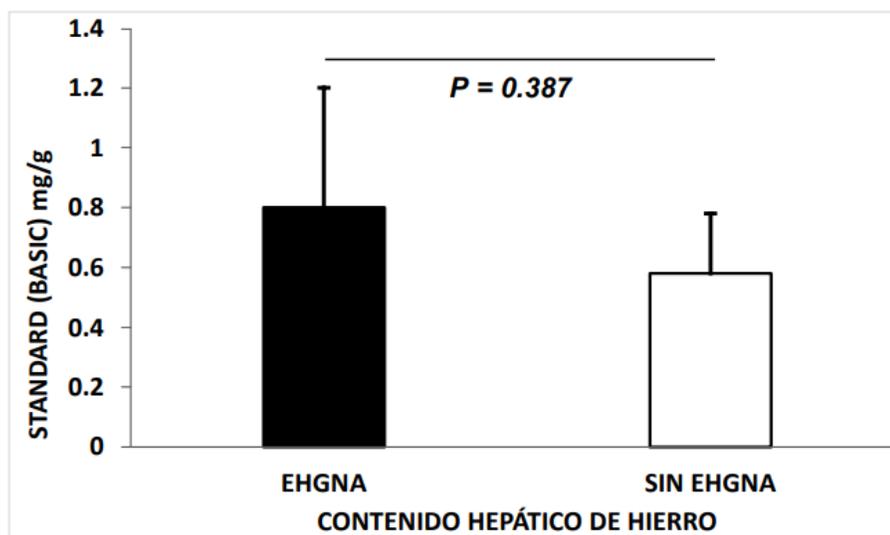
No encontramos diferencias entre ambos grupos con los valores de HbA1C, colesterol total, c-H-DL, triglicéridos, TGO, TGP, GT, APO A, y APO B.

Los pacientes sin EHGNA tuvieron valores mayores de c-LDL y menos TGO.

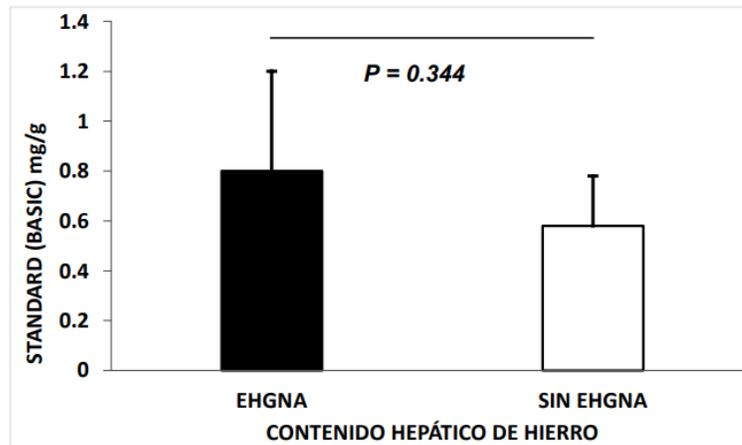
Los resultados de la presencia de hierro en los grupos EHGNA y sin EHGNA. Ver las gráficas 1 y 2.

Mientras que en la gráfica 2, el grupo sin EHGNA obtuvo un valor de media de 1.30 y el grupo con EHGNA obtuvo un valor de media de 1.60.

Grafica 1. Contenido hepático de hierro (Standard).



Grafica 2. Contenido hepático de hierro (



Gandon).

Como se observa, se reportan mayores puntajes de presencia de hierro en el grupo con EHGNA.

## DISCUSIÓN

En los últimos años los estilos de vida se han vuelto cada vez más sedentarios y los patrones dietéticos han cambiado en las últimas décadas, lo que ha llevado a una mayor prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina. En este contexto La EHGNA se ha convertido rápidamente en la manifestación hepática más común del síndrome metabólico y su evolución a diabetes tipo 2. En consecuencia existe una enorme necesidad de salud pública para comprender los factores dietéticos, epigenéticos o metabólicos subyacentes que conducen a la obesidad temprana y al riesgo de hígado graso no alcohólico en la población.

La prevalencia del EHGNA puede variar de 2.8 a 25% en la población general, aunque esta variabilidad podría depender del criterio diagnóstico que se utilice; en los Estados Unidos, la Unión Europea, Australia y Asia afecta de 10 a 24% de la población. En la III Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en la que se evaluaron 2,450 niños de 12 a 18 años, se encontró elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en 75 adolescentes, lo que corresponde a 3% en este grupo etario. En un estudio realizado con ultrasonido en 810 niños japoneses obesos de 4 a 12 años de edad se encontró una prevalencia de EHGNA de 2.6%. Estos estudios permiten estimar que la prevalencia de la EHGNA en la población pediátrica en Estados Unidos y Asia es de alrededor de 3%. Diversos estudios en México han estimado que la prevalencia de EHGNA en niños y adolescentes con obesidad, que puede ir de 12 a 42%; sin embargo, en México no se han realizado estudios poblacionales por lo que se desconoce la prevalencia real de la EHGNA. Recientemente, un metaanálisis mostró que la prevalencia global de EHGNA es del 25,24% (IC del 95%: 22,10% - 28,65%) con la prevalencia más alta en Oriente Medio y América del Sur y la más baja en África para el año 2016.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es más prevalente en cohortes de pacientes con afecciones metabólicas preexistentes que en la población general. Específicamente, la diabetes mellitus tipo II y la EHGNA tienen una relación particularmente estrecha. Un estudio de pacientes con diabetes mellitus tipo II informó una prevalencia del 69% de EHGNA por ecográfica. La EHGNA se asoció con obesidad, hipertrigliceridemia y niveles normales altos de ALT.

A nivel fisiológico, la sobrecarga de hierro intrahepático con esteatosis hepática puede interferir con la extracción de insulina en el hígado y, por tanto, contribuir a la hiperinsulinemia periférica con la consiguiente regulación negativa de los receptores de insulina y, por tanto, la acción de la insulina. En esta secuencia la obesidad central, a menudo asociada con esteatosis hepática, sería la característica dominante del RI. Alternativamente, la RI puede conducir a la esteatosis hepática por lipólisis desenfrenada y un mayor suministro de ácidos grasos no esterificados al hígado.

Se sugiere que la DM 2 puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de esteatosis hepática y necroinflamación, aunque es probable que existan varios mecanismos adicionales (es decir, RI / hiperinsulinemia, inflamación crónica, estrés oxidativo, citocinas hepatotóxicas). La esteatosis hepática en pacientes con DM2 se asocia con una hiperglucemia de difícil control, y mayor RI y la utilización de dosis más altas de insulina.

Ferrannini y cols demostraron que la hiperinsulinemia es directamente responsable de la acumulación de hierro en el hígado y / o que la activación generalizada de citocinas inflamatorias en el espacio subendotelial aumenta la transcripción de ARNm de ferritina en macrófagos, que, a su vez, transfiere ferritina a los hepatocitos.

Además de una alta prevalencia de EHGNA, la enfermedad hepática puede ser más progresiva en pacientes con diabetes tipo II. De hecho, un estudio reciente mostró que 127 de 204 pacientes diabéticos de los cuales se demostró la presencia de hígado graso por ultrasonido hepático, el 87% de la población fue diagnosticada con la EHGNA comprobado por biopsia. Este estudio

mostró que la prevalencia de EHNA aumenta en paralelo con los componentes del síndrome metabólico. No obstante, es importante señalar que la EHNA y la fibrosis avanzada se observan a menudo en pacientes diabéticos sin síntomas, signos o anomalías de las enzimas hepáticas.

El depósito de hierro hepático se ha asociado de forma independiente con una fibrosis hepática más grave, lo que sugiere que cuando se alcanza un cierto umbral de depósito de este, puede influir en la progresión del daño hepático en la EHGNA. Además, se ha informado que el efecto negativo de la sobrecarga de hierro sobre el desarrollo de daño orgánico depende tanto de la cantidad como de la duración de la exposición, lo que sugiere que los efectos biológicos de la sobrecarga de hierro pueden retrasarse hasta etapas avanzadas de la vida.

La prevalencia de EHGNA y fibrosis relacionada con EHNA aumenta con la edad. Frith y Cols estudiaron una población de 351 pacientes con EHGNA comprobada por biopsia que se dividieron en grupos de mayor edad ( $\geq 60$ ), de mediana edad ( $\geq 50$  a  $< 60$ ) y más joven ( $< 50$ ); mostraron una asociación entre la prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática con mayor con la edad.

Portillo y cols estudiaron a 103 individuos con obesidad y DM2, utilizando estudio de imagen por medio de espectroscopia por resonancia nuclear magnética demostrando que sigue siendo el estándar de oro para evaluar y cuantificar la esteatosis hepática, demostraron niveles de grasa hepática tan baja como 5% - 10%, en la EHGNA, establecieron que DM2 sigue considerándose un factor de riesgo importante no solo para el desarrollo de esteatosis hepática y fibrosis hepática, sino también porque la EHGNA puede empeorar potencialmente el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con diabetes.

La mayoría de los estudios epidemiológicos resumidos anteriormente se basan en un número relativamente pequeño de pacientes evaluados con diferentes protocolos, modalidades radiológicas o biomarcadores séricos y se siguen durante períodos relativamente cortos. Esta circunstancia presenta varios desafíos importantes para evaluar la epidemiología de la EHGNA. Carecemos de estudios prospectivos bien diseñados que perfilen grandes cohortes, preferiblemente étnicas específicas, de pacientes con EHGNA bien caracterizada que sean seguidos durante largos períodos.

Por lo anterior sugerimos ,mas adelante en cuanto las condiciones mundiales lo permitan profundizar mas en este tema ya que no se encuentran muchos estudios en población pediátrica, y lo encontrado en población adulta ha sido con cohortes de pacientes muy escasas , podriamos ampliar la población en nuestro estudio y de esta manera trabajar en los diferentes factores genéticos epigeneticos y medioambientales , con el fin de hacer campañas de promoción y prevención , teniendo en cuenta que es un tipo de enfermedades que podrían ser prevenibles e incluso si ya se cuenta con el importante riesgo genético , se podría establecer medidas para evitar la progresión de la misma y mejorar la calidad de vida de nuestra población pediátrica.

## CONCLUSIÓN

Este estudio se centró en los niveles de hierro intrahepático en una población de 11 pacientes, Todos los participantes del estudio contaban con diagnóstico de DM 2. En nuestro estudio no se encontró asociación entre el contenido hepático de hierro y la EHGNA sin embargo, se trata de un estudio con un tamaño de muestra muy pequeña.

