

112405

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina.
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza.

*Correlación entre hallazgos Histopatológicos y de Imagen
por Resonancia Magnética, en pacientes
con Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica*

T E S I S

Para obtener el diploma
de Subespecialista
En Gastroenterología Pediátrica.

Presenta:

Dra. Liliana Alelí Martínez Rivera.

Asesor de tesis:

Dra. Celia Laura Cerdán Silva.

México D. F.

Marzo

2005

0350176



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA

Dr. José Luis Matamoros Tapia.
Jefe de División de Enseñanza e Investigación Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dra. María Del Rosario Velasco Lavín
Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica.
Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza.



Dra. Celia Laura Cerdán Silva.
Medica Adscrita al Servicio de Gastroenterología Pediátrica.
Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Celia Laura Cerdán por su invaluable ayuda y tiempo invertido en la realización de éste trabajo, así como su apoyo en los momentos difíciles, y por su confianza en mí.

A la Dra. Ma. Del Rosario Velasco Lavín, por su valiosa enseñanza y experiencia, así como su apoyo a nuestra investigación y desempeño durante el periodo de formación de la subespecialidad.

A la Dra. Lety Castro, gracias por su mano amiga y confianza durante mi estancia en éste hospital.

Al Dr. Chávez, Dra. Evelyn Juárez, Dra. Laura Angélica González, y Dra. Juanita Casillas, por haber colaborado como mis profesoras al trasmitirme sus valiosos conocimientos y experiencias.

Doy gracias a la Dra. Ruelas y a la Dra. Rodríguez por su incondicional y valioso apoyo en la enseñanza de la Endoscopia pediátrica estrechamente ligada a mi subespecialidad.

Mi agradecimiento a la Dra. Adriana Horta (medica radióloga) y al Dr. Guillermo Gómez (medico patólogo), por su colaboración , participación y el tiempo brindado para la realización de este estudio.

Agradezco de forma especial al Dr. Martín Arturo Silva por su tiempo y colaboración en el análisis estadístico de éste trabajo.

DEDICATORIAS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Liliana Aleli Martínez Rucía

FECHA: 07- Octubre - 2005

FIRMA: Liliana Martínez

A Dios por todas las bendiciones recibidas, y por ser mi fé.

A mis padres: por su cariño y apoyo incondicional, así como la invaluable herencia que es mi profesión; papá gracias por inculcarnos el amor al estudio; mami no tengo palabras para decirte todo lo que te agradezco y los quiero.

A mi esposo: Toño gracias por tu amor el cual siento en cada una de tus acciones, me has impulsado en las buenas, malas y las peores, por confiar en mi siempre, te amo.

Juan Luis hermano por el cariño fraternal y apoyo muchas gracias.

Lizeth hermanita, gracias por ser mi amiga y me entiendas, aunque a veces diferimos, sabes que te quiero.

Christian: chiquitín por tus risas, la inocencia que tienes y por ser la alegría de la familia.

Abuelito Sixto. Gracias por tus enseñanzas y por tu cariño.

Tías Concha, Lucía y Eva por su cariño y solidaridad, por hacernos sentir que pase lo que pase siempre estarán ahí con su apoyo y alegría por nuestros logros de forma sincera.

Lupita y Martha, gracias primas por su apoyo.

Amigas Vicky, Rosa, Paty, Sandra, Mary y Marco Tapia, gracias por saber que puedo llamarlos amigos a través del tiempo y la distancia.

INDICE

Resumen	
Introducción	1
Planteamiento del Problema	6
Objetivos	9
Hipótesis general	10
Hipótesis nula y alterna.	11
Material y Métodos	12
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	31
Anexos	32
Bibliografía	38

INTRODUCCION

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA), nombrada anteriormente como esteatohepatitis no alcohólica por Ludwig (NASH)¹, representa una gama o serie de condiciones caracterizadas por esteatosis macro y microvesicular, infiltrado mixto de células inflamatorias a nivel de lóbulos del hígado, balonización y necrosis de los hepatocitos así como presencia de corpúsculos de Mallory, estos cambios ocurren con mínima o nula exposición al alcohol y pueden evolucionar desde infiltración grasa únicamente (que se considera una entidad benigna), hasta la enfermedad hepática necrótica inflamatoria que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis perisinusoidal como su máxima expresión, tanto en niños como adultos²

El Hígado es el encargado principal del metabolismo de los lípidos. La distribución hepática de grasa es de 5gr de lípidos por cada 100gr de tejido hepático; con 14% de triglicéridos, 64% de fosfolípidos, 14% de ácidos grasos y 8% de colesterol, aunque la acumulación de grasa en el hígado dependerá de la etiología³

Uno de los mecanismos que se consideran claves en la patogenia de esta entidad, es la hiperoxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial, proceso que se bloquea por la insulina, así que cuando existe resistencia a ésta hormona, se disminuye la movilización de los ácidos grasos desde el hepatocito ocasionando esteatosis; al disminuir la resistencia a la insulina puede observarse un efecto moderadamente reversible de los cambios antes mencionados. La acumulación de ácidos grasos es tóxica para el hepatocito, lo cual provoca que el hígado se encuentre más susceptible a cualquier tipo de estrés; como es el oxidativo, que resulta del desequilibrio entre procesos oxidantes y antioxidantes, que se puede originar por la inducción de enzimas microsomales a través del citocromo p450, con la resultante liberación mitocondrial de radicales libres de oxígeno, así como la

oxidación de ácidos grasos peroxisomales, liberación de citocinas y activación de células inflamatorias que condicionan fibrogenesis y apoptosis ⁴⁻⁷.

La enfermedad hepática grasa del hígado, (anteriormente denominada esteatohepatitis), se observó con mayor frecuencia en mujeres obesas entre la cuarta y quinta década de la vida; actualmente la prevalencia y magnitud de la obesidad en niños y adolescentes registrada en la (National Health and Nutrition Examination Survey, ciclo III en E.U), es del 20% con sobrepeso en edades de 12 a 17 años; y del 8 al 17% con obesidad en el mismo grupo etario, lo que condiciona un impacto importante sobre la morbilidad, así como en complicaciones de tipo ortopédico, psicológico, y metabólico ⁸.

La fibrosis puede ser la expresión máxima de la Enfermedad Hepática grasa no alcohólica (EHGNA), e incluso evolucionar a cirrosis hepática; se ha reportado en la literatura que el porcentaje de evolución en niños y adultos obesos puede ser del 20 al 30%; en niños con sobrepeso del 5% y en la población general del 3%; su importancia radica en que puede ser la causa de cirrosis criptogénica.

No hay estudios que concluyan el tiempo de evolución entre el establecimiento de esteatohepatitis y presencia de cirrosis, pero se estima que podría observarse con evolución a 10 años en el 10 al 25% de los pacientes ⁹⁻¹⁰.

La EHGNA puede asociarse o formar parte del Síndrome X, que consiste en incremento de la resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y obesidad central; situación en la que existe una correlación entre el incremento de los ácidos grasos y resistencia a la insulina con el resultante desarrollo de esteatosis hepática, con o sin progresión a Diabetes Mellitus ².

La enfermedad tiene un curso asintomático, aunque algunos niños pueden presentar malestar y fatiga generalizada, así como la percepción de cierto "discomfort" a nivel del cuadrante superior derecho. A la exploración física, es habitual observar

aumento de pániculo adiposo de predominio centripeto y/o generalizado, en algunos casos puede palpase hepatomegalia, puede observarse acantosis nigricans, que es la hiperpigmentación a nivel de cuello, axilas e ingles, que puede encontrarse en niños obesos de forma común o ser un marcador indirecto de hiperinsulinemia. La acantosis se produce porque los queratinocitos tienen receptores para la insulina, factor de crecimiento epidérmico y factores de crecimiento ligados a la insulina; que provocan que durante el hiperinsulinismo (cuando éste existe), condicione una interacción entre hormona y tales receptores, con la estimulación de la división celular de los queratinocitos ¹¹⁻¹².

Inicialmente los estudios reportados a nivel mundial, hacen referencia a la forma en que se realizó el diagnóstico de esta patología; habitualmente por “un hallazgo de laboratorio” para un certificado de salud, con el reporte de elevación de alguna de las transaminasas sericas como gamaglutamiltransferasa, aspartatotransferasa y alaninotransferasa (GGT, AST, ALT,) ¹³. Sin embargo, la elevación de las transaminasas tiene escasa sensibilidad y especificidad, ya que pueden encontrarse normales, o con niveles menores de cuatro veces por arriba de su valor normal, la GGT (gammaglutamil transpeptidasa), se puede correlacionar con el grado de grasa hepática, aunque su elevación aislada no es concluyente.

Otro parámetro bioquímico que se ha intentado correlacionar con el grado de esteatosis, es la determinación sérica de colesterol y triglicéridos; no se ha encontrado relación con el colesterol, solo algunos reportes en niños hacen mención de la asociación de la esteatosis con hipertrigliceridemia, debido a que los ácidos grasos libres son preferentemente esterificados a triglicéridos en presencia de hiperinsulinemia, perpetuando la esteatosis, misma que estimula la respuesta inflamatoria que culmina en cirrosis, mecanismo que juega un papel muy importante en la patogénesis de EHGNA ¹⁴

El ultrasonido hepático también se consideró como método diagnóstico de elección, ya que permite observar incremento de la ecogenicidad o “brillantez hepática”, que indica esteatosis, al realizar una técnica en la que se diferencia la amplitud de ecos; entre hígado, riñón y venas del sistema portal, lo que permite detectar presencia leve de grasa; con una sensibilidad hasta del 80%, aunque sin distinción entre inflamación, fibrosis o cirrosis ¹⁵.

Es necesario también excluir otras causas de daño hepatocelular asociadas a esteatosis como farmacológicas, tóxicas, virales, metabólicas e inmunológicas. Otras técnicas de imagen se han utilizado en la evaluación de (EHGNA), que al igual que la ultrasonografía permiten la detección de esteatosis, pero tienen poca eficacia para evaluar el grado de inflamación.

La tomografía axial computarizada puede mostrar parénquima hepático con baja densidad de forma focal o difusa; requiere sedación y/o anestesia, es de alto costo y si no permite evaluar el grado de inflamación no se justifica su realización, ya que habrá que someter al paciente al estudio de mayor sensibilidad como la biopsia hepática ¹⁶.

A nivel mundial son pocos los artículos que reportan la utilidad de una nueva técnica no invasiva como la Resonancia magnética (IRM), la cual tiene mayor sensibilidad para la determinación de los grados de esteatosis en hígado, aún en sus formas leves a diferencia del ultrasonido; y a diferencia de la tomografía no requiere sedación y se realiza en un tiempo mucho menor.

En la resonancia magnética la evaluación de la grasa se realiza por imagen de cambio de fase; la cual explora las diferentes características en frecuencias de resonancia entre los protones en un ambiente graso y acuoso, generalmente el registro va de pocos minutos a segundos ¹⁷.

El mejor método para confirmación del diagnóstico de (EHGNA) es hasta el momento la toma de biopsia hepática; para análisis histopatológico, la que se puede realizar vía percutánea, laparoscópica o a cielo abierto. Cualquiera de las tres técnicas requieren de personal especializado para su realización, sin embargo; la primera es de bajo costo y ambulatoria; la segunda es de mayor costo y también ambulatoria, así como menos factible en cualquier centro hospitalario; y la tercera es de mayor invasión y alto costo por hospitalización; la toma de biopsia, permite una temprana evaluación de elevaciones inexplicables de enzimas; con una elevada especificidad y sensibilidad para la determinación del grado de afección hepática, la cual se estadia desde hígado normal (tipo 0), hígado graso únicamente (tipo 1), inflamación agregada (tipo 2), necrosis y fibrosis agregada (tipo 3), y presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis en mayor grado (tipo 4) ¹⁸. Matteoni y Cols.

La biopsia hepática cualquiera que sea el procedimiento que se elija, debe de realizarse siempre que se sospeche enfermedad hepática grasa no alcohólica, ya que el retardo en su realización podría evitar un diagnóstico oportuno y tratamiento específico, con la culminación de una enfermedad tan grave como la cirrosis ¹⁹.

En cuanto al tratamiento de esta patología, se ha revisado en estudios controlados que solo la reducción de peso es la única terapéutica que puede disminuir la cantidad de grasa en el hígado y prevenir el riesgo de progresión a cirrosis; aunque se ha visto en muchos casos que la acumulación de grasa en benigna, si existe estrés oxidativo suficiente o se combina con alteración del metabolismo de los carbohidratos puede conducir a daño hepático irreversible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes registrada en la (Nacional Health and Nutrition Examination Survey, ciclo III en E.U), es del 20% para el sobrepeso en edades de 12 a 17 años; y del 8 al 17% para obesidad en el mismo grupo etario; también es similar en la población mexicana se reporta una prevalencia del 20% y sobrepeso del 30 a 40% en edad la pediátrica, debido a incremento en el consumo de alimentos con gran densidad calórica y nula actividad física, su tratamiento es multidisciplinario al involucrar de forma importante al entorno familiar; sin embargo una mayoría de médicos ponen atención al aspecto estético, con menor énfasis en las complicaciones metabólicas, ortopédicas, cardiovasculares y emocionales, quizá solo cuando se trata de obesidad mórbida, consideran importante investigar su etiología y ofrecer un tratamiento.

El síndrome X, la diabetes mellitus tipo II y la Enfermedad Hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se asocian a sobrepeso y a obesidad. Las dos primeras son diagnosticadas a través de análisis bioquímicos, pero en el caso de la enfermedad hepática grasa hasta el momento el método confirmatorio de la patología es el hallazgo histopatológico; desafortunadamente los parámetros bioquímicos como la determinación de transaminasas, colesterol, triglicéridos y el hallazgo ultrasonográfico son indicadores únicamente de la presencia de grasa, pero no del grado de inflamación, fibrosis o necrosis; cambios estructurales importantes dentro del proceso fisiopatogénico de la EGHNA por su posibilidad de desarrollar cirrosis. Para obtener una muestra del parénquima hepático se requiere de la realización de una biopsia hepática percutánea, procedimiento que aún en manos expertas, puede ocasionar complicaciones fatales; por tal motivo para nosotros es de suma importancia contar con un método diagnóstico que nos permita de manera no invasiva, una aproximación confiable a los hallazgos histopatológicos.

La imagen por resonancia magnética (IRM) se reporta de gran utilidad en algunos centros hospitalarios donde cuentan con el equipo similar al nuestro; por esta razón se origina la inquietud de investigar si en nuestro medio, la IRM podría ser un método de utilidad para el diagnóstico de EHGNA, sin tener que someter a nuestros pacientes pediátricos a un procedimiento de alta sensibilidad y especificidad como lo es la biopsia hepática pero invasivo.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la correlación entre los grados de daño hepatocelular y los grados de esteatosis observados por imagen de resonancia magnética, en pacientes con Enfermedad Hepática grasa no alcohólica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar por estudio histopatológico el grado de daño hepatocelular; de acuerdo a la siguiente clasificación; (Matteoni y Cols; Gastroenterology 1999;116: 1413-19):

Hígado normal	Tipo 0
Hígado graso únicamente.	Tipo 1
Inflamación agregada	Tipo 2
Esteatosis, inflamación, necrosis, Fibrosis y presencia de cuerpos de Mallory	Tipo 3

2. Determinar los grados de esteatosis, observados por imagen de resonancia magnética en los pacientes con EHGNA, de acuerdo a la afección hepática por cuadrantes establecidos anatómicamente (Netter: Atlas de Anatomía), con base a lo siguiente:

0	Sin evidencia de infiltración	Hígado normal	0
1	0 a 3 cuadrantes ó 0% a 38%	Infiltración leve	1
2	3 a 6 cuadrantes ó 38% a 75%	Infiltración moderada	2
3	6 a 8 cuadrantes ó 75% a 100%	Infiltración severa	3

HIPOTESIS

Hipótesis General

Existe correlación entre los grados de daño hepatocelular determinados histológicamente y los grados de esteatosis observados por imagen de resonancia magnética en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

Hipótesis alterna

Los grados de daño hepatocelular son independientes de los grados de esteatosis por imagen de resonancia magnética en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

Hipótesis Nula

Existe correlación entre los grados de daño hepatocelular determinados histológicamente y los grados de esteatosis observados por imagen de resonancia magnética en pacientes con EHGNA,

MATERIAL Y METODOS

Población de Estudio

Todos los pacientes pediátricos con sobrepeso y obesos, de acuerdo a las gráficas de la NCHS (Nacional Center for Health Statistics), que acudieron a la consulta externa del departamento de Gastroenterología y Nutrición pediátrica, de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza IMSS; en el periodo comprendido de Enero del 2004 a Enero del 2005.

Diseño de estudio

Tipo de Estudio: Observacional prospectivo descriptivo transversal analítico de correlación clínico.

METODOLOGIA:

Se incluyeron 25 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: 1) obesidad o sobrepeso de acuerdo a la clasificación de la NCSH; 2) edad de 3 años 1 mes a 15 años 6 meses; 3) niveles de alaninotrasnferasa, aspartatotransferasa y gammaglutamiltranspeptidasa elevados o dentro de lo normal; 4) ultrasonografía con reporte de "brillantez hepática" o parénquima hepático normal y 5) Autorización por escrito del padre o tutor del paciente, para participar en este proyecto.

No se incluyeron pacientes con antecedentes tóxicos, inmunológicos, infecciosos o metabólicos que pudieran haber incrementado las pruebas de función hepática y/ o favorecer brillantes hepática mediante ultrasonografía.

Se realizo una base de datos (Excel Windows XP), para capturar los siguientes datos de cada uno de los pacientes: registrando el nombre, cédula de identificación, género, edad, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, antecedentes de posible toxicidad hepática. Hallazgos clínicos: Acantosis nigricans. Parámetros bioquímicos: niveles séricos de glucosa, alaninotrasnferasa, aspartatotransferasa, gammaglutiltranspeptidasa, colesterol, triglicéridos, biometría hemática completa, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, fosfatasa alcalina, AgHBs, AgHBc, AgHVC, HIV, IgM para rubéola, toxoplasma, citomegaloviurs, EBV, herpes virus, inmunoglobulinas, anticuerpos antinúcleo, C3, C4 y CH50. Peso, talla, índice de masa corporal (IMC). Reporte ultrasonográfico, histológico y de imagen por resonancia magnética.

Todo paciente que cumpliera con el criterio de inclusión se le realizó mediciones antropométricas: se utilizó una báscula clínica para determinación del peso, y un estadímetro para determinación de la talla, con cuyos valores se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la formula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla(mts)}^2$

Se les realizó punción de sangre venosa para la determinación niveles séricos de: glucosa, urea, creatinina, alaninotrasferasa, aspartatotransferasa, gammaglutiltranspeptidasa, colesterol, triglicéridos, biometría hemática completa, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y fosfatasa alcalina. AgHBs, AgHBc, AgHVC, HIV, IgM para rubéola, toxoplasma, citomegaloviurs, EBV, herpes virus, inmunoglobulinas, anticuerpos antinúcleo, C3 C4 CH50.

Se enviaron los pacientes al Departamento de Radiología e Imagen para programación de resonancia magnética hepática.

Con el reporte de los exámenes bioquímicos, se programó la hospitalización de los pacientes para la realización de biopsia hepática percutánea. Se dejó a los pacientes en ayuno la noche anterior al procedimiento premedicándolos con diazepam vía oral en dosis de acuerdo al peso y edad como lo establece Pediatric Drugs Medical Pocket Reference; al día siguiente de su ingreso hospitalario se canalizó al paciente en el brazo izquierdo con solución glucosada al 5% para mantener vena permeable, previa firma nuevamente del consentimiento de los padres para la realización del procedimiento, aparte del consentimiento informado anterior para su participación en el presente estudio, se realizó el procedimiento de acuerdo a los lineamientos establecidos por el departamento de gastroenterología y en la literatura mundial, egresándose al paciente en las próximas 24hrs del procedimiento; en aquellos pacientes que no fue posible la toma de biopsia percutánea por excesivo panículo adiposo, se solicitó apoyo al departamento de cirugía pediátrica para la toma de biopsia a cielo abierto o vía laparoscópica.

Realizada la toma de biopsia se envió el tejido al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en donde se procesaron de acuerdo a los lineamientos establecidos, se analizaron las laminillas, por el Médico patólogo colaborador del estudio, para determinar por el estudio

histopatológico el grado de daño hepatocelular; con base en la siguiente la siguiente clasificación; (Matteoni y Cols; Gastroenterology 1999;116: 1413-19):

Grados	Hallazgo histológico
0	Normal
1	Grasa
2	Grasa, inflamación
3	Grasa, inflamación, necrosis, fibrosis y corpúsculos de Mallory.

El estudio de resonancia magnética se realizó con equipo Magnetom de teslas y se analizaron las imágenes obtenidas en conjunto con la Médica Radióloga y colaboradora de la investigación.

El análisis de imágenes por estudio de resonancia magnética se llevó a cabo en base a determinación de los grados de esteatosis en los pacientes estudiados, de acuerdo a la afección hepática observada por cuadrantes establecidos anatómicamente. (Netter: Atlas de Anatomía), con base a lo siguiente:

0	Sin evidencia de infiltración	Higado normal	0
1	0 a 3 cuadrantes ó 0% a 38%	Infiltración leve	1
2	3 a 6 cuadrantes ó 38% a 75%	Infiltración moderada	2
3	6 a 8 cuadrantes ó 75% a 100%	Infiltración severa	3

Con los reportes de histopatología y de imagen por resonancia magnética establecidos en grados (0,1,2 y 3) respectivamente, se procedió a terminar la captura de datos al archivo Excel XP.

PLAN ANALISIS ESTADISTICO.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 12. Se manejaron promedios y desviación estándar; para determinar la edad, peso, talla, e índice de masa corporal, así como para la expresión de pruebas de función hepática (aspartatotransferasa, alaninotransferasa, gamaglutamiltransferasa), y química sanguínea con perfil de lípidos (glucosa, triglicéridos y colesterol). Para el género, antecedentes de diabetes, presencia de acantosis nigricans, sobrepeso y obesidad se utilizaron gráficas de barras y pastel.

Se expresaron las causas de exclusión de los 6 pacientes de este estudio por medio de gráfica de barras.

Se utilizó estadística no paramétrica por medio de Rho Spearman para calcular el coeficiente de correlación entre los grados de daño hepatocelular en la Enfermedad Hepática grasa no alcohólica (EHGNA), y los grados de infiltración grasa observados por imagen de resonancia magnética hepática, de acuerdo a los grados descritos previamente para cada una de las variables (grado histológico y de imagen por resonancia magnética), se realizó una tabla de contingencia para expresar la relación entre la presencia de hígado graso en cualquiera de sus grados, tomando como referencia los hallazgos histopatológicos y la presencia de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2, cuyas conclusiones se expresan en los resultados.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

1. Variable independiente:

Daño hepatocelular en la Enfermedad Hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

Definición conceptual:

La Enfermedad Hepática grasa no alcohólica (EHGNA), comprende una asociación de condiciones caracterizadas por la presencia de cambios histológicos con la presencia de esteatosis macrovesicular, predominantemente en ausencia de consumo de alcohol; que puede producir desde la sola infiltración grasa y cambios inflamatorios mínimos, hasta la fibrosis extensa que conduce a cirrosis hepática. En la EHGNA se pueden implicar alteraciones en los procesos oxidativos a nivel mitocondrial de forma subyacente.

Definición operacional:

Se evaluarán las laminillas de las biopsias hepáticas, como lo muestra la tabla siguiente:

Grados	Hallazgo histológico
0	Normal
1	Grasa
2	Grasa, inflamación
3	Grasa, inflamación, necrosis, fibrosis y corpúsculos de Mallory.

Tipo de variable: Numérica ordinal.

Escala de medición: Ordinal.

Indicador: Grado 0, 1, 2, 3.

2. Variable Independiente:

Estudio por imagen de resonancia magnética (IRM), de la glándula hepática.

Definición conceptual:

Estudio por imagen en el que intervienen campos magnéticos y ondas electromagnéticas de radiofrecuencia, con radiación de baja energía.

Definición operacional:

Grados observados en la imagen de resonancia magnética, clasificados en normal, leve, moderada y severa (0, 1, 2 y 3 respectivamente) de acuerdo al porcentaje de infiltración grasa.

Tipo de variable: Numérica ordinal.

Escala de medición: Ordinal.

Indicador: grado 0,1,2,3

0	Sin evidencia de infiltración	Hígado normal	0
1	0 a 3 cuadrantes ó 0% a 38%	Infiltración leve	1
2	3 a 6 cuadrantes ó 38% a 75%	Infiltración moderada	2
3	6 a 8 cuadrantes ó 75% a 100%	Infiltración severa	3

Variable Dependiente.

Correlación entre el daño hepatocelular determinado por biopsia y la severidad de infiltración grasa observados por imagen de resonancia magnética, en pacientes con EHGNA.

Definición conceptual:

La correlación es una medida de relación lineal, entre dos mediciones numéricas hechas en el mismo conjunto de sujetos.

Definición operacional:

Se refiere a la relación entre Z características, y oscila de -1 a +1, con el 0 indicando ausencia de relación.

Tipo de variable: Nominal.

Escala: Nominal.

Indicador:

0 = Ausencia de relación.

1 = Presencia de relación.

Variables Universales:

Edad:

- **Definición conceptual:**
Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.
- **Definición operacional.**
Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión del paciente al Estudio.
- **Naturaleza de la variable.** Cuantitativa, ordinal.
- **Escala de medición.** Ordinal.
- **Indicador o índice de medición.** En años y meses
- **Fuente de información.** Registro de cedula IMSS.

Género:

- **Definición conceptual:**
Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.
- **Naturaleza de la variable:** Nominal dicotómica.
- **Escala de medición:** Nominal.
- **Indicador o índice de medición:**

0 = Masculino.
1 = Femenino.
- **Fuente de información:** Observación directa ..

Peso:

- **Definición conceptual:**

Efecto de la gravedad sobre las moléculas de un cuerpo, y su medida es tomando como punto de expresión, unidades determinadas.

- **Definición operacional:**

Expresado en kilogramos en el momento de inclusión al estudio.

- **Naturaleza de la variable:** Cuantitativa, continua.

- **Escala de medición:** De razón.

- **Indicador o índice de medición:** Número que registra la bascula.

- **Fuente de información:** Observación directa.

Talla:

- **Definición conceptual:** altura de un individuo.

- **Definición operativa:**

Registro de estatura expresado en metros en el momento de inclusión al Estudio.

- **Naturaleza de la variable:** Cuantitativa, continua.

- **Escala de medición:** De razón.

- **Indicador o índice de medición:** Valor que se obtiene con el estadímetro.

- **Fuente de información:** Observación directa.

RESULTADOS

Se estudiaron 25 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (obesidad o sobrepeso de acuerdo a la clasificación de la NCSH, edad de 3 a 15 años, con elevación o normalidad de alaninotransferasa, aspartatotransferasa, gamaglutamiltranspeptidasa, ultrasonografía con reporte de "brillantez hepática", y cuyos padres aceptaron por escrito la participación en este proyecto. Se excluyeron 6 pacientes durante la realización del estudio por los siguientes motivos : 2 pacientes con reporte de biopsia de vesícula biliar (8%), 2 pacientes que no acudieron a la realización de resonancia magnética (8%), 1 paciente al que no se le realizó resonancia magnética por presentar una falla técnica el equipo durante el procedimiento (4%), y un paciente que se reportó con AgHBc positivo (4%).

Se incluyeron un total de 19 pacientes (76%) para la correlación entre hallazgos histopatológicos y de imagen por resonancia magnética (*grafica 1*).

14 pacientes del género masculino (73%) y 5 (26%) del género femenino (*grafica 2*).

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 12 años \pm 2.5 con una mínima de 7 años, máxima de 15 años y rango de 8.0 años. Las edades se distribuyeron como lo muestran la (*Grafica 3*).

El 84% (16) de los pacientes tuvieron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, de éstos fueron provenientes de la rama materna en un 47%, paterna 10.5% y de ambas en el 26%, no se ratificaron antecedentes de diabetes mellitus en el 16% (3) de los pacientes estudiados. (*Grafica 4*).

Se realizó una tabla de contingencia para encontrar la relación entre la presencia de hígado graso en cualquiera de sus grados de acuerdo a los resultados de histopatología: encontrando 16 pacientes (84.21%) con antecedentes positivos de diabetes mellitus tipo 2 y presencia de hígado graso; un paciente (5.26%) con antecedentes maternos y paternos de diabetes sin evidencia de hígado graso; de los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus se confirmó la existencia de hígado graso en 2 (10.52%).

La presencia de acantosis nigricans se observó en 17 pacientes (89.4%) y 2 pacientes (10.5%) no la presentaban. (*Grafica 5*).

La clasificación de peso se realizó con base en a la clasificación de la NCSH (Nacional Center Statistic Health) encontrando sobrepeso en 12 de los pacientes (63.15%) y obesidad en 7 (36.84%) (*Grafica 6*); de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) el cual se distribuyó con un mínimo de 22, máximo de 37, rango de 15 y una media de 29 ± 4 .

La talla de los pacientes incluidos en el estudio se encontró con una mínima de 124cms, máxima de 175cms, rango de 51, media de 154 ± 16 .

Uno de los criterios para la inclusión de los pacientes al estudio, fue la presencia de un ultrasonido hepático anormal con reporte de "brillantez hepática" equivalente de esteatosis o parénquima hepático normal mediante ultrasonografía, en nuestro grupo de estudio se reportó anormal "brillantez hepática" en 15 (78.94%) y solo en 4 pacientes parénquima hepático normal (21.05%). (*Grafica 7*).

Se elaboró una tabla de contingencia para relacionar la presencia esteatosis por ultrasonografía con daño histológico en cualquiera de sus grados, encontrando lo siguiente: 13 pacientes (68.4%) con ultrasonido anormal y reporte daño hepatocelular en cualquiera de sus grados; 2 pacientes (10.52%) con ultrasonido anormal pero sin evidencia de daño hepatocelular; 3 pacientes (15.7%) sin evidencia de grasa en hígado por ultrasonido, pero con daño hepático; y un paciente obeso (5.2%) con ultrasonido normal y biopsia sin evidencia de daño hepatocelular.

En cuanto a los hallazgos bioquímicos en la química sanguínea se registraron los siguientes valores de las pruebas de función hepática y perfil de lípidos.

La AST (aspartatoaminotransferasa) mostró un valor mínimo de 17, con máximo de 154, rango de 157 y una media de 47 ± 30 ; la distribución de la ALT (alaninoaminotransferasa) se presentó con valor mínimo de 11, máximo de 216, rango 205 y una media de 62 ± 50 ; la fosfatasa alcalina (FA) mostró un valor mínimo de 106, máximo de 400, rango de 294 con una media de 267 ± 78 ; la GGT (gamaglutamiltranspeptidasa) se observó con un valor mínimo de 17, máximo de 158, rango de 141, y media de 57 ± 43

En el perfil de lípidos las distribuciones encontradas fueron las siguientes: los triglicéridos se expresaron con un valor mínimo de 55, máximo de 407, rango de 352 con una media de 164+_90; el colesterol se registró con un valor mínimo de 123, máximo 245, rango de 122, y una media de 175 +_37.

Se monitoreó únicamente el valor de la glucosa sanguínea observando un valor mínimo de 74, máximo de 100, rango de 26 con una media de 90+_7. Los valores estadísticos anteriores se muestran en la (Tabla 1).

Se determinó por estudio histopatológico el grado de daño hepatocelular; de acuerdo a la clasificación; (Matteoni y Cols; Gastroenterology 1999;116: 1413-19): Hígado normal (tipo 0), hígado graso únicamente (tipo 1), inflamación agregada (tipo 2), esteatosis, inflamación, necrosis, fibrosis y presencia de cuerpos de Mallory (tipo 3); encontrando hígado normal en 3 pacientes (15.7%); hígado graso en 3 pacientes (15.7%), inflamación agregada en 10 (52.6%); presencia de lo anterior más algún grado de fibrosis y necrosis en 3 pacientes (15.7%), ningún paciente con datos sugestivos de cirrosis. (Grafica 8).

Para el estudio por imagen de resonancia magnética se realizó una división por cuadrantes de la glándula hepática, determinando la infiltración grasa de acuerdo a los cuadrantes afectados: 6 pacientes presentaron infiltración leve (31.5%); 6 infiltración moderada (31.5%); 5 (26.3%) pacientes infiltración grave y 2 (10.52%) pacientes sin evidencia de infiltración grasa. (Grafica 9).

Para determinar la correlación existente entre los grados de daño hepatocelular por histología y los grados de infiltración grasa por imagen de resonancia magnética se utilizó una correlación no paramétrica mediante la Rho de Spearman; se encontró un valor de 0.37 que traduce una correlación leve entre los grados histológicos y de imagen por resonancia magnética pacientes obesos con Enfermedad hepática grasa no alcohólica.(Tabla 2).

DISCUSION

La Enfermedad Hepática grasa no Alcohólica (EHGNA), denominada esteatohepatitis no alcohólica por Ludwig (NASH)¹ se ha definido como una serie de condiciones caracterizadas por esteatosis macro y microvesicular, e infiltrado de células inflamatorias en los lóbulos hepáticos, llegando a presentar balonización, necrosis de los hepatocitos y corpúsculos de Mallory. Tales cambios ocurren con mínima o nula exposición al alcohol, se observa que pueden evolucionar desde la infiltración grasa únicamente, hasta cambios necróticos, inflamatorios que podrían evolucionar a fibrosis y cirrosis perisinusoidal, siendo ésta última su máxima expresión que puede observarse en niños como en adultos.²

El Hígado es órgano principal encargado del metabolismo de los lípidos, dentro de la fisiopatogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, la hiperoxidación de los lípidos a nivel mitocondrial representa un papel importante, proceso que es bloqueado por la insulina; por lo cual en los pacientes obesos o con sobrepeso, los cuales generalmente cursan con un incremento de la resistencia a la insulina se ven afectados por un incremento de la movilización de los ácidos grasos desde el hepatocito, ocasionando esteatosis, tales cambios en presencia de ésta hormona anabólica pueden ser reversibles, sin embargo la acumulación de ácidos grasos puede ser toxica para el hepatocito, lo que condicione que el hígado se encuentre más susceptible al estrés oxidativo, con liberación de citocinas, radicales libres de oxígeno, activación de células inflamatorias que condicionan fibrogénesis y apoptosis⁴⁻⁷.

Con base en lo anterior y la prevalencia de diabetes mellitus para la población mexicana de 4 al 8%. Para nosotros, fue importante conocer si el antecedente familiar de diabetes mellitus puede favorecer el desarrollo de EHGNA, observando

que el 84% de nuestros pacientes tenían el antecedente de DM, sin embargo un paciente del grupo con antecedente familiar positivo para diabetes mellitus, obeso, no se observó alteración alguna de daño hepatocelular, al igual que lo reportado en la literatura faltan muchos estudios, para lograr entender esta entidad metabólica.

Nosotros observamos en nuestra población de estudio un mayor número de niños y adolescentes con sobre peso (70%) y 30% para obesidad, cifras que corresponden a lo reportado para esto dos problemas de salud, en edad pediátrica (escolares y adolescentes) mexicanos con una prevalencia del 30 al 40% para sobrepeso y del 20% para obesidad, similar a lo reportado en E.U.A. 20% para obesidad (Nacional Health and Nutrition Examination Survey)⁸ para el mismo grupo etario, pero no así para el problema de sobrepeso que se reporta del 17%.

Se describe en la literatura mundial que EHGNA predomina en el género femenino, en etapa de del adulto. en nuestra población de estudio observamos predominio del género masculino 74% (14) situación que puede explicarse por que la población pediátrica de escolares y adolescentes del género femenino presta mayor atención a lo factor estético y procuran evitar el consumo excesivo de hidratos de carbono.

La importancia de la Enfermedad hepática grasa no alcohólica, radica principalmente en su evolución a largo plazo, no hay estudios concluyentes en donde se establece el tiempo entre la detección de grasa o cambios inflamatorios, fibrosis o cirrosis en el hepatocito, la literatura reporta solo que niños y adultos con obesidad desarrollan fibrosis entre un 20 a 30%, niños con sobrepeso 5% y la población en general hasta un 3% se debe de tomar en cuenta como causa de cirrosis criptogénica⁹⁻¹⁰.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente es de suma importancia realizar una detección de forma oportuna de éstos cambios, que pueden estarse presentando en los pacientes obesos y con sobrepeso; así también se debe considerar que la

enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), tiene un curso asintomático, en la mayoría de los casos, solo un mínimo porcentaje de pacientes pueden referir la sensación de "disconfort" a nivel del hipocondrio derecho, astenia, adinamia.

A la exploración física es evidente el sobrepeso, obesidad y un signo muy común en este grupo de pacientes, es la *acantosis nigricans* en cuello, cintura, axilas e ingles.

La presencia de *acantosis nigricans* puede ser un dato indirecto de resistencia a la insulina; que por estimulación de los queratinocitos, al tener receptores para la insulina y para factor de crecimiento epidérmico, favorecen la división celular con los subsiguientes cambios cutáneos.¹¹⁻¹² Estos hallazgos clínicos solo permiten orientar hacia la sospecha diagnóstica de EHGNA, por su presentación irregular, en nuestro grupo de estudio el 89% (17) pacientes, presentaban *acantosis* en cuello, axilas y/o ingles. Sin embargo un paciente cuya *acantosis* era importante histológicamente no se observaron cambios de daño hepatocelular en la biopsia.

Se ha intentado estudiar el valor que pueden representar algunos parámetros bioquímicos, para determinar si podrían de forma más clara establecer y ayudar al diagnóstico. Las pruebas que valoran la función AST, ALT, GGT, FA, TPT y TP (aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferas, gamaglutamiltranspeptida, fosfatasa alcalina tiempo parcial de tromboplastina y tiempo protrombina), en la literatura no se reporta especificidad ni sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica; se observa que su valor oscila entre normal o elevarse 2 a 4 veces mas.¹³ En nuestra población de estudio observamos una elevación de 2 veces su valor normal de las transaminasas; los niveles séricos de la fosfatasa alcalina a diferencia de la etapa del adulto, su valor no es muy confiable por el promedio de edad del grupo de estudio además por la falta de técnica especializada para determinar la fracción ósea de la hepática.

Los niveles séricos gammaglutamil transpeptidasa (GGT) pueden relacionarse con el grado de grasa hepática (2 a 3 veces por arriba de lo normal en promedio) pero cuyo valor no puede tomarse en cuenta de forma aislada, en nuestra población una media de 57 ± 43 U/L.

Los niveles séricos de colesterol y triglicéridos se han intentado utilizar como parámetros indicativos de esteatosis hepática, la hipertrigliceridemia puede incrementar la asociación con esteatosis, debido a los ácidos grasos libres son preferentemente esterificados a triglicéridos en presencia de hiperinsulinismo favoreciendo la esteatosis que a su vez estimula la respuesta inflamatoria para culminar en fibrosis y/o cirrosis.⁴ Nuestra población de estudio los niveles séricos de colesterol se reportaron con una media de 175 ± 37 mg/dl y los triglicéridos 164 ± 90 mg/dl.

Como los parámetros bioquímicos, no representan utilidad para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, por su escasa especificidad y sensibilidad, las otras alternativas para determinar la presencia de esteatosis hepática, en los últimos años se enfocan por diagnóstico de imagen, la ultrasonografía, con reportes de sensibilidad hasta del 80% para la detección de grasa; con la desventaja de no poder diferenciar si existe la presencia de inflamación, fibrosis o incluso datos ya de cirrosis hepática¹⁵.

Similar a lo reportado en la literatura, en nuestro grupo de estudio 84.2% (16), se confirmó hígado graso en cualquiera de sus grados por estudio histopatológico, de éstos 16 pacientes 13 (68%) se observó por ultrasonografía brillantez hepática (equivalente de esteatosis) en 3 (15.7%) se reportó normal. Solo un paciente (5.2%) el ultrasonido se reportó normal y el hallazgo histopatológico también.

Otra alternativa diagnóstica podría ser la tomografía axial computarizada, sin embargo su alto costo, las dificultades técnicas para su realización sobre todo en la edad pediátrica, (sedación del paciente) y la escasez de estudios que apoyen su utilidad, ocasiona su nula utilidad para el diagnóstico de esta enfermedad ¹⁶.

Existe actualmente otra posibilidad diagnóstica no invasiva y de mayor sensibilidad para detectar el grado de infiltración hepática grasa, la resonancia magnética, la cual en algunos reportes ha demostrado la detección de esteatosis aún en sus formas más leves a diferencia del ultrasonido; y con ventaja sobre la tomografía axial computarizada de que la resonancia magnética no requiere de sedación y el tiempo de realización del estudio es de pocos minutos, por lo cual en los últimos años se ha postulado como un método diagnóstico no invasivo para la detección de esteatosis hepática. estudiado acerca de su utilidad diagnóstica en la enfermedad hepática grasa no alcohólica ¹⁷.

Por la importancia que implica un diagnóstico oportuno y preciso de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, se han realizado varios estudios evaluando la sensibilidad y especificidad de cada alternativa diagnóstica; hasta el momento la mayoría de los reportes acerca del estudio de ésta patología coinciden en que la toma de biopsia para el estudio histopatológico es el mejor método para la confirmación diagnóstica; la biopsia puede realizarse por medio de laparoscopia, a "cielo abierto" y percutánea; sin embargo a pesar de éstas tres alternativas de abordaje se considera un procedimiento invasivo el cual inherentemente puede condicionar riesgos al paciente; pero que no obstante a pesar de esos riesgos es importante su realización sobre todo por el conocimiento de la evolución de ésta patología cuya máxima expresión puede ser presencia de fibrosis y cirrosis hepática; y tener en cuenta que teniendo la posibilidad de un diagnóstico oportuno se puede brindar al pacientes medidas estrictas para revertir este proceso ¹⁸.

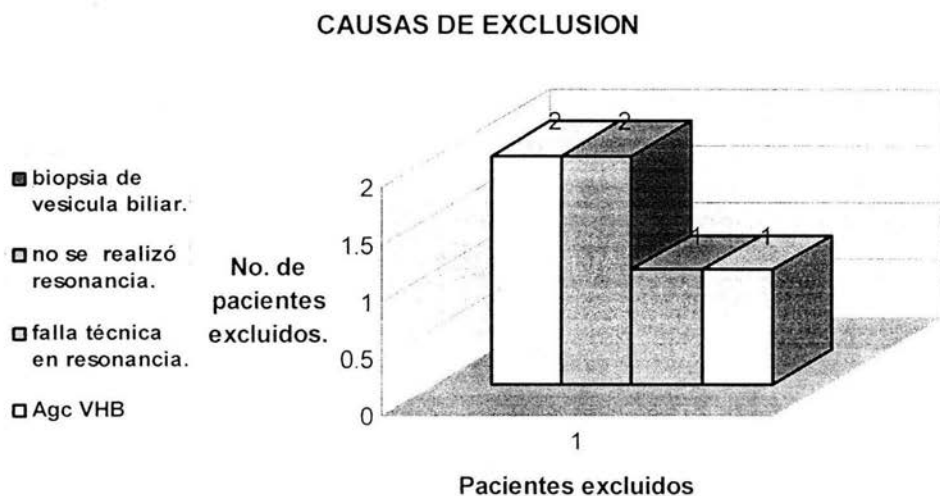
Por lo anteriormente expuesto ha sido necesario continuar en la búsqueda de una alternativa diagnóstica confiable para los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica; en nuestra presente investigación al correlacionar los grados de daño histopatológico, por medio de biopsia hepática, así como los grados de infiltración grasa por resonancia magnética, encontramos una leve correlación de 0.37 entre ambas variables esto puede deberse al tamaño de la muestra. Por lo que consideramos que al incrementar el tamaño de la muestra posiblemente incrementaría el grado de asociación. Por lo cual no debe de abandonarse los intentos por encontrar otras alternativas para el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica, en comparación con la realización de la biopsia, que hasta el momento a pesar de ser un método invasivo no deberá de omitirse para realizar un diagnóstico oportuno.

CONCLUSIONES

1. La correlación encontrada entre los hallazgos histopatológicos y grados de infiltración grasa por imagen de resonancia en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) fue de (0.37); no se debe de tomar como una correlación escasa, ya que este valor puede modificarse al incrementar el tamaño de la muestra.
2. Los parámetros bioquímicos como pruebas de funcionamiento hepático y perfil de lípidos (alaninotransferasa, aspartatoaminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamaglutamiltranspeptidasa, colesterol y triglicéridos) pueden orientar de forma indirecta al diagnóstico pero no son concluyentes.
3. Se debe continuar en la búsqueda de un método no invasivo, que permita ofrecer una impresión diagnóstica similar a lo observado por histopatología.
4. Aún a pesar de los riesgos y controversias que implica la realización de una biopsia hepática para estudio histopatológico de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, es el único método que permite conocer los diferentes grados de la enfermedad (esteatosis, inflamación, fibrosis, necrosis y cirrosis); de esta manera implementar un tratamiento oportuno para evitar llegar al momento en que los cambios histopatológicos no sean reversibles.

ANEXOS.

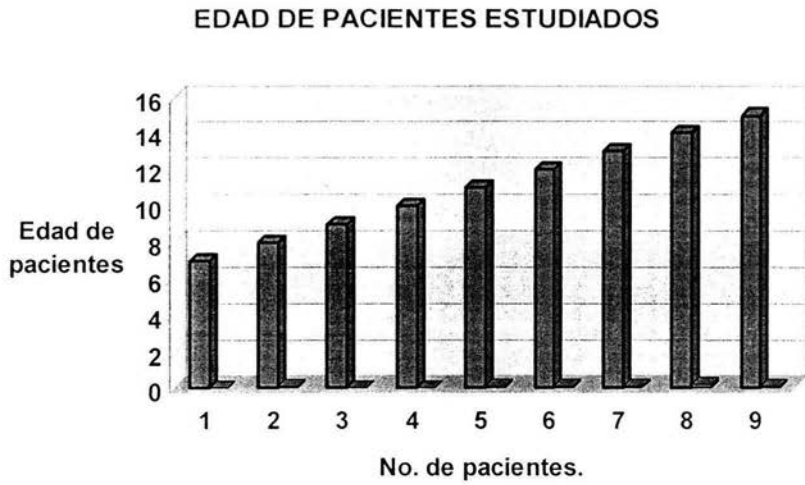
(Grafica 1)



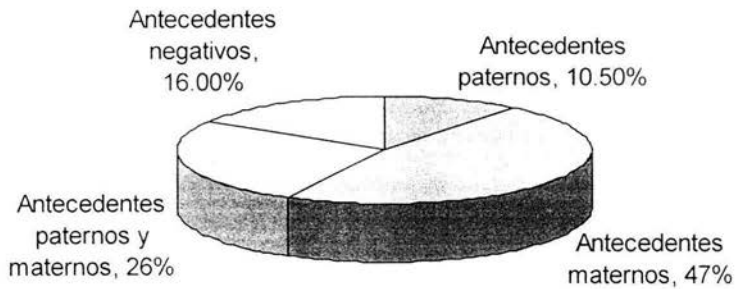
(Grafica 2)



(Gráfica 3)

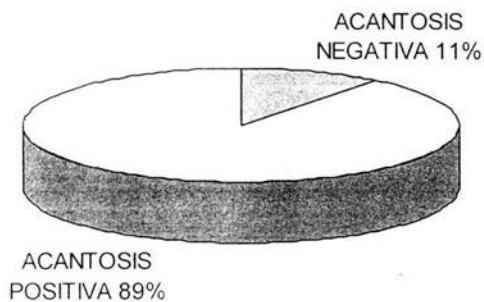


Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus Tipo 2 (Gráfica 4)



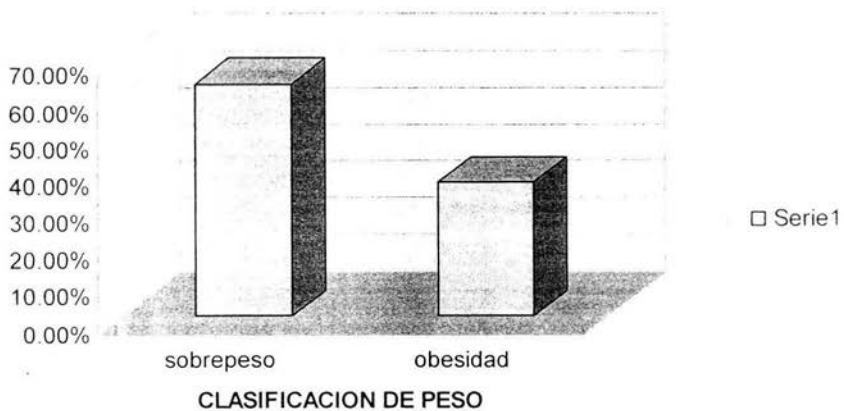
Presencia de Acantosis nigricans (Grafica 5)

PRESENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANS



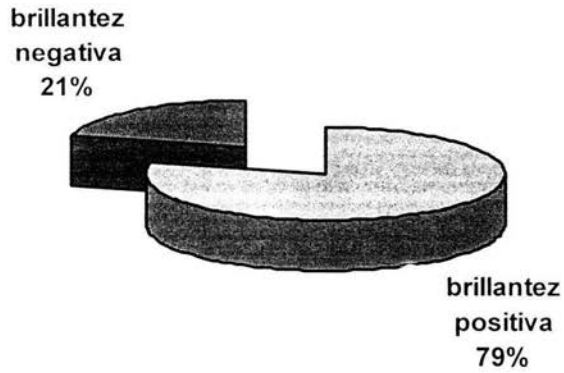
(Grafica 6)

CLASIFICACION DE ACUERDO A IMC



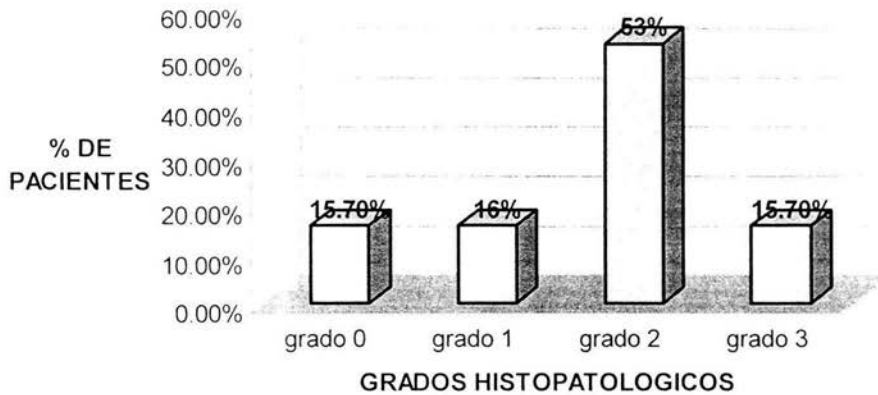
(Grafica 7)

HALLAZGOS DE ULTRASONIDO HEPATICO



(Grafica 8)

GRADOS DE DAÑO HEPATOCELULAR POR BIOPSIA



(Grafica 9)

HALLAZGOS POR IMAGEN DE RESONANCIA MAGNETICA DE DAÑO HEPATICO



Valores estadísticos de las variables (Tabla 1)

	N	Mínimo	Máximo	Rango	Media	DE
EDAD	19	7 años	15 años	8	12	2.5
IMC	19	22	37	15	29	4
PESO	19	39	108	68	69	21
TALLA	19	124	175	51	154	16
AST	19	17	154	137	47	30
ALT	19	11	216	205	62	50
GGT	19	17	158	141	57	43
FA	19	106	400	294	267	78
COLEST	19	123	245	122	175	37
TRIGLIC.	19	55	407	352	164	90
GLUCOSA	19	74	100	26	90	7

Correlación de Spearman (Tabla 2)

		G HISTOLOGICO	G RADIOLOGICO
G HIST	Coefficiente de correlación.	1.000	.366
	N	19	19
G RADIOL	Coefficiente de Correlación.	.366	1.000
	N	19	19

BIBLIOGRAFIA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 253-9.
3. González EA, Mayorga RE, Castilla MV. Esteatohepatitis en niños. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23: 47-52.
4. Hookman PH, Barkin SJ. Current biochemical studies of Non-alcoholic Fatty Liver disease (NAFLD) and Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) suggest a New therapeutic approach. *The Am J of Gastroenterology* 2003; 98: 495-9
5. Vajro PM, Mandato CF, Franzese AC. Treatment with Vitamin E in Fatty liver Disease and children: A study randomized. *The Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38: 48-55.
6. Rashid MH, Roberts EA. Nonalcoholic Steatohepatitis in children. *The Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000;30: 48-53.
7. Fromenti BS, Berson AL, Pessayre DM. Microvesicular steatosis and Steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidación. *The J of Hepatology* 1997; Suppl 26: 13-21.
8. Youssef WI, Mc Cullough AJ. Steatohepatitis en obese individuals. *Best Pract Rest Clin Gastroenterol* 2002;16: 733-47.
9. Molleston JP, White FP, Teckman JR. Obese children with steatohepatitis can Cirrosis in childhood. *The Am J Gastroenterol* 2002;97: 2460-2.
10. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1-6.

11. Weiss RD, Dziura JP, Burgert ST. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
12. Brent AD, Neuschwander TR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2: 1-25.
13. Del Ben FA, Maccioni DK, Antonini TM. Non-alcoholic fatty liver syndrome: A hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 588-94.
14. Mc Nair A. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): why biopsy?. *Gut* 2002;51: 585-9.
15. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going?. *Gut* 2002; 51: 898-9.
16. Thava VR, Scott BB, Joy DA. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43. Matteoni CA, Younossi MZ, Gramlich TR. Nonalcoholic Fatty Liver disease: A Spectrum of clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
17. Mark FH, Michelle MN, Chalekson TU. The spectrum of fatty liver disease in Obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *Journal of pediatric Gastroenterology and nutrition* 2003; 36:54-61.
18. Saadeh SH, Zobair MB, Younossi MS. The utility of radiological imaging in Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA