

112405

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"SIGLO XXI"**

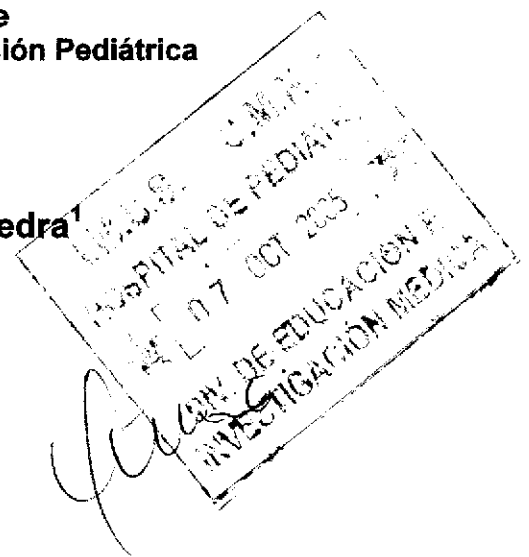
**"CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA EN  
NIÑOS OBESOS CON ELEVACION  
PERSISTENTE DE TRANSAMINASAS"**

**Tesis para obtener el título de  
Especialidad en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica**

**Presenta:**

**Dra. Mabel Karina Rojas Saavedra**

**Tutor : Dra. Judith Flores Calderón  
Asesores :  
Dr. Segundo Morán Villota  
Dr. Guillermo Ramón García  
Dra. Rita Gómez Díaz  
Dr. Ricardo Villalpando Canchola**



0351820

2005



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.

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

NOMBRE: DOA. MARCEL  
MARINA ROJAS SALVEDOR

FECHA: 19 OCT 2005

FIRMA: [Signature]

Dra. Georgina López Fuentes  
Director de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

[Signature]

Dr. Armando Madrazo De La Garza  
Jefe de Servicio Gastroenterología Pediátrica

[Signature]

Dra. Judith Flores Calderón  
Tutor de tesis

[Signature]

Dra. Elisa Nishimura Meguro  
Vocal 1

[Signature]

Dra. Norma A. Rojas Pineda  
Vocal 2

[Signature]

Dra. Georgina Siordia Reyes  
Vocal 3

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



## INDICE

1. Título	1
2. Investigadores	1
COA 3. Marco teórico	4
4. Justificación	8
5. Planteamiento del problema	9
COA 6. Objetivos	10
7. Objetivo general	10
8. Objetivos específicos	10
COA 9. Material y métodos	11
10. Descripción del estudio	11
11. Análisis de resultados	12
12. Definición de variables	14
13. Resultados	20
14. Discusión	22
15. Conclusiones	25
16. Tablas de resultados	26
anx 17. Anexo 1: carta de consentimiento informado	31
18. Anexo 2: Hoja de recolección de datos	33
19. Anexo 3: Criterios histológicos de HGNA	34
20. Bibliografía	36
21. Microscopía y gráficos	39

## 1. MARCO TEORICO

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una entidad clínicopatológica caracterizada por cambios histológicos similares a los inducidos por alcohol, en ausencia de la ingesta de éste. Es causa de enfermedad hepática crónica de curso silente y se le ha relacionado con cirrosis criptogénica en adultos <sup>(1)</sup>.

Fue descrita inicialmente por Ludwig y colaboradores en 1980 como enfermedad con hallazgos histológicos semejantes a los de hígado graso por alcohol. Esta entidad tiene un amplio espectro de presentación histológica que se inicia con esteatosis pero que puede evolucionar a esteatohepatitis y progresar a fibrosis y/o cirrosis <sup>(2)</sup>.

La prevalencia de EHGNA en adultos informada varía entre 2.7% a 25% en pacientes obesos, dependiendo del método utilizado para el diagnóstico. Existen factores que incrementan el riesgo a padecer EHGNA en pacientes adultos como son la edad entre 40 a 50 años, mayor grado de obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia <sup>(2)</sup>. Ratzius, en pacientes adultos con sobrepeso e hipertrigliceridemia reportó 52% de EHGNA, de los cuales 30% tenían fibrosis y 11% cirrosis al momento del diagnóstico <sup>(7)</sup>.

Los hallazgos histológicos más característicos en HGNA en adultos son: esteatosis, inflamación lobular con predominio de leucocitos polimorfonucleares y fibrosis perisinusoidal en zona 3 del acino. Otros hallazgos descritos son balonización hepatocelular, formación de cuerpos de Mallory y núcleos glucogenados. Para la descripción histopatológica del HGNA se tiene en cuenta el grado de necroinflamación (esteatosis, inflamación y balonización) y el estadio de fibrosis (grados de fibrosis y cirrosis) <sup>(1,8,9)</sup>.

En estudios de adultos obesos se ha reportado como hallazgos histopatológicos: actividad necroinflamatoria predominantemente de moderada a severa en un 57% a 76%, fibrosis perisinusoidal portal con o sin puentes de fibrosis en 63% a 80% y cirrosis en un 6% a 16% de los casos <sup>(1,9)</sup>. En un estudio de tamizaje para hipertrigliceridemia en adultos asintomáticos con sobrepeso se encontró hasta 30% de fibrosis y 11% de cirrosis <sup>(7)</sup>.

En pacientes pediátricos la frecuencia de EHGNA varía dependiendo del método utilizado para su diagnóstico, de acuerdo a los hallazgos ultrasonográficos de hígado graso la frecuencia informada está entre 9.5 a 25% y por aminotransferasas elevadas entre 14 a 25% <sup>(10-13)</sup>. En 87 escolares de la ciudad de México y tomando como criterio diagnóstico la elevación de ALT y US hepático se reportó una frecuencia de 12.5% de EHGNA <sup>(14)</sup>. Se han utilizado diferentes modalidades de estudios de imagen para evaluar la

esteatosis hepática (ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética e incluso rastreo con radionucleótidos), desafortunadamente ninguna de éstas permite diferenciar una esteatosis hepática simple de esteatohepatitis, fibrosis o cirrosis <sup>(15)</sup>.

Los factores que se han relacionado con enfermedad de hígado graso no alcohólico en niños son obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) <sup>(11,16,17)</sup> y un perfil de lípidos anormal <sup>(11,13,18,19)</sup>.

Aunque son escasos los reportes de hallazgos histopatológicos, ya se ha descrito la presencia de fibrosis de moderada a severa e incluso casos de cirrosis en niños aparentemente asintomáticos. (Tabla 1). Kinugasha <sup>(20)</sup> reportó 1 caso de cirrosis en 11 biopsias y Vajro <sup>(3,18)</sup> describe 1 caso con fibrosis extensa de 7 pacientes diagnosticados histológicamente. Rashid <sup>(16)</sup> en 24 casos encontró esteatosis de gota gruesa en el 100%, actividad inflamatoria en 88% y fibrosis en 71%. Angulo y colaboradores en un grupo de 146 niños y adultos obesos reportó 57% con fibrosis al momento del diagnóstico, en 25% de ellos la fibrosis fue de moderada a severa y 17% tenían cirrosis <sup>(3)</sup>. El estudio de Lavine <sup>(21)</sup> en 43 niños obesos con diagnóstico histológico de EHGNA encontró que 63% tenían esteatosis severa, 58% inflamación portal y 66% fibrosis (fibrosis periportal 47%, fibrosis perisinusoidal 19%). Otros hallazgos fueron balonización de hepatocitos en 5%, cuerpos de Mallory en 2% y lipogranulomas en 81% <sup>(22)</sup>.

A diferencia de lo reportado en adultos, la afección hepática en niños se caracteriza por fibrosis periportal la cual se encuentra con mayor frecuencia que la fibrosis perisinusoidal; existe una esteatosis más severa y hay mayor inflamación periportal y balonización de hepatocitos, en cambio es menor la presencia de cuerpos de Mallory <sup>(3,21)</sup>.

Las causas que determinan la progresión de un hígado graso a esteatohepatitis con o sin cirrosis no son claras y se han implicado múltiples factores. Desde 1998 se ha propuesto 2 hipótesis en la patogénesis de EHGNA. Primero, el depósito de grasa en hígado estimula la peroxidación lipídica, cuyos productos finales determinan quimiotaxis de neutrófilos, estimulación de citoquinas proinflamatorias y producción de colágeno por las células estrella que llevan a inflamación, necrosis y fibrosis hepática. Segundo, las citoquinas proinflamatorias desencadenan los cambios histológicos clásicos de apoptosis y muerte celular (factor de necrosis tumoral alfa), quimiotaxis de neutrófilos (interleucina 8), activación de células estrella en hígado (factor de necrosis tumoral alfa y beta), pero además, existe evidencia de la participación en esteatohepatitis de las endotoxinas liberadas por las citoquinas <sup>(15)</sup>. El depósito de ácidos grasos incrementa la resistencia periférica a la insulina y la resistencia hepática a la insulina favorece el desarrollo del estrés oxidativo <sup>(15,22)</sup>. Se ha asociado la participación de factores ambientales, genéticos, déficit

de leptina como predisponentes para desarrollo de esteatohepatitis, fibrosis o cirrosis (3, 7, 15).

La enfermedad hepática crónica es una patología relativamente rara en la niñez y se define como una alteración clínica y/o bioquímica de disfunción hepática por 6 meses en adultos y por más de 3 meses en niños, que puede persistir sin cambios, remitir con tratamiento y lo más serio es que puede evolucionar a cirrosis e incluso hepatocarcinoma. Esta situación es delicada porque puede existir un daño hepático irreversible antes que se presenten las manifestaciones clínicas o alteraciones bioquímicas (25,26,27).

El diagnóstico de EHGNA en niños asintomáticos se sospecha por la presencia de obesidad, en ocasiones con hepatomegalia, transaminasemia, especialmente con incremento persistente de ALT, ultrasonido con hígado graso, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica (4, 7, 11, 16, 17). La acantosis nigricans es una evidencia clínica de resistencia a la insulina y está reportada frecuentemente en pacientes con HGNA (5, 16, 22). La EHGNA puede representar el componente hepático del síndrome metabólico, el cual se caracteriza por obesidad, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia e hipertensión (23).

Otro parámetro utilizado para el diagnóstico es la relación ALT/AST que habitualmente es mayor a 1, esta relación permite distinguirlo del daño hepático por alcohol, en cuyo caso la relación es menor a uno. Sin embargo, en presencia de HGNA y una relación ALT/AST menor a 1 se debe sospechar cambios de fibrosis y/o cirrosis (17).

Los datos clínicos (diferencias demográficas, étnicas, etáreas o de género) y bioquímicos no son específicos para el diagnóstico y los estudios de imagen ayudan a identificar únicamente la presencia de infiltración grasa, pero la severidad del daño hepático sólo puede ser confirmada por biopsia hepática (estándar de oro) (1, 3, 15, 22, 24).

La biopsia hepática es un procedimiento de gran valor clínico no solamente para confirmar el diagnóstico y excluir otras condiciones coexistentes que llevan a esteatosis hepática sino para establecer la severidad de la fibrosis y la presencia de cirrosis (15, 24, 25). Se encuentra dentro de la evaluación inicial de un paciente con sospecha de enfermedad hepática crónica que comprende un amplio espectro de enfermedades infecciosas, metabólicas, genéticas, estructurales, ideopáticas, autoinmunes, tóxicas; con una presentación clínica y bioquímica similar donde la única vía de diagnóstico definitivo son algunos estudios bioquímicos específicos y el estudio histopatológico hepático (25, 26, 27).

Aunque aún no existe consenso con respecto a las indicaciones para la biopsia hepática en niños con sospecha de HGNA, en general se considera su

realización cuando existe una enfermedad hepática con elevación de transaminasas por más tres meses, con valores de ALT > al doble del valor normal y cuando se han descartado otras causas conocidas de enfermedad hepática crónica como son: hepatitis B y C, hepatitis autoinmune, toxicidad por drogas y enfermedad de Wilson <sup>(3,10,15,16,22,24,25,27,28)</sup>.

La biopsia hepática es un procedimiento quirúrgico con factores de riesgo inherentes al procedimiento y anestesia, sin embargo, es de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico del paciente. Existen muchas técnicas para su realización: biopsia percutánea a ciegas o guiada por ultrasonido, biopsia a cielo abierto y actualmente las técnicas de mínima invasión a través de la cirugía laparoscópica, que es considerada un método seguro, de visión directa lo cual disminuye el riesgo de complicaciones como hemorragia, lesiones de vísceras intraabdominales, hemobilia, hemoperitoneo, hematomas, abscesos en lecho quirúrgico, fistulas arteriobilíares intrahepáticas, choque, hemotórax o conversión a técnica abierta <sup>(39, 40,41)</sup>.

En cuanto al tratamiento de HGNA, el manejo inicial que aparentemente se acompaña de mejores resultados en los niños diagnosticados a través de US Y ALT elevada lo constituye el establecimiento de un plan de dieta y actividad física para reducción de peso <sup>(18,29,30,31)</sup>. También se han utilizado otros tratamientos incluyendo vitamina E y ácido ursodexocólico, los cuales no han demostrado su eficacia <sup>(21,32,33)</sup>. Por lo tanto, se continúa buscando nuevas alternativas en niños que no responden al manejo convencional.

En pacientes adultos se ha probado el uso de medicamentos que disminuyen la resistencia a la insulina (metformin, troglitazone), agentes hipolipemiantes (clofibrato, gemfibrozil) aparentemente con buenos resultados <sup>(15,23,24,34,35)</sup>. En niños son necesarios estudios controlados aleatorizados para evaluar el beneficio potencial de éstos como terapia.

Finalmente, se ha observado un incremento en la prevalencia de la obesidad a nivel mundial de un 14.5% a 30.4% en la población adulta (1980-2002) con claro predominio en población hispana masculina y en niños de 5% a 15% (1960-2002). En México la prevalencia de obesidad en niños es de 27.2% de acuerdo a la Encuesta Nacional 2000. Considerándose como factores de riesgo la vida sedentaria, el poco ejercicio físico y la ingesta de alimentos con alta carga energética <sup>(14,36,37,38)</sup>.



## 2. JUSTIFICACION.

En las últimas 2 décadas , el hígado graso no alcohólico se ha reconocido como una entidad clínica prevalente y con secuelas potencialmente serias. Tiene un curso silencioso y las manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica pueden presentarse cuando ya está establecido el daño por fibrosis y/o cirrosis.  
(15,24,25)

La historia natural en niños no se conoce exactamente, sin embargo, al igual que en los adultos existen datos clínico-bioquímicos que nos llevan a sospechar de EHGNA y ya hay algunos reportes en biopsias hepáticas mostrando esteatosis, esteatohepatitis con fibrosis o cirrosis ya establecida (15,16,20,24). La biopsia hepática es el estandart de oro que permite evidenciar la severidad del compromiso histológico, determinar el pronóstico del paciente y buscar alternativas de tratamiento farmacológico y/o trasplante hepático (1,3,15,22,24,25,26,27)

Considerando la prevalencia de EHGNA en niños obesos a nivel mundial y a nivel nacional con el estudio de Flores y colaboradores en una población escolar mexicana, el aumento de la prevalencia de la obesidad y el curso de la historia natural en ésta entidad, es necesario establecer el tipo y grado de daño hepático, sobretodo, en aquellos que no responden al manejo convencional con un programa de dieta y actividad física para reducción de peso y evaluar la correlación entre las características clínico-bioquímicas y los hallazgos histológicos. Una correlación significativa entre éstas variables podría identificar los grupos de riesgo que nos permita incidir en forma más temprana en la historia natural de EHGNA para evitar su progresión a hepatopatía crónica.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el tipo y grado de daño hepático histológico en niños obesos con transaminasemia persistente sin causa aparente de enfermedad hepática?

¿Existe una correlación entre las alteraciones clínico-bioquímicas e histológicas?

## **4. OBJETIVOS:**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL.**

- Determinar el tipo y grado de daño histopatológico en niños obesos con transaminasemia persistente sin causa aparente de enfermedad hepática crónica y correlacionarlo con las alteraciones clínico-bioquímicas.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Conocer la frecuencia de esteatosis hepática en niños con HGNA.
2. Conocer la frecuencia de esteatohepatitis en niños con HGNA.
3. Conocer la frecuencia de fibrosis en niños con HGNA.
4. Conocer la frecuencia de cirrosis en niños con HGNA.
5. Correlacionar el grado de daño hepatocelular con las características clínicas (índice de masa corporal, hepatomegalia, acantosis nigricans) y bioquímicas (ALT, colesterol, triglicéridos, glicemia, niveles de insulina).

## 5. MATERIAL Y METODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO.

Tranversal :

- a) Descriptivo: Conocer el tipo y grado de daño histopatológico en niños obesos.
- b) Analítico: Correlacionar el grado de daño hepatocelular con las características clínicas y bioquímicas.

### 5.2 LUGAR DE REALIZACION .

En el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y Servicio de Cirugía Pediátrica.

### 5.3 PERIODO DE ESTUDIO.

Entre Mayo y Noviembre de 2005.

### 5.4 POBLACION DE ESTUDIO

**Pacientes:** Se incluyeron niños entre 3 y 16 años, con sobrepeso y obesos , con elevación de ALT por arriba de 1.5 del valor normal (20-40 UI/dL) de más de 3 meses de evolución referidos de la Consulta Externa para estudio y que no respondieron al manejo con dieta y ejercicio. Se excluyeron niños con enfermedad hepática crónica conocida: Hepatitis B, C, hepatitis autoinmune, Enfermedad de Wilson, con NPT, medicamentos hepatotóxicos, pacientes cuyos padres no autorizaron la participación el estudio. Se eliminaron pacientes que no completaron el protocolo de estudio para hepatitis.

La biopsia hepática se realizó previo consentimiento informado por escrito de los padres o tutores, a aquellos con persistencia de ALT elevada, después de haber excluido otras causas de hepatitis crónica. ( Anexo1).

Se consideró el diagnóstico de probable EHGNA en quienes presentaban obesidad o sobrepeso, con ALT > 60 UI/dL, relación ALT/AST >1, después de descartar otras causas de hepatopatía crónica.

El sobrepeso se determinó con base a IMC (peso (kg) /talla<sup>2</sup>) mayor al percentil 85 y la obesidad mayor al percentil 95 para la edad y sexo <sup>(46,47,48)</sup>. Las mediciones antropométricas se realizaron por el mismo personal, con el

paciente en ropa interior y sin zapatos. Se usó una báscula de 140 kg de capacidad para el peso y la talla se midió en estadiómetro de piso con el niño de pie en el centro de la escala.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica, se interrogó historia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad familiar. Se investigó antecedentes de uso de nutrición parenteral total, cirugía, exposición a tóxicos y drogas hepatotóxicas y consumo de alcohol en el paciente.

Se realizó examen físico completo, buscando intencionalmente datos de acantosis nigricans, hepatomegalia o dolor abdominal.

**Exámenes de laboratorios:** En ayuno de 8 horas se tomó una muestra de sangre de 5cc para la determinación bioquímica de ALT, AST, TP, TPT, FA, DHL, albúmina, bilirrubinas, GGT. El colesterol y los triglicéridos fueron medidos mediante el método de Trinder (estearasa y oxidasa de colesterol), glucosa sérica por el método de oxidación<sup>(49)</sup>.

Se descartaron otras causas de hepatopatía crónica mediante la realización de perfil viral para hepatitis B (VHBAGs, Anti-VHBc) y hepatitis C (Anti-VHC); pruebas inmunológicas (anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondriales) y ceruloplasmina para enfermedad de Wilson.

**Histología hepática :** La biopsia hepática fue realizada en el Servicio de Cirugía mediante técnica laparoscópica en todos los casos<sup>(39,40,41)</sup>. Las biopsias hepáticas fueron evaluadas por un mismo médico patólogo. Todas las biopsias fueron fijadas en formalina, incluidas en parafina y se les realizó tinción hematoxilina/eosina, Acido periódico de Schiff (PAS) para glucógeno, tricoma de Masson y reticulina para fibrosis.

Las biopsias fueron analizadas con base a los criterios histológicos de actividad y estadio de fibrosis EHGNA descritos por Brunt<sup>(1)</sup>: a) presencia de esteatosis macro y/o microvesicular y porcentaje, localización y contenido graso hepático, b) grado de inflamación, c) grado de fibrosis y d) presencia de cirrosis. (Anexo 2).

Para fines de la correlación histológica se tomó en consideración la fibrosis y el grado de inflamación con IMC, acantosis nigricans, hepatomegalia, ALT, colesterol, triglicéridos, glicemia.

**Análisis estadístico :** Se realizó estadística descriptiva para los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos. Para las variables cualitativas (dicotómicas, nominales u ordinales) se obtuvieron porcentajes y para las variables cuantitativas se obtuvieron medias y  $\pm$  desviación Standard o medianas e intervalos (valor mínimo y máximo) de acuerdo a la distribución de las variables. Considerando que los hallazgos histopatológicos fueron categorizados de manera ordinal, se obtuvo el coeficiente de correlación de

Spearman. Se consideró como significativas las correlaciones cuando se obtuvo un valor de  $p < 0.05$ .

### **5.5 TAMAÑO DE MUESTRA**

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos:

1. Correlación mínima esperada entre las variables 0.6
2. Error alfa 5%
3. Error beta 20%

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se requiere incluir un mínimo de 20 pacientes.

### **5.6 RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.**

El grupo multidisciplinario que realizó el proyecto estuvo conformado por un gastroenterólogo pediatra responsable del proyecto, la residente de la especialidad de gastroenterología pediátrica y tres asesores de los departamentos de Patología, Laboratorio de Investigación en Gastroenterología y Endocrinología.

### **5.7 ASPECTOS ETICOS.**

Este proyecto se realizó de acuerdo a lo estipulado en la ley general de salud de México para la realización de investigación Clínica. Únicamente se incluyeron los pacientes cuyos padres dieron autorización para participar en el estudio. El protocolo se sometió a aprobación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **6. DEFINICION DE VARIABLES.**

**6.1 VARIABLES DEPENDIENTES:** Esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis.

**6.2 VARIABLES INDEPENDIENTES:** IMC, ALT.

**6.3 COVARIABLES:** Edad, sexo, ALT, relación ALT/AST, colesterol, triglicéridos, glucosa, niveles de insulina, HOMA.

## INDICE DE MASA CORPORAL :

Definición conceptual : Relación entre peso y talla expresada en  $\text{Kg/m}^2$ , empleada como indicador de estado nutricional:  $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2$  (m).

Definición operacional :  $\text{IMC} > \text{percentil } 95$  para la edad = obesidad  
 $\text{IMC} > \text{percentil } 85$  para la edad = sobrepeso

Indicador : Obeso o no obeso (Dicotómica)  
Con sobrepeso o sin sobrepeso (Dicotómica)

## TRANSAMINASEMIA :

Definición conceptual: Elevación de los valores de transaminasas : ALT y AST.

## ALANINOAMINOTRANSFERASA (ALT):

Definición conceptual: ALT se encuentra en el citosol y las mitocondrias de hepatocitos y es el indicador más específico de daño hepático. Se considera ALT normal hasta 40 UI/L, es el valor de cohorte que corresponde aproximadamente al percentil 97 a 98 de la población adolescente del NHANES III.

Definición operacional:  $\text{ALT } 1.5$  veces del valor normal ( $>60$  UI/L).

Indicador :  $\text{ALT} > 60$  UI/L o  $< 60$  UI/L ( numérica ).

## ASPARTATOAMINOTRANSFERASA ( AST ):

Definición conceptual : Es un indicador de lesión hepática y se puede encontrar como isoenzima mitocondrial y citosólica en varios tejidos incluyendo corazón, músculo esquelético, riñón, cerebro e hígado. Se considera normal hasta 30 UI/L.

Definición operacional :  $\text{AST} > 30$  UI/L.

Indicador :  $\text{AST} > 30$  UI/L o  $< 30$  UI/L ( numérica ).

## COCIENTE ALT/AST

Definición conceptual : Es la relación de ambas aminotransferasas y puede permitir realizar diagnóstico diferencial en daño hepático. En daño hepático agudo la relación es igual o menor 1, mientras que en hepatitis alcohólica la relación es característicamente mayor a 1.

Definición operacional : relación  $\text{AST/ALT}$ .

Indicador :  $\text{ALT/AST} < 1$  o  $\text{ALT/AST} > 1$  ( numérica ).



## GLUCOSA :

Definición conceptual : Es un monosacárido que sirve de sustrato energético en la mayoría de los tejidos. Su contenido en el organismo está sujeto a diferentes tasas de entrada y consumo durante los estados de alimentación y ayuno. Los límites normales de glucosa en ayuno se consideran entre 70 a 110 mg/dl.

Definición operacional : Nivel reportado de glucosa circulante en plasma determinado por método de oxidación en ayuno de 8 horas. Considerando rango normal 70- 110 mg/dl.

Indicador : Unidades en mg/dl (numérica).

## COLESTEROL :

Definición conceptual : Es una grasa producida en el hígado y adquirida en la dieta. Participa en numerosas funciones fisiológicas como la síntesis de ácidos biliares, síntesis de membranas celulares, síntesis de hormonas esteroideas. Existen variaciones fisiológicas relacionadas con la dieta, el sexo, la edad. El valor normal total en plasma es < 180 mg/dl.

Definición operacional : Nivel reportado de colesterol circulante en plasma por el método de Trinder en ayuno de 8 horas.

Indicador : Unidades en mg/dl (numérica).

## TRIGLICERIDOS :

Definición conceptual : Son grasas neutras constituidos por tres ácidos grasos unidos al glicerol. Se producen en hígado e intestino y su principal función es el transporte y almacenamiento de ácidos grasos. Estas moléculas no son polares y deben ser acarreadas en el centro de las lipoproteínas. Su valor normal en sangre es < 80 mg/dl.

Definición operacional : Nivel reportado de triglicéridos circulantes en plasma por el método de Trinder en ayuno de 8 horas.

Indicador : Unidades en mg/dl (numérica).

## NIVELES DE INSULINA :

Definición conceptual : La insulina es el principal regulador hormonal del metabolismo de la glucosa. Promueve la oxidación y almacenamiento de la glucosa (en forma de glucógeno y grasa), promueve la síntesis protéica y disminuye el empleo de grasa para obtener energía. Su valor normal es de 4 a 25 microU/ml.

Definición operacional : Nivel reportado de insulina circulante en plasma en ayuno de 8 horas.

Indicador : Unidades en microU/ml (numérica).

## INDICE HOMA .

Definición conceptual: Indicador indirecto de la sensibilidad a la insulina, que se obtiene con la siguiente ecuación : (insulina sérica en ayuno (microU/mL – glucosa sérica (mmol) /22.5), considerando como rango normal < 2.5.

Definición operacional: El resultado de la ecuación en base a los niveles reportados de insulina y glucosa circulante en plasma en ayuno de 8 horas.

Indicador : Unidades (numérica)

## HEPATOMEGALIA:

Definición conceptual :Incremento del tamaño del tamaño hepático corroborado clínica o ultrasonográficamente.

Definición operacional: Presente o ausente.

Indicador: Presente o ausente (dicotómica)

## ACANTOSIS NIGRICANS:

Definición conceptual: Expresión cutánea de la resistencia a la insulina, evidenciable en área de cuello y axilas.

Definición operacional:Presente o ausente.

Indicador: Presente o ausente (dicotómica)

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO:

Definición conceptual : Es una entidad clinicopatológica caracterizada por cambios histológicos similares a los inducidos por alcohol, en ausencia de la ingesta de este. Se ha definido como la acumulación de grasa en hígado que excede el 5 a 10% del peso. Esta entidad puede presentarse solo como esteatosis, con cambios inflamatorios (esteatohepatitis) o con fibrosis y/o cirrosis.

Definición operacional: Completar los criterios de HGNA según anexo 4.

Indicador : Presente o ausente (dicotómica)

## ESTEATOSIS HEPATICA:

Definición conceptual: proceso degenerativo en la que se observa una o varias vacuolas citoplasmáticas de grasa , que puede distender o desplazar el núcleo o los organelos a la periferia (macrovesicular).

Definición operacional: Completar criterios de anexo 4.

Indicador: ausente, leve, moderada, severa (ordinal)

#### INFLAMACION HEPATICA :

Definición conceptual: Reacción de células y tejidos a una agresión, manifestando cambios vasculares, celulares, que puede llevar a degeneración, involución, proliferación y necrosis.

Definición operacional : Completar criterios de anexo 4

Indicador :Ausente, leve, moderada, severa (ordinal)

#### FIBROSIS HEPATICA:

Definición conceptual : Reducción anormal de la relación parénquima estroma, ya sea por aumento de estroma o reducción de parénquima o ambos.

Definición operacional: Completar criterios de acuerdo a anexo 4.

Indicador : Ausente, leve, moderad, severa (ordinal)

#### CIRROSIS HEPATICA :

Definición conceptual : Transformación de la arquitectura hepática normal en nódulos separados por puentes de fibrosis.

Definición operacional : Completar criterios de acuerdo a anexo 4.

Indicador : presente o ausente (dicotómica)

#### NECROSIS HEPATICA :

Definición conceptual: proceso final de la respuesta inflamatoria a una agresión, con destrucción celular.

#### LIPOGRANULOMAS :

Definición conceptual : La ruptura de hepatocitos con grasa provoca una respuesta inflamatoria que puede formar Son acúmulos focales de macrófagos y leucocitos, como respuesta inflamatoria a la ruptura de la grasa cargada en los hepatocitos.

Definición operacional : Presente o ausente

Indicador : presente o ausente (dicotómica)

#### CUERPOS DE MALLORY:

Definición conceptual : Inclusiones citoplasmáticas densas, irregulares con citoqueratina, por microscopía electrónica se observan como filamentos.

Definición operacional: Presente o ausente

Indicador : presente o ausente (dicotómica)

**BALONIZACION DE HEPATOCITOS:**

Definición conceptual: Hepatocitos inflados y redondos, con pérdida de su forma poligonal.

Definición operacional: presente o ausente

Indicador: presente o ausente (dicotómica)

**EDAD:**

Definición conceptual : Tiempo de vida de la persona.

Definición operacional : Tiempo en años y meses

Indicador : Edad en años y meses (numérica continua)

**SEXO:**

Definición conceptual : Condición orgánica de diferenciación

Definición operacional : Masculino o femenino

Indicador : masculino o femenino (dicotómica)

## 7. RESULTADOS.

Durante un año fueron evaluados 34 niños con ALT elevada, sobrepeso u obesidad, se incluyeron 18 niños y se eliminaron 16 niños: 12 por mejoría después de un programa de dieta y ejercicio (disminución de peso y ALT) y 4 por abandono de protocolo.

La Tabla 2 presenta las características principales de los pacientes. La edad promedio fue  $9.75 \pm 2.68$  (3.2 - 13.5 años), 7 niñas y 11 niños. El promedio del IMC fue  $28 \pm 4.1$ , 4 pacientes tuvieron sobrepeso y 14 tuvieron obesidad .

En 16 pacientes hubo antecedente de DM familiar . Clínicamente todos estaban asintomáticos. En el examen físico se encontró acantosis nigricans en 17 pacientes , hepatomegalia en 4 pacientes.

Los parámetros bioquímicos se muestran en la Tabla 3. Los valores de ALT fueron  $139 \pm 64.9$  UI/L (66-269 UI/L), AST  $72 \pm 41.6$  UI/L (39-185 UI/L), relación ALT/AST  $1.82 \pm 0.43$ , triglicéridos  $186 \pm 92.18$  mg/dL (66-407 mg/dl), colesterol  $183 \pm 42.34$  mg/dL (69-250 mg/dl), glucosa  $193.5 \pm 26.43$  mg/dl (72-181 mg/dl), niveles de insulina  $34.75 \pm 27.12$  microU/ml.

En todos los casos se descartó otras causas de hepatitis crónica: la serología fue negativa para hepatitis B y C, anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales fueron negativos y los valores de ceruloplasmina fueron normales.

Los hallazgos con ultrasonido hepático fueron esteatosis de grado I en 4 pacientes (22.2%), grado II en 10 pacientes (55.5%) y grado III en 4 pacientes (22.2%) .Tabla 4.

En la evaluación histopatológica se encontró esteatosis macrovesicular y microvesicular >66% de los lobulillos en 14/18 casos, con lipogranulomas en 13/18 casos .Tabla 5.A.

En todas las biopsias se encontró infiltrado inflamatorio, de tipo portal en diferentes grados, siendo leve en la mitad de los casos y con inflamación lobulillar de leve a moderada en 15/18. Los cuerpos de Mallory se observaron en casi la mitad de los casos y degeneración balonar en 13/18. Tabla 5.B.

Se presentó fibrosis en 12/18 pacientes, con predominio a nivel portal en 10. Tabla5.C. Se encontró cirrosis en 2 casos. Tabla 5.D.

Tomando en cuenta todos éstos criterios histológicos se catalogó como grado de actividad leve en 9 y moderada en 9.Tabla 5.E. En relación al estadio de fibrosis se documentó como leve en 5 y moderada en 5 y severa en 2.Tabla 5.F.

Se encontró una correlación significativa entre el grado de actividad inflamatoria y ALT elevada ( $p = < 0.05$ ). No existió correlación entre IMC, acantosis nigricans, hepatomegalia, ALT, colesterol, triglicéridos, nivel de glucosa, nivel de insulina y el grado de fibrosis.

## 8. DISCUSION.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), una entidad reconocida como causa frecuente de hepatopatía crónica, tiene un curso silencioso y generalmente se presenta en forma asintomática, incluso cuando ya existe fibrosis o cirrosis<sup>(13,16,18,19)</sup>. En nuestro grupo de estudio todos estuvieron asintomáticos. En cuanto al género 11 fueron del sexo masculino, al igual que en otros estudios de grupos pediátricos, y a diferencia de los pacientes adultos con EHGNA donde se reporta predominio del sexo femenino<sup>(3,13)</sup>. El examen físico puede ayudar en algunos casos a sospechar el diagnóstico, la acantosis nigricans es una manifestación cutánea caracterizada por hiperpigmentación en la piel de las axilas y cuello y su presencia se debe a resistencia a la insulina, su frecuencia se ha reportado entre un 16 a 36% de los casos con EHGNA<sup>(9,16,19,50)</sup>, a diferencia nosotros la encontramos en un alto porcentaje muy probablemente relacionado a niveles altos de insulina y antecedentes de Diabetes tipo 2 en la familia. La hepatomegalia es un dato clínico que se ha reportado como hallazgo durante la exploración física durante exámenes de rutina, en este estudio lo presentaron solo 4 pacientes (22.2%), al igual que en otras series, su frecuencia en general se ha reportado desde un 9 a un 59% de los casos<sup>(11,16,19)</sup>.

Los factores de riesgo relacionados a EHGNA que se han reportado en la literatura en pacientes adultos son la obesidad, Diabetes tipo 2 y ciertas dislipidemias. Estos factores predisponentes para EHGNA también se han encontrado en niños obesos con transaminasemia, la hipercolesterolemia se ha reportado hasta en un 25%, la hipertrigliceridemia aproximadamente en un 50%<sup>(13,16,18,19)</sup> y la Diabetes tipo 2 entre un 0 a 11%<sup>(11,18,33)</sup>. En nuestros casos estas alteraciones metabólicas también se presentaron con una frecuencia mayor en relación a la hipercolesterolemia (55.5%) e hipertrigliceridemia (72.2%). En un porcentaje bajo de nuestros casos se diagnóstico Diabetes tipo 2, sin embargo la mayoría tuvieron el antecedente en la familia, por lo que la vigilancia estrecha de los niveles de glicemia puede ayudar a detectar oportunamente a aquellos que desarrollaran la enfermedad posteriormente. Actualmente la EHGNA se ha considerado como parte del Síndrome de Resistencia a la insulina, la determinación de niveles altos de insulina y el cálculo del Índice de HOMA son parámetros bioquímicos para su diagnóstico y la sospecha de esteatohepatitis, en nuestro grupo éstos estuvieron alterados en un 56.25% y 87.5% respectivamente.<sup>(28)</sup>

Los resultados sugieren que sí existen características clínicas y factores metabólicos de riesgo para el desarrollo de probable EHGNA, por lo que la evaluación de la función hepática se hace indispensable. Ante el hallazgo de elevación de ALT en un niño asintomático con sobrepeso u obesidad, que a pesar de un plan dietético y ejercicio persiste con elevación de ALT y si se han descartado razonablemente otras causas de enfermedad hepática crónica, se debe valorar la realización de biopsia hepática principalmente con el fin de incluir en protocolos de tratamiento o de trasplante hepático.

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo actualmente no existe un consenso en relación al momento para su realización en niños con sospecha de EHGNA, las indicaciones sugeridas en la literatura son para aquellos casos en los que se necesite confirmar el diagnóstico de EHGNA y establecer la severidad de la fibrosis o la presencia de cirrosis y excluir otras causas coexistentes que pueden ser el resultado de una esteatosis hepática. <sup>(15,24,25)</sup>

En general los hallazgos histopatológicos de EHGNA son la presencia de esteatosis, la cual es de tipo macrovesicular y ocasionalmente microvesicular, hepatocitos balonados, fibrosis perisinusoidal, e infiltrado inflamatorio lobular. La esteatosis macrovesicular se caracteriza por el rechazo del citoplasma del hepatocito por uno o dos glóbulos de grasa que desplazan al núcleo a la periferia y se presentan como el resultado de alteraciones en el depósito, síntesis en el metabolismo y liberación de los lípidos con la consecuente acumulación de triglicéridos intracelulares. La esteatosis microvesicular se caracteriza también por glóbulos de grasa pero estos suelen ser múltiples y pequeños y en donde el núcleo permanece central, su presencia sobre todo si la esteatosis no es mixta, se relaciona con una enfermedad hepática de mayor severidad como sería los defectos de la  $\beta$  oxidación de ácidos grasos, enfermedad mitocondrial, alteraciones del ciclo de la urea, o procesos adquiridos como el Síndrome de Reye, toxicidad por drogas y algunas infecciones. Nuestras muestras histopatológicas mostraron esteatosis mixta en la mayoría de nuestros casos, ninguno tuvo solo esteatosis microvesicular, pudiendo descartarse básicamente enfermedad metabólica <sup>(51,52)</sup>.

Al igual que en los reportes en pacientes adultos en nuestros casos se encontraron otros hallazgos frecuentemente encontrados como son la presencia de lipogranulomas (infiltrado inflamatorio alrededor de hepatocitos con vacuolas de grasa) y Cuerpos hialinos de Mallory (depósitos de eosinófilos múltiples en el citoplasma del hepatocito) <sup>(3,13,16,18,20,21,28)</sup>.

A diferencia de los hallazgos histopatológicos en los pacientes adultos, en nuestros casos encontramos que hubo un leve predominio fibrosis periportal en relación a la perivenular y el hallazgo de cuerpos de Mallory así como de degeneración balonoide fue similar <sup>(3,7,13,16,18,20,21,28)</sup>.

La presencia de fibrosis de leve a severa en un gran número de nuestros casos corrobora el carácter progresivo de esta enfermedad. Se ha mencionado en la literatura que un alto porcentaje de pacientes adultos con diagnóstico de Cirrosis criptogénica probablemente el factor desencadenante del daño hepático fuese una EHGNA no diagnosticada oportunamente. El reconocimiento de esta entidad desde la infancia y un manejo adecuado podría disminuir la frecuencia de pacientes adultos con enfermedad hepática terminal <sup>(7,42)</sup>.

En adultos los reportes en los que se ha realizado biopsia hepática se ha encontrado factores predictores de daño hepático relacionado a la presencia de



fibrosis, éstos son mayor edad, obesidad, Diabetes tipo 2, parámetros de resistencia a la insulina y ALT al doble del valor normal; en niños éstos factores de riesgo y su impacto en el grado de daño hepático, se ha analizado escasamente a través de los hallazgos histológicos. Recientemente se publicó un estudio en el que se evaluaron 43 niños, por biopsia se encontró que la presencia de esteatohepatitis y fibrosis correlacionaron con ALT elevada y resistencia a la insulina respectivamente <sup>(21)</sup>, en nuestro estudio no encontramos ningún parámetro metabólico ni clínico que se relacionara con la presencia de fibrosis, tal vez por el tamaño de la muestra. Solo encontramos que dentro de los parámetros bioquímicos analizados hubo una correlación significativa esperada entre la elevación de ALT y la presencia de infiltrado inflamatorio ( $p < 0.05$ ). Es importante comentar que se encontró una correlación débil entre la presencia de hepatomegalia y fibrosis ( $p = .028$ ), que fisiopatológicamente no corresponde porque a mayor fibrosis no se espera mayor hepatomegalia, sino contrariamente un hígado más pequeño. También se encontró una correlación negativa débil entre IMC y acantosis nigricans con fibrosis ( $p = .046$  y  $p = .054$  respectivamente) y una correlación negativa débil entre niveles de glucosa e inflamación ( $p = .021$ ) que no son posibles, considerando que la EHGNA es un componente del síndrome metabólico, se presenta con mayor frecuencia con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina y se manifiesta con mayor acantosis nigricans y que el IMC se obtiene en base a la relación de peso/talla y que el peso se incrementa por el acúmulo de lípidos se esperaría que a mayor presentación de éstos el daño hepático sea mayor y la correlación sería positiva. También por el descontrol metabólico podría desencadenarse hiperglucemia y ello determinar mayor formación de lípidos que a su vez incrementan el riesgo de mayor progresión del daño hepático, por lo que también esperaríamos una correlación positiva. Aún y cuando la obesidad determinada por IMC y parámetros relacionados a resistencia a la insulina ( hiperinsulinemia y acantosis nigricans) no tuvieron la correlación mínima esperada con la presencia de fibrosis, existen reportes en pacientes adultos en donde los consideran factores predictivos de fibrosis. Se requieren de más estudios longitudinales con un mayor número de pacientes pediátricos para poder tener un mejor entendimiento de la historia natural de esta enfermedad y así poder establecer en que pacientes, con qué factores de riesgo y a que tiempo de la evolución se espera que desarrollen un mayor daño hepático.

Si bien es cierto que la resistencia a la insulina es un factor importante para el depósito de grasa intrahepática, es probable que existan otros mecanismos de tipo genéticos o ambientales que condicionen mayor lesión hepatocelular y la progresión hacia la fibrosis o cirrosis. Investigaciones futuras son necesarias para un mejor entendimiento de la patogénesis, establecer la participación real de la resistencia a la insulina y el metabolismo anormal de los lípidos y poder identificar mejor factores predictivos no invasivos de esta enfermedad tanto en niños como adultos.

## **9. CONCLUSIONES.**

A pesar del carácter asintomático de EHGNA llama la atención que el 66% de los pacientes estudiados presentan diferentes grados de fibrosis .

La correlación positiva encontrada entre ALT y el grado de inflamación hepática confirma la importancia de la ALT para identificar pacientes en riesgo de progresar a daño hepático crónico.

**TABLA 1. TABLA COMPARATIVA DE ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS**

	ESTEATOSIS		ACTIVIDAD INFLAMATORIA		FIBROSIS		CIRROSIS	
Kinugasha <sup>20</sup>	36 / 36	100%	11 / 36	30.55%	6 / 11	54.54%	1 / 11	9.1%
Vajro <sup>18</sup>	7 / 7	100%	7 / 7	100%			1 / 7	14.28%
Rashid <sup>16</sup>	24 / 24	100%	21 / 24	87.5%	17 / 24	70.83%	1 / 17	5.88%
Angulo (adultos y niños) <sup>3</sup>	144 / 146	98.63%	144 / 146	98.63%	107 / 146	73.28%		
Lavin <sup>21</sup>	27 / 43	62.79%	26 / 43	60.46%	28 / 43	65.11%		
Schwimmer <sup>28</sup>	13 / 43	30.23%	25 / 43	58.14%	27 / 43	62.79%		
Balbridge <sup>13</sup>	15 / 15	100%	15 / 15	100%	13 / 15	86.66%		
Hospital Pediatria CMNSXXI	18 / 18	100%	18 / 18	100%	12 / 18	66.66%	2 / 18	11.11%

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES**

	CON BIOPSIA n = 18
Edad (años)	9.75 ± 2.6
Sexo	
Masculino	11 (61.11%)
Femenino	7 (38.88%)
Peso (Kgs)	58.1 ± 18.7
Talla (cm)	1.42 ± 0.18
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4.1
Obesidad	14 (77.8%)
Sobrepeso	4 (22.2%)
Antecedentes familiares:	
Hipertensión	6
Diabetes mellitus	16
Obesidad	4
Antecedentes personales	
Diabetes mellitus	2
Hipertensión	2
NPT	0
Drogas hepatotóxicas	0
Sustancias tóxicas	0
Uso de alcohol	0
Cirugía	0
Acantosis nigricans	17
Hepatomegalia	4
Dolor abdominal	0

**TABLA 3. RESULTADOS BIOQUIMICOS**

	CON BIOPSIA N = 18
ALT (U/L)	139 ± 64.9
AST (U/dL)	72 ± 41.6
ALT / AST	1.82 ± 0.4
Colesterol (mg/dL)	183 ± 42.3
Triglicéridos (mg/dL)	186 ± 92.1
Glucosa (mg/dL)	93.5 ± 26.4
Niveles de insulina (microU/mL)	34.75 ± 27.1
HOMA	8.73 ± 6.4
Fosfatasa alcalina (U/L)	377 ± 99.6
DHL (U/L)	227 ± 117.1
GGT (U/L)	53 ± 78.3
Albumina (g/dL)	4.35 ± 0.4
TP (segundos)	12 ± 1
TPT (segundos)	29.5 ± 3.8
BT (mg/dL)	0.57.8 ± 0.1
Serología hepatitis: HVBAgs Anti HVBc Anti HVC	Negativos
Inmunológicos: ANA AML AAM	Negativos
Ceruloplasmina	27.5 ± 4.5

**TABLA 4. HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS.**

N = 18	GRADO I	GRADO II	GRADO III
USG ABDOMINAL:	4 (22.2%)	10 (55.5%)	4 (22.2%)

**TABLA 5. RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS**

**A. ESTEATOSIS**

	CARACTERISTICAS	N= 18
LEVE	Macrovesicular <66%	0
MODERADA	Macro y microvesicular	4 (22.22%)
SEVERA	Macro y microvesicular >66%	14 (77.77%)

**B. ESTEATOHEPATITIS**

	Inflamación portal	Inflamación lobulillar
LEVE	10 (55.55%)	13 (72.22%)
MODERADA	5 (27.77%)	2 (11.11%)
SEVERA	3 (16.66%)	0

	PRESENTES	AUSENTES
CUERPOS DE MALLORY	8 (44.44%)	10 (55.55%)
DEGENERACION BALONAR	13 (72.22%)	5 (27.77%)
LIPOGRANULOMAS	13 (72.22%)	5 (27.77%)

**C. FIBROSIS**

	CARACTERISTICAS	N = 18
NO FIBROSIS	Sin fibrosis	4 (22.22%)
LEVE	Fibrosis perivenular, perisinusoidal	2 (11.11%)
MODERADO	Fibrosis perivenular, perisinusoidal y periportal	10 (55.55%)
SEVERO	Fibrosis en Puente	2 (11.11%)

**D. CIRROSIS**

	CARACTERISTICAS	N = 18
CIRROSIS	Nódulos de regeneración	2 (11.11%)

**E. GRADO DE ACTIVIDAD EN EHGA ( INFLAMACION)**

GRADO	N = 18	PORCENTAJE
LEVE	9	50 %
MODERADA	9	50 %
SEVERA	0	0

**F. ESTADIO EN EHGA (FIBROSIS)**

ESTADIO	N = 18	PORCENTAJE
Sin fibrosis	4	22.22 %
LEVE	5	27.77 %
MODERADA	5	27.77 %
SEVERA	2	11.11 %
CIRROSIS	2	11.11 %

**TABLA 6. CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.**

DATOS	HISTOLOGIA	SPEARMAN	VALOR P
IMC	Fibrosis	-.409	.046
Acantosis nigricans		-.392	.054
Hepatomegalia		.459	.028
ALT		.127	.308
Colesterol		.047	.426
TGC		.039	.439
Glucosa		-.226	.184
Niveles de insulina		.022	.936
IMC	Inflamación	-.193	.433
Acantosis nigricans		-.243	.332
Hepatomegalia		.267	.284
ALT		.460	.027
Colesterol		.086	.368
TGC		-.075	.384
Glucosa		-.483	.021
Niveles de insulina		-.163	.547

## ANEXO 1.



---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN REGIONAL SIGLO XXI  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI

---

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO "CORRELACION CLINICO PATOLOGICA EN NIÑOS OBESOS CON TRANSAMINASEMIA PERSISTENTE"**

En ésta Institución se está llevando a cabo un estudio en pacientes obesos y con sobrepeso que tengan transaminasemia persistente (es la elevación de las enzimas hepáticas alaninoaminotransferasa y aspartato aminotransferasa) a pesar de haber recibido tratamiento con dieta y ejercicio por 3 meses .

#### **PROPOSITO DEL ESTUDIO.**

Este estudio trata de conocer el tipo y grado de daño histológico hepático en niños obesos y con sobrepeso que persisten con transaminasemia y correlacionar éstos con alteraciones clínicas y bioquímicas del paciente.

#### **DESCRIPCION DEL ESTUDIO.**

Su hijo (a) esta invitado (a) a participar en este estudio porque esta obeso o con sobrepeso y tiene enzimas hepáticas elevadas, pese a haber recibido manejo con dieta y ejercicio por 3 meses.

Este estudio comprende la recolección de datos personales, clínicos y la toma de productos sanguíneos (10 ml sangre) para descartar otras causas de hepatitis crónica como hepatitis B, C, autoinmune, enfermedad de Wilson, deficiencia 1 alfa-antitripsina, por nutrición parenteral total y por medicamentos hepatotóxicos.

**Posibles beneficios:** después de descartar otras causas de hepatitis crónica se realizará biopsia hepática para evaluar el tipo y grado de daño hepático, que permitirá determinar el estado actual del hígado, el pronóstico funcional y la correlación clínico-patológica podrá ayudar a definir un probable tratamiento.

**Posibles daños:** la biopsia hepática puede tener riesgos como los inherentes a la anestesia (reacción a anestésicos) y del mismo procedimiento quirúrgico de biopsia (sangrado, dolor posquirúrgico de herida operatoria), sin otros riesgos adicionales ni cargos financieros de ningún tipo y necesitando una permanencia hospitalaria de 3 días.



Todos los datos requeridos son confidenciales y son de uso exclusivo para éste estudio. En caso de aceptar el ingreso a éste estudio, favor de firmar al pie de la presente con nombre y firma e identificación de parentesco. Este es un estudio de ingreso voluntario, en caso de no estar de acuerdo después de una aceptación previa, los familiares tiene todo el derecho a informar su retiro del estudio, sin que esto afecte su atención posterior en este Centro.

#### PARTICIPACION VOLUNTARIA.

Yo .....  
declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo (a) participe en éste estudio, conociendo todo lo que se me informó en ésta carta de consentimiento.

Nombre paciente .....

Nombre del familiar .....

Firma familiar .....

Testigo 1  
Nombre, firma, cargo.....

Testigo 2  
Nombre, firma, cargo .....

En caso de dudas comunicarse con el Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría, teléfono 56276900 extensiones 22366- 22365, con Dr. Armando Madrazo de la Garza, (Jefe de Servicio), Dra. Judith Flores Calderón (Médico de base) o Dra. Mabel Rojas Saavedra (residente de Gastroenterología).

México, DF..... de..... de 2005.

**ANEXO 2.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.**

Fecha : .....  
Nombre : .....  
Filiación : .....  
Teléfono : .....  
Edad : .....

**ANTECEDENTES HEREDO- FAMILIARES :**

DM II : SI ..... NO .....  
Hipertensión arterial : SI ..... NO .....  
Obesidad : SI ..... NO .....

**ANTECEDENTES PERSONALES :**

Fecha nacimiento : .....  
Peso nacimiento : .....  
Talla nacimiento : .....  
DM II : SI ..... NO .....  
Hipertensión arterial : SI ..... NO .....  
NPT : SI ..... NO .....  
Drogas : SI ..... NO .....

**EXAMEN FISICO :**

Peso : .....  
Talla : .....  
IMC : .....  
TA : .....  
Hepatomegalia : SI ..... NO .....  
Acantosis nigricans : SI ..... NO .....

**LABORATORIOS :**

ALT : Inicial ..... Actual .....  
AST : Inicial ..... Actual .....  
ALT / AST: Inicial ..... Actual .....  
Colesterol : Inicial ..... Actual .....  
Triglicéridos : Inicial ..... Actual .....  
Glicemia : Inicial ..... Actual .....  
Niveles de insulina: Inicial ..... Actual .....

**GABINETE :**

Ultrasonido hepático: hígado graso presente..... Ausente .....

**ANEXO 3..**

**CRITERIOS HISTOLOGICOS DE EHGNA ( Brunt et al).**

**GRADO DE ACTIVIDAD EN EHGNA**

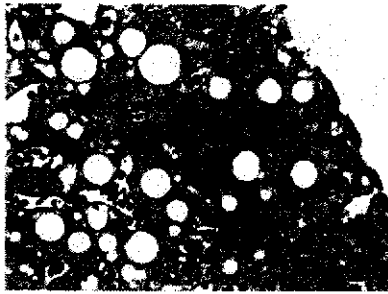
GRADO		CRITERIOS			
GRADO	DESCRIPCION	ESTEATOSIS	BALONIZACION HEPATOCELULAR	INFLAMACION LOBULAR	INFLAMACION PORTAL
1	Leve	Macrovesicular, <66% de los lóbulos leve	Ocasional zona 3	Escasos neutrófilos, Mononucleares ocasionales	Ninguna o leve
2	Moderada	Macro y microvesicular cualquier extensión	Obvia zona 3	Neutrófilos asociados a balonización de hepatocitos, fibrosis pericelular, inflamación crónica leve	Leve a moderada
3	Severa	Panacinar, > 66% de los lóbulos	Marcada, predominante zona 3	Inflamación aguda y crónica ligera, neutrófilos pueden estar concentrados en zona 3 y fibrosis perisinusoidal	Moderada a severa

**ESTADIOS DE EHGNA**

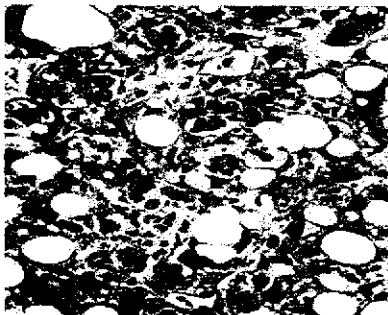
ESTADIO		
	DESCRIPCION	COMENTARIO
1	Fibrosis perivenular, perisinusoidal (pericelular) en zona 3	Fibrosis local o extensa
2	Estadio 1 + fibrosis periportal	Fibrosis periportal local o extensa
3	Fibrosis en puente	Focal o extensa
4	Cirrosis	Cirrosis

ESCRIPCION	Presente	Ausente
Balonización de hepatocitos Cuerpos de Mallory Lipogranulomas		

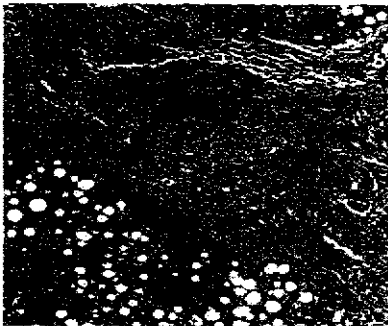
**MICROSCOPIA Y GRAFICOS.**



Esteatosis mixta y lipogranuloma



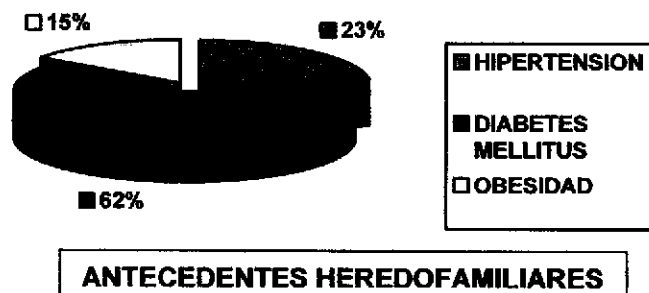
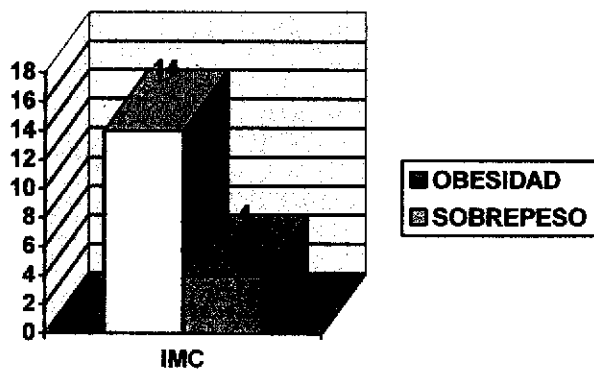
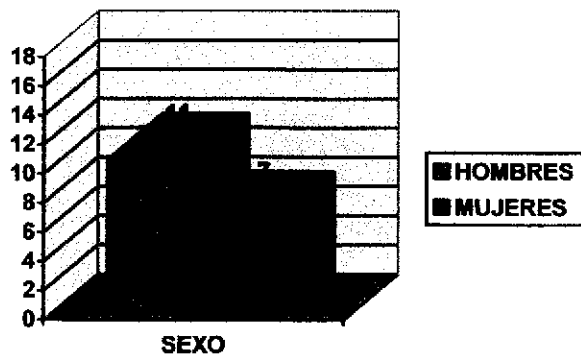
Cuerpo de Mallory

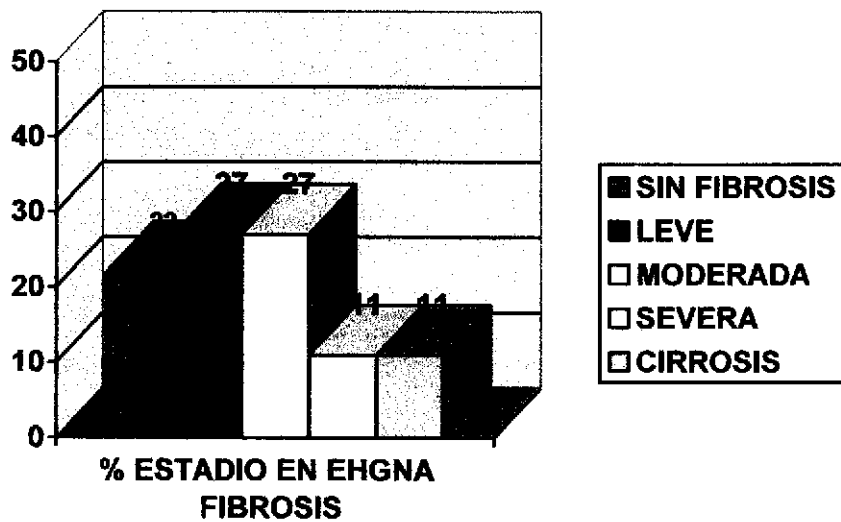
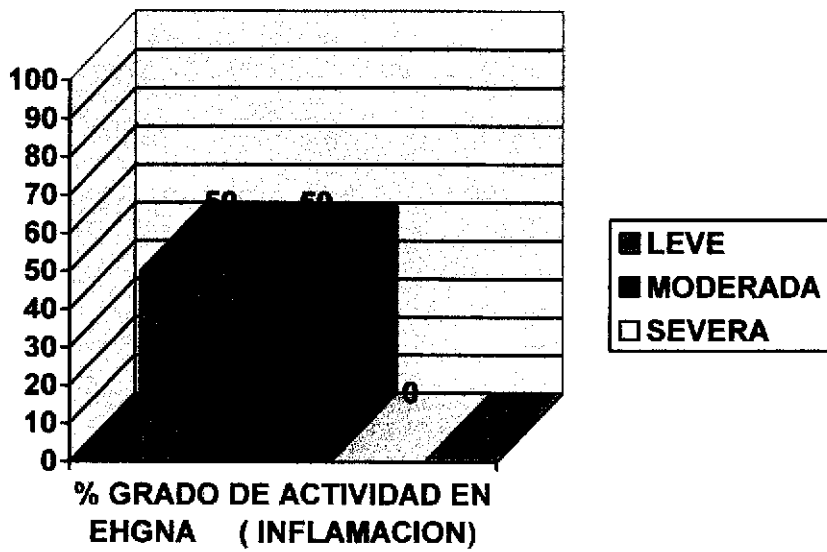


Fibrosis portal



Nódulos de regeneración y esteatosis





## BIBLIOGRAFIA

1. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR : Nonalcoholic steatohepatitis : histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Human Pathology* 2004; 35: 1070-1082.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott B : Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
3. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
4. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003, 5: 1202-1219.
5. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE : Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
6. Washington K, Wright K, Shyr Y, Hunter EB, Olson S, Raiford D : Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Human Pathology* 2000; 31: 822-828.
7. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L et al: Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
8. Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM : Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Human Pathology* 2004; 35: 196-199.
9. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri SA, Bacon BR : Nonalcoholic steatohepatitis : A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
10. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y : Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009.
11. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci A, Saviano MC, Brunetti F et al : Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Scien* 1997; 42 : 1428-1432.
12. Tazawa NH, Nishinomiya F, Takada G : Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Pediatr* 1997; 86:283-241.
13. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme Cook F, Higgins L, Lavine JE: Ideopathic steatohepatitis in childhood : a multicenter retrospective study. *L Pediatr* 1995; 127:700-704.
14. Flores J, Gómez R, Rodriguez G, Morán S : Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Mexican children of an elementary school. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: S-143.
15. [http://www.med.nus.edu.sg/paed/medical\\_education/postgraduate/gastro\\_hepatology/nfids](http://www.med.nus.edu.sg/paed/medical_education/postgraduate/gastro_hepatology/nfids)

16. Rashid M, Roberts EA : Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30: 48-53.
17. Fishben MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J : The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.
18. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A: Persistent hiperaminotrasferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994, 127: 700-704.
19. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT: Non alcoholic steatohepatitis in children and adolescent. *Med J Aust* 2000; 173: 476-479.
20. Kinugasha A, Tsunamoto K, Furukawa T, Kusonoki T, Shimada N : Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 408-414.
21. Lavine J: Management options for steatohepatitis. *NASPAGAN manual* (32), 2003.
22. American Gastroenterological Association (AGA), Clinical Practice Committee, American Association for the study of liver disease (AASLD) : AGA Technical Review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.
23. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E et al : A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
24. Sass D, Chang P, Chopra K : Nonalcoholic fatty liver disease: A Clinical Review. *Dig Dis Scien* 2005; 50 (1): 171-180.
25. Hadzic N, Mieli-Vergani G, Sokal E : Enfermedad hepática crónica durante la niñez. *Seminarios Internacionales de Gastroenterología y nutrición Pediátrica* 1998; 7 (4): 1-15.
26. Hytiroglou P, Thung SN, Gerber MA : Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 414-421.
27. Trivedi P, Mowat AP. Chronic hepatitis. En: Suchy F. *Liver disease in children. USA*, Mosby-Year Book Inc;1994: 510-522.
28. Schwimmer J, Deutsch R, Rauch J, Behling C, Newbury R, Lavine JE : Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500-505.
29. Obarzanek E, Kim S, Barton B, Van horn L, Kwiterovich P, Simons-Morton DG, Hunsberger S et al : Long term safety and efficacy of a cholesterol lowering diet in children with elevated low density lipoprotein cholesterol: Seven year result of the dietary intervention study in children (DISC). *Pediatrics* 2001; 107: 256-264.
30. Vartiainen E, Puska P, Pietinen P, Nissinen A, Leino U, Uusitalo U : Effects of dietary fat modifications on serum lipids and blood pressure in children. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 396-340.
31. DISC Collaborative Research Group : Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1995; 10: 1429-1435.
32. Vajro , Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, Capuano G et al : Vitamin E treatment in pediatric obesity related liver



- disease : a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48-55.
33. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N : Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
  34. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N : Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
  35. Bailey CJ, Path MR, Turner RC : Metformin. *N Engl J Med* 1996 ; 334: 574-579.
  36. Mokdad A, Serdula M, Dietz WH, Bowman BA, Marcks JS, Koplan JP: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-1538.
  37. York D, Rossner S, Caterson I, Chen C, James W, Kimanyika et al : Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Gruppo I: Worldwidw demographics of obesity. *Circulation* 2004; 110 (18):463-470.
  38. Jimenez A, Bacardi M : The fattening burden of tipe 2 diabetes on Mexicans:projections from early growth to adulthood. *Diabetes Care* 2004; 27 (4):1213-1215.
  39. Al-Mehaidib A, halaby H, Shabib S, Nazer H: The safety of outpatient percutaneous liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (1): S165.
  40. Abraham S, Birnbaum A, Aromando M, Pittman N, Ferreira Y, Benkov K : Complications of percutaneous liver biopsy in children: A ten year review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23 (3):354.
  41. Grant A, Neuberger J: Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999; 45 (Suppl IV): IV1-IV11.
  42. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P et al: Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-1493.
  43. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A et al : Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
  44. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG : Alcohollike liver disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-1062.
  45. Day CP: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going?. *Gut* 2002; 50: 585-588.
  46. National Health and examination survey cycle III (NHANES). Plan and operation of the Third National Health and Nutrition examination survey, 1988-1994. National Center for Health Statistics Vital Health, 1994.
  47. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Cameron W, Guo Sh, Siervogel RM. Childhood Body Composition in relation to Body Mass Index. *Pediatrics* 2001; 107: 344-350.
  48. National Center for Health Statistics National Health and Nutrition examination survey. CDC Growth Charts: Body Mass index for age. United States 2000.

49. Expert Panel on Blood Cholesterol levels in children and adolescent. National Cholesterol Education Program report. Pediatrics 1992; 89 (suppl):525-584.
50. Lenders CM, Lee K, Kapoor B. Fasting insulin levels and risk of acanthosis nigricans in a Pediatric obesity program. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000, S-287.
51. Burt AD, Mutton A, Day C. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Seminars in Diagnostic Pathology 1998;15:246-58
52. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. Seminars in liver disease 2001;21:57-69.