



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FRECUENCIA DE FIBROSIS HEPATICA EN NIÑOS OBESOS MEDIANTE
METODOS NO INVASIVOS**

**TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. NALLELY CÓRDOBA MORALES

TUTORES:

DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN

DRA . EULALIA PIEDAD GARRIDO MAGAÑA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2017



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.

AGRADECIMIENTOS

*A Dios por darme la vida, inteligencia y la fortaleza para terminar este
proyecto.*

*A mis padres y hermanas por apoyarme de forma incondicional durante
todo este arduo camino.*

*A mis maestros y compañeros por compartir sus conocimientos y apoyo
durante mi formación.*

*A los niños , quienes me hicieron descubrir lo noble de esta labor, ya que
sin ellos no sería posible.*

CONTENIDO

1. Resumen	4
2. Antecedentes	5
3. Justificación	14
4. Planteamiento del problema	16
5. Pregunta de investigación	17
6. Hipótesis	17
7. Objetivos	18
8. Material y métodos	19
9. Aspectos éticos	26
10. Resultados	27
11. Discusión	31
12. Conclusiones	34
13. Referencias	35
14. Anexos	38

RESUMEN

Antecedentes: Existe aumento en la prevalencia de EHGNA en la población pediátrica, la elastografía transitoria es un ultrasonido del hígado que evalúa la rigidez hepática así como la esteatosis hepática; el score de fibrosis hepática es un marcador sérico menos invasivo que la biopsia. Existen pocos estudios en niños sin embargo han demostrado ser herramientas útiles para el diagnóstico

Objetivo: Determinar la frecuencia de fibrosis hepática a través de elastografía transitoria y score de fibrosis en niños con obesidad. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, se incluyeron a pacientes de 10 a 16 años con IMC>85, se realizó elastografía transitoria y score de fibrosis y se analizó la correlación entre los resultados obtenidos. Las variables cualitativas se reportan en porcentajes y medianas. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para los resultados de la elastografía transitoria y fibrotest en cada grupo.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes de 10 a 16 años de edad, 62.8% masculinos y 37.2% femeninos, edad promedio de 12.48 años. 74.4% tuvieron obesidad y 25.6 % sobrepeso. La frecuencia de esteatosis hepática por elastografía transitoria en el grupo con sobrepeso y obesidad fue de 45.5%, y 81.3% respectivamente; por medio de SteatoTest se detectó en el 9.1% en el grupo de sobrepeso y en el 15.6% en los obesos. La frecuencia de fibrosis hepática por medio de FibroTest en el grupo de sobrepeso y obesidad fue de 18.2% y 12.5% respectivamente; en ambos grupos no reporta presencia de fibrosis por medio de elastografía transitoria. No existió correlación en los resultados obtenidos para el diagnóstico de fibrosis por medio de ambos métodos no invasivos.

Conclusiones: La frecuencia de fibrosis hepática por medio de FibroTest es del 18.2% en el grupo de obesidad y del 12.5% en el grupo de sobrepeso, no se reporta fibrosis en adolescentes con sobrepeso y obesidad por medio de elastografía transitoria. No encontramos correlación entre la elastografía transitoria y el FibroTest, por lo que podría ser de mayor utilidad el FibroTest para el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad.

ANTECEDENTES

OBESIDAD

La obesidad es definida como el exceso de grasa corporal, asociada con un aumento de riesgos para la salud, incluyendo la diabetes tipo 2 y problemas cardiovasculares. Es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo observándose un aumento en la prevalencia en los últimos decenios tanto en adultos como en niños. En la práctica clínica, el índice de masa corporal (IMC) [Peso (kg)/altura (en metros) al cuadrado], es la medida más utilizada para evaluar el grado de obesidad en la infancia. Se define sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre la percentil 85 y 95 para edad y sexo, y definimos obesidad cuando el IMC se encuentra por arriba de la percentil 95 para edad y sexo. ¹

En 1997 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la obesidad como una epidemia global y propuso un conjunto de medidas para prevenirla. Se ha relacionado la obesidad en la infancia y en la adolescencia con problemas de salud como el aumento del colesterol y de los triglicéridos, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, el síndrome del ovario poliquístico, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y los cánceres de mama y colorrectal. ²

Una revisión reciente de obesidad global, informa que la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre niños y adolescentes en países en desarrollo ha aumentado desde el año 2008 hasta el 2013 del 8.1% al 12.9% para los varones y del 8.4% al 13.4% para las niñas. ³

Actualmente, México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil, y el segundo en obesidad en adultos, precedido sólo por los Estados Unidos. Este problema que está presente no sólo en la infancia y la adolescencia, sino también en población en edad preescolar. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) indican que uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19

años presenta sobrepeso u obesidad. Para los escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ascendió un promedio del 26% para ambos sexos, lo cual representa más de 4.1 millones de escolares conviviendo con este problema. ⁴

ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO ALCOHOLICA

Una de las complicaciones asociadas a la obesidad es la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), que engloba un amplio espectro de alteraciones hepáticas, desde una simple esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis avanzada y finalmente cirrosis. ⁵

En condiciones normales, un 5% del peso total del hígado corresponde a lípidos, y más allá de esta proporción se considera esteatosis o hígado graso. La esteatohepatitis se define como la presencia necroinflamatoria de una infiltración grasa persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era expresión exclusiva del abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig y cols. describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos. ⁶

La prevalencia de EHGNA en los niños no se conoce con exactitud, debido principalmente a que el diagnóstico definitivo requiere una biopsia hepática, se ha estimado que aproximadamente el 3% de la población pediátrica en general tiene la enfermedad. Como es de esperar, este porcentaje aumenta del 20% a 80% en los sujetos obesos. ⁷

Existen pocos estudios que indiquen la prevalencia de EHGNA en niños obesos. Un estudio reciente estima la prevalencia de hígado graso en niños en el 9,6% (70.000 niños entre 2-19 años) lo cual asciende al 38% en pacientes obesos. Existen diferencias raciales, siendo más prevalente en hispanos, asiáticos y caucásicos respecto a niños afroamericanos. En varios estudios se ha demostrado

que es más frecuente en niños que en niñas sugiriendo la participación de las hormonas sexuales en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica.^{6,8,9}

Se ha reportado una edad promedio de presentación de EHGNA entre los 11.6 y 13.5 años de edad, aunque el diagnóstico también puede realizarse en niños de hasta 2 años de edad.⁶

La fisiopatología de la EHGNA involucra dos etapas (teoría de los dos hits): la primera se relaciona con obesidad y resistencia a la insulina, causando el desarrollo de esteatosis debido al acúmulo de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos. La enfermedad no progresa a menos que ocurran eventos celulares adicionales, pasando a la segunda etapa que involucra al estrés oxidativo (implicando al factor de necrosis tumoral alfa, el cual es una citosina inflamatoria, y al citocromo P4502E1 inducido por los triglicéridos almacenados), lo que resulta en la peroxidación lipídica, activando una respuesta inflamatoria (liberación de citoquinas pro inflamatorias), muerte celular y fibrosis (fibrogénesis), dando como resultado la esteatohepatitis.¹⁰

La EHGNA es poco frecuente en niños menores de 10 años, y usualmente se manifiesta con sobrepeso u obesidad, acantosis nigricans, a veces, dolor abdominal, fatiga o hepatomegalia. Para el diagnóstico se necesita el reconocimiento de hígado graso, y la exclusión de otras causas de esteatosis.¹¹

El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia hepática, confirma el diagnóstico, establece el grado de esteatosis y excluye cualquier otro proceso causante de enfermedad hepática. La EHGNA es un diagnóstico de exclusión, se debe identificar otras causas de enfermedad hepática crónica como son la hepatitis B y C, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, uso de medicamentos y sustancias hepatotóxicas. El abuso de alcohol siempre debe ser cuestionada es los pacientes adolescentes. En los niños pequeños (menos de 3 años), se debe realizar un diagnóstico detallado sobre enfermedades metabólicas ya que en estas patologías el sobrepeso o la obesidad son frecuentes.¹¹

FIBROSIS HEPÁTICA

La literatura de adultos sobre la enfermedad hepática no alcohólica sugiere que la fibrosis leve a moderada se observa en 76-100% de los casos, fibrosis severa en el 15-50% y cirrosis en el 7-17%. Aunque la cirrosis no se considera un componente común de la NASH pediátrica, la fibrosis hepática se observa con frecuencia. En la serie de Baldrige et al., 14 de 14 niños con NASH presentaron fibrosis portal, algunos con fibrosis en puente. Rashid y Roberts informaron una serie de 36 niños con esteatohepatitis, el 71% tenía fibrosis significativa, y una niña asintomática de 10 años de edad tenía cirrosis ¹⁰. No hay estudios de seguimiento para determinar el riesgo de desarrollo de cirrosis en niños con EHNA, aunque claramente la cirrosis puede desarrollarse tempranamente en cualquiera de los dos sexos. ¹²

Nobili y colaboradores realizaron un estudio en 121 pacientes con diagnóstico de EHGNA reportando una prevalencia del 15% de fibrosis en estos pacientes. ¹³

Rohit Loomba y colaboradores realizaron un estudio en el que se analizaron 100 biopsias hepáticas de niños con esteatohepatitis no alcohólica; la mayoría de los niños con rango de edad entre 2-18 años con sobrepeso u obesidad y el 8% eran diabéticos, el 5% tenía fibrosis avanzada y el 3% tenía cirrosis. ¹⁴

METODOS NO INVASIVOS DE DIAGNOSTICO DE FIBROSIS

A pesar de ser el estándar de oro, la biopsia hepática es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, con poca aceptación de los padres por lo que no se realiza inicialmente. Por tal motivo se han utilizado tanto marcadores bioquímicos como técnicas de imagen que nos sugieren la presencia de EHGNA.

Las características bioquímicas más evidentes en los pacientes con esteatosis hepática, son las alteraciones en los niveles de transaminasas. Los valores sanguíneos de la alaninoaminotransferasa (ALT), pueden oscilar entre 100 y 200 unidades internacionales; los de la enzima aspartatoaminotransferasa (AST) pueden oscilar entre las 60 y las 100 unidades internacionales. ¹⁵

Se ha demostrado la existencia de una relación directamente proporcional entre la elevación de los niveles de transaminasas y otras enzimas hepáticas como la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) y el grado de afectación hepática. Otras alteraciones son incremento en los niveles de triglicéridos, colesterol total y sus fracciones, prueba de sobrecarga oral de glucosa, todos ellos compatibles con la existencia de síndrome de resistencia a la insulina.¹⁶

El pronóstico de la enfermedad está en relación a la presencia de fibrosis por lo que la utilización de estudios no invasivos es útil para decidir realizar una biopsia; Naim Alkhouri et.al. desarrollaron el índice fibrosis en pacientes pediátricos con EHGNA el cual consiste en tres medidas simples: edad, circunferencia de la cintura y triglicéridos; reportando un valor de 9 sugestivo de fibrosis y un valor menor de 3 descarta fibrosis. La principal limitación de este score es la diferencia entre los puntos de corte.¹⁷

El AST y ALT-ratio (AAR) es el modelo más simple de predicción de la fibrosis. La ALT es generalmente superior al AST en la EHGNA; cuanto es >1 sugiere la presencia de fibrosis avanzada.¹⁷

Se sabe que los recuentos de plaquetas disminuyen y los niveles de AST aumenta con la progresión de la fibrosis hepática. La producción de plaquetas disminuye, secundario a una disminución en la producción de trombopoyetina por parte de los hepatocitos. Asimismo, las plaquetas son secuestradas y se destruyen en el bazo con la progresión de fibrosis hepática y de hipertensión portal.¹⁸

El índice de APRI, del inglés AST/platelet ratio index, utiliza un cálculo simple que requiere únicamente 2 variables bioquímicas de rutina, AST y el recuento de plaquetas, y se basa en la asociación existente entre fibrosis progresiva y una disminución del aclaramiento de AST y trombocitopenia; un valor menor a 0.5 excluye la presencia de fibrosis significativa con un valor predictivo negativo (VPN) de 86%^{19,20}

FIBROTEST Y FIBROMAX

Otro predictor de fibrosis es el FibroTest el cual evalúa cinco biomarcadores: haptoglobina, α 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina total y GGT. El valor diagnóstico del FibroTest fue evaluado en una cohorte de pacientes con EHGNA y demostró que puede predecir fibrosis avanzada con una área bajo la curva de 0,88 (95% CI 0.82–0.92).¹⁴

La fibrosis determinada por Fibrotest se realiza en una escala de 0 a 4 con respecto a la estadificación de fibrosis METAVIR. Para las puntuaciones de Fibrotest de 0 a 0,21, la fibrosis se encuentra estadio F0; de 0,22 a 0,31 en estadio F1; de 0,32 a 0,58 en F 2; de 0,59 a 0,72 en estadio F3; y de 0,73 a 1, en cirrosis estadio F 4 (Anexo 1).²²

El fibromax es un sistema que agrupa 3 diferentes pruebas que permite diagnosticar fibrosis, FibroTest; esteatosis, EsteatoTest y esteatohepatitis no alcohólica, NashTest. La asociación de estos 3 ensayos en una misma hoja de resultados proporciona una estimación simultánea y completa de la lesión hepática asociada a la enfermedad de hígado graso no alcohólico, combinando 10 marcadores, edad, sexo, estatura y peso del paciente, 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, glutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, ALT, AST, colesterol total, triglicéridos y glucosa en ayunas. Existen muy pocos estudios que hayan validado estas pruebas en conjunto; un análisis realizado en el Cairo con 44 pacientes con virus de hepatitis C que correlacionó la histopatología y el índice de masa corporal mediante el empleo de FibroMax y biopsia hepática demostró una asociación positiva significativa entre el índice de masa corporal y SteatoTest por FibroMax, con valores tanto de área bajo la curva (AUROC) del 0.67 como de sensibilidad y de especificidad del 100% y del 99% respectivamente.

23

Judith Flores y colaboradores, en su estudio llamado “Marcadores no invasivos de fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica en un grupo de niños mexicanos” demostraron que el Fibrotest y el índice de APRI pueden

diferenciar entre la ausencia de fibrosis y la presencia de ésta, con un área bajo la curva de 0.90, sensibilidad de 88% y una especificidad del 80% por medio de Fibrotest y un área bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis severa detectados por APRI de 0,97.²¹

ELASTOGRAFIA TRANSITORIA

En cuanto a los estudios de imagen para la detección de esteatosis la ecografía se ha reportado con una sensibilidad entre un 60 a un 94% y especificidad del 84 al 100%, su eficacia está condicionada al grado de infiltración grasa, siendo posible detectar una esteatosis hepática si existe un componente de infiltración grasa mayor del 33% respecto del parénquima hepatocitario. La tomografía computarizada es más específica pero no se utiliza para la detección de hígado graso en niños obesos. La resonancia magnética tiene mayor precisión para determinar el contenido de grasa hepática, pero rara vez se utilizan, debido a los altos costos.¹¹

Durante el último decenio, los avances en los estudios de imagen han revolucionado el manejo de la enfermedad hepática por aumentar la capacidad de cuantificar la fibrosis hepática mediante métodos no invasivos. Estos estudios estiman la rigidez del hígado, creando una onda que viaja a través del tejido hepático y, a continuación se mide su velocidad la cual será directamente proporcional a la rigidez del tejido.

La elastografía realizada a través de Fibroscan es un ultrasonido del hígado que evalúa la rigidez hepática y, por ende, la fibrosis hepática y ha sido ampliamente evaluado como una herramienta de diagnóstico en adultos. A pesar de que ha encontrado su lugar en la práctica rutinaria en adultos, hay pocos estudios en población pediátrica. De Lédinghen reportó la utilidad entre el FibroScan, Fibrotest, el índice de APRI comparándolos con la el grado de fibrosis evaluado por Metavir en tejido hepático, observando una correlación con todas estas pruebas no invasivas en donde el FibroScan fue el marcador que tuvo una mayor correlación.²⁴

La precisión y la reproducibilidad de la elastografía (Fibroscan) para el diagnóstico de fibrosis hepática en la EHGNA en niños, también ha sido evaluada, un estudio reportó que el valor de corte de >5.1 kilopascales (kPa) es diagnóstico de fibrosis (F 1) corroborado por la biopsia del hígado, mientras que un valor de >7.4 kPa diagnostica la presencia de fibrosis significativa (F2-F4).¹⁷

En otro estudio, se realizó elastografía en 527 niños con una mediana de 6 años, 400 eran sanos, 67 con enfermedad hepática crónica y 60 con dolor abdominal crónico o enfermedad inflamatoria intestinal; el Fibroscan fue útil para el diagnóstico en 90% de los niños mayores y en 83% en menores de 24 meses; se observó también variación en los resultados en niños sanos sometidos a anestesia general encontrando mayor rigidez del hígado en comparación con los no sometidos a anestesia (5,4 vs 4.2 kPa; $P < 0,01$). Otros factores observados fueron: el tamaño de sonda utilizada que mostró diferencias en los resultados (Sonda1: 5.5 vs Sonda 2: 4.8 kPa; $P < 0,01$), la ingesta de alimentos vs ayuno (5,9 vs 5,4 kPa; $P = 0.015$); se reportó que la rigidez hepática normal de 4,5 kPa sin variaciones significativas en relación a la edad o el sexo; para la interpretación de este método se recomienda tener en cuenta estos parámetros que pueden influir en los resultados de la prueba como son el tamaño de sonda, sedación, o ingesta de alimentos.²⁵

Lee y colaboradores compararon la capacidad del ácido hialurónico (HA) en suero y la glicoproteína cartílago humano-39 (YKL-40), así como los hallazgos en la elastografía transitoria (ET) para predecir la fibrosis hepática avanzada en una cohorte pediátrica; concluyendo que la YKL 40 no tiene valor predictivo y la ET fue superior al HA, sugieren que la elastografía transitoria y el HA son herramientas útiles en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en los niños.²⁶

El diagnóstico de la presencia de fibrosis hepática mediante Fibroscan también se ha comparado entre niños obesos, niños con enfermedad hepática y un grupo control sano, con edad entre 1 y 18 años, evaluando parámetros

bioquímicos (AST, ALT, Triglicéridos) y de APRI. Los valores fueron significativamente mayores en pacientes obesos comparados con el grupo control; semejantes entre el grupo de obesos y de niños con enfermedad hepática ($P < 0.001$ para la AST, ALT y TG; $p = 0,006$ para el APRI). Los valores del FibroScan fueron significativamente mayores en el grupo de obesos ($5,5 \pm 2,3$ kPa) que en los controles ($3,9 \pm 0,9$, $p < 0.001$), pero no hubo diferencias significativas en la entre el grupo de enfermedad hepática ($5,4 \pm 4,2$) y el grupo con obesidad.²⁷

Los estudios que evalúan el uso del FibroScan han sido realizados principalmente en niños mayores de 6 años, en los adolescentes y en adultos, los datos para niños menores de 6 años son todavía escasos.²⁵

JUSTIFICACIÓN

México ocupa el primer lugar en obesidad infantil, en un estudio realizado en una escuela primaria de la Ciudad de México se evaluó la presencia de obesidad y sobrepeso en 833 niños de 6 a 12 años, reportando niños con sobrepeso u obesidad en un 16%. En 80 casos en los que se realizó pruebas de función hepática un 42% presentaron elevación de transaminasas, lo que refleja que un alto porcentaje de niños obesos o con sobrepeso pueden estar cursando con EHGNA en nuestro medio.²⁴

Actualmente se ha reconocido que la EHGNA es parte del síndrome metabólico, puede presentarse solo como hígado graso, tener ya un componente inflamatorio (esteatohepatitis) y poder progresar a fibrosis y cirrosis, por lo que es importante su detección temprana y poder ofrecer un manejo oportuno antes que evolucione a enfermedad hepática terminal; se puede sospechar ante la elevación crónica de aminotransferasas y anomalías en el ultrasonido hepático.

El estándar de oro para el diagnóstico de fibrosis es mediante la toma de biopsia hepática, sin embargo es un procedimiento invasivo, doloroso y con riesgo de complicaciones. La precisión de la biopsia al evaluar el grado de fibrosis también ha sido cuestionada debido a errores de muestreo y variabilidad inter e intraobservador que conduce a una clasificación inexacta de fibrosis. Incluso cuando un médico experimentado realiza la biopsia y un patólogo experto interpreta los resultados existe una tasa de error de hasta 20%. Además, no es el procedimiento ideal para la evaluación seriada de la progresión de la fibrosis.²⁷

En la actualidad existen variedad de marcadores tanto bioquímicos como de gabinete que permiten determinar la presencia de fibrosis hepática. Entre estos se encuentra el scores de fibrosis FibroMax y la elastografía de transición (Fibroscan) siendo ambos métodos menos invasivo para evaluar fibrosis, en adultos se han utilizado en sustitución de la biopsia para diagnosticar fibrosis hepática, su costo es menor y permite la realización de mediciones repetidas a intervalos mas cortos de tiempo, por ejemplo cada año en comparación con el intervalo de cada 5

años como se sugiere para las biopsias repetidas. En la edad pediátrica, como se expresa anteriormente, se han realizado diversos estudios para diagnóstico de fibrosis mediante estas pruebas.

En nuestro país solo se cuenta con un estudio realizado en el 2008 por Solange donde se determina el *fibroscan* es un método factible en niños para la detección de fibrosis hepática.³⁰

Al realizar este estudio en pacientes con sobrepeso y obesidad se diagnostica de forma oportuna mediante métodos no invasivos pacientes con fibrosis hepática lo cual permitirá establecer tratamiento y evitar complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha observado que el número de pacientes obesos que acuden a la consulta externa de endocrinología y gastroenterología pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI es elevado, sin embargo la prevalencia de EGHNA en estos niños no se conoce con exactitud. Lo descrito en la literatura afirma que entre el 20 y el 80% de los niños con obesidad pueden presentar EHGNA. ⁷

Es importante conocer la frecuencia de pacientes con obesidad y sobrepeso que cursan con fibrosis, por medio de FibroScan y FibroTest lo cual permite, determinar que pacientes son candidatos a biopsia hepática para el diagnóstico temprano y la limitación de complicaciones en estos pacientes

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de fibrosis hepática determinada a través de elastografía de transición y score de fibrosis en niños con obesidad y sobrepeso que acuden a la consulta externa de Endocrinología y Gastroenterología Pediátrica Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTÉISIS

La frecuencia de fibrosis hepática determinada por elastografía de transición y score de fibrosis (Fibrotest) es del 20% ⁷

Existirá una correlación positiva mayor de 0.6 para los resultados de fibroscan vs fibrotest, para el diagnóstico de fibrosis hepática

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Determinar la frecuencia de fibrosis hepática a través de elastografía de transición y score de fibrosis (Fibrotest) en niños obesidad.

Objetivos específicos

1. Conocer la frecuencia de fibrosis hepática en niños con obesidad y sobrepeso evaluada por elastografía transitoria
2. Conocer la frecuencia de fibrosis hepática en niños con obesidad y sobrepeso evaluada por fibrotest
3. Analizar la correlación entre los resultados obtenidos por medio de elastografía de transición y fibrotest

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal, analítico

Lugar donde se realizará el estudio: Departamento de Gastroenterología y Endocrinología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población: Niños de 10 a 16 años con diagnóstico de obesidad o sobrepeso vistos en la consulta externa de Endocrinología y Gastroenterología pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de inclusión:

- Niños de 10 a 16 años con diagnóstico de obesidad y sobrepeso con IMC por arriba de percentil 85 para edad y sexo, atendidos en la consulta externa de Endocrinología y Gastroenterología Pediátrica de Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría

Criterios de exclusión:

- Pacientes de 10 a 16 años IMC por arriba de percentil 85 para edad y sexo con hepatopatía concomitante (hepatitis autoinmune, hepatitis viral por virus B y C, enfermedad de Wilson)
- Pacientes de 10 a 16 años con IMC por arriba de percentil 85 para edad y sexo que hayan recibido nutrición parenteral o medicamentos hepatotóxicos durante los últimos 6 meses.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que no acudan a realización de la elastografía de transición o a la realización Fibrotest.
- Pacientes en los que no sea posible realizar el estudio debido al tamaño inapropiado de la sonda de la elastografía de transición.

Tamaño de muestra: el muestreo fue no probabilístico por conveniencia, la población fue de 43 pacientes con obesidad y sobrepeso del departamento de gastroenterología y endocrinología en el periodo de tiempo comprendido de diciembre de 2016 a marzo de 2017.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos al día del estudio	Demográfica	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Denominación biológica que se otorga a los individuos de acuerdo a sus caracteres sexuales	Femenino o masculino según fenotipo	Demográfica	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Sobrepeso	El sobrepeso es el aumento de peso corporal por encima de un patrón dado.	IMC mayor de percentil 85 para la edad y sexo	Independiente	Descriptiva	Presente
Obesidad	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.	IMC mayor de percentil 95 para la edad y sexo	Independiente	Descriptiva	Presente
Elevación	Aumento en	Niveles de	Independiente	Cuantitativa	U/L

de los niveles de ALT	sangre de los niveles de la enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Su elevación señala el grado de inflamación hepática	ALT por arriba de 40 U/L		Continua	
Elevación de niveles de AST	Aumento en sangres de los niveles de la enzima aminotransferasa que se encuentra en el corazón, el hígado y el tejido muscular. Sus valores elevados indican daño hepático y pulmonar	Niveles de AST por arriba de 60 U/L	Independiente	Cuantitativa Continua	U/L
Fibrosis	Respuesta	Valor por	Dependiente	Cualitativa	Si

hepática	para la cicatrización, que tiene el propósito de limitar el daño tisular producido por lesiones hepáticas crónicas independiente mente de la etiología	arriba de valor 0.25 en el score de fibrosis hepática ó elastografía de transición > 7 KPa		Dicotómica	No
-----------------	--	--	--	------------	----

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se incluyeron a los pacientes de 10 a 16 años con IMC por arriba del percentil 85 que acudieron a la Consulta de Endocrinología y Gastroenterología Pediátrica de Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría
- Se realizó historia clínica completa y somatometría.
- A todos los pacientes se les realizó toma 10 ml de sangre para la determinación score de fibrosis hepática: alfa2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, Gamma - Glutamil Transferasa, bilirrubina total, ALT (alanino - aminotransferasa), AST (aspartato - aminotransferasa), colesterol total, triglicéridos, glicemia en ayunas.
- Se realizó elastografía de transición mediante el método descrito en el anexo 2
- Se correlacionaron los resultados obtenidos en ambos métodos para el diagnóstico de fibrosis hepática la cual se definirá al obtener por medio de la elastografía una medición mayor de 7 KPa y un puntaje en el score de fibrosis mayor de 0.25

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó una estadística descriptiva, para las variables demográficas con medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas se reportan en porcentajes y medianas. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para los resultados de la elastografía transitoria y fibrotest en cada grupo.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud.

Se clasifica como investigación con riesgos mínimo según el artículo 17 del título segundo de la ley General de Salud.

La información de los pacientes incluidos se mantendrá de manera confidencial. Previo a la realización del estudio se otorgará carta de consentimiento informado al padre, madre o tutor del paciente, así como carta de asentimiento al paciente donde se informará en qué consiste el estudio, así como los riesgos y beneficios del mismo. Anexo 3 y 4

La investigación se apega a la Declaración de Helsinki acerca de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes de 10 a 16 años de edad, 62.8% masculinos y 37.2% femeninos, edad promedio de 12.48 años. Del total de la muestra el 74.4% tuvieron obesidad y 25.6 % sobrepeso. Se reportan las siguientes medianas en la Somatometría de nuestra población: peso de 70 kg, con IMC medio de 27.50, talla media 156 cm. Sobrepeso se presentó en el 25.6% (11 pacientes) y obesidad 74.4%(32 pacientes)

Tabla 1. Características antropométricas de la población			
	Masculino	Femenino	Total
Edad (años)	12 (10-15)	12 (10-16)	12 (10-16)
Peso (Kg)	70 (40-102)	70 (33-89)	70 (33-102)
SZ peso	1.91 (0.54-3.19)	1.70 (0-2.63)	1.81(0-3.19)
Talla (cm)	158 (122-179)	153.7 (123-162)	156 (122-179)
SZ talla (p/t²)	0.78 (-3.3-3.8)	0 (-2.34-2.63)	0 (-3.3-3.81)
IMC	27.54 (19.8-39.1)	28.76 (21.8-42.3)	27.50 (19.8-42.3)
SZ IMC	1.97 (1.15-3.06)	1.92 (1.08-2.89)	1.97 (1.08-3.06)
Sobrepeso % (N)	16.2% (7)	9.3% (4)	25.6 (11)
Obesidad % (N)	46.5% (20)	27.9%(12)	74.4 (32)

En el grupo de pacientes con sobrepeso se reporta la presencia de esteatosis por medio de elastografía transitoria en el 45.5% con mediana del parámetro de atenuación controlada (CAP) de 239 db/m. El grupo de los pacientes con obesidad se reportó esteatosis por elastografía transitoria en el 81.3% , valor medio de CAP de 301 db/m. En ambos grupos no se reporta presencia de fibrosis por medio de este método. **(Tabla 2)**

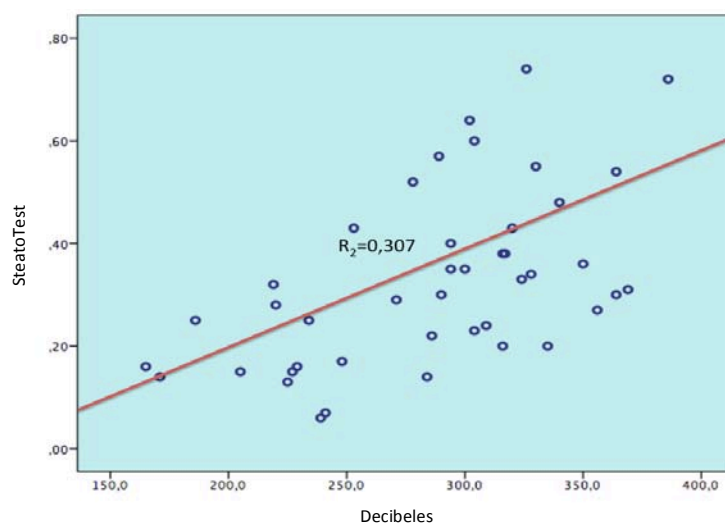
Tabla 2. Esteatosis y fibrosis hepática por medio de elastografía transitoria.		
	SOBREPESO	OBESIDAD
Fibrosis por elastografía	4 (2-5.6)	4.8 (2.8-6.9)
Esteatosis por elastografía	239 (165-369)	301 (171-386)
Fibrosis > 7 kPa	0	0
Esteatosis > 233	5 (45.5%)	26 (81.3%)

En 9.1% de los pacientes con sobrepeso se determinó esteatosis hepática por medio de SteatoTest con mediana de 0.16; en el grupo de obesidad se encontró esteatosis en el 15.6% mediana en el score de 0.34. (Tabla 3)

Tabla 3. Esteatosis hepática por medio de SteatoTest.		
	SOBREPESO	OBESIDAD
Esteatosis por Steatotest	1 (9.1%)	5 (15.6%)
Esteatosis > 0.55	0.16 (0.06-0.74)	0.34 (0.14-0.72)

Al realizar la correlación entre ambos métodos para la detección de fibrosis se obtuvo un resultado de 0.55 lo que corresponde a correlación moderada con un valor de $p < 0.001$ (Gráfica 1)

Gráfica 1. Correlación entre esteatosis hepática medida en decibeles y por Steatotest

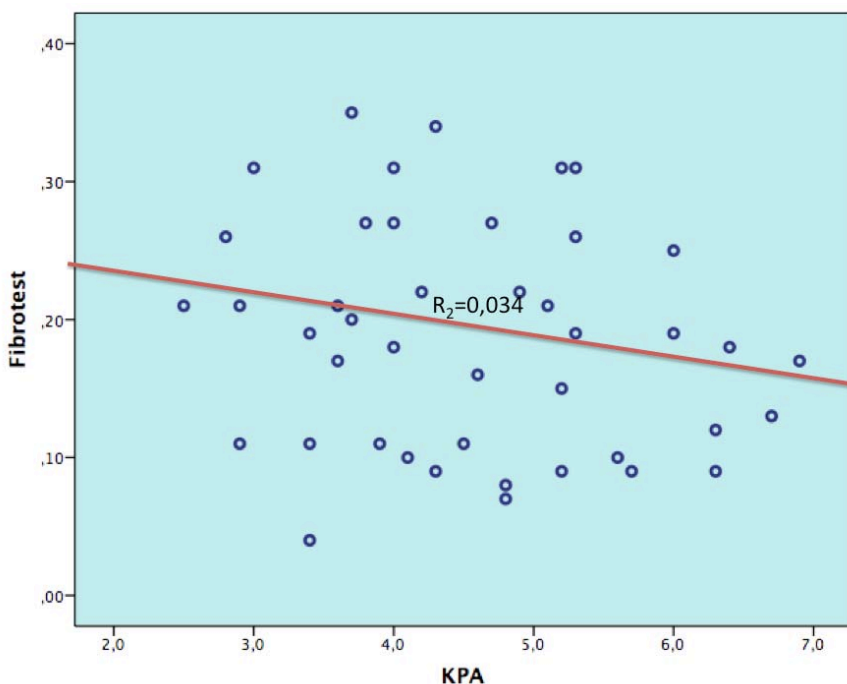


Se reportó por medio de FibroTest en el grupo de sobrepeso la presencia de fibrosis en el 18.2% con una mediana del score de 0.21; en el grupo de obesidad se reporta la frecuencia de fibrosis en el 12.5% de la población con una mediana del score de 0.18. (Tabla 4)

Tabla 4. Fibrosis hepática por medio de FibroTest.		
	SOBREPESO	OBESIDAD
Fibrosis por Fibrotest	2 (18.2%)	4 (12.5%)
Fibrosis > 0.28	0.21(0.09-0.34)	0.18 (0.04-0.35)

La correlación para el diagnóstico de fibrosis por medio de elastografía transitoria y FibroTest en los pacientes con obesidad fue -0.13 (p=0.399).

Gráfica 2. Correlación entre fibrosis hepática medida KPa y por FibroTest



Al analizar los marcadores del FibroTest y FibroScan se encontró en el grupo de sobrepeso las siguientes medianas: glucosa de 83 mg/dl, colesterol total 164 mg/dl, triglicéridos 199 mg/dl, Alt 37 U/L, bilirrubinas totales 0.70 U/L, GGT 20 U/L, haptoglobina 107 mg/dl, apolipoproteína A-1 133 mg/dl, alfa 2 macroglobulina 293 mg/dl. En el grupo de obesidad : glucosa de 85 mg/dl, colesterol total de 167 mg/dl, triglicéridos 148 mg/dl, Alt 38 U/L, bilirrubinas totales 0.60 U/L, GGT 26 U/L, haptoglobina 136 mg/dl, apolipoproteína A-1 128 mg/dl, alfa 2 macroglobulina 242 mg/dl. (Tabla 5)

Al comparar los grupos de sobrepeso y obesidad con los marcadores de del FibroTest y FibroScan se encontró diferencias con GGT 20 vs 26 mg/dl , Haptoglobina 107 vs 136 mg/dl y Alfa 2 macroglobulina 293 vs 242 mg/dl respectivamente (p< 0.05) **Tabla 5**

Tabla 5. Componentes de FibroTest y SteatoTest		
	SOBREPESO N=11	OBESIDAD N=33
Fibrosis por Fibrotest	0.21 (0.09-0.34)	0.18 (0.04-0.35)
Esteatosis por SteatoTest ^a	0.16 (0.06-0.74)	0.34 (0.14-0.72)
Glucosa (mg/dl)	83 (52-249)	85 (73-268)
Colesterol	164 (116-193)	167 (103-233)
Triglicéridos	199 (106-504)	148 (59-325)
Alt	37 (23-231)	38 (28-123)
Bilirrubina	0.70 (0.5-1.4)	0.6 (0.4-1.6)
GGT ^a	20 (14-96)	26 (14-77)a
Haptoglobina ^a	107 (55-157)	136 (41-269)a
Apolipoproteína A-1	133 (107-184)	128 (93-173)
Alfa 2 macroglobulina ^a	293 (234-328)	242 (188-308)

a. p<0.05

DISCUSIÓN

México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil. La obesidad conlleva múltiples complicaciones en diversos sistemas, a nivel gastrointestinal la EHGNA es una de ellas cuya frecuencia no se reporta con exactitud en la población pediátrica.

De acuerdo a un estudio realizado en el año 1995, en Korea en 810 niños japoneses del norte (rango de edad a 4 a 12 años) utilizando ultrasonido encontró una prevalencia general de hígado ecogénico del 2,6%, estudios realizados en Estados Unidos y Asia en la población pediátrica se reporta una prevalencia general de al menos 3%, incrementándose del 20% a 80% en niños obesos.

En México en el 2012, Flores Calderón y colaboradores reportan una frecuencia de esteatohepatitis en el 42% de 80 niños con obesidad y sobrepeso, diagnosticado por medio de elevación de ALT y USG²⁸, nuestro estudio reporta una frecuencia del 37.2%²⁸. En el 2007, González Pérez y Salas Flores reportan una frecuencia de esteatosis hepática diagnosticada por USG del 28.3% en 46 pacientes con sobrepeso y obesidad de 2 a 16 años de edad. A diferencia de nuestro estudio donde reportamos una frecuencia de esteatosis hepática en sobrepeso y obesidad del 79% debiéndose a que nosotros utilizamos como método diagnóstico la elastografía transitoria el cual tiene mayor sensibilidad y especificidad que el USG³¹.

En el estudio de González Pérez y Salas Flores la edad promedio fue de 10.3 ± 3.3 años (rango: 2-16 años), resultados similares a lo reportado en nuestro trabajo con edad promedio de 12.5 años^{6, 31, 32}.

La frecuencia de fibrosis hepática leve fue del 14% por medio de FibroTest. Jeffrey B. Schwimery colaboradores analizaron 100 biopsias de pacientes entre 2 y 18 años con obesidad y sobrepeso reportando la presencia de fibrosis portal en el 60% y fibrosis moderada a grave en la mitad de estos

individuos, esto debido al tamaño de nuestra muestra así como al método diagnóstico utilizado, ya que como se ha mencionado anteriormente la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad ³³.

No se encontró correlación para la presencia de fibrosis por medio de elastografía transitoria y FibroTest ya que en ningún paciente se determinó fibrosis por este método. La elastografía transitoria y el SteatoTest para la detección de esteatosis se obtuvo una correlación moderada por lo que ambos estudios son métodos adecuados para la detección de esteatosis hepática.

Se observó una diferencia entre los grupos de sobrepeso y obesidad con los marcadores de FibroTest y Steatotest encontrándose mas elevados GGT, haptoglobina y alfa 2 macroglobulina. En relación a esto Kong y colaboradores quienes examinan la asociación entre ácido úrico, GGT, obesidad en 2067 niños y adolescentes entre 6 y 20 años de edad reportando una asociación significativa entre los niveles de GGT y obesidad; como se conoce la GGT es una glicoproteína localizada en membranas de células con actividad de secreción o absorción, se encuentra en muchos órganos como el hígado y es responsable del catabolismo extracelular del glutatión, se ha utilizado durante mucho tiempo como marcador de alcoholismo y enfermedad hepática y se reconoce cada vez más como un predictor potencial de enfermedad cardiovascular y mortalidad, así como de mortalidad por todas las causas ³⁴.

En cuanto a la haptoglobina, se sabe que es proteína plasmática además de su síntesis hepática, se ha demostrado su presencia en tejido adiposo de ratón y su liberación por cultivos primarios de adipocitos humanos, junto con otras proteínas plasmáticas sensibles a inflamación se ha relacionado con la ganancia de peso a largo plazo, así como con el aumento en el riesgo cardiovascular de los sujetos obesos ³⁵.

Al realizar un subanálisis de acuerdo a los percentiles de elastografía transitoria, el 28%, de los pacientes se ubico en percentil 75 con mediana de 6.1

KPa (5.3 a 6.9), todos eran obesos, mediana de IMC 98.5 (93-99), con elevación de ALT, mediada de 51 U/L (28-231) y GGT mediana de 27.5 mg/dl (23-96). La elevación de ALT y GGT en estos pacientes nos refleja inicio del daño a nivel hepático ya que como se describe en la literatura la elevación de ALT nos habla sobre daño hepatocelular ya que se liberan hacia la sangre en grandes cantidades cuando hay daño a la membrana del hepatocito o de las demás células que las contienen, lo que aumenta su permeabilidad ³⁶. Sin bien, no podemos hablar de riesgo debido al tipo de estudio realizado, son pacientes a los cuales se les debe dar seguimiento y ofrecer medidas para la prevención de fibrosis hepática.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de fibrosis hepática por medio de FibroTest fue del 18.2% en el grupo niños con obesidad y 12.5% en el grupo de niños con sobrepeso. No detectándose por elastografía transitoria por lo que parece ser un marcador temprano de fibrosis.
2. La frecuencia de esteatosis hepática por medio de elastografía transitoria fue mayor a lo reportado en la literatura, 45.5% en pacientes con sobrepeso y 81.3% en pacientes con obesidad y el esteatotest tiene una menor frecuencia en ambos grupos
3. El FibroTest, podría ser de mayor utilidad para el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad y poder dar seguimiento y tratamiento oportuno para la prevención de fibrosis moderada severa y la elastografía transitoria parece ser mejor marcador de esteatosis hepática en este grupo de pacientes

REFERENCIAS

1. Atay Z, Bereket A. Current status on obesity in childhood and adolescence: Prevalence, etiology, comorbidities and management. *Obesity Medicine* 2016; 3: 1–9
2. Spruijt-Metz D. Etiology, treatment and prevention of obesity in childhood and adolescence: A decade in review. *J Res Adolesc.* 2011;21:129-52.
3. Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980- 2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014; 384: 766-81.
4. UNICEF México - Salud y Nutrición - Infancia y salud. Unicef.org. <https://www.unicef.org/mexico/spanish/17047.htm>
5. Guijarro de Armas M, Monereo S, Navea C, et al. Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad infantojuvenil. *Medicina Clínica* 2015; 144: 55-58
6. González B, Salas R. Esteatosis hepática en niños obesos. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2008;16:74-82
7. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012; 28:722–26
8. Santomauro M, et al. Hígado graso no alcohólico y su asociación con variables clínicas y bioquímicas. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59:346-53
9. Schwimmer J, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–93.
10. Barba E. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55: 216-32
11. Janczyk W, Socha P. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36: 297—300
12. Pappas Molleston *et al.* Obese Children With Steatohepatitis Can Develop Cirrhosis in Childhood. *AJG* 2002; 97:2460-62

13. Nobili V., et al. Performance of ELF Serum Markers in Predicting Fibrosis Stage in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2009;136:160–67
14. Loomba R., et al. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2009; 50:1282-93
15. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51:679—89.
16. González E, et al. Esteatosis hepática y su manejo clínico en el adolescente obeso. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58:32—37
17. Alkhoury N, Feldstein A. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet?. *Metabolism Clinical and Experimental* 2016; 65:1087–95.
18. Loaeza del Castillo A, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7:350-57
19. Osta V, Gastaldi M, Trifone L. Utilidad del índice Aspartato-aminotransferasa/ plaquetas (APRI) en el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en niños y adolescentes obesos con enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Bioquímica y Patología Clínica* 2008; 72: 19-26
20. Ortiz-Olvera N, et al. Evaluación de índices no invasivos de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:389-95
21. Flores J, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study. *Annals of Hepatology* 2012; 11: 364-68
22. De Lédinghen V, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 444-45
23. Cequera A, García de León Méndez M.C. Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79:187-199

24. De Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7:811–23.
25. Goldschmidt I, et al. Application and Limitations of Transient Liver Elastography in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57:109-13
26. Lee C, Perez-Atayde A, Mitchell P, et al. Serum biomarkers Transient Elastography as Predictors of Advanced Liver Fibrosis in a United States Cohort: The Boston Children's. *J Pediatr.* 2013;163:1058-64
27. Cho Y, Tokuhara D, Morikawa H, et al. Transient Elastography Based Liver Profiles in a Hospital Based Pediatric Population in Japan. *PLoS ONE* 2015; 10: 1-13
28. Flores-Calderón J, Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Gómez G, Morán-Villota S. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Ann Hepatology* 2005;4: 279-83
29. Regev A, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614- 18.
30. Solange Heller-Rouassant. La medición de la elasticidad hepática en niños utilizando *fibroscan*: estudio de factibilidad y comparación con *fibrotest*, índice de aspartato transaminasa, plaquetas y biopsia hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:54 .

ANEXO 1

Score:FibroTest	Estimación del grado de Fibrosis (Metavir)
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

ANEXO 2

METODO PARA REALIZAR FIBROSCAN

1. El examen se realizará con el paciente en decúbito dorsal, con el brazo derecho detrás de la cabeza para facilitar el acceso al cuadrante superior derecho y la pierna derecha sobre la izquierda.
2. Se dibujará una línea imaginaria entre la apéndice xifoides y la línea axilar anterior, con el fin de localizar en quinto espacio intercostal.
3. Se colocará en la piel la punta del transductor de la sonda, entre las costillas a nivel del lóbulo derecho del hígado en el quinto espacio intercostal derecho
4. Una vez ubicada el área de medición el operador presionará el botón de sondeo para iniciar un registro.
5. Un programa informático determinará si cada medida es exitosa o no. Cuando hay un intento fallido máquina no proporciona ninguna lectura.
6. Se obtendrán diez registros válidos de elastografía de transición; el valor promedio de las diez mediciones es considerado como representativo de la elasticidad hepática.
7. Los resultados estarán disponibles inmediatamente y son independientes del operador.



ANEXO 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica



Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: FRECUENCIA DE FIBROSIS HEPATICA EN NIÑOS OBESOS Y CON SOBREPESO MEDIANTE METODOS NO INVASIVOS

Propósito del estudio: Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito de este estudio es conocer si existen alteraciones en el hígado en niños con obesidad y sobrepeso para otorgar seguimiento por parte del servicio de gastroenterología a los pacientes que se reporten con aumento en la dureza del hígado con el fin de evitar la falla de este órgano.

Como sabemos que nuestro hijo (a) cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, se nos ha invitado a participar.

Procedimientos: Se nos ha informado que si aceptamos que nuestro hijo(a) participe en el estudio deberá acudir al menos con 8 hrs de ayuno para realizarle un ultrasonido del hígado y se tomarán 5 ml de muestra de sangre del brazo izquierdo en una misma cita en la consulta externa de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Además se pesará y medirá. Del expediente clínico se tomarán datos clínicos y de laboratorio.

Posibles riesgos y molestias: Se nos ha informado que la toma de sangre puede causar molestia, pudiendo ocasionar moretón en el sitio de punción. La realización de ultrasonido no duele.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se nos informó que de acuerdo a los resultados de los estudios, podrá identificarse un problema a nivel del hígado que se relaciona con aumento en la dureza de este órgano, al detectar este problema podrá iniciarse la vigilancia estrecha de esta enfermedad con el fin de modificar el estilo de vida para evitar la progresión de la enfermedad.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento: Posterior al resultado de este estudio se nos informará si existe cualquier hallazgos nuevo ya sea bueno o malo.

Participación o retiro del estudio: Sabemos que la participación de nuestro hijo (a) en el estudio es completamente voluntaria. Se decidimos no participar nuestro hijo(a) seguirá recibiendo atención médica brindada por el IMSS. También sabemos que no recibiremos pago por nuestra participación en este estudio y que no implica gasto alguno para nosotros.

Privacidad y confidencialidad: Se nos ha informado que los datos que proporcionemos para identificar a nuestro hijo (a) (nombre, dirección, teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad. Solamente el equipo de investigadores que son parte del servicio de Gastroenterología y Endocrinología de este hospital sabrá que nuestro hijo (a) está participando en este estudio. Se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos o bienestar o si lo requiere la Ley.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tenemos dudas o queremos hablar con alguien sobre este estudio de investigación, nos podremos comunicar con la Dra. Nallely Córdoba Morales la cual puede ser

localizada en el departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores. Teléfono 56276900 ext.22365, 22366, de lunes a viernes de 8:00 a 16:00 hrs.

Declaración de consentimiento informado: Se nos ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, hemos leído el contenido de este consentimiento de forma detallada, así mismo se nos ha dado la oportunidad de aclarar nuestras dudas y hemos recibido una copia de este consentimiento.

Al firmar esta carta estamos de acuerdo en que nuestro hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor

Firma de encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado en qué consiste el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Consideró que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en esta investigación.

Dra Nallely Córdoba Morales
Residente de Gastroenterología Pediátrica

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 1)



ANEXO 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Carta de asentimiento

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre del paciente: _____

Te invito a participar en un estudio llamado “Frecuencia de fibrosis hepática en niños con obesidad y sobre peso”.

Este estudio consiste en un ultrasonido donde se medirá la dureza de tu hígado y con la toma de s 5 ml de sangre de tu brazo izquierdo.

El ultrasonido no duele y se realiza de la siguiente forma:



La muestra de sangre puede ocasionarte dolor al momento de la punción y en ocasiones un moretón.

Beneficios: Al realizar este estudio vamos a ver las condiciones de tu hígado, como son la presencia de grasa o que se encuentre duro.

En caso de encontrar alteraciones en tu hígado seguirás viéndonos en la consulta de gastropediatria y te daremos el mejor tratamiento con el que contamos.

Te invitamos a que participes en este estudio y si no aceptas no habrá ningún problema ya que seguirás recibiendo tus consultas como hasta ahora. Si tienes dudas me puedes preguntar a mi y te daré toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre:

ANEXO 5

GLOSARIO

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

IMC: Índice de Masa Corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ALT: alaninoaminotransferasa

AST: aspartatoaminotransferasa

GGT: gamma-glutamilttransferasa

FA: fosfatasa alcalina

APRI: AST/platelet ratio index

VPN: valor predictivo negativo

AUROC: área bajo la curva

kPa: kilopascales

HA: ácido hialurónico

ET: elastografía transitoria