



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**TÍTULO:**

**“HISTOPATOLOGÍA Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS CON  
HÍGADO GRASO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS, 2011-2018.”**

**Histopathology and metabolic disorders in children with fatty liver disease at  
Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, 2011-2018.**

**ALUMNA:**

**MARIA VÁSQUEZ PACHAS**

**ASESORA:**

**ANA BEATRIZ MUÑOZ URRIBARRI**

**LIMA - PERÚ**

**2020**



## **Jurados**

Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

*Presidente*

Dr. Jaime Cok García

*Vocal*

Dr. Jorge Huerta-Mercado Tenorio

*Secretario*

**Asesora del trabajo de investigación**

Ana Beatriz Muñoz Urribarri

## **Dedicatoria**

A toda mi familia y a mi asesora Ana Muñoz por su apoyo y paciencia a lo largo de este proceso.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a la Dra. Karina Patiño Calla, Patóloga General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), quien revisó todas las láminas de las biopsias, al Dr. Francisco Orejuela Ramírez, quien orientó y revisó el análisis estadístico, al Dr. Alejandro Yabar Berrocal, Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del HNERM que nos brindó las facilidades para el acceso a las biopsias y las nuevas coloraciones y a todo el personal del Departamento de Anatomía Patológica del HNERM quienes colaboraron en la búsqueda y coloración de las láminas.

## **Fuentes de financiamiento**

El presente estudio fue autofinanciado

## **Declaración del autor**

Este trabajo de investigación es de autoría original. La autora declara no tener conflictos de interés.

## **Tabla de contenidos**

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>5</b>
<b>3. Materiales y métodos</b>	<b>6</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>11</b>
<b>5. Discusión</b>	<b>14</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>21</b>
<b>7. Referencias bibliográficas</b>	<b>22</b>
<b>8. Tablas, gráficos y figuras</b>	<b>29</b>

## **Resumen estructurado**

**Antecedentes:** La enfermedad por hígado graso (EHGNA) es una de las hepatopatías crónicas más frecuentes en la población pediátrica. Actualmente no existen estudios de investigación en niños peruanos que detallen esta enfermedad usando la biopsia hepática.

**Objetivos:** Describir las características anatomopatológicas de las biopsias hepáticas y las características metabólicas de niños de 5 a 14 años de edad con EHGNA atendidos en la Consulta Ambulatoria de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde enero del 2011 a diciembre del 2018.

**Material y métodos:** Es un estudio descriptivo de serie de casos. Los datos clínicos y bioquímicos fueron obtenidos de las historias clínicas. Las láminas de las biopsias hepáticas fueron coloreadas con las tinciones de hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson y fueron revisadas por una patóloga quien utilizó el sistema de puntaje de Kleiner para describir las características histopatológicas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 16.

**Resultados:** El estudio incluyó 18 casos. El 94,1% presentó sobrepeso u obesidad. El 66,67% presentó algún grado de fibrosis y se halló relación significativa entre la clasificación diagnóstica y el grado de inflamación portal ( $p=0.007$ ) además del nivel de TGP con la clasificación diagnóstica (“No Esteatohepatitis” vs “Esteatohepatitis Probable o Definitiva”) ( $p=0.0021$ ). No se encontró significancia estadística entre otros hallazgos histopatológicos y variables como edad, obesidad y triglicéridos.

**Conclusiones:** Una proporción importante de los niños con EHGNA confirmada por biopsia presentaron algún grado de fibrosis. Se requiere validación prospectiva de los hallazgos para el seguimiento óptimo de estos pacientes.

**Palabras clave:** Hígado graso, Patología, Histología, Niño.



## **Abstract**

**Background:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is one of the most common pediatric chronic liver diseases. Currently, there are no research studies in Peruvian children that detail this disease using liver biopsy.

**Objective:** The purpose of this study is to describe anatomopathologic characteristics of liver biopsies and metabolic characteristics of children aged 5 to 14 with NAFLD treated at the Gastroenterology outpatient clinic at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from January 2011 through December 2018.

**Methods:** This is a descriptive, case-series study. The clinical and biochemical data were obtained from medical records. The liver biopsy slides were stained with hematoxylin and eosin and Masson's trichrome and were reviewed by a pathologist who used the Kleiner scoring system to describe the histopathologic features. The software STATA 16 was used for statistical analysis.

**Results:** The study featured 18 patients. 94.1% of them showed overweight or obesity and 66.67% exhibited some degree of fibrosis. There was a significant association between diagnostic classification and portal inflammation ( $p=0.007$ ) and between ALT and diagnostic classification ("Not Steatohepatitis" vs "Possible or Definite Steatohepatitis") ( $p=0.0021$ ). No statistical significance was found among other histopathologic features and variables such as age, obesity and triglycerides.

**Conclusions:** An important proportion of children with biopsy-proven NAFLD displayed some degree of fibrosis. Prospective validation of the results is required for the optimal follow-up of these patients.

**Keywords:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease, pathology, histology, child.

## **1. Introducción**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), que consiste en el depósito de grasa en más del 5% de los hepatocitos en ausencia de otras enfermedades o condiciones que puedan provocar esteatosis hepática, se ha convertido en una de las hepatopatías crónicas más frecuentes en la población pediátrica - con una prevalencia estimada de 4,5% a 9,6 % -, lo cual está relacionado a la epidemia de obesidad (**1, 2, 3, 4**).

A nivel mundial, en el año 2016 se estimó la prevalencia de la obesidad en 5,6 % en niñas y 7,8 % en niños mayores de 5 años (**5**). De igual manera, en Latinoamérica se encontró que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en dicho grupo de edad fue de 18,9% en Colombia, 33,5% en Brasil y 34,5% en México (**6**). En Perú, según un informe técnico realizado durante los años 2013 y 2014, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 9 años fue de 17,5% y 14,8% respectivamente; y en adolescentes de 10 a 19 años de edad fue de 18,5% y 7,5% (**7**). Esto significa que podría existir un número importante de casos de EHGNA en la población pediátrica del país.

La biopsia hepática es el patrón de oro para el diagnóstico de la EHGNA ya que permite definir el grado de severidad y descartar otras enfermedades (**1, 8**). Si bien el procedimiento es generalmente seguro, no está exento de complicaciones como el sangrado significativo en 1/2500 a 1/10000 casos. Es por ello que se realiza en muy pocos pacientes sopesando el riesgo-beneficio para el manejo apropiado (**9, 10**).

Asimismo, aunque en los últimos años se han desarrollado y estudiado varios métodos diagnósticos por imágenes y bioquímicos, estos no han demostrado ser mejores o más exactos (11).

A nivel histopatológico la EHGNA abarca dos condiciones: la **esteatosis simple** que implica únicamente la infiltración de macrovesículas grasas en el hepatocito y la **esteatohepatitis no alcohólica** (EHNA), la cual se caracteriza por hallazgos de *daño hepatocelular* como el “balonamiento de los hepatocitos”, que significa que estas células aumentan de tamaño y adquieren un citoplasma ralo-tenue, así como por *cambios inflamatorios* que incluye acumulaciones de células mononucleares como linfocitos T y macrófagos. Asimismo, todos estos elementos de la EHNA pueden ir acompañados de diferentes grados de fibrosis hepática (8, 12).

También se pueden encontrar otras alteraciones histológicas de tipo inflamatorio como los microgranulomas que representan pequeños agregados de macrófagos y los lipogranulomas grandes que son focos de inflamación granulomatosa en asociación con material lipídico. En cuanto al daño hepatocelular se puede hallar cuerpos acidófilos -que corresponden a hepatocitos apoptóticos-, macrófagos pigmentados (en el citoplasma) y megamitocondrias, que son estructuras eosinofílicas redondas o en forma de cristales en el citoplasma de los hepatocitos. Además, se puede encontrar cuerpos de Mallory -agregados eosinofílicos irregulares en el citoplasma de los hepatocitos- y núcleos glicogenados, que se observan como núcleos claros y vacuolados (8, 12, 13).

Dada la variedad de los hallazgos en la EHNA y la necesidad de unificar criterios para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos a través de ensayos clínicos, se crearon diferentes escalas de gradación de la severidad de la EHNA, dentro de las cuales el sistema de puntaje de la Red de Investigación Clínica de Esteatohepatitis No Alcohólica es la más completa e incluye elementos que se pueden encontrar tanto en niños como en adultos (8, 12, 14).

En la población pediátrica se ha descrito un patrón histopatológico característico, el cual consiste en la presencia de inflamación y/o fibrosis predominantemente a nivel portal o zona 1 (ver **Figura 1**) generalmente sin balonamiento -llamado EHNA tipo 2- mientras que en los adultos dichos hallazgos patológicos se encuentran generalmente en la zona 3 o alrededor de la vena central (8, 13, 15, 16). Es más, la inflamación portal en los niños se ha asociado a un grado más avanzado de fibrosis (17, 18).

Para añadir, si bien se ha reportado pocos casos con fibrosis avanzada en la población pediátrica, se ha documentado el trasplante hepático por EHGNA en este grupo etario y en adultos jóvenes en Estados Unidos (19). Esto indica la gravedad de la progresión de la enfermedad y un potencial problema de salud pública en los próximos años (13, 20). En nuestro país ya es un importante problema de salud pública dado que la EHGNA fue la principal indicación de trasplante hepático (23,5 %) del total de casos acumulados durante los años 2000 al 2016 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (21).

Por otro lado, se han desarrollado estudios que han intentado demostrar la relación entre datos clínicos y/o bioquímicos con elementos a nivel histopatológico que impliquen mayor severidad de la enfermedad como aquellos relacionados a la inflamación o fibrosis. Por ejemplo, se encontró que los pacientes con esteatosis predominantemente en zona 1 tenían significativamente más inflamación portal y fibrosis avanzada así como un mayor nivel de triglicéridos en comparación a los que presentaban abundante esteatosis en la zona 3 (22). Del mismo modo, otro estudio demostró que los niños con EHNA tipo 2 tenían significativamente mayor nivel de triglicéridos y menor nivel de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c por sus siglas en inglés de High density lipoprotein cholesterol) que aquellos con EHNA tipo 1 o la de patrón “adulto” (18).

Teniendo en cuenta las implicancias de la EHGNA en la salud pública de nuestra población, la carencia de estudios que hagan referencia al patrón de oro en nuestro país y la relevancia de investigar esta enfermedad en la edad pediátrica, previo al establecimiento del daño hepático avanzado, el presente estudio pretende contribuir describiendo las características anatomopatológicas y metabólicas de los niños de 5 a 14 años de edad con EHGNA atendidos en la Consulta Ambulatoria de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde enero del año 2011 a diciembre del año 2018.

## 2. Objetivos

### General

Describir las características anatomopatológicas de las biopsias hepáticas y las características metabólicas de niños de 5 a 14 años de edad con enfermedad por hígado graso no alcohólico atendidos en la Consulta Ambulatoria de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde enero del 2011 a diciembre del 2018.

### Específicos

- Determinar el grado y la localización de la esteatosis hepática, el grado de inflamación lobulillar y portal, la gradación de los hepatocitos balonados, la presencia de esteatosis microvesicular, microgranulomas, lipogranulomas, cuerpos acidófilos, macrófagos pigmentados, megamitocondrias, cuerpos de Mallory y núcleos glicogenados así como el estadiaje de la fibrosis y la clasificación diagnóstica.
- Identificar la relación que existe entre las variables histopatológicas (localización de la esteatosis, inflamación portal, estadiaje de fibrosis y clasificación diagnóstica) y características clínicas (edad, obesidad y puntaje z del IMC) y bioquímicas (TGO, TGP y triglicéridos).

### 3. Materiales y métodos

Este es un estudio observacional, descriptivo y de serie de casos, el cual incluyó a niños con edades entre 5 a 14 años con diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico confirmado por biopsia, definido por la infiltración grasa en más del 5% de hepatocitos, que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) desde enero del año 2011 a diciembre del año 2018.

Los criterios de exclusión fueron: a) Casos que tenían alguna otra enfermedad o condición que cause esteatosis hepática como hepatitis viral B o C, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, uso de metotrexato o de corticoides, b) Casos con biopsias con menos de 6 espacios porta, por ser muestras insuficientes (**23**) y c) Casos con datos incompletos de las variables a estudiar (por ausencia de historia clínica o de lámina de biopsia hepática).

Luego de obtener la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Comité Institucional de Ética en Investigación del HNERM se procedió a la búsqueda de casos mediante la revisión de la base de datos del Servicio de Patología del Hospital y del cuaderno de ingreso a hospitalización a la Clínica de Día del Servicio de Pediatría Especializada donde se realiza el procedimiento de la biopsia hepática. No se incluyó documentos de consentimiento o asentimiento informado ya que se recolectaron los datos de la historia clínica y de la observación de las láminas de biopsias hepáticas. No se



recolectó información personal de los pacientes y sólo los investigadores tuvieron acceso a la información que se recolectó en el estudio.

Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron a partir de la revisión de historias clínicas y se incluyeron los valores más cercanos a la fecha en que se realizó la biopsia hepática a describir. Estos datos incluyeron la edad, el sexo, el nivel de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), el nivel de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), el nivel de glucosa en ayunas, el nivel de triglicéridos y el nivel de HDL-c. La hipertrigliceridemia, fue definida como  $\geq 100$  mg/dL en niños menores de 10 años y como  $\geq 130$  mg/dL en niños de 10 a 19 años de edad, según el Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos de América. También se utilizó dicha fuente para definir el HDL-c bajo ( $< 40$  mg/dL) (24).

Para calcular el IMC se dividió el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Además se calculó el puntaje z del índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula:  $\text{Puntaje } z \text{ del IMC} = \left[ \left( \frac{\text{IMC}}{M} \right)^L - 1 \right] \div (L \times S)$  de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés de Centers for Disease Control and Prevention) basada en los parámetros lambda (L, el poder de transformación para alcanzar la normalidad), mu (M, media o mediana) y sigma (S, coeficiente de variación), cuyos valores varían de acuerdo a la edad y sexo. Las tablas que muestran dichos valores son de acceso público y se encuentran en la página web de los CDC (25). Asimismo, se definió peso normal como aquel mayor o

igual al percentil 5 y menor al percentil 85, sobrepeso como mayor o igual al percentil 85 y obesidad como mayor o igual al percentil 95 según los CDC.

El procedimiento de biopsia hepática fue realizado de manera percutánea por un radiólogo intervencionista guiado por ecografía y bajo anestesia general. Este procedimiento se indica en el HNERM cuando el paciente presenta transaminasemia persistente por encima del rango normal de laboratorio (TGP > 41 UI/L) y/o a criterio del médico tratante.

Las láminas de las biopsias hepáticas fueron revisadas por una Patóloga General del HNERM con experiencia en Patología Gastrointestinal y Hepática, quien no conocía las características clínicas o de laboratorio de los casos. Para describir las características anatomopatológicas se utilizó el sistema de puntaje de la Red de Investigación Clínica de Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH CRN por sus siglas en inglés de Non alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network) también conocido como puntaje de Kleiner, el cual requiere la tinción de hematoxilina-eosina y la tricrómica de Masson (ver **Tabla 1**) (14). Como esta última coloración no se realiza de rutina en el hospital si no a discreción del patólogo, se efectuó con motivo del presente trabajo.

Según dicho sistema de puntaje la clasificación diagnóstica es establecida por el patólogo. En el presente estudio la patóloga definió que un caso sería considerado como "Esteatohepatitis Definitiva" si presentaba esteatosis hepática mayor al 5%, inflamación lobulillar y/o portal así como balonamiento hepatocelular. Los casos que

no presentaron alguna de estas dos últimas características o las presentaron en un grado leve fueron considerados como "Esteatohepatitis Posible o Borderline". Los casos que no mostraron ni inflamación lobulillar ni portal ni balonamiento hepatocelular fueron catalogados como "No Esteatohepatitis".

Los datos se analizaron en el software STATA 16 (StataCorp 2019). Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se empleó el análisis de medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión de datos (desviación estándar y dispersión intercuartílica). Luego se pasó a analizar el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

Además, se hizo un análisis exploratorio de las relaciones entre algunas variables clínicas y/o bioquímicas con variables histopatológicas. Para evaluar la relación entre variables categóricas, se usó la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student luego de comprobar los supuestos de normalidad y la prueba U de Mann Whitney cuando no se comprobó dichos supuestos. Para comparar 3 grupos, se utilizó la prueba ANOVA de un factor como prueba paramétrica y Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica.

Asimismo, al analizar la relación entre la localización de la esteatosis con otras variables, se decidió comparar los casos que mostraron predominancia de la zona 1 vs zona 3 tal como lo hicieron Africa y col. en su estudio (22). Para analizar la relación del estadiaje de fibrosis con otras variables se agrupó los datos de esta variable en dos

categorías: 0 (ningún grado de fibrosis) y 1 (algún grado de fibrosis) visto que algunas categorías del sistema de puntaje de NASH CRN tenían uno o ningún caso.

Se consideró significancia estadística con un  $p < 0,05$ .

#### 4. Resultados

Se identificaron 47 casos de los cuales se excluyeron 29 por las siguientes razones: 2 casos tenían otras hepatopatías (Hepatitis B crónica y Mucopolisacaridosis), 2 casos consumían medicamentos hepatotóxicos (prednisona y metotrexato), en 8 casos no se encontró la historia clínica y en 9 casos no se halló la lámina de biopsia hepática. Además, luego de revisar las láminas, se descartaron 5 casos por tener esteatosis menor al 5% y 3 casos por tener una cantidad insuficiente de espacios porta.

Es así que se seleccionaron los 18 casos del presente estudio cuyas características clínicas y de laboratorio están resumidas en la **Tabla 2**.

La edad promedio fue 10,83 años (rango de 7 a 13 años de edad) y la mayoría fueron varones (66,67 %).

Asimismo, dos niños presentaron hipotiroidismo como comorbilidad y un niño presentó Síndrome de Prader Willi e hipotiroidismo concomitantemente.

El 94,1 % de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad. La media del IMC fue de 26,39 kg/m<sup>2</sup> y la media del puntaje Z del IMC fue 1,87.

En cuanto al perfil metabólico, el 61,1 % presentó niveles altos de triglicéridos y el 55,6 % tuvo niveles bajos de HDL-c. La mediana del TGP fue 57,5 U/L y la del TGO fue 32,5 U/L. La media de la glucosa en ayunas fue de 92,42 mg/dL.

Las características histopatológicas de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran detalladas en la **Tabla 3**.

La esteatosis macrovesicular, definida como una única gota de grasa que desplaza el núcleo, estuvo presente en todos los casos (13). De los 18 pacientes, el 44,44 % presentó esteatosis de grado uno y el 55,56 %, grado dos o tres. La distribución de la esteatosis fue en su mayoría en la zona uno (38,89 %) o azonal (38,89 %). Asimismo, se halló esteatosis microvesicular, caracterizada por pequeñas gotas de lípidos que ocupan el citoplasma y que no desplazan el núcleo, en el 72,2 % de la población (12).

La inflamación lobulillar estuvo presente en la mayoría de casos (83,3 %), siendo la mayor parte de dichos casos de grado 1 (55,56%) y ningún caso de grado 3. Además, la inflamación portal más que mínima se evidenció en una gran parte de casos (72,2%).

El balonamiento hepatocelular, el cual estuvo presente en todos los casos, fue de grado 2 (muchas células/balonamiento prominente) en el 77,78 %. Por otro lado, no se observaron microgranulomas ni lipogranulomas grandes. Asimismo, se halló que todos los pacientes mostraron la existencia de cuerpos acidófilos, macrófagos pigmentados y megamitocondrias en ninguna a raras ocasiones. Para añadir, el 94,44% de casos presentó cuerpos de Mallory ninguna a rara vez y el 83,33% exhibió núcleos glicogenados en ninguna a rara ocasión.

En cuanto al estadiaje de fibrosis, el 66,67 % de casos presentó algún grado de fibrosis, habiendo seis casos de grado 1A (leve, zona 3, perisinusoidal), cuatro de grado 1B (moderado, zona 3, perisinusoidal), un caso de grado 1C (portal/periportal)

y un caso de grado 2 (perisinusoidal y periportal). Ningún paciente mostró fibrosis en puente o cirrosis.

De acuerdo a la valoración del patólogo (clasificación diagnóstica), 7 casos fueron catalogados como esteatohepatitis definitiva, 6 como esteatohepatitis posible o borderline y 5 como no esteatohepatitis.

En cuanto a la exploración de relaciones entre las variables del estudio, las cuales se encuentran descritas en las **Tablas 4, 5, 6 y 7**, se halló relación significativa entre el grado de inflamación portal y la clasificación diagnóstica ( $p=0.007$ ). También se encontró asociación significativa entre el nivel de TGP y la clasificación diagnóstica (“No esteatohepatitis” vs “Esteatohepatitis Probable o Definitiva”) ( $p=0.0021$ ). No se encontró relación significativa entre otras variables histopatológicas (como localización de esteatosis y estadiaje de fibrosis) y variables clínicas y bioquímicas (como edad y nivel de triglicéridos).

## 5. Discusión

El presente estudio es el primero en describir las características histopatológicas y metabólicas de niños con EHGNA en el Perú. Anteriormente se ha reportado la realización de biopsias hepáticas en niños con este diagnóstico mas no se han descrito los elementos anatomopatológicos (26).

Esta patología en los últimos años ha tomado relevancia en el campo de la gastroenterología y la salud pública debido a su creciente prevalencia en la población adulta y pediátrica así como a su capacidad de progresar a fibrosis (incluyendo la cirrosis) (27).

En cuanto a las características de la población, este trabajo halló 76,47 % de obesidad, porcentaje muy cercano al hallado por Park y col. (75 %) y al estudio realizado por Carter Kent y col. (81,4 %) (10, 28). La similitud de prevalencia de obesos entre estos estudios y el nuestro nos indica que nuestra población puede ser comparable a la estudiada por ambos investigadores, aun tratándose de etnias diferentes; la primera surcoreana con 24 participantes y la segunda, norteamericana con 108 participantes.

Respecto a la predominancia del sexo masculino en los casos de EHGNA, hecho descrito en diversos trabajos de investigación (3), el presente estudio encontró 66,67 % de población masculina, valor similar al hallado por Carter Kent y col. (63 %) y por Manco y col. (68,3 %) (28, 29). La similitud de los valores hallados en nuestro estudio en relación a estos dos trabajos de investigación, los cuales obtuvieron



tamaños poblaciones mucho mayores (más de 100 pacientes cada uno), nos podría indicar que es un valor consistente en la población de niños con EHGNA confirmada por biopsia hepática. Asimismo, nuestro trabajo encontró la media de la edad en  $10,83 \pm 1,65$ , lo cual fue bastante similar al estudio de Park y col. ( $11,1 \pm 2,3$ ) (10).

Con relación a las pruebas bioquímicas, la media de la glucosa en ayunas fue  $92,42 \pm 6,9$  mg/dL. Un valor semejante fue hallado por Park y col. ( $96,5 \pm 11,2$  mg/dL) (10). Además, el presente trabajo encontró la mediana de la TGO en 32,5 UI/L y de la TGP en 57,5 UI/L, valores inferiores a los reportados por Manco y col. (en hombres/mujeres la media de la TGO fue 47,9 UI/L / 50,27 UI/L y la media de la TGP fue 77,67 UI/L / 83,57 UI/L) y por Park y col. (media de la TGO 69,9 UI/L y media de la TGP 134,6 UI/L) (10, 29). La diferencia con el estudio de Park y col. podría explicarse por el hecho de que ese estudio utilizó la media como medida de tendencia central, la cual es más sensible a valores extremos al analizar datos numéricos con distribución no normal (10). En cuanto a la diferencia con los valores de Manco y col., podría deberse a la forma en que se seleccionó a los pacientes, con transaminasemia de larga data y ecografía que mostró esteatosis difusa (29).

En lo que respecta al perfil lipídico, nuestro trabajo halló la mediana de los triglicéridos en 122,5 mg/dL aun cuando se incluyó tres casos de hipotiroidismo que es una causa secundaria de dislipidemia (30). En comparación, otros estudios reportaron valores diferentes a los nuestros, siendo este 112,28 mg/dL en el trabajo de Manco y col. y 166,4 mg/dL en el de Park y col. (10, 29). Además, nuestro estudio evidenció que el 61,1 % presentó niveles elevados de triglicéridos, porcentaje similar

al hallado por Manco y col. (63 %) (29). En cuanto al HDL colesterol la media fue 39,19 mg/dL en el presente trabajo, valor similar al mostrado por Manco y col. (42 mg/dL) (29). También encontramos que el 55,6 % presentó niveles bajos de HDL colesterol a diferencia del estudio de Manco y col. que halló un porcentaje menor (45,5 %) (29).

Para añadir, respecto a las comorbilidades encontradas en nuestra población, cabe señalar al hipotiroidismo y su rol como factor de riesgo para la EHGNA ya que existe gran controversia en la literatura científica sobre la relación entre ambas enfermedades - incluyendo metaanálisis y estudios tipo caso control (30, 31, 32) - a pesar de que, desde un punto de vista fisiopatológico, la deficiencia de hormonas tiroideas favorece a la acumulación de triglicéridos en este órgano e interviene en mecanismos que podrían conllevar a la inflamación y fibrosis hepática (33).

Respecto al caso del Síndrome de Prader Willi, que implica hiperfagia y obesidad entre otras alteraciones, se ha descrito a la EHGNA como una comorbilidad no determinante de dicho síndrome ya que la presencia de esta hepatopatía es dependiente del estado de obesidad del paciente (27, 34).

En lo relativo a las características histopatológicas, nuestro estudio encontró predominancia del grado 1 de esteatosis hepática (44,44 %) al igual que el estudio de Carter-Kent y col. (41,6 %) (28). Otros estudios, por el contrario, mostraron que la mayoría de casos presentaban esteatosis grado 2, como el de Mann y col. (42,33 %) y el de Alkhouri y col. (38,4 %) (18, 35). Dicha diferencia podría deberse al número de

participantes, que fue mucho mayor en estos dos estudios: 430 y 203 respectivamente. Respecto a la localización de la esteatosis, el presente estudio evidenció preponderancia de la zona 1 (38,89 %) y del patrón azonal (38,89 %). Este último patrón también fue el segundo más común en el trabajo de Carter-Kent y col. (26,9 %) **(28)**. En cambio, en el estudio de Africa y col. los patrones usuales fueron panacinar (42 %) y zona 3 (31 %) **(22)**. En nuestro estudio el hallazgo de un porcentaje considerable de esteatosis localizada en la zona 1 podría deberse a que nuestra población fue hispana, lo cual se ha asociado a dicha localización de esteatosis en estudios como el de Africa y col. y el de Patton y col. **(22, 36)**. Asimismo, nuestro estudio presentó en la mayoría de casos (72,22 %) un patrón mixto de esteatosis macro y microvesicular, a diferencia de Carter-Kent y col. que halló este patrón en el 18,7 % de casos **(28)**.

En cuanto a la inflamación lobulillar hubo preponderancia del grado 1 sobre los otros grados (55,56 %). Lo mismo sucedió en los estudios de Carter-Kent y col. (54,6 %) y Africa y col. (55,4 %) **(22, 28)**. Además, el 72,22 % de nuestra población de estudio presentó inflamación portal más que mínima, un porcentaje muy superior al hallado por Mann y col. (21,9 %) y por Africa y col. (16,5 %) **(18, 22)**.

A propósito del daño hepatocelular, todos los sujetos en nuestro trabajo presentaron algún grado de de balonamiento mientras que solo el 50,46 % de la población de estudio de Mann y col. presentó dicha característica **(18)**. De la misma manera, Alkhouri y col. encontraron un porcentaje similar (54,68 %) **(35)**.

Asimismo, nuestro estudio encontró evidencia de que la EHGNA puede progresar a fibrosis en la población pediátrica ya que el 66,67 % de casos presentó algún grado de fibrosis, siendo esta en su mayoría de grado 1 (61,1 %). De igual modo, otros estudios presentaron porcentajes similares de presencia de fibrosis como el de Mann y col. (70,7 %) y Alkhouri y col. (63,55 %) (**18, 35**). Esos mismos estudios mostraron fibrosis de grado 1 en el 54,65 % y 50,7 %, respectivamente (**18, 35**).

Para añadir, se encontró que el 27,78 % presentó como diagnóstico “No Esteatohepatitis”; el 33,33 % “Esteatohepatitis posible o borderline” y el 38,89 % “Esteatohepatitis definitiva”. En comparación, el estudio de Africa y col. presentó los siguientes porcentajes 28,4 %, 46,78 % y 24,9 %, respectivamente. Es decir, dicho estudio mostraba una mayor proporción de biopsias calificadas como borderline por el patólogo (**22**).

Considerando todo el conjunto de datos histopatológicos, podríamos decir que hemos encontrado preponderancia de los elementos de la EHNA pediátrica ya que un porcentaje importante de la población de estudio presentó esteatosis a predominio de la zona 1 (o periportal) e inflamación portal más que mínima. No obstante, ningún caso catalogado como “esteatohepatitis definitiva” cumplió los requisitos para ser considerado EHNA tipo 2 o “pediátrica”, pues compartían características con la EHNA tipo 1 (o “tipo adulto”) como el balonamiento y la fibrosis perisinusoidal, por lo que fueron clasificadas como EHNA overlap o de superposición (**37**). Este hallazgo no es de extrañar visto que otros trabajos encontraron que este tipo de EHNA fue la más frecuente en su población de estudio (**18, 38**).

Por otro lado, en la exploración de relaciones entre variables, se encontró relación significativa entre el grado de inflamación portal y la clasificación diagnóstica establecida por el patólogo ( $p=0.007$ ), de manera similar al estudio realizado por Brunt y col. (17). También se halló significancia estadística entre el nivel de TGP y la clasificación diagnóstica (“No esteatohepatitis” vs “Esteatohepatitis Probable o Definitiva”) ( $p=0.0021$ ) de forma semejante a Patton y col. (36).

Otra asociación interesante, a pesar de no resultar significativa como en el estudio de Nobili y col., fue entre la obesidad y el estadiaje de fibrosis pues se evidenció que el 91,67% de niños con algún grado de fibrosis eran obesos (39).

Finalmente, es preciso señalar que nuestro estudio tiene ciertas limitaciones como el tamaño de la población de estudio, que es mucho menor a otros estudios que también describieron características histopatológicas en población pediátrica con EHGNA. Esto se puede atribuir a la poca frecuencia con la que se realiza este procedimiento en niños, aun cuando los casos del presente trabajo se recolectaron de un hospital de alta complejidad como es el HNERM. Al ser un procedimiento poco común, muchos de los estudios mencionados reunieron casos de diversas instituciones hospitalarias (algunos de ellos tanto a nivel nacional como internacional) e incluyeron un rango de edad más amplio. Por otro lado, al ser un estudio observacional, de serie de casos, los resultados no pueden ser extrapolados a la población. Por esa misma razón, el análisis de la relación entre las variables solo fue de carácter exploratorio.

Se requiere la realización de estudios prospectivos multicéntricos tipo analíticos en población hispana y con un número suficiente de participantes que permita analizar las relaciones entre características clínicas y el diagnóstico histopatológico de EHNA y/o el estadiaje de fibrosis en EHGNA. Todo esto con el fin de apoyar con más evidencia a la intervención temprana y a un plan de manejo más intensivo de estos pacientes para evitar la progresión a fibrosis avanzada.

## 6. Conclusiones

- La mayoría de los niños con EHGNA confirmada por biopsia fueron obesos.
- Una proporción importante de los niños con EHGNA presentó fibrosis hepática.
- La mayoría de los niños con EHGNA presentaron elementos del patrón histológico pediátrico como inflamación portal y esteatosis en la zona 1.
- Se halló relación significativa entre el grado de inflamación portal y la clasificación diagnóstica (establecida por el patólogo).

## 7. Referencias bibliográficas

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-334. Disponible en: doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
2. Fernandes D, Pantangi V, Azam M, Salomao M, Iuga A, Lefkowitz J. et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in New York City: An Autopsy Study. *J Pediatr.* 2018;200:174-180. Disponible en: doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.047.
3. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140908. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0140908
4. Schwimmer J, Deutsch R, Kahen T, Lavine J, Stanley C, Behling C. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1388-1393. Disponible en: doi: 10.1542/peds.2006-1212
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million



- children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642.  
Disponibile en doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
6. Rivera JA, de Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):321-332. Disponible en doi: 10.1016/S2213-8587(13)70173-6
  7. Tarqui M C. Alvarez-Dongo D. Informe técnico: “Estado nutricional por etapas de vida en la población peruana; 2013-2014” [Internet]. Lima, Perú: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición; 2015 [citado el 13 de julio del 2020]. 224 p. Disponible en: [https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/van/vigilancia\\_poblacion/VIN\\_ENAHO\\_etapas\\_de\\_vida\\_2013-2014.pdf](https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/van/vigilancia_poblacion/VIN_ENAHO_etapas_de_vida_2013-2014.pdf)
  8. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of NAFLD and NASH in Adults and Children. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):293-312. Disponible en: doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011.
  9. Cobbold J, Taylor-Robinson SD. Are the advantages of obtaining a liver biopsy outweighed by the disadvantages? En: Williams R, Taylor-Robinson SD, (ed.). *Clinical Dilemmas in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Reino Unido: John Wiley & Sons; 2016. p. 152–160.
  10. Park BH, Yoon JM, Kim JH, Moon JH, Lee YH, Jang SM et al. Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis [la corrección

- publicada aparece en *Yonsei Med J.* 2018;59(3):461]. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):756-762. Disponible en doi:10.3349/ymj.2017.58.4.756
11. Schwimmer JB. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63(5):1718-1725. Disponible en: doi: 10.1002/hep.28441.
  12. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539-15548. Disponible en: doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539
  13. Tiniakos D, Anstee Q, Burt AD. 5 - Fatty Liver Disease. En: Burt A.D, Ferrell, L. D y Hübscher, S. (ed.) *MacSween's pathology of the liver.* Sétima edición. Estados Unidos de América. Elsevier; 2018. p. 308-371.
  14. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321. Disponible en: doi: 10.1002/hep.20701
  15. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 10ed. España: Elsevier; 2017. Figura 71.5, p. 1222.
  16. Yeh M, Brunt E. Pathological Features of Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2014;147(4):754-764. Disponible en: doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.056.
  17. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A histologic marker of advanced NAFLD - Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology.* 2009;49(3):809-820. Disponible en doi: 10.1002/hep.22724

18. Mann J, De Vito R, Mosca A, Alisi A, Armstrong M, Raponi M et al. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(3):745-753. Disponible en: doi: 10.1002/hep.28374
19. Alkhouri N, Hanounch IA, Zein NN, Lopez R, Kelly D, Egtesad B. et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transplant International*. 2016;29:418-424. Disponible en doi: 10.1111/tri.12694
20. Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):325-338. Disponible en doi: 10.1016/j.cld.2015.10.003.
21. Padilla-Machaca PM, Rondon C, Cardenas B, Mantilla O, Rivera J, Chaman J.C. Trasplante hepático en el Perú. *Diagnóstico*. 2017;56(1):31-35. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/download/167/178>
22. Africa J, Behling C, Brunt E, Zhang N, Luo Y, Wells A et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Zone 1 Steatosis Is Associated With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2018;16(3):438-446. Disponible en: doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.030
23. Wyatt J, Hubscher S, Bellamy C. Tissue pathways for liver biopsies for the investigation of medical disease and for focal lesions [Internet]. Londres: The Royal College of Pathologists; 2014 [citado el 13 de julio del 2020]. 29 p. Disponible en: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/2921c666-0f66-4272-820c16db2acaff99/Tissue-pathways-liver-biopsies-Mar-14.pdf>

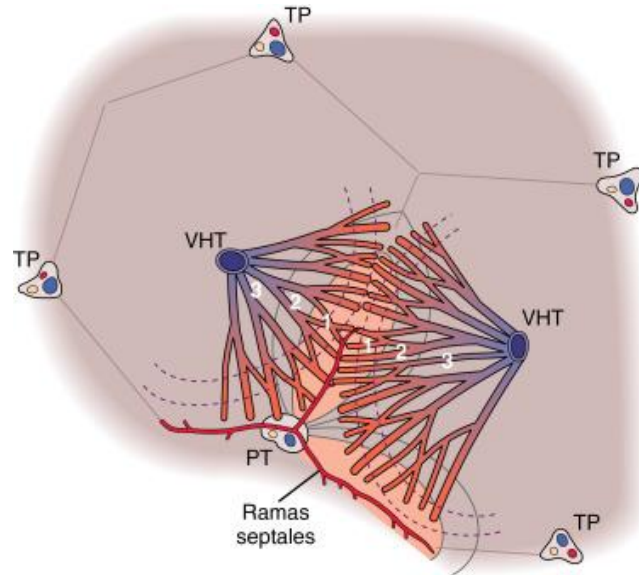
24. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R. et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-e350. Disponible en doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
25. Modified z-scores in the CDC growth charts [Internet]. Estados Unidos de América: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [citado el 13 de julio del 2020]. 5 p. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/biv-cutoffs.pdf>
26. Hernandez H. Biopsia hepática percutánea en niños: experiencia en el Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia de Lima [Tesis para optar por el grado de Doctor en Medicina]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1990.
27. Klein S, Romijn JA. Obesidad. En: Melmed S, Polonsky K, Reed LP, Kronenberg H (ed.). *Williams. Tratado de Endocrinología*. 13a edición. España. Elsevier. 2017. p. 1637 y 1644.
28. Carter-Kent C, Brunt EM, Yerian LM, Alkhouri N, Angulo P, Kohli R et al. Relations of steatosis type, grade, and zonality to histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):190-197. Disponible en doi:10.1097/mpg.0b013e3181fb47d3
29. Manco M, Marcellini M, DeVito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic

- steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:381–387. Disponible en doi: 10.1038/sj.ijo.0803711
- 30.** Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2841. Disponible en doi: 10.3390/ijms20112841
- 31.** Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6:208–215. Disponible en doi: 10.1159/000454920
- 32.** He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q. et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:335. Disponible en doi: 10.3389/fendo.2017.00335
- 33.** Mantovani A, Grani G. Thyroid Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: We Need New Larger and Well-Designed Longitudinal Studies. *Dig Dis Sci*. 2018;63:1970–1976. Disponible en doi: 10.1007/s10620-018-5075-7
- 34.** Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):274-285. Disponible en doi:10.21037/tp.2017.09.04
- 35.** Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein A et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-

- alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(6):1312-1318. Disponible en:  
doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.027
- 36.** Patton H, Lavine J, Van Natta M, Schwimmer J, Kleiner D, Molleston J. Clinical Correlates of Histopathology in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1961-1971. Disponible en: doi: 10.1053/j.gastro.2008.08.050.
- 37.** Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-649. Disponible en doi: 10.1002/hep.20842
- 38.** Carter-Kent C, Yerian L, Brunt E, Angulo P, Kohli R, Ling S et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. *Hepatology.* 2009;50(4):1113-1120. Disponible en: doi: 10.1002/hep.23133.
- 39.** Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44(2):458-465. doi:10.1002/hep.21262

## 8. Tablas, gráficos y figuras

**Figura 1. Flujo sanguíneo del ácino hepático.**



Se aprecia las zonas 1, 2 y 3 del ácino hepático que se extienden desde el tracto portal (TP) hasta la vénula hepática terminal (VHT) o vena central. La zona 1 recibe sangre con alto contenido de oxígeno mientras que la zona 3 es irrigada con bajo contenido de dicho gas. Asimismo se aprecian líneas punteadas que corresponden a un frente de perfusión formado por los sinusoides, los cuales están en contacto con los espacios porta, y los vasos aferentes terminales (ramas septales).

Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 10ed. España: Elsevier; 2017. Figura 71.5, p. 12

**Tabla 1. Sistema de puntaje de NASH CRN**

Ítem		Categorías	Definición
Esteatosis	Grado	1	De 5% a 33%
		2	Más de 33% a 66%
		3	Más de 66%
	Localización	Zona 3	Zona más cercana a la vena central
		Zona 1	Zona más cercana a la vena porta
		Azonal	Distribución desigual
		Panacinar	Distribución uniforme
	Esteatosis microvesicular	Ausencia	
		Presencia	
	Inflamación	Lobulillar *	0
1			Menos de 2 focos por campo de 100x
2			De 2 a 4 focos por campo de 100x
3			Más de 4 focos por campo de 100x
Portal		Ninguna a mínima	
		Más que mínima	
Microgranulomas		Ausencia	
		Presencia	
Lipogranulomas grandes		Ausencia	
		Presencia	
Daño hepato celular	Balonamiento	0	Ninguno
		1	Algunas células
		2	Muchas células/ balonamiento prominente
	Cuerpos acidófilos	Ninguno a raros	
		Muchos	
	Macrófagos pigmentados	Ninguno a raros	



		<b>Muchos</b>	
	<b>Megamitocondria</b>	<b>Ninguno a raros</b>	
		<b>Muchos</b>	
<b>Otros</b>	<b>Cuerpos de Mallory</b>	<b>Ninguno a raros</b>	
		<b>Muchos</b>	
	<b>Núcleos glicogenados</b>	<b>Ninguno a raros</b>	
		<b>Muchos</b>	
<b>Fibrosis</b>	<b>Estadaje</b>	<b>0</b>	Ninguna
		<b>1A</b>	Leve, zona 3, perisinusoidal
		<b>1B</b>	Moderado, zona 3, perisinusoidal
		<b>1C</b>	Portal/periportal
		<b>2</b>	Perisinusoidal y portal/periportal
		<b>3</b>	Fibrosis en puente
		<b>4</b>	Cirrosis
<b>Clasificación diagnóstica</b>		<b>0</b>	<b>No esteatohepatitis</b>
<i>Decisión de acuerdo al criterio del patólogo</i>		<b>1</b>	<b>Esteatohepatitis Posible/Borderline</b>
		<b>2</b>	<b>Esteatohepatitis definitiva</b>

---

\* Para el grado de inflamación lobulillar se utilizó la magnificación total de 100x en vez de la de 200x como se utilizó en el estudio original ya que en el HNERM no se contaba con el lente objetivo de 20x.

**Tabla 2. Características de la población (N=18)**

Características	Valores	Valor mínimo - valor máximo
<b>Demográficas</b>		
Sexo	<i>Masculino</i>	12 (66,67)
	<i>Femenino</i>	6 (33,33)
Edad, años	10,83 (1,65)*	7-13
<b>Antropométricas <sup>α</sup></b>		
Estado nutricional		
	<i>Peso normal</i> (IMC: P5 a <P85)	1 (5,88)
	<i>Sobrepeso</i> (IMC: P85 a <P95)	3 (17,65)
	<i>Obesidad</i> (IMC ≥P95)	13 (76,47)
IMC en kg/m <sup>2</sup>	26,39 (4,31)*	20,13 – 33,46
Z-score del IMC	1,88 (0,51)*	0,51 – 2,74
<b>Laboratorio</b>		
TGO, UI/L	32,5 (25)**	18 - 167
TGP, UI/L	57,5 (57)**	16 - 316
Triglicéridos, mg/dL	122,5 (40,5)**	39 - 523
Glucosa, mg/dL	92,42 (6,91)*	75 - 103
HDL-c, mg/dL	39,19 (10,71)*	20 - 61
<b>Comorbilidades</b>		
	Hipotiroidismo	2 (11,11)
	Hipotiroidismo y Síndrome de Prader-Willi	1 (5,56)
	Hipertrigliceridemia	11 (61,1)
	HDL-c bajo	10 (55,6)

\* Valor expresado como media (desviación estándar).

\*\* Valor expresado como mediana (dispersión intercuartílica).

Las variables categóricas se expresan como número (porcentaje).

<sup>α</sup> Las variables antropométricas fueron calculadas para 17 pacientes dado que un caso no registró peso ni talla en la historia clínica, por lo que no se pudo calcular el IMC.

**Tabla 3. Características histopatológicas según el sistema de puntaje de NASH CRN**

Ítem		Categorías	Número (%)	
Esteatosis	Grado	1	8 (44,44)	
		2	5 (27,78)	
		3	5 (27,78)	
	Localización	Zona 3	3 (16,67)	
		Zona 1	7 (38,89)	
		Azonal	7 (38,89)	
	Esteatosis microvesicular	Panacinar	1 (5,56)	
		Ausencia	5 (27,78)	
		Presencia	13 (72,22)	
Inflamación	Lobulillar	0	3 (16,67)	
		1	10 (55,56)	
		2	5 (27,78)	
		3	0 (0)	
	Portal	Ninguna a mínima	5 (27,78)	
		Más que mínima	13 (72,22)	
	Microgranulomas	Ausencia	18 (100)	
		Presencia	0 (0)	
	Lipogranulomas grandes	Ausencia	18 (100)	
		Presencia	0 (0)	
	Daño hepatocelular	Balonamiento	0	0 (0)
			1	4 (22,22)
2			14 (77,78)	
Cuerpos acidófilos		Ninguno a raros	18 (100)	
		Muchos	0 (0)	
Macrófagos pigmentados		Ninguno a raros	18 (100)	
		Muchos	0 (0)	
Megamitocondria		Ninguno a raros	18 (100)	

		<b>Muchos</b>	0 (0)
<b>Otros</b>	<b>Cuerpos de Mallory</b>	<b>Ninguno a raros</b>	17 (94,44)
		<b>Muchos</b>	1 (5,56)
	<b>Núcleos glicogenados</b>	<b>Ninguno a raros</b>	15 (83,33)
		<b>Muchos</b>	3 (16,67)
<b>Fibrosis</b>	<b>Estadaje</b>	<b>0: ninguna</b>	6 (33,33)
		<b>1A: leve, zona 3, perisinusoidal</b>	6 (33,33)
		<b>1B: moderado, zona 3, perisinusoidal</b>	4 (22,22)
		<b>1C: portal/periportal</b>	1 (5,56)
		<b>2: perisinusoidal y portal/periportal</b>	1 (5,56)
		<b>3: Fibrosis en puente</b>	0 (0)
		<b>4: Cirrosis</b>	0 (0)
<b>Clasificación diagnóstica</b>		<b>0: No esteatohepatitis</b>	5 (27,78)
		<b>1: Esteatohepatitis Posible/Borderline</b>	6 (33,33)
		<b>2: Esteatohepatitis definitiva</b>	7 (38,89)

---

**Tabla 4. Análisis entre localización de esteatosis y variables clínicas e histológicas**

<b>Variables</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Zona 1 n=7</b>	<b>Zona 3 n=3</b>	<b>p</b>
<b>Grado de inflamación portal, n (%)</b>	<b>0</b>	0 (0)	1 (33,33)	0,300
	<b>1</b>	7 (100)	2 (66,66)	
<b>Clasificación diagnóstica n (%)</b>	<b>0</b>	0 (0)	1 (33,33)	0,250
	<b>1</b>	4 (57,14)	0 (0)	
	<b>2</b>	3 (42,86)	2 (66,66)	
<b>Estadía de fibrosis, n (%)</b>	<b>0</b>	0 (0)	2 (66,66)	0,067
	<b>1</b>	7 (100)	1 (33,33)	
<b>Triglicéridos (mg/dL) *</b>		136 (47-197)	88 (87-154)	0,4250
<b>Edad **</b>		10 (7-13)	11,33 (10-13)	0,2966

\* Valor expresado como mediana (rango)

\*\* Valor expresado como media (rango)

**Tabla 5. Análisis entre grado de inflamación portal y variables clínicas e histológicas**

Variables	Clasificación	Ninguna a mínima n=5	Más que mínima n=13	p
Clasificación diagnóstica, n (%)	0	4 (80)	1 (7,69)	0,007
	1	1 (20)	5 (38,46)	
	2	0 (0)	7 (53,85)	
Estadaje de fibrosis, n (%)	0	1 (20)	5 (38,46)	0,615
	1	4 (80)	8 (61,54)	
Grado de esteatosis, n (%)	1	3 (60)	5 (38,46)	1,000
	2	1 (20)	4 (30,77)	
	3	1 (20)	4 (30,77)	
Edad, media (rango)		11 (10-13)	10,77 (7-13)	0,7803

**Tabla 6. Análisis entre estadiaje de fibrosis y variables clínicas e histológicas**

Variables	Clasificación	Ningún grado de fibrosis n=6	Algún grado de fibrosis n=12	p
<b>Grado de inflamación lobulillar, n (%)</b>	<b>0</b>	1 (16,67)	2 (16,67)	0,806
	<b>1</b>	4 (66,67)	6 (50,00)	
	<b>2</b>	1 (16,67)	4 (33,33)	
	<b>3</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Obesidad, n (%) <sup>a</sup></b>	<b>Sí</b>	2 (40)	11 (91,67)	0,053
	<b>No</b>	3 (60)	1 (8,33)	
<b>TGO (UI/L) <sup>β</sup></b>		32,5 (25-91)	41,5 (18-167)	0,9626
<b>Triglicéridos (mg/dL) <sup>β</sup></b>		98 (39-523)	138,5 (47-329)	0,3993
<b>Puntaje Z del IMC <sup>α γ</sup></b>		1,54 (0,51-2,45)	2,02 (1,69-2,75)	0,2174
<b>Edad <sup>γ</sup></b>		11,17 (10-13)	10,67 (7-13)	0,4990

<sup>a</sup> Para las variables antropométricas, se consideró solo 17 casos ya que un caso no registró peso ni talla en la historia clínica.

<sup>β</sup> Valor expresado como mediana (rango)

<sup>γ</sup> Valor expresado como media (rango)

**Tabla 7. Análisis entre clasificación diagnóstica y otras variables**

Variables	No Esteatohepatitis n=5	Esteatohepatitis Probable o Borderline n=6	Esteatohepatitis Definitiva n=7	P
<b>Edad</b> <sup>α</sup>	11 (10-13)	10,33 (7-13)	11.14 (9-13)	0,6824
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> <sup>α</sup>	27,13 (20,88-30,86)	27,17 (22,2-32,5)	25,3 (20,13-33,46)	0,7130
<b>TGP (UI/L)</b> <sup>α β</sup>	25 (16-31)	89,67 (34-150)	137,14 (32-316)	0,0533
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b> <sup>γ</sup>	109 (39-329)	119 (47-200)	154 (70-523)	0,7173
<b>HDL-c (mg/dL)</b> <sup>α</sup>	38,6 (22-49)	44,27 (31-61)	35,26 (20-45)	0,3349

<sup>α</sup> Valor expresado como media (rango)

<sup>β</sup> Al comparar la TGP entre 2 grupos: “No Esteatohepatitis” vs. “Esteatohepatitis Probable o Definitiva”, el análisis estadístico halló el valor de p=0.0021

<sup>γ</sup> Valor expresado como mediana (rango)