

Gastroenterología

Nº 4

Ramón Salazar
Barcelona, España
Pág. 1

Posibles sinergias para la terapia dirigida combinada en el tratamiento de cáncer neuroendocrino

Javier Fernández Gómez
Barcelona, España
Pág. 3

Aumento en la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en la cirrosis hepática

Sunanda Kane
Rochester, EE.UU.
Pág. 5

La importancia del esquema de dosificación de la mesalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Lisandro Pereyra
Buenos Aires, Argentina
Pág. 7

Resultados de la vigilancia colonoscópica antes de lo estipulado en las normativas actuales

Maria Teresa Bechere
Fernandes
San Pablo, Brasil
Pág. 10

Diferencias en el metabolismo de adolescentes de sexo femenino y masculino con enfermedad por hígado graso no alcohólico detectada por ultrasonido

Posibles sinergias para la terapia dirigida combinada en el tratamiento de cáncer neuroendocrino

Treatment of neuroendocrine cancer: possible synergies for directed combined therapy

Ramón Salazar

Doctor en Medicina, Institut Català D'oncologia, Barcelona, España

El cáncer neuroendocrino es una afección para la que se dispone sólo de tratamientos paliativos. La quimioterapia tradicional sólo es eficaz en los tumores neuroendocrinos pancreáticos y las respuestas acostumban a ser limitadas. Los inhibidores mTOR se presentan como una molécula prometedora en la reducción o la estabilización del tumor neuroendocrino.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

El cáncer neuroendocrino bien diferenciado es una entidad que generalmente se diagnostica cuando está en un estado avanzado, y para la que se dispone sólo de tratamientos paliativos.¹ La quimioterapia tradicional sólo es eficaz en los tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos y las respuestas acostumban a ser moderadas y de duración limitada. Los análogos de la somatostatina y, en ocasiones, el interferón, son útiles para disminuir la sintomatología asociada con los síndromes funcionales producidos por la secreción hormonal o de aminas biógenas producidas algunas veces por los TNE. Recientemente han surgido otras formas de tratamiento dirigido contra moléculas diana que participan en el crecimiento del TNE, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y su receptor, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I, *insulin-like growth factor-1*) y su receptor, y la vía PI3K/Akt/mTOR. La octeotrida-LAR es un análogo de la somatostatina que se utiliza para aliviar los síntomas que producen los tumores funcionantes; esta molécula disminuye la señal PI3K/Akt en algunos modelos.² En 2009, el estudio PROMID

demonstró por primera vez que la octeotrida-LAR también tiene un efecto antiproliferativo. Este estudio se realizó en pacientes con metástasis, con TNE de intestino medio no sometido previamente a quimioterapia, en los cuales la mediana de tiempo hasta la progresión (criterio principal de valoración del estudio) fue de 14.3 meses para el grupo de octeotrida-LAR (30 mg/28 días) y de 6 meses para el grupo control con placebo.³ El efecto antiproliferativo se observó tanto en tumores funcionantes como en no funcionantes. La serina/treonina quinasa mTOR es una enzima intracelular que forma parte de la vía PI3K/Akt/mTOR de traducción de la señal intracelular, implicada tanto en el crecimiento y la proliferación celular, como en su metabolismo y la angiogénesis;⁴ esta vía está regulada de forma aberrante en diversos tumores.^{5,6} Por otra parte, en la molécula mTOR también convergen varias vías de traducción como el IGF-I o el VEGF,⁷ por lo que mTOR resulta una molécula clave para el tratamiento del cáncer.⁸ Existe información indirecta de que la activación aberrante de la vía mTOR está implicada en la progresión de los TNE.⁹

En 2010, el estudio RADIANT-3 demostró que el everolimus, un inhibidor mTOR, es eficaz en el tratamiento de los TNE.¹⁰ En este estudio cruzado y controlado con placebo, el grupo tratado con everolimus tuvo una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 11.4 meses, frente a 5.4 meses del grupo placebo (*hazard ratio* [HR] 0.34, $p < 0.0001$). Este estudio se realizó en 410 pacientes con diagnóstico de TNE pancreático (TNEp) avanzado, bien diferenciado y en progresión, el 50% de los cuales había recibido quimioterapia previamente. En el estudio RADIANT-2, un ensayo también de fase III, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo, se observó una mediana de 16.4 meses de SLP en el grupo con everolimus, frente a 11.3 meses del grupo placebo (HR 0.77, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.59 a 1.00; p unilateral = 0.0246). Esta investigación se realizó en 429 pacientes con TNE avanzado bien diferenciado y antecedentes de síndrome carcinoide, la mayoría de origen no pancreático.¹¹ Tanto en el estudio RADIANT-2 como en el RADIANT-3 no se observaron diferencias en la supervivencia global; esto se explica porque a los pacientes del grupo control

se les permitía pasar al grupo de tratamiento en caso de progresión. A la vista de estos datos, los inhibidores mTOR se presentan como una molécula prometedora en la reducción o estabilización del TNE; este efecto fue más notorio en los ensayos en los que la enfermedad estaba en progresión. Dado que en el estudio RADIANT-3 aproximadamente el 50% de los pacientes había recibido quimioterapia previa con resultados similares en comparación con los que no la habían recibido, no sabemos el efecto que la quimioterapia tiene sobre el tratamiento con everolimus. En 2010, un estudio de fase II

no aleatorizado de cohortes paralelas,¹² mostró que el efecto del tratamiento con everolimus en combinación con octeotrida-LAR fue significativamente superior al tratamiento sólo con everolimus, tanto en cuanto al número de respuestas radiológicas y estabilizaciones (84% frente a 77%) como en cuanto a la mediana de la SLP (16.7 frente a 9.7 meses). Este ensayo se llevó a cabo en 160 pacientes (115 con everolimus y 45 con la combinación) en TNEp avanzado quimiorresistente y en progresión. Por tanto, el everolimus en combinación con octeotrida-LAR puede tener un efecto sinérgico

y representa una opción para el tratamiento de los TNE. Esta acción parece estar mediada por su efecto regulador sobre el IGF-I;¹³ actualmente se están probando otras combinaciones de fármacos como everolimus con otras quimioterapias o con otros tratamientos dirigidos. De momento, el everolimus está indicado en el TNEp avanzado y en estado de progresión. Los estudios de investigación translacional para detectar marcadores biológicos que nos ayuden a predecir la respuesta del paciente al tratamiento, nos permitirán, asimismo, definir qué subgrupos de pacientes se pueden beneficiar con este tratamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

TNE, tumores neuroendocrinos; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; IGF-1, *insulin-like growth factor-1*; SLP, supervivencia libre de progression; HR, *hazard ratio*; TNEp, TNE pancreáticos; IC, intervalo de confianza.

Autoevaluación del artículo

El cáncer neuroendocrino bien diferenciado es una entidad que generalmente se diagnostica cuando está en un estado avanzado. ¿Contra qué moléculas diana están dirigidas las nuevas formas de tratamiento para el tumor neuroendocrino (TNE)?
A, VEGF; B, IGF-1; C, La vía PI3K/Akt/mTOR; D, Todas ellas.
Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/124404

Cómo citar este artículo: Salazar R. Posibles sinergias para la terapia dirigida combinada en el tratamiento de cáncer neuroendocrino. Artículos Originales Gastroenterología 4:1-2, Jul 2016.

How to cite this article: Salazar R. Treatment of neuroendocrine cancer: possible synergies for directed combined therapy. Artículos Originales Gastroenterología 4:1-2, Jul 2016.

Bibliografía

- Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87:8-19, 2008.
- Moreno A, Akcakanat A, Munsell MF, Soni A, Yao JC and Meric-Bernstam F. Antitumor activity of rapamycin and octeotride as single agents or in combination in neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 15:257-266, 2008.
- Rinke A, Müller H, Schade-Brittinger C, Klose K, Barth P, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *JCO* 27(28):4656-4663, 2009.
- Wullschleger S, Loewith R, Hall M. TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell* 124:471-484, 2006.
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 5(8):671-688, 2006.
- Meri-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *JCO* 27(13):2278-2287, 2009.
- Salazar R, Reidy-Lagunes D, Yao J. Potential Synergies for Combined Targeted Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Cancer. *Drugs* 71(7):841-852, 2011.
- Albanell J, Dalmases A, Rovira A and Rojo F. mTOR signaling in human cancer. *Clinical Translational Oncology* 9:484-493, 2007.
- Shida T, Kishimoto T, Furuya M, et al. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:889-893, 2010.
- Yao JC, Shah MH, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 364:514-523, 2011.
- Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (RADIANT-2). *Ann Oncol* 21(suppl 8):viii4 (LB A8), 2010.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily Oral Everolimus Activity in Patients with Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors after Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. *JCO* 29(1):69-76, 2010.
- von Wichert G, Jehle PM, Hoefflich A, et al. Insulin-like growth factor-1 is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 60:4573-4581, 2000.

Aumento en la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en la cirrosis hepática

Increased prevalence of infections caused by multiresistant bacteria in liver cirrhosis

Javier Fernández Gómez
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

J. Acevedo
Universidad de Barcelona, Barcelona, España

V. Arroyo
Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Verónica Prado González
MD, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

El aumento en la prevalencia de bacterias multirresistentes en las infecciones asociadas con el sistema sanitario y hospitalarias en la cirrosis hepática afecta de manera notoria la eficacia de los regímenes recomendados hasta ahora, basados en el empleo de antibióticos betalactámicos (cefalosporinas de tercera generación o amoxicilina-ácido clavulánico). Este cambio epidemiológico exige diseñar nuevas estrategias antibióticas empíricas que consideren tanto el tipo, como el lugar de adquisición y la gravedad de la infección y la epidemiología local de cada centro.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Plantean dificultades diagnósticas y presentan una mortalidad cuatro veces superior a la observada en la población general. Dichas infecciones son principalmente causadas por enterobacterias y estreptococos no enterococos, que en décadas pasadas eran sensibles a quinolonas y antibióticos betalactámicos. Sin embargo, el empleo creciente de quinolonas en la profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y el mayor grado de instrumentalización al que los pacientes cirróticos son sometidos en la actualidad han producido importantes cambios en la epidemiología de las infecciones bacterianas, que se asocian con una menor eficacia de los esquemas antibióticos sugeridos hasta la fecha. Diversos estudios han comunicado un aumento en la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MR) tanto en la población general como en el paciente cirrótico. Estas bacterias son resistentes a tres o más de las

principales familias antibióticas incluyendo los betalactámicos. Por ello, nos planteamos la realización de un estudio prospectivo con el objetivo de valorar su prevalencia y su impacto pronóstico, sus factores de riesgo y la eficacia actual de los esquemas antibióticos basados en el empleo de antibióticos betalactámicos.

El estudio incluyó dos series de pacientes con cirrosis (2005-2007 y 2010-2011) con infecciones al ingreso o durante su hospitalización. Las infecciones se clasificaron en: asociadas con el sistema sanitario, si se diagnosticaban al ingreso o durante las primeras 48 horas en pacientes con un contacto previo con el sistema de salud (hospitalización o ingreso de dos días o más en los tres meses previos, residentes en centros de crónicos o hemodiálisis crónica); comunitarias, si se diagnosticaban en el mismo período en pacientes sin estos antecedentes, y hospitalarias, si se producían tras las 48 horas de ingreso.

La prevalencia de infecciones bacterianas fue del 25% en la primera serie: 32% fueron comunitarias, 32% asociadas con el

sistema de salud y 36% hospitalarias. Las infecciones más frecuentes fueron la PBE seguida de infección urinaria, celulitis y neumonía. El 31% de las bacterias aisladas fueron MR (28% de los pacientes). Dichas bacterias MR fueron aisladas principalmente en infecciones hospitalarias (35%) en comparación con las infecciones asociadas con el sistema sanitario o comunitarias (14% y 4%, respectivamente). Las enterobacterias productoras de betactamasas de espectro amplio (BLEA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) y *Enterococcus faecium* fueron las bacterias MR más frecuentemente aisladas en este estudio.

Las enterobacterias BLEA predominaron en la PBE, las infecciones urinarias y en la bacteriemia espontánea, el SAMR en la celulitis y *Pseudomonas aeruginosa* en la neumonía hospitalaria. Los datos epidemiológicos de la segunda serie confirmaron los hallazgos informados en la primera. El 28% de los microorganismos aislados fueron MR (23% de los pacientes). De nuevo, estas bacterias difíciles de tratar

fueron aisladas más frecuentemente en las infecciones hospitalarias (39%), en comparación con un 20% en infecciones asociadas con el sistema sanitario y un 0% en las comunitarias. Enterobacterias BLEA y *Enterococcus faecium* fueron los microorganismos MR más frecuentemente aislados en esta serie.

La tasa de resolución de las infecciones con el esquema antibiótico sugerido hasta la fecha, basado en el empleo de cefalosporinas de tercera generación, fue del 66% y fue especialmente baja en las infecciones hospitalarias (40%). Esta baja eficacia de los betalactámicos en las infecciones hospitalarias fue observada en todos los tipos de infecciones. Las infecciones urinarias y la neumonía intrahospitalaria también mostraron una baja tasa de resolución bajo

tratamiento con antibióticos betalactámicos (59% y 33%, respectivamente). Las infecciones causadas por bacterias MR presentaron una peor evolución clínica, con menores tasas de resolución final de la infección (70% vs. 92%), mayor incidencia de shock séptico (26% vs. 10%) y mayor mortalidad hospitalaria (25% vs. 12%). El origen hospitalario de la infección, el antecedente de profilaxis a largo plazo con norfloxacina, el uso de betalactámicos en los tres meses previos y la infección causada por bacterias MR en los últimos seis meses fueron identificados como factores de riesgo de infecciones por bacterias MR.

El presente estudio demuestra una alta tasa de bacterias MR en las infecciones hospitalarias y, como

consecuencia, una baja eficacia de los esquemas antibióticos empíricos basados en el empleo de betalactámicos en dichas infecciones. Estos resultados han motivado la modificación de los esquemas antibióticos empíricos utilizados en nuestra institución y recomendados en publicaciones de consenso internacionales. Actualmente se aconseja que el tratamiento antibiótico empírico se decida sobre la base del tipo y el origen de la infección, su gravedad y la epidemiología local de cada centro. Esquemas antibióticos de amplio espectro activos frente a bacterias MR (carbapenem, tigeciclina, glucopéptidos, etc.) son actualmente recomendados en infecciones hospitalarias o en infecciones asociadas con el sistema de salud que cursen con sepsis grave.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

PBE, peritonitis bacteriana espontánea; MR, multirresistentes; BLEA, betalactamasas de espectro amplio; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina.

Autoevaluación del artículo

Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática avanzada.

¿Cuáles son los agentes patógenos principalmente involucrados en la cirrosis hepática avanzada?

A, Enterobacterias; B, Estreptococos no enterococos; C, Bacterias multirresistentes; D, Todos ellos.

Corrobre su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/132078

Cómo citar este artículo: Fernández Gómez J, Acevedo J, Arroyo V, Prado González V. Aumento en la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en la cirrosis hepática. Artículos Originales Gastroenterología 4:3-4, Jul 2016.

How to cite this article: Fernández Gómez J, Acevedo J, Arroyo V, Prado González V. Increased prevalence of infections caused by multiresistant bacteria in liver cirrhosis. Artículos Originales Gastroenterología 4:3-4, Jul 2016.

Bibliografía recomendada

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodás J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 35:140-148, 2002.
Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 50:2022-2033, 2009.
Arvaniti V, D'Amico G, Fedé G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139:1246-1256, 2010.
Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment, and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 32:142-153, 2000.
Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*

49:2087-2107, 2009.
European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 53:397-417, 2010.
Fernández J, Navasa N, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133:818-824, 2007.
Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guamer C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 131:1049-1056, 2006.
Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of CA infections. *Ann Intern Med* 157:791-797, 2012.

Valenti WM, Chiarello LA. Overview of hospital infection control and nosocomial infections. In: Resse RE, Douglas RG, Jr., eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. Boston, MA: Lippincott 545-555, 1986.
Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *CID* 46:1322-1323, 2008.
Azap OK1, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from CA urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 16:147-151, 2010.
Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 49:682-690, 2009.

La importancia del esquema de dosificación de la mesalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Dosing of mesalazine: importance in the treatment of ulcerative colitis

Entrevista exclusiva a
Sunanda Kane
 MD, MSPH, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

“La mesalazina, metabolito activo de la sulfasalazina, es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Si bien los primeros estudios indicaban la necesidad de administrar esta droga en dosis múltiples, investigaciones más recientes señalan que es posible reducir la frecuencia de la dosis sin perder eficacia y que esta reducción favorecería el cumplimiento del tratamiento.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Rochester, EE.UU. (especial para SIIC)

SIIC: ¿Cuáles son las principales características farmacológicas de la sulfasalazina (5-ASA)?

SK: El mecanismo de acción exacto de la sulfasalazina y de su metabolito activo, la mesalazina, se desconoce, aunque se han demostrado varios mecanismos: reduce la concentración de mediadores inflamatorios (eicosanoides y citoquinas); reduce la actividad de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas, e inhibe la actividad enzimática involucrada en la biosíntesis de purinas. Además, la sulfasalazina contiene el componente sulfa, que provee acción antibacteriana. Las acciones mencionadas posibilitan la curación de la mucosa y el alivio de los síntomas activos en la inflamación del colon, y también permiten mantener la remisión.

¿Por qué el cumplimiento del tratamiento y la satisfacción del paciente son considerados problemáticos al tratar una

enfermedad crónica como la colitis ulcerosa (CU)?

La CU suele tener una evolución impredecible, pero puede presentarse con períodos prolongados de remisión. Esto hace que los pacientes pierdan interés en el cumplimiento del tratamiento, ya que tienden a pensar que ya no lo necesitan. La mayoría de los enfermos son diagnosticados a una edad relativamente temprana, cuando la toma de una medicación no se considera natural. Por otra parte, las exacerbaciones de la enfermedad pueden ocurrir a pesar de tomar la medicación, lo cual es un incentivo negativo para la continuidad de la terapia. De lo que el paciente no se da cuenta es que si no cumple con el tratamiento en forma regular puede sufrir una recaída de la afección. Además, muchos médicos aún prescriben la mesalazina en regímenes de dosis múltiples, que son engorrosos de seguir en el largo plazo.

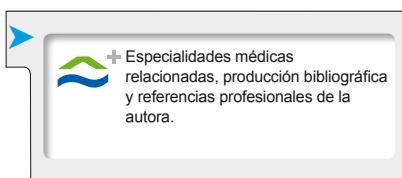
¿Podría describir brevemente los estudios clínicos de mayor utilidad para la evaluación de la fisiología del colon?

Si se refiere a los estudios clínicos más útiles en términos de literatura publicada sobre el

tema de la motilidad y la fisiología colónica, podría decir que el mejor estudio es la reciente revisión de Rao y col. para la *American and European Neurogastroenterology and Motility Societies*. Si se refiere específicamente a los exámenes clínicos que evalúan la motilidad y la función colónica, lo cierto es que no solemos llevar a cabo este tipo de pruebas en forma rutinaria. Lo que podemos deducir de las pruebas más simples es que el tránsito en los pacientes con CU activa es más veloz que en un colon normal, aunque aquellos que se encuentran en remisión tienen un tránsito similar al de los controles.

Se han propuesto regímenes de dosificación con menor cantidad de dosis de 5-ASA. ¿Existen estudios aleatorizados que respalden estos esquemas terapéuticos?

Sí, hay varios estudios controlados amplios en los que se utiliza mesalazina de liberación prolongada y mesalazina MMX en regímenes de dos veces por día. Incluso existen ensayos en los que se utiliza una dosis diaria. Estos estudios han demostrado que la disminución en la frecuencia de la dosis no compromete la eficacia y que la seguridad es equivalente, independientemente de la



cantidad de mesalazina ingerida en una sola toma.

¿Cuáles son los principales resultados de los primeros estudios sobre la terapia de mantenimiento con mesalazina de liberación prolongada en pacientes con CU?

Dos fármacos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizados en el mantenimiento de la CU. Éstos demostraron que las dosis bajas son adecuadas para mantener la remisión por hasta 12 meses. Una dosis de 1.6 g parece ser apropiada.

¿Los resultados de los estudios más recientes concuerdan con las conclusiones de estudios anteriores?

El problema de comparar estudios de forma directa es que no se pueden sacar conclusiones sobre la

superioridad de un fármaco sobre otro. Los ensayos suelen tener distintos criterios de valoración y diversas definiciones. Los últimos estudios han sugerido que los productos que contienen mesalazina son capaces de mantener la remisión con dosis bajas.

¿Por qué considera que los médicos son reacios a utilizar la mesalazina con menor frecuencia de dosis?

Pienso que la mayoría de los médicos están familiarizados con los ensayos que se llevaron a cabo con anterioridad y que se usaron para la aprobación del fármaco por parte de la FDA y de los organismos europeos.

Los estudios previos se realizaron con sulfasalazina, cuatro veces al día, para minimizar los efectos adversos. Los ensayos con mesalazina que se efectuaron después utilizaban dosis de cuatro o

tres veces al día, y esto se transmitió a la práctica habitual. Por lo general, los médicos asimilan lentamente la nueva información y sólo luego de varios años de que profesionales de renombre comienzan a incorporarla son capaces de cambiar sus hábitos de prescripción.

¿Cuáles son las principales conclusiones para la práctica clínica?

Los estudios más antiguos sugerían que la mesalazina debía ser administrada en múltiples dosis diarias. Datos más recientes indican que este fármaco no debería darse más de dos veces por día, aun en caso de enfermedad activa. Si se mantiene un régimen simple, los pacientes estarán más satisfechos y más apegados al tratamiento, por lo que se obtendrán mejores resultados con el cumplimiento continuo de la terapia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

La mesalazina, metabolito activo de la sulfasalazina, es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

¿Cuál de los siguientes es un mecanismo de acción demostrado para la sulfasalazina?

A, Reduce la concentración de mediadores inflamatorios; B, Reduce la síntesis de prostaglandinas; C, Reduce la síntesis de purinas; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/122413

Cómo citar este artículo: Kane S. La importancia del esquema de dosificación de la mesalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Artículos Originales Gastroenterología 4:5-6, Jul 2016.

How to cite this article: Kane S. Dosing of mesalazine: importance in the treatment of ulcerative colitis. Artículos Originales Gastroenterología 4:5-6, Jul 2016.

Resultados de la vigilancia colonoscópica antes de lo estipulado en las normativas actuales

Results of colonoscopy surveillance before intervals recommended in the current guidelines

Entrevista exclusiva a

Lisandro Pereyra

Médico, Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

“Se demostró que los pacientes con un primer estudio con preparación regular presentaron una incidencia significativamente mayor de pólipos perdidos. Se desprende la importancia de intentar mejorar las estrategias de las preparaciones colónicas, así como incentivar a distintos grupos de investigación a informar sus resultados.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Buenos Aires, Argentina (*especial para SIIC*)

El cáncer colorrectal (CCR) representa en Occidente una de las primeras causas de muerte por cáncer y la tercera neoplasia más frecuente.

En el mundo, se estima que anualmente cerca de un millón de personas manifiestan CCR y la mitad de ellas fallece dentro de los cinco años. El 95% de estos tumores se originan en pólipos adenomatosos, y el proceso de malignización ocurre en un período que oscilaría entre 5 y 10 años. El CCR puede prevenirse si se detectan y extirpan dichos pólipos. La edad para el inicio de la pesquisa de CCR es a partir de los 50 años en la población de riesgo promedio.

SIIC: ¿Cuáles son las recomendaciones actuales relacionadas con la realización de colonoscopia como método de pesquisa del CCR?

LP: El CCR es altamente prevalente y puede prevenirse mediante

la detección y extirpación de pólipos en el colon. La pesquisa con colonoscopia ofrece muchas ventajas frente a otras estrategias, ya que no sólo brinda un excelente rédito diagnóstico sino que también permite la extracción de los pólipos en el mismo acto. Sin embargo, la colonoscopia requiere de una curva de aprendizaje por parte del operador e implica un importante costo para los sistemas de salud. Si bien la colonoscopia es el método de elección para la pesquisa del CCR, no es universalmente accesible para toda la población. Las normativas internacionales hacen hincapié en la necesidad de incluir a los pacientes en programas de pesquisa y vigilancia de CCR utilizando cualquiera de los métodos avalados que se encuentren disponibles en los distintos medios: sangre oculta en materia fecal, colon por enema, rectosigmoidoscopia o colonoscopia. Actualmente se recomienda realizar una colonoscopia a partir de los 50 años en sujetos sin antecedentes personales ni familiares de CCR, y a edades menores en los individuos con antecedentes. En caso de no encontrarse pólipos, la vigilancia (colonoscopias sucesivas de control) se debería repetir entre los 5 y 10 años, dependiendo del riesgo

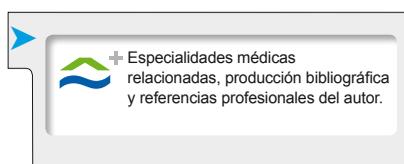
de CCR. En aquellos pacientes a quienes se les extraen pólipos adenomatosos, el estudio debería repetirse con un intervalo más corto (entre 3 y 5 años), de acuerdo con el tipo y tamaño del pólipo, además de considerarse el riesgo individual de CCR de cada individuo.

¿Qué situaciones frecuentes en la práctica cotidiana dificultan la aplicación de esas recomendaciones?

Existen diversos factores que dificultan la aplicación de las recomendaciones para la prevención de CCR. Los principales son: la falta de conocimiento por parte de médicos y pacientes sobre la necesidad de realizar pesquisa y vigilancia de CCR, la falta de acceso a sistemas de salud o la imposibilidad económica de costear los estudios y, por último, la falta de voluntad de parte de los pacientes de realizar estudios del colon.

¿Se dispone de información científica acerca de la aplicabilidad de estas normativas en nuestro medio?

Si bien existen varios grupos médicos trabajando para optimizar los programas locales de pesquisa y vigilancia, no conocemos de la existencia de ningún registro



nacional acerca de la aplicabilidad de estas normativas. Nuestra realidad socioeconómica hace suponer que el cumplimiento de estas recomendaciones dista de ser óptimo. Una encuesta al público, que realizó nuestro grupo de trabajo en el año 2010 en la Ciudad de Buenos Aires, mostró que pese a pertenecer la mayoría de los encuestados a sistemas de medicina prepaga o a obras sociales, sólo un 33% de ellos estaba bajo algún programa de vigilancia.

Por favor, describa el protocolo del estudio.

En la práctica diaria existen situaciones no contempladas por las normativas de práctica clínica. Un ejemplo de estas situaciones son los pacientes que se presentan a la colonoscopia con una preparación colónica regular (imposibilidad de evaluar el 90% de la mucosa examinada por presencia de materia fecal). En estos casos no es posible elaborar una recomendación basada en evidencia y la conducta a seguir dependerá exclusivamente de la opinión del médico tratante. Estas situaciones no contempladas en las directrices, sumado a los hallazgos de diversos estudios internacionales que demuestran que la colonoscopia no es perfecta ya que se informa una tasa de pólipos perdidos (pasados por alto en la primera colonoscopia) de hasta un 20% y al hecho de que se indica una tasa no despreciable de CCR, inclusive en pacientes bajo vigilancia con colonoscopia, hace que en muchas ocasiones se repitan los estudios endoscópicos antes de lo estipulado. Esto no sólo conlleva un gasto para el sistema de salud sino también un riesgo para los pacientes, ya que debemos recordar que la colonoscopia (si bien es un estudio seguro en manos experimentadas) no está exenta de complicaciones. Esto motivó a nuestro grupo de trabajo a investigar qué ocurría cuando se

realizaba una colonoscopia antes de lo estipulado por las normativas en pacientes de la práctica diaria, aun en aquellos con preparaciones colónicas regulares.

En nuestro estudio identificamos todos aquellos pacientes que habían sido sometidos a una colonoscopia de vigilancia antes del momento establecido por las directrices. Una vez identificados, los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo 1 estaba constituido por los individuos cuyo segundo estudio de vigilancia se había realizado con un intervalo menor de un año. Prestamos principal interés en este grupo ya que se supone que un año es poco tiempo para la aparición de un nuevo pólipo; por este motivo, los pólipos encontrados en este grupo probablemente se traten de pólipos perdidos (pasados por alto en el primer estudio). El grupo 2 estaba constituido por aquellos pacientes cuyo segundo estudio de vigilancia se había efectuado con un intervalo de entre uno y tres años. Una vez establecidos ambos grupos, buscamos como desenlace la presencia de pólipos, adenomas y lesiones neoplásicas avanzadas (se trata de pólipos que por su tamaño o sus características histológicas presentan un alto riesgo de evolucionar a CCR) en estas colonoscopias realizadas antes de lo especificado.

¿Cuáles fueron las principales características clínicas y epidemiológicas de los individuos que conformaron el grupo de estudio?

Los 378 individuos incluidos en nuestro estudio eran, en su gran mayoría, pacientes que se realizaban una colonoscopia por pesquisa de CCR; 55% eran hombres y tenían una edad promedio de 63 años. Entre 54% y 66% tenían al menos un pólipo en el primer estudio. En cuanto a los resultados, encontramos que un 19% de los pacientes que se realizaron una segunda

colonoscopia antes del año (pólipos perdidos) tenían adenomas y un 1.5%, lesiones neoplásicas avanzadas. Estos resultados fueron similares a los verificados en los pacientes que se efectuaron una segunda colonoscopia antes de los tres años. No se identificaron adenocarcinomas en ninguno de los grupos.

¿Fue posible identificar factores predictivos independientes para la presencia de pólipos o adenomas en estos pacientes?

La preparación colónica regular y un colonoscopia dificultosa (más de 30 minutos) en el primer estudio fueron factores predictivos independientes para la presencia de pólipos en una segunda colonoscopia de vigilancia antes del año y antes de los tres años. Esto confirma la presunción de los endoscopistas de que, ante una preparación regular, existe mayor probabilidad de pasar por alto lesiones colónicas. La presencia de más de cinco pólipos en el primer estudio fue el único predictor independiente para la presencia de adenomas. En este caso creemos que dicho hallazgo se relaciona con el riesgo individual de CCR que acarrear los pacientes, ya que la existencia de más de tres adenomas ha sido previamente asociada en la literatura con un mayor riesgo de aparición de pólipos y lesiones avanzadas del colon.

¿Considera que los resultados obtenidos son similares a los señalados en otras publicaciones?

Los resultados hallados en nuestro estudio son similares en algunos aspectos a lo informado en la literatura internacional. Una revisión sistemática extranjera publicada en 2006 demostró que un 22% de los pólipos de cualquier tamaño no había sido encontrado en el transcurso del primer estudio, y que el porcentaje disminuía a 13% si se trataba de adenomas de

entre 5 y 10 mm y a sólo 2.1% si eran mayores de 10 mm. Nosotros, como mencionamos previamente, encontramos 19% de adenomas y 1.5% de lesiones neoplásicas avanzadas.

¿Cuáles son las principales repercusiones de la información obtenida para la práctica clínica cotidiana?

Este estudio nos demuestra que las normativas internacionales no son perfectas y que existen situaciones no tratadas en ellas, lo que lleva a una baja adhesión a dichas recomendaciones. Si bien encontramos que existen pólipos

y adenomas en pacientes a los cuales se les efectuara una colonoscopia de vigilancia antes de lo estipulado, no verificamos en caso alguno la presencia de cáncer. Este hallazgo reasegura que los intervalos de seguimiento propuestos por las normativas son correctos, ya que estudiando a los pacientes antes de tiempo encontramos muy pocas lesiones neoplásicas avanzadas y no verificamos la presencia de cáncer. De todas formas, creemos que el mayor aporte de nuestro estudio es haber incluido a todos los pacientes, incluso aquellos con preparaciones colónicas regulares,

lo que lo convierte en una muestra real de lo que ocurre en la práctica diaria. De hecho, demostramos que aquellos pacientes con un primer estudio con preparación regular se asociaron significativamente con la presencia de pólipos perdidos. De esto se desprende la importancia de intentar mejorar las estrategias de las preparaciones colónicas, así como incentivar a distintos grupos de investigación a informar sus resultados, incluyendo también a estos subgrupos poco estudiados para lograr que, en el futuro, puedan ser contemplados por las recomendaciones internacionales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

El cáncer colorrectal representa en Occidente una de las primeras causas de muerte por cáncer y la tercera neoplasia más frecuente.

¿A qué edad se recomienda actualmente la realización de una colonoscopia para la pesquisa del cáncer colorrectal en personas sin antecedentes familiares o personales?

A, A partir de los 40 años; B, A partir de los 45 años; C, A partir de los 50 años; D, A partir de los 55 años.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/122663

Cómo citar este artículo: Pereyra L. Resultados de la vigilancia colonoscópica antes de lo estipulado en las normativas actuales. Artículos Originales Gastroenterología 4:7-9, Jul 2016.

How to cite this article: Pereyra L. Results of colonoscopy surveillance before intervals recommended in the current guidelines. Artículos Originales Gastroenterología 4:7-9, Jul 2016.

Diferencias en el metabolismo de adolescentes de sexo femenino y masculino con enfermedad por hígado graso no alcohólico detectada por ultrasonido

Metabolic differences between male and female adolescents with non-alcoholic fatty liver disease, as detected by ultrasound

Maria Teresa Bechere Fernandes
Médica Pediatra, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo,
San Pablo, Brasil

Las adolescentes con enfermedad por hígado graso de causa no alcohólica (EHGNA) mostraron un comportamiento metabólico diferente de los niños. Los estudios futuros pueden profundizar el papel de las diferencias metabólicas existentes entre los sexos en la génesis de la EHGNA.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

10

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha sido considerada como una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes obesos. La edad, el desarrollo de la pubertad y el sexo son factores de riesgo para EHGNA. El objetivo fue identificar las variables clínicas o de laboratorio que tienen un comportamiento diferente en relación con el sexo de los adolescentes con EHGNA.

Los adolescentes obesos fueron identificados entre los estudiantes de una escuela pública en Embu o clínicas de atención primaria en pediatría (visitas de rutina) de Embu y Taboão da Serra, ciudades en las afueras de San Pablo.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron la presencia de un índice de masa corporal superior al percentil 95 (NCHS) y edades comprendidas entre los 10 y 19 años.

Los criterios de exclusión para este estudio fueron la presencia de enfermedades endocrinológicas o neurológicas asociadas con la obesidad y la hepatitis. La EHGNA se detectó por el método

radiológico de ultrasonido. El número total de participantes fue 90 (36 niños y 54 niñas). En todos los adolescentes se llevó a cabo una evaluación clínica y de laboratorio.

Se estudiaron las variables que mostraron asociación estadística con EHGNA en la regresión logística univariada. Se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel controlada por edad, desarrollo puberal y nivel de educación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Federal de San Pablo. El consentimiento por escrito se obtuvo de los padres de los adolescentes antes de iniciar el estudio (# 0221/03).

La prevalencia de EHGNA en la muestra del estudio (n = 90) fue del 15.5%. La edad promedio del grupo fue de 13.1 años, el 40% de la muestra eran niños y el 60%, niñas. El porcentaje de niños y niñas con EHGNA fue de 19.5% y 13.0%, respectivamente. La edad promedio de los niños con EHGNA y sin esta afección era 13.55 (desviación estándar [DE]: 2.14) frente a 12.48 años (DE: 2.05; p = 0.23).

La edad promedio de las niñas con EHGNA y sin EHGNA fue de 16.15 (DE: 2.86) frente a 12.99 años (DE: 2.03; p = 0.01).

Respecto a la etapa puberal, el 86% de los niños con EHGNA estaban en el inicio de la pubertad (P2G2 y P3G3), a diferencia de lo observado con las niñas, de las cuales el 86% estaba en etapas más avanzadas (P4M4 y P5M5). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con EHGNA y sin ésta, con respecto al desarrollo de la pubertad.

Todas las variables clínicas y de laboratorio fueron probadas entre los grupos de niños y niñas con EHGNA y sin EHGNA, y los análisis iniciales revelaron diferencias significativas sólo entre los grupos de niñas con EHGNA y sin ésta para los siguientes parámetros: la grasa visceral (niñas con EHGNA = 4.38 cm x sin EHGNA = 3.33 cm; p = 0.01); ALT (niñas con EHGNA = 28.00 x sin EHGNA = 21.12; p = 0.01); gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (niñas con EHGNA = 30.85 x sin EHGNA = 19.14; p = 0.003); triglicéridos

(el 71.5% de las niñas con EHGNA tenía valores de triglicéridos elevados x 21.5% de las niñas sin EHGNA; $p = 0.01$); colesterol y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) (el 57% de las niñas con EHGNA presentaron colesterol elevado x 6.5% de las niñas sin EHGNA; $p = 0.01$).

Los resultados de la regresión logística multivariada, ajustada por edad, desarrollo de la pubertad y educación, mostraron que los adolescentes con EHGNA, cuando se evaluó la grasa visceral, tienen 2.8 veces más posibilidad de tener la medida de la grasa visceral en el tercil superior. En cuanto a las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y GGT, los adolescentes con EHGNA tienen una probabilidad 2.9 y 4.1 veces más alta de presentar ALT y GGT en los terciles más altos, respectivamente. Por último, los adolescentes con EHGNA tienen 4.2 veces más probabilidad de tener niveles de

triglicéridos superiores a 131 mg/dl, una posibilidad 2.72 veces mayor para presentar valores de colesterol superiores a 200 mg/dl y una posibilidad 2.58 veces más alta de presentar niveles de LDLc mayores que 130 mg/dl.

Utilizamos la prueba de Mantel-Haenszel (ajustada por edad, desarrollo puberal y nivel de educación) para las variables que mostraron asociación estadística con EHGNA en la regresión logística univariada. Observamos que las variables colesterol y LDLc mostraron interacción con el sexo, es decir, hubo una diferencia estadísticamente significativa en los valores de estas variables entre los sexos femenino y masculino. Las adolescentes con EHGNA tienen una posibilidad 6.99 más alta de presentaren valores de colesterol elevados, en comparación con 1.2 para los varones. Para el LDLc, la posibilidad para las niñas es de 8.15, mientras que es de 1.26 para los varones.

Los resultados de este trabajo muestran que las variables colesterol y LDLc son marcadores importantes de EHGNA para las niñas, pero no es el caso de los varones. Por ello, planteamos que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes entre los niños y las niñas con EHGNA. Los marcadores que normalmente se encuentran como predictores de la EHGNA pueden ser importantes para las niñas durante la pubertad, pero para los varones estos mismos marcadores pueden no estar asociados con la presencia de EHGNA.

Las hormonas sexuales pueden desempeñar un papel importante en el desencadenamiento de la EHGNA en los niños. Para las niñas, los factores relacionados con el síndrome metabólico, tales como la dislipidemia, son determinantes para la activación de la EHGNA. Otros estudios deben buscar las diferencias entre el metabolismo femenino y el masculino en la génesis de la EHGNA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

EHGNA, enfermedad por hígado graso no alcohólico; DE, desviación estándar; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; ALT, alanina aminotransferasa.

Autoevaluación del artículo

Se describen diferencias relacionadas con el sexo en los procesos patogénicos vinculados con la evolución al hígado graso en los adolescentes.

¿Cuál de estos parámetros es un importante marcador de evolución al hígado graso en las adolescentes, si bien no ocurre lo mismo con los pacientes de sexo masculino?

A, El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc); B, El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc); C, Los triglicéridos; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/117676

Cómo citar este artículo: Bechere Fernandes MT.

Diferencias en el metabolismo de adolescentes de sexo femenino y masculino con enfermedad por hígado graso no alcohólico detectada por ultrasonido. Artículos Originales Gastroenterología 4:10-12, Jul 2016.

How to cite this article: Bechere Fernandes MT.

Metabolic differences between male and female adolescents with non-alcoholic fatty liver disease, as detected by ultrasound. Artículos Originales Gastroenterología 4:10-12, Jul 2016.

Bibliografía recomendada

- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 101:141-147, 1998.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28:S4-36, 2005.
- Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, Marchi M. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes* 15:847-852, 1991.
- Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 127:700-704, 1995.
- Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 47:412-417, 2007.
- Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes* 28:1257-1263, 2004.
- Cook JS, Hoffman RP, Stene MA, Hansen JR. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 77:725-730, 1993.
- Fishbein MH, Cox S. Non-alcoholic fatty liver in a toddler. *Clin Pediatr (Phila)* 43:483-485, 2004.
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 50:2444-2450, 2001.
- Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:772-776, 2000.
- Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 87:144-147, 2002.
- Kahen T, Schwimmer JB, Lavine JE, Deutsch R, Stanley C, Behling C. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterology* 126:A753-754, 2004.
- Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Public Health* 120:176-178, 2006.
- Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89:61-70, 2004.
- 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* 32:381-387, 2008.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
- Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Serum c-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1419-1422, 2006.
- Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43:413-427, 2006.
- Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:697-703, 2006.
- Ribeiro Filho FSF. Identificação de indivíduos obesos de alto risco cardiovascular através da mensuração ultra-sonográfica da adiposidade visceral (tese). Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, 2002.
- Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin Liver Dis* 27:312-318, 2007.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42:641-649, 2005.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 118:1388-1393, 2006.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 143:500-505, 2003.
- Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 83:494-497, 2005.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 115:561-565, 2005.
- Tanner JM. *Worldwide variation in human growth*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fugimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 40:2002-2009, 1995.
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658, 1996.
- Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 28:386-395, 2008.