



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS

GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MÉDICO

**HOSPITAL CENTRAL NORTE**



**“PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA POR  
ULTRASONOGRAFÍA EN NIÑOS DE OBESIDAD INFANTIL”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA

ESPECIALIDAD DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

**P R E S E N T A:**

**DRA. BRISIA MINERVA YAÑEZ CASADOS**

**DRA. DALIA MARTINEZ RENTERIA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. ROBERTO LONDAIZ  
ASESOR DE TESIS**

**DR. RICARDO SALAS FLORES.  
ASESOR DE TESIS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SANTOS ADOLFO ESQUIVEL VILLARREAL

**DIRECTOR  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETRÓLEOS MEXICANOS**

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ.

**JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETRÓLEOS MEXICANOS  
ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO**

DR. ROBERTO PLIEGO MALDONADO

**JEFE DE RADIOLOGÍA E IMAGEN  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETRÓLEOS MEXICANOS**

DRA. DALIA MARTINEZ RENTERIA.

**ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO RADIOLOGIA E IMAGEN**

DR. RICARDO SALAS FLORES

**ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO  
ENDOCRINOLOGO PEDIATRA  
CATEDRATICO DE LA ASIGNATURA DE METODOLOGIA DE LA  
INVESTIGACION UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

MEXICO, D. F

AGOSTO 2009

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS Y A MIS PADRES** *Por ser mi apoyo en estos tres años.*

**A MI ESPOSO** *Por ser mi guía, mi apoyo...mi brazo derecho en esta travesía, que no fue nada fácil, y que se que llegue al final del camino, gracias a el.*

**A MI HERMANO Y AMIGO,** *Abraham, quien siempre estuvo ahí para levantarme en los momentos más difíciles.*

**MIS AMIGOS.** *Iliana, Juanita, Aline y Lulú, quienes siempre me ayudaron a ajustar mis ideas y me dieron en mas de una ocasión, su hombro para llorar.*

**DRA. DALIA MARTINEZ....***quien no solo fue mi tutora en estos tres años, también fue alguien en quien me apoye y ayudó en infinidades ocasiones...y eso es algo que nunca olvidare....gracias maestra.*

## INDICE

<b>CAPITULOS</b>	<b>PAGINA</b>
<b>I.- RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>II.- INTRODUCCION</b>	<b>9</b>
<b>III.- ANTECEDENTES</b>	<b>12</b>
• <b>HISTORIA</b>	<b>13</b>
• <b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>14</b>
• <b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>17</b>
• <b>HISTOPATOLOGIA</b>	<b>21</b>
• <b>PATOGENESIS</b>	<b>25</b>
• <b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>31</b>
• <b>DIAGNOSTICO</b>	<b>31</b>
• <b>TRATAMIENTO</b>	<b>34</b>
• <b>PRONOSTICO</b>	<b>37</b>
<b>IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>38</b>
<b>V.- JUSTIFICACION</b>	<b>40</b>
<b>VI.- OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
• <b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>43</b>
• <b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<b>43</b>

<b>VII.- METODOLOGIA</b>	<b>44</b>
• <b>CLASIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>45</b>
• <b>POBLACION DE ESTUDIO</b>	<b>45</b>
• <b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>46</b>
• <b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>47</b>
• <b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>47</b>
• <b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>47</b>
• <b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>	<b>48</b>
• <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	<b>48</b>
• <b>VARIABLES UNIVERSALES</b>	<b>55</b>
• <b>DESCRIPCION DETALLADA DEL ESTUDIO</b>	<b>56</b>
• <b>RECURSOS</b>	<b>63</b>
• <b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>63</b>
<b>VIII.- RESULTADOS</b>	<b>65</b>
<b>IX.- DISCUSION</b>	<b>69</b>
<b>X.- CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>XI.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>75</b>
<b>XII.- FIGURAS</b>	<b>85</b>
<b>XIII.- TABLAS</b>	<b>88</b>
<b>XIV.- ANEXOS</b>	<b>93</b>

**CAPITULO I**  
**RESUMEN**

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** El propósito de este estudio fue evaluar la correlación de la presencia de esteatosis hepática determinada mediante ultrasonografía con medidas antropométricas, pruebas de funcionamiento hepático, glucosa y perfil lipídico.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio Observacional de tipo Transversal, Comparativo, Abierto, en niños y adolescentes de ambos sexos, de edades entre los 2 y 18 años con obesidad. Se incluyeron un total de 46 pacientes. Se formaron dos grupos de pacientes con obesidad, uno con la presencia de esteatosis hepática (grupo 1) y otro con hígado normal (grupo 2) reportado mediante ultrasonografía. Se realizaron mediciones de perímetro de cintura, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, se realizó exploración física para determinar la presencia de acantosis nigricans y estadificar el desarrollo puberal, se midieron niveles séricos de glucosa en ayuno, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gama glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP).. Se valoro también la edad ósea.

**RESULTADOS:** La prevalencia de esteatosis hepática fue del 28.3% reportada ultrasonográficamente. Los promedios de los niveles de ALT y GGT fueron significativamente más altos en los pacientes del con esteatosis hepática. Se encontró que la presencia de esteatosis hepática fue más frecuente en estadio I de desarrollo puberal.

**CONCLUSIONES:** La realización del ultrasonido hepático permitió identificar en población pediátrica la presencia de esteatosis por lo que debe formar parte de la evaluación temprana en niños con obesidad.

## **CAPITULO II INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

Desde hace aproximadamente 20 a 30 años se ha informado que la obesidad es el trastorno nutricional mas frecuente durante la infancia y la pubertad en las sociedades desarrolladas e industrializadas. La obesidad en el individuo menor de 18 años de edad tiene un riesgo alto de acompañarse de trastornos metabólicos (resistencia a la insulina y dislipidemia) que preceden a la diabetes mellitus tipo 2 y a las enfermedades vasculares y cerebrales, destacando también las psicológicas y sociales. La población mexicana tiene un riesgo alto para desarrollar obesidad y complicaciones de la misma. <sup>1</sup>

Una de las complicaciones asociadas a obesidad y al síndrome de resistencia a la insulina es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en ingles nonalcoholic fatty liver disease) que se refiere a un amplio espectro de daño del hígado que puede progresar a enfermedad hepática terminal similar a la enfermedad hepática inducida por alcohol. Es una enfermedad caracterizada por la elevación crónica de aminotransferasas y anormalidades ultrasonograficas (incremento de la ecogenicidad). El espectro de esta enfermedad es amplio y puede progresar al paso de los años desde una simple esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis avanzada y/o hasta cirrosis y falla hepática por lo que es de vital importancia la identificación de estos pacientes con el objetivo de prevenir dichas complicaciones potenciales <sup>2, 3, 4, 5</sup>

Su prevalencia y gravedad están en relación con variables como el índice de masa corporal (IMC), distribución central de la grasa, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y aumento de la presión arterial. Los niños obesos son más propensos que los niños de peso normal de padecer hígado graso.<sup>2, 6</sup>

En el presente trabajo presentamos las cifras de prevalencia y los hallazgos relacionados de la Esteatosis Hepática.

## **CAPITULO III ANTECEDENTES**

## HISTORIA

La esteatohepatitis se define como la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era expresión única y exclusivamente del abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig et al describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban una enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis, indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos. Un hecho interesante fue que un número significativo de estos casos presentaba signos histológicos de inflamación caracterizados por la infiltración, tanto a nivel lobulillar como portal, de neutrófilos y linfocitos, lo que motivó que estos autores acuñaran el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos. Tres años después se describió por primera vez en niños.<sup>7</sup>

En la actualidad, no obstante, un creciente número de autores considera que el término NASH no refleja con exactitud el espectro evolutivo de este trastorno hepático que comprende desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis establecida. Por todo ello, la denominación «enfermedad hepática por depósito de grasa» parece más adecuada para definir este síndrome anatomoclínico. En cualquier caso, el término NASH es todavía el más aceptado internacionalmente y, por tanto, es el que se utilizará a lo largo de esta tesis.<sup>7, 8,</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

El incremento significativo de la prevalencia de obesidad infantil en la población estadounidense durante las últimas 3 décadas es alarmante y continúa incrementándose rápidamente. El trece a 14% de los niños entre 6-11 años y adolescentes entre 12-19 años se reportaron con sobrepeso en la cuarta encuesta sobre Salud Nacional y Examen de la nutrición (NHANES IV). Información de 1999-2001 indica que continúa incrementándose a 15.5% de 12 a 19 años y 15.3% de 6-11 años. Datos similares se han informado en estudios realizados en Inglaterra, Japón y Canadá; en este último país, la prevalencia de obesidad aumentó en 50% durante el periodo de 1981 a 1988.<sup>1</sup>

En México de acuerdo a lo reportado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad fue de alrededor de 26%, para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños, lo que representa alrededor de 4, 158, 800 escolares en el ámbito nacional con sobrepeso y obesidad. En los adolescentes de 12 a 19 años de edad, uno de cada 3 hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad, esto representa alrededor de 5, 757, 400 adolescentes en el país. No hay claras tendencias del sobrepeso y la obesidad en relación con la edad, salvo una ligera tendencia de mayor obesidad a mayor edad en el caso de las mujeres.<sup>10</sup>

La NASH es una enfermedad hepática que se reconoce con mayor frecuencia y ha sido reportado en todo el mundo con casos publicados de Norte América, Europa, Australia y Asia, afectando del 10 a 24% de la población general en varios países. Sin embargo, la prevalencia de NASH aumenta en personas obesas de 57.5% a 75%. Hay pocos estudios que indiquen la prevalencia de NASH en niños. En estados Unidos según el reporte de la encuesta sobre Salud Nacional y Examen de la Nutrición tercero NHANES III (N= 2450 niños; edades de 12 a 18 años) se encontró elevación de Aspartato Alanino Transferasa (ALT) en 75 adolescentes (3%). En un estudio realizado con ultrasonido en 810 niños japoneses (edades entre 4 y 12 años) encontraron una prevalencia de hígado ecogénico en un 2.6%. Por lo que se estima que la prevalencia de NASH en Estados Unidos y Asia es de 3%. La historia natural de la enfermedad aun es desconocida. En muchos estudios reportan la edad promedio de presentación de alguna etapa de NASH entre los 11.6 y 13.5 años de edad, aunque el diagnóstico también puede realizarse en niños de hasta 2 años de edad.<sup>2, 3, 4, 5</sup>

En varios estudios se ha encontrado que es más frecuentemente diagnosticado NASH en niños que en niñas. El predominio del sexo masculino fue demostrado en un estudio de autopsias en San Diego, evaluando las biopsias de hígado encontrando un 10.5% de niños afectados contra un 7.4% de niñas.<sup>12, 13</sup>

En el estudio de Schwimmer et al reportan que es más probable que los niños presenten NASH tipo 2 (moderada) y las niñas NASH tipo 1 (ligera, ver tabla 1 de clasificación, pág. 25 de esta tesis) sugiriendo que las hormonas sexuales juegan un papel muy importante en el desarrollo de NASH. Además las niñas que tuvieron NASH tipo 2, se presentó a muy temprana edad (promedio de edad 10.5 años), que las niñas con NASH tipo 1 (promedio de edad 13.3 años).<sup>14</sup>

Aunque el estadio de Tanner no fue valorado, las niñas con NASH tipo 2 se encontraban en etapa de prepubertad, con un perfil hormonal muy similar a los niños en quienes predominaba el NASH tipo 2. En contraste con las niñas en etapa de pubertad (con niveles elevados de estrógenos), presentaron NASH grado 1.<sup>14</sup>

Esta enfermedad tiene una presentación frecuentemente silenciosa, con presencia usualmente de hepatomegalia solamente en un 30% a 40% de los casos. Así como en los adultos, NASH es probablemente la causa más común de enfermedad del hígado en preadolescentes y grupos adolescentes. En revisiones sistemáticas de información de NASH en niños, no hay datos que apoyen la extrapolación de la enfermedad en adultos a la población pediátrica.<sup>2, 3, 4, 5, 11</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Un gran número de variables han sido asociadas con la enfermedad de hígado graso en la población pediátrica que podrían explicar la patogénesis de NASH. Muchas de ellas son similares a los factores de riesgo identificados en la población adulta, como la obesidad, adiposidad visceral, resistencia a la insulina, raza/etnicidad y la presencia de otras características del síndrome metabólico. Así como en los adultos que presentan NASH, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores determinantes en la patogénesis de la enfermedad de hígado graso en niños.<sup>2,4, 5,15</sup>

El sobrepeso y la obesidad han sido constantemente identificadas en numerosos estudios de Norte América, Europa y Asia como un factor de riesgo importante para el desarrollo de NASH. Solo un estudio ha incluido información en cuanto a la evolución de la obesidad publicado por Noguchi et al en el cual estudiaron 11 niños japoneses obesos con 2 a 7 años de evolución de la obesidad (promedio 5 años), encontrando una simple esteatosis en 5 niños, 3 niños presentaron esteatosis con inflamación y 3 con fibrosis, ninguno de los niños presento cirrosis.<sup>16</sup>

El fenotipo clínico del Síndrome de Resistencia a la Insulina incluye obesidad central, características en la piel como Acanthosis Nigricans (AN) caracterizado por hiperpigmentación, hiperqueratosis, manchas en la piel, estrías, acné, hirsutismo, calvicie frontal, alergia manifestada como asma, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos, disminución de HDL, aterosclerosis temprana, estatura corta, esteatosis hepática y ovarios poliquísticos.<sup>3, 4, 17</sup>

Burke et al, proponen un sistema de clasificación para los grados de severidad de AN y encontraron que la severidad de esta, fue asociada con elevación de la insulina de ayuno y con el incremento del índice de masa corporal. Los niveles de insulina en ayuno de más de 15 micro U/ml, y los niveles pico de insulina después de una prueba de tolerancia a la glucosa vía oral de más de 150 micro U/ml, o más de 75 microU/ml a los 120 minutos de la prueba, son niveles de hiperinsulinismo, lo cual sugiere resistencia a la insulina (RI).<sup>3, 17, 18</sup>

Para valorar la resistencia a la insulina se utiliza el modelo matemático para la evaluación de la homeostasis de glucosa (HOMA), si el resultado es mayor de 3.5 indica que existe resistencia a la insulina; si es menor de 2.7 es normal, para calcular la sensibilidad se utiliza la fórmula de QUICKI (Quantitative insulin check index) considerando valores normales  $<0.331$

En un estudio en niños japoneses con obesidad se identificó a la hiperinsulinemia como una variable fuertemente asociada a la elevación sérica de alanino aminotransferasa (ALT).<sup>19</sup>

En los adultos, NASH es considerado la manifestación hepática del síndrome metabólico. Algunos criterios para síndrome metabólico en niños y adolescentes con NASH se han identificado, como la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>20</sup> En diversos estudios en niños, los niveles elevados de triglicéridos han sido asociados a NASH y en un estudio se reportó niveles bajos de HDL en adolescentes obesos en quienes se sospechó hígado graso.<sup>21, 22</sup>

Las bases para que la etnicidad se encuentre asociada en la prevalencia de NASH aún no ha sido determinada, pero pudiera estar involucrada las diferencias en la composición corporal, sensibilidad a la insulina, perfil de adiponectina y factores genéticos o ambientales aún desconocidos. En una revisión de biopsias en niños con NASH evaluados en el Hospital de San Diego se encontró un 53% de predominio de niños Hispanos y un 25% de blancos no hispanos.<sup>14</sup>

Se ha sugerido que las hormonas sexuales juegan un papel muy importante como mediador en el desarrollo (testosterona) o como protector (estrógenos) de NASH. En los adultos la presencia de NASH es 2 veces más común en mujeres posmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas y disminuye el riesgo de NASH en mujeres posmenopáusicas que se encuentran con terapia estrogénica de reemplazo. En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo determinado por el hirsutismo, se demostró que hay una fuerte relación con NASH, independientemente de la sensibilidad de la insulina y del índice de masa corporal (IMC).<sup>23</sup>

El rol de las hormonas sexuales y la resistencia a la insulina en la pubertad puede ser determinante para el inicio del desarrollo de NASH. Los estadios puberales han sido evaluados solamente en un estudio realizado en Italia dónde se correlaciono el estadio puberal con la prevalencia de hígado graso evaluada por ultrasonido, se encontró que la presencia de hígado graso fue mas alto en estadio Tanner IV (47%), intermedio estadios II y III (36%) y mas bajo en estadio I (33%).<sup>12</sup>

Aunque la información disponible acerca de la mayoría de los niños con NASH en la adolescencia, indica que hay un subgrupo de niños quienes presentan hígado graso en edades de hasta 2 años de vida, como en el estudio realizado de 1999 al 2003 con lactantes en población japonesa no obesa entre 3 y 11 meses de edad, donde se identificó por medio de ultrasonografía, hígado ecogénico en el 2.2% a 5% de los lactantes.<sup>24</sup>

La información que se dispone respecto a cual sea la causa que desarrolle NASH en este subgrupo de niños aún es desconocida. Recientemente, se ha investigado que el bajo peso al nacer seguido de un incremento rápido de ganancia de peso, es un factor predisponente para obesidad, adiposidad visceral y resistencia a la insulina.<sup>25</sup> Los niños que nacen con edad gestacional menor presentan bajos niveles de adiponectina, comparado con los niños obesos o sanos y es más pronunciada esta diferencia en los niños con crecimiento Cath-Up posnatal.<sup>26</sup>

## HISTOPATOLOGIA

La NASH es histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica. Las características histológicas típicas en los adultos con NASH incluyen la esteatosis macrovesicular, mezcla de infiltrado celular inflamatorio, inflamación parenquimatosa lobular, degeneración balonizante (ballooning), depósitos de colágena perisinusoidal y perivenular, fibrosis, cirrosis, y la presencia de cuerpos hialinos de Mallory. La presencia de estas características solas o en combinación se puede presentar en la esteatohepatitis no alcohólica. Los tractos portales son relativamente esparcidos de inflamación; aunque los niños con NASH puede llegar a presentar una predominante inflamación portal, los cuerpos hialinos de Mallory se encuentran muy difusos o ausentes en los niños con NASH.<sup>4, 5</sup>

La historia natural de la NASH parece depender de la forma histológica de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para su diagnóstico resultan de gran relevancia pronóstica. En diversos estudios la NASH se define únicamente por la presencia de esteatosis más inflamación portal o lobulillar<sup>27</sup>, mientras que otros autores que utilizan unos criterios más estrictos incluyen además, como lesiones clave para establecer el diagnóstico, la degeneración balonizante hepatocelular, la hialina de Mallory y la presencia de fibrosis perivenular.<sup>28</sup> Estas diferencias de criterio pueden suponer grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia de la NASH en poblaciones de riesgo como los obesos.

En cualquier caso, actualmente no existe un consenso internacional sobre la definición y clasificación de las diferentes formas histológicas, así como sobre la nomenclatura de esta enfermedad hepática, con dos claras tendencias: una que defiende el uso de criterios histológicos muy restrictivos para el diagnóstico de NASH, con el riesgo de no diagnosticar formas leves o incompletas, y otra, en la que nos encontramos, que defiende el uso de criterios diagnósticos más flexibles que permitan una visión más amplia de esta enfermedad hepática por depósito de grasa.<sup>29</sup>

Recientemente, Brunt et al han propuesto una clasificación del índice de actividad histológica de NASH (ver tabla 1, pág. 25 de esta tesis), diferenciando cuatro grados de esteatosis, tres grados de inflamación y 4 estadios de fibrosis que van de menos a más dependiendo de la intensidad de las lesiones histológicas. La severidad de esteatosis es de diversos grados dependiendo de la cantidad de parénquima hepático involucrado. Aún se desconoce, no obstante, el valor pronóstico de esta clasificación, pero sí parece ser útil en términos de investigación clínica, ya que ofrece un marco común para la clasificación histológica (grado y estadio) de esta enfermedad hepática.<sup>30</sup>

**TABLA 1****GRADOS Y ETAPAS DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO*****GRADOS DE ESTEATOSIS***

Grado 0: No

Grado 1: < 33% de hepatocitos afectados

Grado 2: 33% a 66% de hepatocitos afectados

Grado 3: > 66% de hepatocitos afectados

***GRADOS PARA ESTEATOHEPATITIS******Grado 1, Ligera***

Esteatosis: predominantemente macrovesicular, involucra 66% de lóbulos

Balloning (balón): ocasionalmente observado; zona 3 de hepatocitos

Inflamación lobular: dispersa e inflamación aguda ligera

Inflamación portal: nada o ligera

***Grado 2, moderada***

Esteatosis: cualquier grado, mezcla de grasa micro y macrovesicular

Balloning: presente en zona 3 de hepatocitos

Inflamación lobular: células polimorfonucleares pueden asociarse a hepatocitos en balón, fibrosis pericelular, puede llegar a verse inflamación crónica ligera

Inflamación portal: ligera a moderada

**Grado 3, severa**

Esteatosis: típicamente involucra > al 66% de hepatocitos

Balloning: presente en zona 3 de forma marcada

Inflamación lobular: inflamación crónica y aguda dispersa, células polimorfonucleares concentradas en la zona 3 y fibrosis perisinusoidal

Inflamación portal: ligera a moderada

**Etapas para fibrosis**

Etapa 0: Sin fibrosis

Etapa 1: zona 3 perivenular, perisinusoidal o fibrosis pericelular; focal o extensiva

Etapa 2: igual que arriba, con fibrosis periportal focal o extensiva

Etapa 3: puentes de fibrosis, focal o extensiva

Etapa 4: cirrosis

## **PATOGENESIS**

La patogenia de la NASH a pesar de los avances de los últimos años, aún no es bien conocida, aunque muchos de los mecanismos son similares a los de la esteatohepatitis alcohólica. Existen diversas alteraciones metabólicas que nos conducen a la acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias en el interior de las células: el término esteatosis describe la acumulación de triglicéridos dentro del parénquima de las células hepáticas. Los cambios de grasa son frecuentemente observados en el hígado ya que es el principal órgano involucrado en el metabolismo de las grasas, aunque esto también ocurre en otros órganos como corazón, músculo y riñones aunque en menos proporción.<sup>5</sup>

La esteatosis se caracteriza por el acumulo excesivo de grasa en las células hepáticas; se sabe que el 5% del peso total del hígado corresponde a lípidos y más allá de esta proporción se considera una patología, comúnmente llamada esteatosis o hígado graso. Entre las causas de hígado graso y/o esteatosis se incluyen el consumo excesivo de alcohol, obesidad, malnutrición proteica, pérdida de peso rápida, nutrición parenteral total, diabetes mellitus tipo 2, anorexia, toxinas, procedimientos quirúrgicos como derivación intestinal, resección extensa del intestino delgado, gastroplastia por obesidad mórbida y el uso de medicamentos hepatotóxicos como amiodarona, glucocorticoides, metotrexato, naproxeno, bloqueadores de los canales de calcio, entre otras causas.<sup>5,8</sup>

Existen diferentes mecanismos responsables de la acumulación de triglicéridos en el hígado; el principal mecanismo se debe cuando existe un desequilibrio en el metabolismo de los ácidos grasos provenientes a partir del intestino (dieta) o del tejido adiposo. En el tejido adiposo los lípidos sufren el proceso de lipólisis mediante lo cual se liberan en forma de ácidos grasos libres al torrente circulatorio los cuales son dirigidos hacia el hígado; mientras que de la dieta son transportados como quilomicrones y una pequeña parte como ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se internalizan en la célula hepática y se esterifican a triglicéridos. Algunos se convierten a colesterol y/o son oxidados en las mitocondrias. Algunos ácidos grasos libres se sintetizan a partir de acetato dentro de las células hepáticas. Posteriormente los ácidos grasos son eliminados por el hígado a través de la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); es decir los triglicéridos intracelulares deben formar complejos con las apolipoproteínas específicas para formar las VLDL y así eliminarse de las células hepáticas. El depósito de ácidos grasos también puede aumentar por una disminución de su oxidación, lo que ocurre en los casos de hiperinsulinemia. Finalmente el depósito de triglicéridos puede aumentar cuando existe una disminución en la síntesis de lipoproteínas y en su excreción al torrente circulatorio.<sup>5,8</sup>

La patogenia de la NASH sigue siendo un tema de gran controversia y aunque aún se reconocen algunas lagunas en su conocimiento, la teoría patogénica actualmente más aceptada es la del doble «impacto», basada en el modelo propuesto por Day y James<sup>31</sup> en 1998, que se representa gráficamente en la figura 1 (pág. 30 de esta tesis).

## PRIMER IMPACTO

El primer «impacto» sería la acumulación de grasa o esteatosis en el interior de los hepatocitos. Dicha acumulación hepatocelular de ácidos grasos y triglicéridos se produciría por un trastorno en la homeostasis del metabolismo de las grasas que podría tener múltiples causas, pero hoy se cree que una de las causas fundamentales de este trastorno sería una alteración de la respuesta celular a la insulina, tanto del adipocito como del hepatocito. La acumulación de grasa en los hepatocitos produciría una situación de estrés oxidativo en las células hepáticas que inicialmente sería compensado al activarse las defensas antioxidantes de la célula, pero si esta situación se prolongase los hepatocitos serían vulnerables a un segundo «impacto».

## SEGUNDO IMPACTO

Un exceso de radicales libres de oxígeno (RLO) generado por una situación de estrés oxidativo crónico activaría la peroxidación lipídica de las membranas celulares, lo que estimularía la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) por los hepatocitos y las células de Kupffer. Esta citosina proinflamatoria es capaz de inducir directamente la muerte celular al activar la vía de las caspasas y de generar grandes cantidades de radicales libres de oxígeno al alterar la cadena respiratoria mitocondrial. La acción conjunta de estos efectos deletéreos –el segundo «impacto»– sobre unos hepatocitos vulnerables explicaría la aparición de fenómenos necroinflamatorios en el hígado y la consiguiente fibrosis.

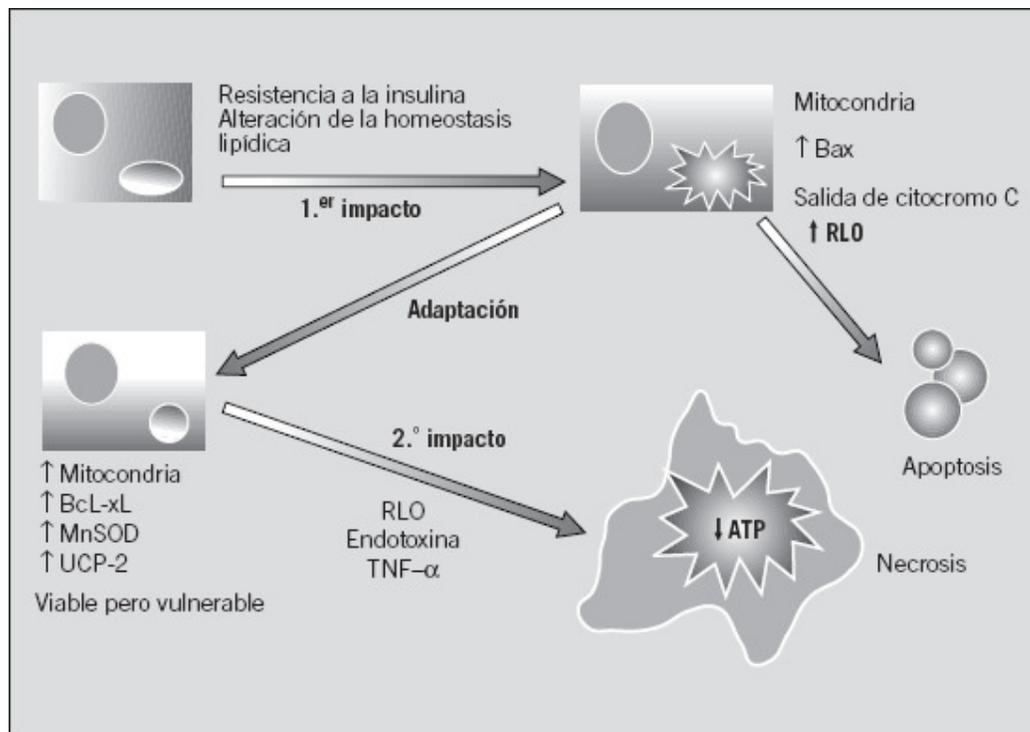


FIGURA 1. Teoría patogénica del doble impacto, basada en el modelo propuesto por Day y James<sup>30</sup>. Brevemente, en este modelo el primer impacto sería la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos debido a una alteración de la homeostasis lipídica por la resistencia periférica a la insulina, lo que generaría una situación de estrés oxidativo que dejaría a los hepatocitos vulnerables a un segundo impacto que ocasionaría la muerte celular por necrosis. Éste se produciría si se generase una mayor cantidad de radicales libres de oxígeno, además de la acción deletérea de otros mediadores de la inflamación como la endotoxina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Bax: proteína proapoptótica; RLO: radicales libres de oxígeno; Bcl-xL: proteína antiapoptótica; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa; UCP-2: proteína de la cadena respiratoria mitocondrial.

En el primer paso de la patogénesis fue el exceso de grasa, que está íntimamente relacionado con la resistencia a la insulina (RI) que es común en pacientes con NASH; por lo tanto la RI y la hiperinsulinemia son considerados como las principales anormalidades en NASH. La insulina modula el señalamiento intracelular por activación de las rutas postreceptor a través de la actividad de tirosinacinasas acopladas al receptor de insulina. Defectos en algunas rutas post-receptor contribuyen a los estados de RI. Uno de los principales mecanismos de RI es la regulación negativa de la vía de señalización del sustrato a receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) debido al exceso de ácidos grasos libres. La fosforilación de tirosina del IRS-1 es un mecanismo general de acción de la insulina; por lo tanto cuando existe un error en la fosforilación de tirosina provoca que se acelere la desfosforilación y se fosforilen los residuos de serina; los cuales tienen un efecto de desactivación del IRS lo cual conduce a RI.

La sensibilidad a la insulina también es regulada por mediadores peptídicos. Existen péptidos o citocinas producidas por ciertos tejidos que tienen una función de regular la actividad metabólica negativamente; tal es el caso del TNF- $\alpha$ , angiotensinógeno, inhibidor activador del angiotensinógeno 1, leptina y componentes del complemento. El TNF- $\alpha$  es una citosina derivada principalmente del tejido adiposo; la producción de TNF- $\alpha$  en plasma correlaciona con el índice de masa corporal. Aun permanece incierto como el TNF- $\alpha$  estimula la fosforilación de residuos de serina.<sup>5</sup>

La leptina puede tener un papel primordial en regular la participación de la grasa entre la  $\beta$ -oxidación mitocondrial y la síntesis de triglicéridos. Defectos en la vía de señalización de la leptina están asociados con la acumulación preferencial de grasa y errores en la  $\beta$ -oxidación de grasa en el hígado. En humanos tal efecto es debido principalmente a la resistencia a la leptina más que a deficiencia de la hormona. Algunos trabajos reportan la participación de la leptina en NASH contribuyendo al desarrollo de fibrosis y/o cirrosis.<sup>32</sup>

El estrés oxidativo es considerado como un mecanismo central del daño hepatocelular en NASH. Existen múltiples posibles orígenes de estrés oxidativo en el hígado graso que han sido identificados tales como: citocromo P4502E1,  $\beta$ -oxidación peroximal, fuga de electrones mitocondriales y reclutamiento de células inflamatorias. Los productos reactivos de la peroxidación de lípidos pueden potenciar el estrés oxidativo. Los productos finales del proceso de peroxidación de lípidos son el malondialdehído y el 4-hidroxineonenal, el primero de ellos activa a las células estelares hepáticas y por lo tanto estas células ya activadas aumentan la síntesis de colágena y de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP's) lo cual favorece la fibrosis, este mismo producto contribuye a la inflamación por activación de factor nuclear kB (NF-kB) el cual regula la expresión de las citocinas proinflamatorias; también otro producto de la peroxidación de lípidos es el 4-hidroxinonenal el cual es un fuerte quimiotáctico para los neutrófilos lo que también desencadena la respuesta inflamatoria.<sup>5</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Muchos de los pacientes con NAFLD no tienen signos o síntomas de la enfermedad hepática al momento de su diagnóstico, algunos niños pueden quejarse de dolor abdominal (prevalencia de 42% a 59%) fatiga, malestar y sensación de plenitud o disconformidad en la parte superior derecha de abdomen. En la exploración física la hepatomegalia es el hallazgo físico más frecuente y en general puede ser el único en muchos pacientes. La acantosis nigricans en el cuello y axilas asociado con hiperinsulinemia, puede encontrarse en un 50% de los niños con NASH.<sup>2, 4, 5, 9, 15</sup>

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de NASH se puede realizar de manera invasiva y no invasiva. Para el diagnóstico definitivo de NASH se requiere de la biopsia hepática (método invasivo) que es el estándar de oro, ya que nos proporciona mayor sensibilidad, especificidad y nos provee una información importante acerca del pronóstico de la enfermedad. No está bien establecido cuáles son las lesiones mínimas necesarias para el diagnóstico de NASH, aunque la mayoría de los autores consideran que deben existir esteatosis, inflamación lobulillar, degeneración o balonamiento de los hepatocitos y fibrosis. La esteatosis es fundamentalmente macrovacuolar y su intensidad es muy variable, desde ligera, con afección únicamente de la región perivenular, hasta prácticamente masiva. En la fase de cirrosis la esteatosis puede ser mínima. Los cuerpos hialinos de Mallory no son un requisito para el diagnóstico, pero se presentan con mucha frecuencia.<sup>2, 4, 5, 9, 33</sup>

También puede observarse degeneración glucogénica de los núcleos. En los infiltrados inflamatorios predominan los neutrófilos, aunque también pueden existir linfocitos y macrófagos. La tinción positiva para el hierro se observa con frecuencia variable según las series. La fibrosis pericelular, perisinusoidal o periportal se observa en un 40 a un 80% de los pacientes con NASH. La fibrosis es más acentuada en la región pericentral y oscila entre septos finos alrededor de la vena centrolobulillar o alrededor de grupos de hepatocitos a septos gruesos y puentes de fibrosis que distorsionan la arquitectura hepática. Aunque la biopsia hepática es considerada como el método diagnóstico estándar no es viable en la población pediátrica por ser un método invasivo y su alto costo. <sup>2, 4, 5, 9, 33</sup>

Por lo tanto se ha utilizado la elevación anormal de aminotransferasas séricas (método no invasivo) como la aspartato alanino transferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), Fosfatasa alcalina (ALP) y gama glutamil transferasa (GGT) como marcadores de la enfermedad. Se ha observado que la elevación de ALT se encuentra asociada con el incremento de grasa hepática e incremento de grasa visceral. Niveles elevados de GGT han sido ligados con obesidad, hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia, estrés oxidativo e inactividad física. Una asociación muy fuerte con los triglicéridos séricos sugiere que la GGT e hipertrigliceridemia puede ser un marcador bioquímico de hígado graso con el incremento concomitante de triglicéridos ricos en lipoproteínas, además es la única enzima asociada con la incidencia de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. <sup>2, 4, 6, 33, 34</sup>

La sensibilidad y la especificidad de las aminotransferasas en el diagnóstico de NASH en población pediátrica aun no ha sido establecida y no existe otro marcador sérico. Una alternativa son los estudios de imaginología, aunque son inexactos nos ayudan a evaluar NASH en la población pediátrica, de los cuales destacan el ultrasonido y la resonancia magnética, la tomografía computada no es una herramienta de diagnóstico apropiada en niños debido a su radiación. Estudios clínicos en adultos demuestran que la ultrasonografía, tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad de 93% en detectar esteatosis y una sensibilidad de 77% y especificidad de 89% en detectar el incremento de fibrosis. Pero la sensibilidad falla cuando al evaluar a los pacientes, presentan menos de 30% de esteatosis por biopsia. Sin embargo la exactitud del ultrasonido para la detección de hígado graso en niños no ha sido establecida. La técnica mas comúnmente usada por su precisión y simplicidad es la resonancia magnética ya que determina la fracción de grasa hepática y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo.<sup>2, 4, 34</sup>

No hay estudios reportados en México sobre el uso de USG en población pediátrica.

Para realizar el diagnóstico de NASH se debe de excluir otras enfermedades crónicas del hígado como la hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, consumo de medicamentos como el valproato, metotrexate, tetraciclina, amiodarona y prednisona.<sup>4</sup>

## TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento específico para NASH en niños y adultos. Las estrategias que se han utilizado para tratamiento consisten en tratar el factor etiológico causal y evitar el avance de la patogénesis de la teoría de doble impacto. De este modo la pérdida de peso, la disminución de la grasa visceral, mejorar la sensibilidad de la insulina y la terapia antioxidante se han llegado a utilizar como terapia en adultos y en la población pediátrica con NASH. El tratamiento de la obesidad ha mostrado ser eficaz en NASH tanto en adolescentes como en adultos. En la mayoría de los casos la pérdida progresiva de peso, secundaria a una dieta hipocalórica y la práctica de ejercicio, se acompaña de una mejoría de las transaminasas y de los cambios ecográficos. El tipo de dieta que sea más beneficioso en el tratamiento de NASH aún se encuentra en investigación. Es importante el modo de conseguir la pérdida de peso, ya que una pérdida de peso rápida mediante una dieta muy estricta es contraproducente, ya que en esta situación se produce una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de un aporte correcto de proteínas y de otros nutrientes esenciales, todo lo cual produce esteatosis y empeoramiento de las lesiones de NASH. En muchas ocasiones es difícil conseguir que los pacientes mantengan el peso y lo recuperan a los pocos meses, con lo que reaparecen las lesiones. Por otra parte, aunque se ha descrito algún caso de mejoría de la fibrosis, es dudoso suponer que la pérdida de peso sea eficaz en los casos de NASH con marcada fibrosis.<sup>4,8</sup>

La poca expresividad clínica de la mayoría de los pacientes con NASH y la creencia de que su curso es, en general, benigno han sido la causa de que se hayan efectuado muy pocos estudios terapéuticos en los que la eficacia del tratamiento se haya evaluado de acuerdo con los cambios histológicos. Las evidencias de la progresión de NASH y su asociación con la cirrosis criptogénica hacen que se estén investigando diversos tratamientos farmacológicos, aunque hasta el momento sólo se disponga de resultados de estudios piloto con resultados no concluyentes. Se han ensayado tratamientos para corregir la dislipemia. En un estudio controlado realizado por Laurin et al <sup>34</sup>se incluyó a pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico, en los que se observó una mejoría de las pruebas de la función hepática sin cambios significativos en la histología. En otro estudio controlado en el que se incluyó a 46 pacientes adultos con NASH se ensayó el efecto del gemfibrozilo, y al cabo de 4 semanas se observó una mejoría de las transaminasas en el 76% de los pacientes tratados con gemfibrozilo y en sólo el 30% de los tratados con placebo. En este estudio no se efectuaron biopsias de control. <sup>8,36</sup>

El papel preponderante del estrés oxidativo en la patogenia de la NASH justifica el ensayo de antioxidantes en el tratamiento de esta enfermedad. Los efectos de la vitamina E se han evaluado en un reducido número de pacientes con NASH tanto adolescentes como adultos. La administración de 400 a 1.200 mg/día de vitamina E durante tres meses se acompañó de una mejoría significativa de las pruebas de función hepática, aunque las alteraciones reaparecieron al suspender el tratamiento. En estos pacientes no se repitió la biopsia hepática. <sup>37</sup>

Un aumento de la resistencia a la insulina en muchos pacientes con NASH ofrece otra opción terapéutica para estos pacientes. La troglitazona, una tiazolidindiona que mejora la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, se ensayó en 6 pacientes adultos con NASH, 4 de los cuales normalizaron la cifra de transaminasas. En estos pacientes el tratamiento fue bien tolerado, pero posteriormente se han descrito casos de hepatitis grave, por lo que la troglitazona se ha retirado del mercado.<sup>38</sup>

Recientemente han aparecido otras tiazolidindionas, como la rosiglitazona, cuya eficacia aún no se ha evaluado. La metformina es una biguanida que reduce la hiperinsulinemia, mejora la resistencia a la insulina y se usa ampliamente en la diabetes. Recientemente se ha observado que la metformina reduce la hepatomegalia y la esteatosis en ratones genéticamente obesos, y se plantea que mejoraría la resistencia a la insulina al disminuir la expresión hepática del TNF- $\alpha$ .<sup>39</sup>

En un estudio piloto abierto con metformina, realizado por Schwimmer et al en 10 niños con diagnóstico histológico de NASH y elevación sérica de ALT, se les administró 500mg de metformina dos veces al día durante 6 meses, los niños presentaron mejoría de los niveles séricos de ALT y en la esteatosis hepática. No se presentaron efectos adversos durante el estudio.<sup>40</sup>

El trasplante hepático es una opción terapéutica que debe considerarse en los pacientes con EHNA en fase de cirrosis avanzada. No se cuenta aún con estudios de trasplante hepático realizado en niños con NASH.<sup>41</sup>

## PRONOSTICO

Estudios clínicos han reportado fibrosis en 53% a 100% de las biopsias hepáticas realizadas en niños con NASH, incluyendo algunos reportes con cirrosis. La incidencia de cirrosis secundaria a la presencia de NASH en la población pediátrica aún es desconocida. Los factores predictores en el avance de la enfermedad van a depender del grado de obesidad y la resistencia a la insulina. Estudios longitudinales de NASH en niños aún no se han publicado, sin embargo, se ha observado la progresión de la enfermedad en niños mediante biopsias hepáticas de las fases tempranas como esteatosis simple o con inflamación sin lesión hepatocelular hasta la progresión de fibrosis y cirrosis en pocos años. <sup>4, 42</sup>

**CAPITULO IV.  
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque la prevalencia de NASH en la población es muy difícil de establecer, es considerada la causa más común de enfermedad hepática en el grupo de niños y adolescentes. Tal parece que el incremento en la prevalencia de NASH se debe al incremento dramático de la obesidad en la población pediátrica durante las últimas tres décadas. El sobrepeso y la obesidad han sido constantemente identificadas como un factor de riesgo importante para el desarrollo de NASH.<sup>4</sup>

Entre otras consecuencias que produce la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores determinantes en la patogénesis de NASH en niños. A pesar del incremento de la obesidad y de las condiciones asociadas que desarrolla, como la presencia de NASH, no es diagnosticada fácilmente en niños obesos por el personal médico, debido a que usualmente no produce síntomas, solo hepatomegalia. En la mayoría de los casos se diagnostica de manera accidental al encontrar pruebas de funcionamiento hepático anormales en niños y adultos.<sup>4</sup>

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de esteatosis hepática por ultrasonografía en niños y adolescentes obesos y su correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos?

**CAPITULO V.  
JUSTIFICACION**

## JUSTIFICACION

La obesidad es un problema de primera magnitud que afecta no solo a los adultos sino también a los niños y a los adolescentes, convirtiéndose en una autentica epidemia de obesidad en todas las sociedades desarrolladas o en vías de desarrollo. Diversos estudios han estimado que el porcentaje de niños obesos que tienen riesgo de ser obesos es la edad adulta puede ser tan importante como el 14% si hay obesidad a los seis meses de edad, de 41% si esta se presenta a los siete años de edad, pero se incrementa hasta 70% si se observa obesidad entre los 10 y los 13 años, para finalmente situarse en 80% cuando el adolescente la presenta. La presencia de NASH en adultos es un problema común y ha sido reportado en todo el mundo, afectando del 10 al 24% de la población en general en varios países. Sin embargo, la prevalencia de NASH aumenta en personas obesas de 57.5% a 75%.<sup>1, 5</sup>

La justificación para la realización de este estudio es que aún no se cuenta con información suficiente acerca de la prevalencia de esteatosis hepática en niños y se fundamenta en el hecho de que en presencia de obesidad, aumenta significativamente el riesgo de padecer entre otras causas, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, alteraciones psicológicas, resistencia a la insulina y esteatosis hepática con un potencial para desarrollar cirrosis y falla hepática, que disminuyen la calidad de vida, aumentan los costos de atención medica de la población y que se han constituido en las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población general en un gran número de países, dentro de los cuales se encuentra México.

## **CAPITULO VI OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de esteatosis hepática por ultrasonografía en niños y adolescentes obesos en el Hospital Central Norte de Pemex; México. DF.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

-Establecer la prevalencia de esteatosis hepática en niños con obesidad infantil.

-Establecer un perfil bioquímico entre los niños y adolescentes con obesidad y la presencia o no de esteatosis hepática.

-Correlacionar la presencia de esteatosis hepática con el tipo de obesidad y perímetro de cintura, estimado mediante somatrometría.

-Correlacionar los hallazgos ultrasonográficos con el perfil bioquímico en niños y adolescentes con obesidad y la presencia o no de esteatosis hepática.

-Correlacionar la presencia de esteatosis hepática con el crecimiento genital y la maduración ósea.

-Estimar la frecuencia de esteatosis hepática de acuerdo al estadio de desarrollo puberal mediante la escala de Tanner.

**CAPITULO VII  
METODOLOGIA DE LA  
INVESTIGACION**

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

**CLASIFICACIÓN DEL DISEÑO DE ESTUDIO:** Este estudio se clasificó:

Por el control de la maniobra experimental por el investigador se trata de un estudio OBSERVACIONAL

Por la captación de la información es PROSPECTIVO ACTUAL.

Por la medición del fenómeno en el tiempo, no se hará seguimiento. Las variables de resultado son medidas una sola vez. TRANSVERSAL

Por la presencia de dos grupos es COMPARATIVO.

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras es ABIERTO.

**POBLACION DE ESTUDIO:** Los sujetos estudiados fueron todos los niños y adolescentes que presenten un índice masa corporal (IMC) arriba del percentil 85 (sobrepeso-obesidad) de acuerdo a las tablas del Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos, que acudan a la consulta externa de endocrinología del HGR No.6 en el periodo comprendido del 1º de Marzo del 2006 al 17 de abril del 2007.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** El tamaño de la muestra se calculó considerando la prevalencia de esteatosis hepática en niños obesos en la población de Estados Unidos y Asia que es de aproximadamente del 3%.

$$\text{Fórmula: } n = Z^2 (pq) / d^2$$

Donde Z = Nivel de confianza

Para un nivel de confianza del 95% = 1.96

En este estudio se utilizó un nivel de confianza del 95 %, por lo que el valor de z alfa corresponde = 1.96

p= = Proporción (% de NASH) = 3% = .03

q=1-P = 1-.03 = 0.97

d= Nivel de precisión Nivel de precisión 5 % = 0.05=.0025

Por lo tanto:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 Pq}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \times .03 \times 0.97}{(0.05)^2} = \frac{3.8416 \times .03 \times 0.97}{0.0025} = \frac{0.111790}{0.0025}$$

$$n = 44.71$$

$$n = 45$$

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

-Todos los niños y adolescentes de cualquier sexo entre los 2 y 18 años de edad con autorización de los padres, que presenten un índice masa corporal (IMC) arriba del percentil 85 (sobrepeso-obesidad) de acuerdo a las tablas de la CDC, que acudan a la consulta externa de endocrinología del HGR No.6 en el periodo comprendido del 1º de Marzo del 2006 al 17 de abril del 2007 y que no presenten alguna otra patología intercurrente.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

-Paciente por debajo de percentil 85 de IMC para edad y sexo.

-Pacientes embarazadas.

-Pacientes Adultos mayores de 18 años.

-Pacientes que padecieron algún tipo de hepatitis.

-Pacientes con DM 1 o 2.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

-Pacientes que no regresen a la consulta.

-Pacientes que no cuenten con los resultados de exámenes de gabinete y de laboratorio que se les solicita durante la consulta.

-Pacientes que no deseen participar en el estudio.

## **VARIABLES DEPENDIANTES**

### 1.- ESTEATOSIS HEPATICA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Enfermedad con amplio espectro de daño al hígado que puede progresar a enfermedad hepática terminal similar a la enfermedad hepática inducida por alcohol.

DEFINICION OPERACIONAL: Es una enfermedad caracterizada por la elevación crónica de aminotransferasas y la presencia de anomalías ultrasonográficas como el incremento del tamaño y ecogenicidad.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa Nominal.

CATEGORIA: Presencia de esteatosis hepática.

Ausencia de esteatosis hepática.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

### 1.- PESO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Está representado por la masa corporal y se mide con una báscula, es una medida ecolábil determinada en ocasiones por factores de origen étnico, sexo y edad principalmente.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se considerará la cantidad de kilogramos que mide el paciente en una báscula con mediciones de 100 gramos durante el transcurso de la mañana en ayuno y con la vejiga y recto vacíos.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Kilogramos pesados

## 2.- TALLA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la distancia tomada en posición vertical de pie desde el suelo al vértex (punto más alto del cráneo), utilizando el antropómetro y considerando siempre los planos de orientación de Frankfort.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Es la distancia tomada en posición erecta de pie desde el suelo al vértex (punto más alto del cráneo), utilizando u estadímetro y tomando en consideración los planos de referencia internacionales de Frankfort.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Centímetros medidos.

## 3.- INDICE DE MASA CORPORAL:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se calcula dividiendo el peso entre la estatura en metros al cuadrado.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se calcula dividiendo el peso entre la estatura en metros al cuadrado.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Medido en  $\text{Kg/m}^2$

## 4.- SOBREPESO:

DEFINICION CONCEPTUAL: es el estado premórbido de la obesidad que se caracteriza por exceso de peso en el organismo.

DEFINICION OPERACIONAL: Se refiere a un peso para la talla entre la percentila 85 pero menor a la percentila 95 de acuerdo a las tablas de medición para los niños.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua

CATEGORIA: Niños con peso para la talla con percentila 85 pero menor de la 95.

#### 5.- OBESIDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo.

DEFINICION OPERACIONAL: Se refiere a un peso para la talla superior a la percentila 95 de acuerdo a las tablas de medición en niños.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Niños con peso para la talla superior a la percentila 95

#### 6.- HIPERTENSION ARTERIAL:

DEFINICION CONCEPTUAL: Se refiere a la presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 específico para la edad, sexo y talla, según las tablas específicas para edad y sexo.

DEFINICION OPERACIONAL: Aquellos niños que presenten presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 específico, según las tablas establecidas para género, edad y talla (publicadas en la revista Pediatrics del año 2004; 114: 555-576).

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Hipertensión arterial

Prehipertensión

Normotensión

7.- ACANTOSIS NIGRICANS:

DEFINICION CONCEPTUAL: Es una lesión cutánea caracterizada por hiperpigmentación e hiperqueratosis que ocurre en el cuello, axilas y otros pliegues cutáneos, relacionada con hiperinsulinemia.

DEFINICION OPERACIONAL: Hiperpigmentación de la piel con hiperqueratosis en cuello, axilas, región inguinal y en pliegues cutáneos.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa Nominal.

CATEGORIA: Presencia

Ausencia

8.- COLESTEROL PLASMATICO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de colesterol que se encuentra contenido en el plasma

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de colesterol que se encuentra contenido en el plasma medido en mg/dl.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medido en mg/dl.

### 9.- COLESTEROL HDL (High Density Lipoprotein)

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de colesterol que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de colesterol HDL que se encuentra contenido en el plasma medido en mg/dl.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Medido en mg/dl

### 10.- COLESTEROL LDL (Low Density Lipoprotein)

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de colesterol LDL que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de colesterol LDL que se encuentra contenido en el plasma medido en mg/dl.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medido en mg/dl

### 11.- TRIGLICERIDOS PLASMATICOS:

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de triglicéridos que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de triglicéridos que se encuentra contenido en el plasma medidos en mg/dl.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medidos en mg/dl.

#### 12.- ASPARTATO ALANINO TRANSFERASA (ALT)

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de ALT que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de ALT que se encuentra contenido en el plasma medidos en UI/L

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medido en UI/L

#### 13.- ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST),

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de AST que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de AST que se encuentra contenido en el plasma medidos en UI/L.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medidos en UI/L

#### 14.- FOSFATASA ALCALINA (ALP)

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de ALP que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de triglicéridos que se encuentra contenido en el plasma medidos en UI/L

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medidos en UI/L

#### 15.- GAMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de GGT que se encuentra contenido en el plasma.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de GGT que se encuentra contenido en el plasma medido en UI/L.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Medido en UI/L

#### 16.- PERIMETRO DE CINTURA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Circunferencia máxima haciendo pasar la cinta a través de la cicatriz umbilical y la parte mas alta de las crestas iliacas.

DEFINICION OPERACIONAL: Circunferencia máxima haciendo pasar la cinta a través de la cicatriz umbilical y la parte mas alta de las crestas iliacas.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Circunferencia de cintura medida en centímetros.

#### 17.- PERIMETRO DE LA CADERA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Circunferencia máxima haciendo pasar la cinta a través de la sínfisis del pubis y la porción más prominente de los glúteos.

DEFINICION OPERACIONAL: Circunferencia máxima haciendo pasar la cinta a través de la sínfisis del pubis y la porción más prominente de los glúteos.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa Continua.

CATEGORIA: Circunferencia de cadera medida en centímetros.

### III.- VARIABLES UNIVERSALES

#### 1.- EDAD:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del estudio expresado en edad decimal.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Años cumplidos

#### 2.- SEXO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Características físicas que diferencian al hombre de la mujer.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Características físicas que diferencian al hombre de la mujer.

ESCALA DE MEDICIÓN: Cualitativa nominal.

CATEGORIA: Masculinos

Femeninos

## **DESCRIPCION DETALLADA DEL ESTUDIO**

El estudio se realizó con niños y adolescentes obesos que acudieron a la consulta externa del Hospital Central Norte de Pemex de segundo nivel de atención médica, en donde se explicaron los objetivos del estudio a los padres de familia y una vez aceptado éste, se procedió a recabar información general del paciente mediante un cuestionario. Los datos se recolectaron en forma ambidireccional.

En la primera fase del estudio se aplicó un cuestionario para recabar datos clínicos epidemiológicos como son la ficha de identificación, antecedentes familiares de diabetes.

Se realizó somatometria, la medición del peso se realizó, con el paciente al centro de la plataforma de la báscula, distribuyendo el peso por igual entre ambas piernas, en posición erguida, con los brazos colgando lateralmente, sin que el cuerpo este encontrado con ningún objeto a su alrededor, sin moverse, sin zapatos ni adornos personales.

La medición de la estatura se realizó con el paciente de pie y de espaldas al estadímetro de la misma báscula, sin zapatos, completamente estirado, colocando los pies paralelos y con los talones unidos (apoyados en el borde posterior) y las puntas ligeramente separadas formando un ángulo aproximadamente de 60 grados, los glúteos, hombros y cabeza en contacto con su plano vertical.

La cabeza se colocó cómodamente erguida con el borde orbitario inferior en el mismo plano horizontal que el conducto auditivo externo (Plano de Frankfurt), los brazos colgaron a lo largo del cuerpo de una manera natural con las palmas de las manos frente a los muslos, se deslizó lentamente la plataforma horizontal del estadiometro hasta contactar con la cabeza del paciente, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del pelo.

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó con la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros elevada al cuadrado)

Para determinar el sobrepeso y la obesidad de acuerdo al IMC de cada paciente se utilizó las tablas recomendadas por National Center for Health Statics (NCSH) creadas en el año 2000 actualizadas que incluyen registros centilares de IMC para la edad y específicos para cada sexo, disponibles a través de internet en la página del Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos. Pacientes con IMC superior a la percentila 85 para la edad ingresaron al protocolo.<sup>1, 43</sup>

Para medir la obesidad abdominal se determinó el perímetro de la cintura de cada paciente, de pie y con los dos brazos levantados en posición horizontal con respecto al cuerpo, tomando en cuenta el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca; en la mitad de esta distancia se colocó la cinta métrica esperando a que el niño esté finalizando una espiración no forzada. Las mediciones se clasificaron de acuerdo a las tablas percentilares para niños y adolescentes de 2 a 19 años por sexo.

En la exploración física se valoró la presencia o ausencia de Acantosis Nigricans en cuello, axilas, rodillas, nudillos y en la cara interna de ambos muslos.

Para medir el estadio puberal en ambos géneros se utilizó la clasificación propuesta por Tanner y Marshall.<sup>44,45</sup>

Para la medición de la Tensión Arterial (TA) se utilizó un esfigmomanómetro en el brazo derecho y el estetoscopio se colocó sobre el pulso de la arteria braquial, proximal y medial a la fosa cubital. El paciente permaneció en reposo 5 minutos, sentado, con ambos pies apoyados en el piso y al momento de hacer la medición, el brazo derecho estuvo al mismo nivel del corazón. Las cifras tomadas se clasificaron de acuerdo a las tablas de niveles de presión arterial para niños y niñas por edad y percentila de peso.

Se consideró normotensión cuando las cifras de tensión arterial estuvieron por debajo del percentil 90; presión normal alta, entre los percentiles 90 y 95; e hipertensión cuando excedían el percentil 95.<sup>46</sup>

El perfil de colesterol mediante reacción enzimática colesterol oxidasa/peroxidasa, los triglicéridos por método de colorimetría enzimática, las transaminasas AST y ALT con la técnica de Henry, la GGT se determinó con la técnica de Szasz, la fosfatasa alcalina con técnica de AACC, TSH, T4 libre también mediante reacción enzimática.

Para la realización del Ultrasonido hepático, se utilizó un equipo marca General Electric Voluson 730 PRO, con un transductor de 3.5-5.0 MegaHertz y el programa operacional para hígado. Los criterios ultrasonográficos para el diagnóstico de NASH evaluados fueron:

- a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.
- b) Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa.
- c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma.
- d) Atenuación del sonido.
- e) Hepatomegalia <sup>47,48</sup>

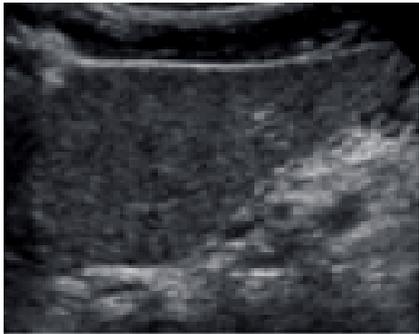
Se consideraron diferentes grados de infiltración grasa que se resumen en la siguiente tabla :

1. Leve cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.
2. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido.
3. Severa cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma.

**Tabla I: Evaluación ultrasonográfica de la severidad de esteatosis**

Grados	Ecogenicidad (aumento)	Sonido (atenuación)	Vasos y diafragmas (visualización)
Leve	Leve	No	Normal
Moderada	Moderada	Si	Leve alteración
Severa	Severa	Si	Mala o ausente

Cortes usados para la evaluación ecográfica:



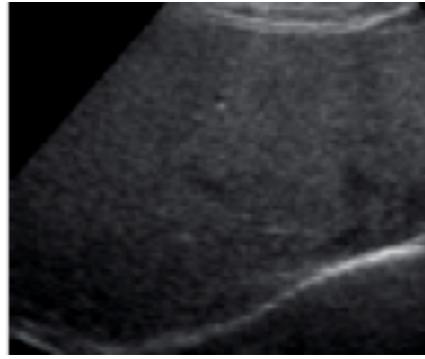
Lóbulo hepático izquierdo.



Lecho Vesicular.



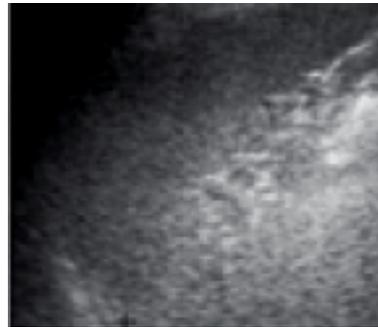
Bifurcación Portal



Venas Hepaticas.



Lóbulo derecho y riñón derecho.



Bazo.



Infiltración grasa leve.



Infiltración grasa moderada.



Infiltración grasa severa.

La determinación de la maduración ósea, como indicador de la edad biológica, se realizó mediante el análisis de radiografías de los centros secundarios de osificación, los cambios en la configuración de los huesos y la formación final de los centros de las epífisis, de la mano y muñeca izquierda, que se compararon con una serie de placas estándar de diferentes edades (hay dos tipos de estándares para niños y niñas) de acuerdo al método de Greulich y Pyle.<sup>49</sup>

En la segunda fase, se recolectaron los resultados de laboratorio y exámenes de gabinete y de acuerdo a ellos se formaron dos grupos: el primero con niños y adolescentes con obesidad que presenten hígado graso, diagnosticado mediante ultrasonografía y elevación de aminotransferasas y el segundo grupo formado por niños y adolescentes con obesidad pero que no presenten hígado graso.

**RECURSOS PARA EL ESTUDIO:** Se requirió de un equipo de investigación, una báscula con estadímetro, una cinta métrica, un orquidómetro de Prader 35o 16, esfigmomanómetro marca HOMECARE, un estetoscopio, equipo de ultrasonido General Electric Voluson 730 PRO, con un transductor de 3.5-5.0 MegaHertz y el programa operacional para hígado, además de radiografías, una computadora, un software estadístico SPSS 12.0 Data Editor®.

**ANALISIS ESTADISTICO:** Las variables de escala se capturaron como tal, mientras que las variables nominales fueron transformadas para su análisis en variables numéricas. Se aplicaron estadísticas descriptivas, como medidas de tendencia central, se utilizó la correlación de Pearson para investigar la posible relación entre NASH y las enzimas hepáticas, lípidos sericos, estadios de tanner y las medidas antropométricas. Se formaron dos grupos: El grupo uno lo integraron pacientes con obesidad y la presencia NASH y el grupo dos, pacientes con obesidad pero sin la presencia de NASH. Las diferencias entre grupos fueron analizadas por la prueba T de Student para muestras independientes. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo.

**CONSIDERACIONES ETICAS:** Este estudio cumple con los lineamientos de la Ley General de salud en Materia de Investigación y dado que implica un riesgo mínimo, se incluyó consentimiento informado por escrito y respetando los cuatro principios básicos de bioética que son: Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia.

## **CAPITULO VIII. RESULTADOS**

## CARACTERISTICAS GENERALES

Se estudiaron un total de 52 sujetos que acudieron a la consulta externa de Hospital Central Norte de Pemex en México Distrito Federal; de los cuales se excluyeron a cinco por no haber completado los exámenes solicitados, y uno por tener una percentila 75 de IMC. Los restantes 46 sujetos, participaron en el estudio, de los cuales el 56.5% (26) fueron del sexo femenino (ver Figura 1). La edad cronológica promedio fue de  $10.3 \pm 3.3$  años (rango 2-16 años) para ambos grupos; por género el promedio de edad para el sexo femenino fue de 10.62 años, en tanto que para el sexo masculino fue de 9.90 años, no habiendo diferencias estadísticamente significativas.

## CARACTERISTICAS CLINICAS

Encontramos que el 91.3% (n=42) de los pacientes cuentan con antecedentes familiares de diabetes y 89.1% (n=41) presentan acantosis nigricans. El 95.7% (n=44) de los sujetos presentaron un IMC superior a la percentila 95 y el 4.3% (n=2) entre las percentilas 90 y 95 (ver Tabla 1).

## CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS

El promedio del IMC fue de  $30.83 \pm 5.31$  (rango 19-42), el de perímetro de cintura fue de  $97 \pm 12.4$  cm (rango 74-128). El promedio de la edad ósea fue de  $11.33 \pm 3.11$  años (rango 3-16). Ver Tabla 2

Las cifras de TA se clasificaron de acuerdo a las tablas establecidas para género, edad y talla presentando 15.2% (n=7) hipertensión arterial, 8.7% (n=4) prehipertensión y 76.1% (n=35) normotensión (ver figura 2).

### CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS

En cuanto al perfil bioquímico de los pacientes, el colesterol total  $175.26 \pm 40.25$  mg/dl, colesterol HDL  $43.61 \pm 11.37$  mg/dl, colesterol LDL  $96.39 \pm 22.36$  mg/dl, triglicéridos  $178.27 \pm 95.73$  mg/dl, ALT  $33.90 \pm 27.08$  UI/L, AST  $31.14 \pm 16.35$  UI/L, ALP  $197.02 \pm 79.04$  UI/L y GGT  $24.13 \pm 19.60$  UI/L. Ver Tabla 3

### PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPATICA

La prevalencia de NASH reportada ultrasonográficamente en los pacientes estudiados fue del 28.3% (n=13).

### CORRELACION DEMOGRAFICA, CLINICA Y BIOQUIMICA

Se formaron dos grupos y se analizaron los datos demográficos, físicos y bioquímicos en pacientes con obesidad y la presencia de NASH (grupo 1) comparados con los pacientes obesos que no presentan NASH (grupo 2). El promedio del IMC y del perímetro de cintura de los pacientes del grupo 1 fue significativamente más alto que en el grupo 2 (IMC  $34.54 \pm 4.52$  vs  $29.36 \pm 4.93$ ,  $p=0.002$  y perímetro de cintura  $106 \pm 11.43$  vs  $93.45 \pm 11.13$ ,  $p=0.001$ ). Al igual los promedios de los niveles de ALT y GGT fueron significativamente más altos en los pacientes del grupo 1 que en los del grupo 2 ( $p=0.000$ ,  $p=0.001$  y  $p=0.000$  respectivamente). Tabla 4

El 100% de los pacientes con NASH presentaron niveles anormales de ALT ( $>35$  U/L) y AST el 70% (n=9). El promedio de los niveles de GGT en los pacientes con NASH fue de  $39.23 \pm 26.53$ , de los cuales el 69.2% de los

pacientes presentaron niveles por arriba de los límites normales según la edad (1-10 años: <32 U/L; de 10 años en adelante <24U/L).

Se estimó la frecuencia de esteatosis hepática de acuerdo al sexo y desarrollo puberal según los estadios propuestos por Tanner y Marshal, encontrando que la presencia de NASH fue mas frecuente en el sexo masculino que en el femenino (53.8% y 46.2% respectivamente) y más frecuente en el estadio I con 6 casos, estadios II-III con 4 casos y estadios IV-V con 3 casos de NASH (ver Tabla 5).

**CAPITULO IX.  
DISCUSION**

En nuestro estudio la prevalencia reportada ultrasonográficamente (US) de esteatosis hepática fue de 28.3%, Tominaga et al reportaron una prevalencia de NASH US de 22.5% en una población de escolares con un IMC >20 (6 de 71 niños).<sup>50</sup> En otros estudios como en el de Franzase et al en una población de Italia, con niños entre 4.5 y 15 años de edad, reportan la presencia de NASH US en un 52% y una elevación de aminotransferasas del 25%.<sup>51</sup> En ese estudio la prevalencia de NASH US es más alta que la encontrada por nosotros, pero la elevación de aminotransferasas en nuestro estudio es más alta que la reportada.

En este estudio, no se encontró diferencia entre la prevalencia de NASH US en niños y niñas con obesidad, aunque la presencia de NASH US fue más frecuente en el sexo masculino (n=7) que en el femenino (n=6), la diferencia no fue significativa ( $p < 0.385$ ). Al igual que en los estudios de Tominaga et al<sup>50</sup> y Franzase et al<sup>51</sup>, no encontraron diferencia en la prevalencia de NASH US entre niños y niñas.

Hemos encontrado que el IMC del con esteatosis, fue significativamente mayor que en grupo sin esteatosis ( $34.54 \pm 4.52$  y  $29.36 \pm 4.93$  respectivamente). Resultados similares se reportan en dos estudios.<sup>50, 51</sup> Si bien el IMC, cuando está incrementado, no determina si es a predominio de la masa magra y/o grasa, el indicador antropométrico indirecto en adultos que identifica la adiposidad visceral, es el perímetro de cintura, Marceau et al utilizó el perímetro de cintura para demostrar que la grasa abdominal fue la única variable antropométrica predictiva de NASH.<sup>52</sup>

En niños, la correlación entre las medidas antropométricas y la adiposidad visceral no está bien establecida.<sup>53</sup> El perímetro de cintura encontrado en el grupo 1 fue más alto que en el grupo 2 ( $106 \pm 11.43\text{cm}$  y  $93.45 \pm 11.13\text{cm}$  respectivamente), demostrando una estrecha correlación entre el perímetro de cintura y la presencia de NASH US ( $r=0.458$ )  $p<0.001$ .

La mayoría de los pacientes obesos con NASH son diagnosticados después de presentar anomalías de las aminotransferasas séricas en los exámenes de laboratorio, debido a que, con el incremento de peso, progresa el daño hepático hasta llegar a necrosis celular, lo que refleja una elevación de las transaminasas séricas. Aun no está claro porque la hipertransaminemia es representada por la ALT más que por la AST. En el estudio publicado por Mark H. Fishben et al<sup>33,34</sup>, la elevación sérica de ALT se relacionó con el incremento de grasa hepática y grasa visceral y refieren que parece ser, el mejor marcador enzimático con una gran sensibilidad y especificidad de esteatosis severa. En nuestro estudio los valores de ALT en los pacientes del grupo 1 fueron más altos que en el grupo 2, demostrando una buena correlación entre la elevación de ALT y la presencia de NASH US ( $r=0.738$ )  $p<0.000$ . El 100% de los pacientes del grupo 1 presentaron elevación de ALT por arriba de lo normal.

Aunque la GGT es un marcador menos específico de la funcionalidad hepática, los niveles elevados de GGT han sido relacionados con hiperinsulinemia. En un estudio prospectivo realizado en población adulta no diabética por Perry IJ et al<sup>54</sup>, reportan que los niveles de GGT fueron un factor predictor independiente en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

Frecuentemente se ha visto que los pacientes obesos con NASH presentan hiperlipidemia. Niveles séricos de triglicéridos y colesterol LDL, se encuentran elevados en los pacientes con NASH. Debido a que NASH es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico en adultos, en nuestro estudio encontramos que el 84.6% (n=11) de los pacientes del grupo 1, presentaron niveles elevados de triglicéridos, 76.9% (n=10) de LDL, 92.3% (n=12) de colesterol total y el 46.2% (n=4) presentaron valores normales de colesterol HDL, como componentes del síndrome metabólico.

## **CAPITULO X CONCLUSIONES**

Es importante la identificación temprana de la enfermedad para evitar el avance hacia las complicaciones, al valorar íntegramente a los niños con obesidad, debido a que la presencia de NAFLD en los pacientes puede cursar sin causar síntoma alguno. Por lo que el ultrasonido hepático como método diagnóstico temprano no invasivo, deben formar parte de las herramientas utilizadas para la identificación temprana de esta patología en niños obesos. Es importante Informar a los padres de familia y pacientes acerca del curso que conlleva la enfermedad y la importancia del beneficio en la reducción de peso.

Este estudio documenta que en población obesa de nuestro estado, existe una prevalencia alta de esteatosis hepática. Es necesaria la implementación de programas de detección temprana de NASH en las unidades de medicina familiar, ya que es el área de primer contacto con el paciente, sobre todo en pacientes con obesidad severa, con datos clínicos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, alteraciones menstruales) y portadores de dislipidemia. Los cambios en el estilo de vida de los individuos obesos con y sin esteatosis hepática deben de establecerse y estos sujetos requieren manejo multidisciplinario con la participación de medicina preventiva, nutrición, trabajo social y el médico. Es importante recordar que la reducción de peso es indispensable. Deben establecerse metas reales a corto y a largo plazo. La educación a los pacientes, padres y maestros es fundamental para el éxito del tratamiento. Los resultados de este estudio han permitido identificar a sujetos con esteatosis y se tiene la oportunidad de generar hipótesis para el manejo y seguimiento de estos pacientes a través de ensayos clínicos.

**CAPITULO XI**  
**BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1.-Calzada-León Raúl. *Obesidad en Niños y Adolescentes*. México, Distrito Federal: Editores de textos Mexicanos; 2003

2.- Paul Angulo. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* April 18, 2002  
346 (16) 1221-1231

3.-Sventla Ten, Maclaren Noel. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2004; 89 (6): 2526-2539

4.- Heather M. Patton, Claude Sirlin, Cynthia Beheling, Michael Middleton, Jeffrey B. Schwimmer, Joel E. Lavine. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Critical Appraisal of Current Data and implications for Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* October 2006; 43, 4: 413-427

5.-Erika Martínez-López, José A. Domínguez-Rosales, Zamira H. Hernández-Nazara, Arturo Panderó-Cerda. Esteatohepatitis no alcohólica. *Investigación en salud* Marzo 2005; VII; 40-47

6.-Monica Nannipieri, Clicerio Gonzalez, Simona Baldi, Rosalinda Posadas, Ken Williams, Steven M. Haffner, Ele Ferrannini. Liver Enzymes, the Metabolic Syndrome, and Incident Diabetes. *Diabetes Care*, July 2005; 28: 1757-1762

- 7.-Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-377
- 8.- Gerardo Clemente-Ricote y Carmelo García-Monzón. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 3: 102-108
- 9.- Juan Caballería y Juan Rodés. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 17: 670-675
- 10.-Juan Rivera Dommarco, Lucía Cuevas Nasu, Teresa Shamah, Levy, Salvador Villalpando Hernández, Marco Antonio Avila, Arcos, Alejandra Jiménez Aguilar Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Págs. 94-97
- 11.-Mark H. Fishbein, Jennifer Mogren, Chris Mogren, Sibyl Cox, Ryan Jennings. Undetected Hepatomegaly in Obese Children by Primary Care Physicians: A pitfall in the diagnosis of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Pediatr* 2005; 44: 135-141
- 12.-Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycaemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes relat Metab Disord* 2000; 24: 772-776
- 13.-Kahen T, Schwimmer J, Lavine J, et al. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: A753-754.

- 14.-Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649.
- 15.-F. Angelico, M. Del Ben, R. conti, S. Francioso, K. Feole, S. Fiorello, M.G. cavallo, B. Zalunardo, F. Lirussi, C. alessandri, and F. Violi. Insulin Resistance, the Metabolic Síndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2005, 90 (3): 1578-1582
- 16.-Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, et al. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:621-625
- 17.-Hassan A. Kobassi, Marc J. Weigensberg, Geoff D.C. Ball, Martha L. Cruz, Gabriel Q. Shaibi, Michael I. Goran. Relation Between Acanthosis Nigricans and Insulin Sensivity in Overweight Hispanic Children at Risk for type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, June 2004 27 (6): 1412-1416
- 18.-James P. Burke, Daniel E. Hale, Helen P. Hazuda, Michael P. Stern. A Quantitative Scale of Acanthosis Nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655–1659
- 19.-Kawasaki Takuya, Hashimoto Naoshi, Kikuchi Toru, Takahashi Hideo, Uchiyama Makoto. The relationship Between Fatty Liver and Hyperinsulinemia in Obese Japanese Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* March 1997; 24 (3): 317-321

20.-Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350: 2362-2374.

21.-Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 23-27.

22.-Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 May 9 (epub ahead of print).

23.- Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, et al. Abnormal aminotransferasa activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 494-497

24.-Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Public Health* 2006; 120: 176-178.

25.-Dunger DB. Obesity and the insulin resistance syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1.

26. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, et al. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1346-1351.

27.-Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.

28.-Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.

29.-Fernández-Bermejo M, García-Monzón C. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:840-2.

30.-Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.

31.-Day CP, James OLW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.

32.-Saxena NK, Ikeda K, Jockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lead littermates of ob/ob mice. *Hepatology*, 2002; 35: 762-771.

33-Mark H. Fishben, Michelle Miner, Chris Mogren, Jennifer Chalekson. The Spectrum of Fatty liver in Obese Children and the relationship of serum aminotransferasa to sensivity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, January 2003; 36 (1): 54-61

- 34.- Mark H. Fishbein, Chris Mogren, Theodore Gleason, W. Ross Stevens. Relationship of Hepatic Steatosis to Adipose Tissue Distribution in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, January 2006 42 (1):83-88
- 35.-Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
- 36.-Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [letter]. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
- 37.-Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.
- 38.-Battle EH, Hespenheide EE, Cadwell SH. Pilot study of troglitazone (rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 1998; 28 (Suppl): 304A.
- 39.-Lin H, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003.

40.-Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic pediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:871Y9.

41.-Molloy R, Komorowski R, Vamma R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Sur* 1997; 3: 177-178.

42.-Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-704.

43.-[www.Howkidsgrow.com/serono\\_G/clinicians/growth\\_charts.html](http://www.Howkidsgrow.com/serono_G/clinicians/growth_charts.html)

44.-Máx. Salas Alvarado. Pubertad: desarrollo sexual normal en el adolescente y su patología. En: Más salas A., José Luís Peñaloza Munguia, editores. *Pediatría, Bases Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas: Síndromes Pediátricos*. Distrito Federal, México: Masson Doyma; 2002. Págs. 374-376

45.-Carlos Robles-Valdés, Nelly Altamirano-Bustamante. Pubertad precoz y pubertad retrasada. Cuándo y cómo tratarlas. *Acta Pediatr Méx* 2003; 24(2):130-44

46.-National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576

47.- Csendes P. y cols. Hígado graso: Ultrasonido y correlación anatomopatológica. Rev Chil Radiol 2004; 10:50-52.

48.-Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001; 21: 3-16

49.-Greulich WW, Pyle ST. Radiographic atlas of skeletal development of hand wrist. California: Stanford University Press 1959

50.- Tominaga K, Murata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Sci 1995; 40: 2002-2009.

51.- Franzese, Adriana MD; Vajro, Pietro MD; Argenziano, Alessandro MD; Puzziello, Alessandro MD; Iannucci, Maria Pina MD; Saviano, Maria Carmela MD; Brunetti, Francesco MD; Rubino, Armido MD. Liver Involvement in Obese Children: Ultrasonography and Liver Enzyme Levels at Diagnosis and During Follow-up in an Italian Population. Dig Dis Sci 1997; 42: 1428-1432.

52.- Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1513-1517.

53.- Brambilia P, Manzoni P, Sironi P, et al. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18: 795-800.

54.- Perry IJ, Wannamethee SG, Sharper AG. Prospective Study of serum gamma glutamyl transferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 732-737

55.- Schwimmer JB, Deutsh R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics* 2003; 143: 500-505.

**CAPITULO XII**  
**FIGURAS**

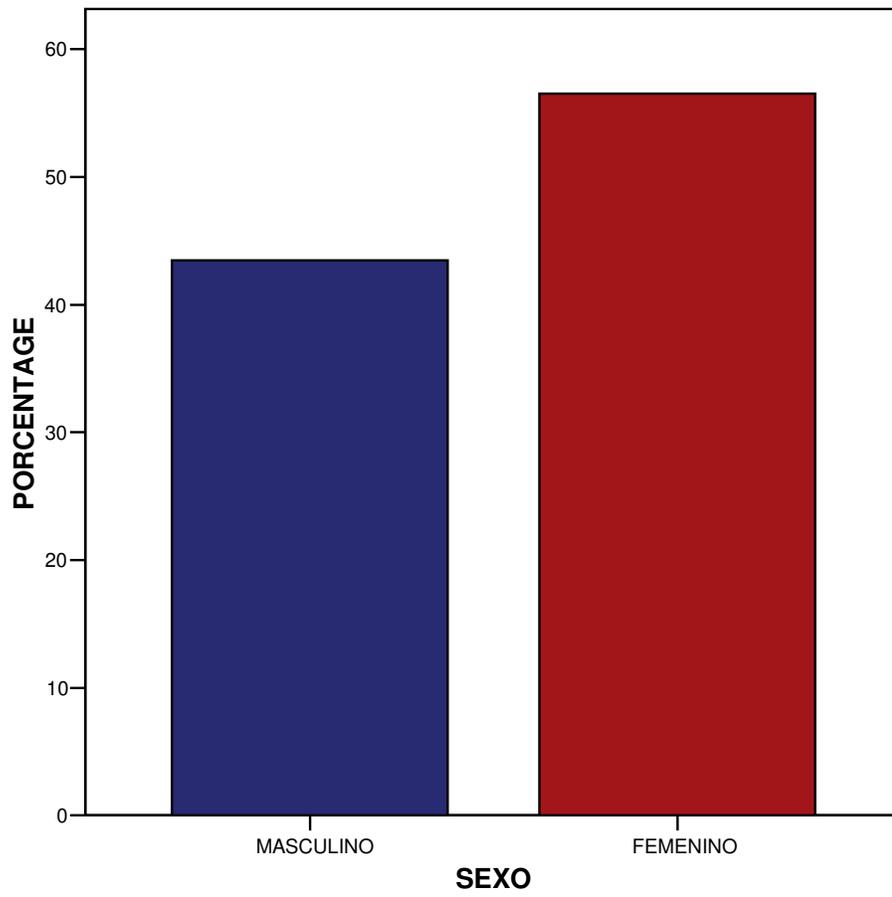
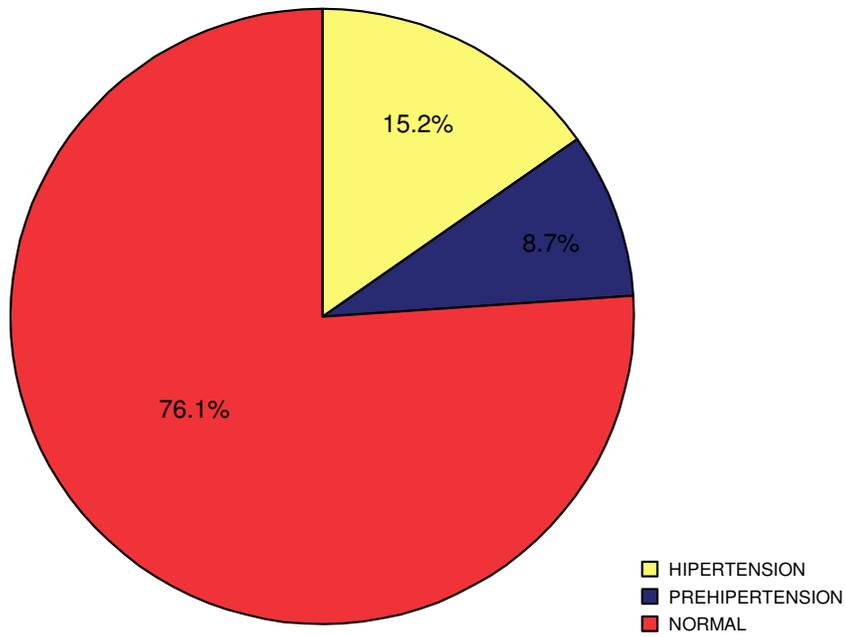
**FIGURA 1.- DISTRIBUCION GENERAL POR SEXO**

FIGURA 2.- HIPERTENSION ARTERIAL ENCONTRADA



**CAPITULO XIII**  
**TABLAS**

TABLA 1.- CARACTERISTICAS CLINICAS

	n	%
ANTECEDENTES DE DM SI/NO	42/4	91.3/8.7
ACANTOSIS NIGRICANS SI/NO	41/5	89.1/10.9
IMC >95/<95>90	44/2	95.7/4.3

TABLA 2.- CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS

	PROMEDIO $\pm$ SD	RANGO
IMC	30.83 $\pm$ 5.31	19-42
CINTURA (cm)	97 $\pm$ 12.4	74-128
EDAD OSEA	11.33 $\pm$ 3.11	3-16

TABLA 3.- CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS

	PROMEDIO $\pm$ SD	RANGO
COLESTEROL	175.26 $\pm$ 40.25 mg/dl	107-337 mg/dl
HDL	43.61 $\pm$ 11.37 mg/dl	27-73 mg/dl
LDL	96.39 $\pm$ 22.36 mg/dl	43-161 mg/dl
TRIGLICERIDOS	178.27 $\pm$ 95.73 mg/dl	33-510 mg/dl
TGO	31.14 $\pm$ 16.35 UI/L	11.50-114 UI/L
TGP	33.90 $\pm$ 27.08 UI/L	8.40-146 UI/L
ALP	197.02 $\pm$ 79.04 UI/L	42-392 UI/L
GGT	24.13 $\pm$ 19.60 UI/L	4-115 UI/L

TABLA 4. CORRELACION DEMOGRAFICA, CLINICA Y BIOQUIMICA  
PROMEDIO  $\pm$  SD

	GRUPO 1 28% (n=13)	GRUPO 2 71% (n=33)	P
EDAD (AÑOS)	10.62 $\pm$ 2.36	10.18 $\pm$ 3.64	0.694
SEXO (F/M)	6/7	20/13	0.385
CINTURA (CM)	106 $\pm$ 11.43	93.45 $\pm$ 11.13	0.001
IMC	34.54 $\pm$ 4.52	29.36 $\pm$ 4.93	0.002
ACANTOSIS NIGRICANS (POSITIVO/PACIENTES)	12/13	29/33	0.672
TA SISTOLICA (mmHg)	109.23 $\pm$ 13.67	104.36 $\pm$ 17.06	0.364
TA DIASTOLICA (mmHg)	70.31 $\pm$ 15.63	66.76 $\pm$ 10.29	0.371
ALT (U/L)	65.38 $\pm$ 32.55	21.49 $\pm$ 8.52	0.000
AST (U/L)	41.07 $\pm$ 26.07	27.22 $\pm$ 8.09	0.008
ALP (U/L)	210.07 $\pm$ 92.55	191.87 $\pm$ 74.01	0.488
GGT (U/L)	39.23 $\pm$ 26.53	18.18 $\pm$ 12.13	0.001
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	196.15 $\pm$ 59.68	167.03 $\pm$ 26.37	0.025
HDL (mg/dl)	39.85 $\pm$ 11.85	45.09 $\pm$ 11	0.161
LDL (mg/dl)	106 $\pm$ 27.62	92.60 $\pm$ 19.09	0.067
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	205.46 $\pm$ 74.96	167.56 $\pm$ 101.79	0.231

TABLA 5.- FRECUENCIA DE NASH SEGÚN SEXO Y ESTADIO PUBERAL

	Estadio I	Estadios II-III	Estadios IV-V
NASH (F/M)	6 (1F/5M)	4 (3F/1M)	3 (2F/1M)

**CAPITULO XIV**  
**ANEXOS**

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPATICA EN NIÑOS CON OBESIDAD**

A \_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 2006

**CARTA DE CONSENTIMIENTO**

Yo padre o tutor del niño \_\_\_\_\_ estoy enterado del estudio que se menciona arriba y que tiene la finalidad de evaluar los riesgos que tiene la obesidad sobre la salud de mi hijo, en particular sobre el riesgo de desarrollar esteatosis hepática (hígado graso), diabetes mellitus, problemas cardiovasculares.

Así como la medición de algunos parámetros de la exploración física como peso, talla, cintura, cadera, presión arterial, tanner entre otros. Se me ha informado de la confidencialidad de los datos proporcionados y mi libre decisión de retirar a mi hijo del estudio en el momento que yo lo disponga sin pena alguna. Por lo anterior estoy en la mejor disposición para colaborar con este.

PADRE O TUTOR

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

TESTIGOS

\_\_\_\_\_  
NOMBRE\_\_\_\_\_  
NOMBRE

INVESTIGADOR \_\_\_\_\_