



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Enzimas hepáticas elevadas en Niños y Adolescentes con
sobrepeso u obesidad,
Atendidos de enero 2016 a diciembre de 2017 en la Clínica de
Obesidad y Enfermedades No Transmisibles del Instituto
Nacional de Pediatría de México**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. MIGUEL SERVANDO GALLARDO LUNA

TUTOR DE TESIS:

DR. ARTURO PEREA MARTINEZ

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



CIUDAD DE MÉXICO

2019



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.

**ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON SOBREPESO U OBESIDAD, ATENDIDOS DE ENERO 2016
A DICIEMBRE DE 2017 EN LA CLÍNICA DE
OBESIDAD Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO**




DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA


PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA




DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ARTURO PÉREA MARTINEZ
TUTOR DE TESIS



Patricia Cravioto Q



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS

ÍNDICE

1. Título	4
2. Autores.....	4
3. Antecedentes	4
4. Planteamiento del Problema.....	11
5. Justificación.....	12
6. Objetivo General y Específicos	12
7. Material y Métodos	13
8. Resultados	16
9. Discusión.....	21
10. Conclusión	23
11. Agradecimientos.....	23
12. Bibliografía	24

1. TÍTULO

Enzimas hepáticas elevadas. Prevalencia en Niños y Adolescentes con sobrepeso u obesidad, atendidos de enero 2016 a diciembre de 2017 en la Clínica de Obesidad y Enfermedades No Transmisibles del Instituto Nacional de Pediatría de México.

2. AUTORES

Alumno: Dr. Miguel Servando Gallardo Luna,

Tutor: Dr. Arturo Perea Martínez.

Asesores Metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana

Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

3. ANTECEDENTES

Definición

Con el aumento en la prevalencia de la obesidad infantil, la Enfermedad por Hígado Graso no alcohólico (EHGNA) ha alcanzado el primer lugar como causa de hepatopatía crónica en niños y adolescentes en países industrializados(1).

La definición de la EHGNA requiere la infiltración grasa (micro o macrovesicular) >5% de los hepatocitos por imagen o por histología, excluyendo otras causas de acumulación de grasa en el hígado como consumo excesivo de alcohol, infección viral, autoinmunidad y el consumo de algunos fármacos (2). Conforme a algunos autores, se pueden identificar distintos estadios de la enfermedad (3):

- a. Esteatosis hepática simple. Infiltración grasa del hígado, sin evidencia de daño hepatocelular.
- b. Esteatohepatitis. Esteatosis e inflamación hepática, con lesión de hepatocito.
- c. Cirrosis: fibrosis de tejido hepático, por previa esteatosis o esteatohepatitis.
- d. Carcinomatosis. Degeneración carcinomatosa de tejido hepático, por previa esteatosis o esteatohepatitis.

Epidemiología Internacional

En EUA se ha encontrado una prevalencia de 38% en niños obesos y solo de 9.6% en niños con peso normal (1). En México no se tienen valores oficiales para esta patología, sin embargo considerando la alta prevalencia de obesidad infantil es de

esperar valores similares.

Epidemiología México

La obesidad ha incrementado significativamente en el mundo en las últimas décadas, llegando a considerarse la pandemia del siglo XXI. En México la última Encuesta Nacional de Salud del 2016, nos muestra el panorama de la obesidad en niños mexicanos; el 33.5% de los hombres adolescentes y 39.2% de las mujeres adolescentes en México tienen sobrepeso u obesidad; con un total de 34.9% combinado (4), lo que ha posicionado al país en el primer lugar mundial en obesidad infantil en los últimos años.

Existen pocos estudios sobre la prevalencia de EHGNA en niños mexicanos. Flores et al (5), determinaron una prevalencia de 12.6% en 833 niños con edades entre 5.5 y 12 años, con sobrepeso y obesidad en una primaria, cabe mencionar que el nivel de ALT utilizado como punto de corte fue mayor a 65 UI. En otro estudio Flores-Calderón, et al. determinaron una prevalencia hasta 42% en pacientes con obesidad y sobrepeso, utilizando niveles séricos de ALT+40 como punto de corte (6).

Epidemiología INP

En el Instituto Nacional de Pediatría no se tiene una epidemiología sobre la EGHNA, sin embargo se ha reportado la elevación de enzimas hepáticas en al menos el 22% de los niños obesos atendidos en esta institución(7).

Patogenia

De manera general la patogenia de la EHGNA se considera en “2 golpes”. El primero consiste en la esteatosis, resistencia a insulina, con hiperinsulinemia, susceptibilidad genética, sedentarismo y dieta alta en calorías. El segundo golpe se caracteriza por la producción de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, altos niveles de citocinas proinflamatorias y activación de células estrelladas (8).

La EHGNA es la manifestación de la acumulación excesiva de Triglicéridos en el hígado. Esto ocurre por el importe excesivo de ácidos grasos libres (AGL) provenientes del tejido adiposo principalmente, además de la deficiente exportación hepática de AGL (baja síntesis de VLDL), o la inadecuada beta oxidación(8). Los

AGL producen especies reactivas de oxígeno (ERO) a través de la inducción de lipooxigenasas microsomas (9).

La resistencia a la insulina tiene un papel fundamental en la EHGNA ya que interfiere de manera importante en el metabolismo de los lípidos. Hay una disminución de la lipólisis periférica, aumento de síntesis de triglicéridos, y aumento del importe de ácidos grasos por el hígado; con el resultado común de acumulación hepatocelular de triglicéridos y el cambio de metabolismo de carbohidratos por la beta oxidación de AGL.

Existen diversas teorías sobre la evolución de Esteatosis a Estetohepatitis, resaltando la disfunción mitocondrial. Cabe resaltar la vulnerabilidad hepática por la depleción de enzimas antioxidantes como Glutati6n, Vitamina E, Beta caroteno y Vitamina C; mediada por la peroxidaci6n hepática y las ERO. Hay estudios que muestran beneficio por la suplementaci6n de Vitamina E (10).

El incremento de los dep6sitos de Hierro hepático se ha relacionado con el grado de fibrosis y la severidad histol6gica en pacientes con EHGNA. No se conoce el mecanismo específcico pero se puede relacionar a la generaci6n de ERO de la reducci6n de Fe (3+) a Fe (2+)(11).

Niveles séricos deficientes de Vitamina D en pacientes con EHGNA se ha propuesto como parte de la patogenia de la enfermedad. Sin embargo aún no se determina si participa en la evoluci6n de la enfermedad o es consecuencia de la misma. Más se han encontrado efectos antiinflamatorios (probablemente por su regulaci6n inmunol6gica), mejoría en la progresi6n y severidad en pacientes suplementados con Vitamina D(12).

La adiponectina es una hormona sintetizada en tejido adiposo con efectos benéficos en el metabolismo de los lípidos (beta oxidaci6n de AGL por el músculo), además de suprimir la producci6n hepática del TNF-a. En EHGNA la niveles bajos de adiponectina se relacionan con el grado de fibrosis y síndrome metabólico(13).

La microbiota intestinal tiene relevancia en la EHGNA por su relación con el sistema Porta Hepático. El aumento de la permeabilidad intestinal, la producción elevada de acetaldehído (oxidación de etanol por bacterias colónica), y la translocación de endotoxinas son algunos mecanismos de lesión hepática por la disbiosis de la microbiota digestiva. Aumento en la concentración de Bacteroidesgenus y Ruminococcus ha sido asociada a EHGNA y el grado de fibrosis (14).

Clínica

Las manifestaciones clínicas en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica son muy variadas, sin embargo de manera inicial cerca de dos tercios de los pacientes están asintomáticos. Los síntomas y signos más comunes son:

- Hepatomegalia
- Hepatodinia
- Malestar general
- Estigmas de hepatopatía crónica
- Malestar general o fatiga

Lo anterior generalmente acompañando por obesidad de patrón central y la presencia de Acantosis Nigricans.

Como se mencionó, más de la mayoría de los pacientes están asintomáticos, siendo sus signos y síntomas altamente inespecíficos; por lo que se requiere de una sospecha diagnóstica basada en factores de riesgo y hallazgos clínicos.

Como se mencionó previamente la patogenia de esta enfermedad es multifactorial, con el común denominador de la obesidad, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico; por lo que se deben identificar los componentes del síndrome metabólico como factores riesgo para la EHGNA (Cuadro 1).

Cuadro 1. Definición síndrome metabólico por consenso de la Federación Internacional Diabetes, 2007, en niños de 10 a 16 años. (15)

Circunferencia Cintura: >p90
Triglicéridos altos para la edad: ≥ 150 mg/dL
HDL bajos para la edad: (<40 mg/dL

Hipertensión Arterial Sistémica: Sistólica ≥ 130 mmHg, Diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa en ayuno: ≥ 100 mg/dL

Parámetros antropométricos

La antropometría forma parte de la Fase I de la Evaluación integral del individuo con obesidad (7), y nos permite la comparación de dimensiones físicas del cuerpo humano con estándares de referencia; con el objetivo de identificar riesgos, realizar intervenciones y evaluar el impacto de las mismas.

Para definir sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 19 años, la Organización Mundial de la Salud recomienda el Índice de Masa Corporal (16). El sobrepeso lo define como el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida y Obesidad como mayor a dos desviaciones típicas. El IMC o índice de Quételet es el cociente que resulta de dividir el peso corporal (en kilogramos) entre el cuadrado de la talla (en metros). Representa una correlación positiva con la adiposidad corporal, es determinante del IMC en la edad adulta, se asocia con factores de riesgo cardiovascular, predice adiposidad, morbilidad y muerte futuras(16). Sin embargo no aporta información en la diferenciación de masa no adiposa y la adiposa; además la distribución de la grasa corporal cobra relevancia al destacar un mayor riesgo metabólico por parte de la grasa abdominal.

La medida de la circunferencia de la cintura no ha sido estandarizada en niños y tiene la limitación de no ajustarse según la talla del individuo.

El índice cintura talla es una alternativa antropométrica para valorar el riesgo cardiometabólico, por su capacidad de valorar la adiposidad central a pesar de variaciones en edad, sexo y etnias. Es el producto de dividir la medida de la cintura en centímetros entre la talla en centímetros, con un resultado normal < 0.50 . Ha demostrado gran utilidad en niños mexicanos; por tener un alto valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad para identificar obesidad infantil. (17)

Parte de su utilidad, aparte de identificar la obesidad central ($ICT > 0.50$), es su asociación al riesgo metabólico, independientemente del peso o IMC. Estudios muestran una prevalencia de 0.26% de síndrome metabólico en niños con peso normal sin obesidad central; 5.88% en niños con peso normal pero con obesidad central; 0% de los niños con sobrepeso/obesidad sin obesidad central; y hasta 21.27% de los niños con sobrepeso/obesidad con obesidad central (18). Incluso en niños con peso normal la obesidad central se relaciona con mayor riesgo de niveles adversos de colesterol LDL, HDL, Triacilgliceroles e IR-HOMA (19). El ICT no sustituye el IMC, es una herramienta clínica simple y útil que puede ser considerada por su precisión, su replicabilidad y su capacidad de evaluación sin necesidad de tablas estandarizadas.

Abordaje clínico

En toda consulta del paciente escolar y principalmente del adolescente se deben identificar los factores de riesgo para síndrome metabólico (Cuadro 1) y hacer una exploración intencionada con al menos los siguientes componentes:

- Acantosis Nigricans
- Hepatomegalia
- Antropometría: peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, índice cintura talla.
- Estigmas hepatopatía: ictericia, hipertrofia parotídea, ascitis, circulación colateral telangiectasias y eritema palmar.

Estudios Paraclínicos

En todo paciente con factores de riesgo y sospecha clínica de HGNA, se deben solicitar estudios iniciales no invasivos, con buena disponibilidad y no costosos.

- La elevación de transaminasas y GGT en especial la ALT (alanino-aminotransferasa) sugiere el diagnóstico de HGNA en paciente con los factores de riesgo mencionados. Los valores de corte superiores en la medición de ALT, se relacionan a la sensibilidad y especificidad. Los valores sugeridos por el estudio NHANES ($>25U/L$ en niños y $>22 U/L$ en niñas) alcanzan una Sensibilidad de 80% en niños y 92% en niñas para EHGNA con una especificidad de 79% y 85% respectivamente.(20).
- La elevación de GGT (g-glutamiltanspeptidasa) se asocia a estadios avanzados de fibrosis (3 y 4)(21).

- La ALT, ácido úrico, curva de tolerancia oral a la glucosa se han identificado como predictores independientes para EHGNA (22).
- El USG hepático es el estudio inicial de escrutinio, ya que muestra cambios en el parénquima (hiperrecogenicidad), es seguro, menos costoso y de mayor disponibilidad que otros. Cuenta con una sensibilidad 60-96% y especificidad 85-100%, estos valores son dependientes del porcentaje de grasa (infiltración >30%, mejora la sensibilidad) y del operador(1).
- La Tomografía computarizada alcanza mayores cifras de sensibilidad y especificidad (82% y 100%, respectivamente en adultos) sin embargo la alta exposición a radiación ionizante limita su uso inicial.
- La Resonancia magnética tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 94%, no es invasiva ni irradiante sin embargo es una opción poco disponible en nuestro medio por su alto costo. Se están desarrollando nuevas técnicas, sin embargo no se cuenta con evidencia para su recomendación actual.
- La elastografía por ultrasonido y elastografía por resonancia magnética hepática; miden la velocidad de propagación de radiofrecuencia a través de un tejido. Estas técnicas tienen la utilidad de diferenciar la infiltración por grasa o fibrosis, sin embargo aún faltan estudios que permitan comprobar su utilidad en niños. (23)
- Para el diagnóstico definitivo de EHGNA se requiere de estudio histopatológico; sin embargo por su invasividad y alto costo; limita su uso para el tamizaje (1). Las indicaciones más aceptadas se enfocan en excluir otras entidades, que pudieran ser tratadas, pacientes con mala evolución clínica y bioquímica a pesar de tratamiento, u obtener información sobre el grado de daño hepático, cambios en arquitectura, actividad inflamatoria y fibrosis.

Tratamiento

El tratamiento se justifica en detener y/o revertir la historia natural de la enfermedad previamente mencionada por lo que se deben considerar los siguientes componentes:

- Dieta balanceada, baja en fructosa, calóricamente apropiada y actividad física personalizada. El descenso de 7-10% del peso corporal en pacientes obesos con EHGNA produce una mejoría clínica, bioquímica, radiológica e

histológica.(8)

- Antioxidantes: la Vitamina E 800UI al día mejora la actividad histológica y fibrosis en EHGNA(24)(10).
- Metformina 1.5 gr/día por 24 meses, no ha demostrado evidencia de mayor mejoría bioquímica ni histológica en comparación con dieta y ejercicio; sin embargo debe considerarse por su papel en la patogenia de la resistencia a la insulina presente en estos pacientes.(25)
- Probióticos. En su papel de restablecimiento de la flora intestinal y permeabilidad intestinal, mejoran la actividad histológica. El uso de probióticos estudiados (Lactobacillus acidophilus, Bidobacterium lactis, Bifidobacterium bifidum y Lactobacillus rhamnosus) por 12 semanas ha mejorado cifras de ALT, AST, TG, Colesterol, y cambios favorables en USG de control.(26)
- Vitamina D: por su efecto antiinflamatorio y regulador inmunológico influye en la progresión de la HGNA, sin embargo aún no hay evidencia sobre su uso en niños.(27,12)
- Ácidos grasos Omega 3: el ácido docosahexaenoico (DHA) ha demostrado beneficios en EHGNA; ya que disminuye la esteatosis encontrada por ultrasonido y mejora la sensibilidad a insulina.(27)(28). Además estudios recientes han mostrado disminución en niveles de ALT despues de 12 meses de tratamiento, por lo que su uso esta en aumento.(29)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) ocupa el primer lugar como causa de hepatopatía crónica en niños, sin embargo hay un gran desconocimiento acerca de la misma. En México no existe epidemiología sobre esta enfermedad, en gran parte, por la falta de sospecha diagnóstica y tamizaje en los tres niveles de atención de Salud. Con este tema de investigación pretendemos conocer el impacto del sobrepeso/obesidad sobre la hepatopatía crónica, así como describir los parámetros antropométricos en estos pacientes. Con ello favoreceremos su aplicación desde el primer nivel de atención de salud, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno; impactando en la evolución natural de la enfermedad y disminución de la morbimortalidad, de la principal hepatopatía crónica en niños.

Es por ello que este estudio, pretende responder a la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento de las enzimas hepáticas (ALT / GGT) en pacientes con sobrepeso y obesidad?

5. JUSTIFICACIÓN

Siendo muy alta la tasa de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes mexicanos, es importante conocer y prevenir sus comorbilidades, ya que en los próximos años tendrán un mayor impacto. Los resultados obtenidos en este estudio de investigación podrían ser útiles y fundamento para realizar una pesquisa en todos los menores mexicanos con obesidad o sobrepeso, ya que son obtenidos de un hospital de referencia nacional en los que se atiende a niños y adolescentes de todas las etnias, de ambos sexos y de 0 a 18 años de edad. Es prioritario conocer y solucionar este problema de salud por su alta prevalencia y de carácter progresivo según los últimos estudios nacionales sobre obesidad en México.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas (ALT / GGT) niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad; atendidos en la Clínica de Obesidad y Enfermedades No Transmisibles del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas en pacientes pediátricos con sobrepeso, por edad y sexo.
- Estimar la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas en pacientes pediátricos con obesidad, por edad y sexo.
- Estimar la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas en función del Índice Cintura ICE.
- Estimar la prevalencia de ALT elevada en pacientes pediátricos, en función de ICE en comparación con IMC.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

- Control de la asignación de los factores de estudio de tipo observacional
- Funcionalidad del estudio de tipo descriptivo
- Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos de tipo retrospectivo.

POBLACIÓN A ESTUDIAR

Expedientes de los pacientes de 0 a 17 años y 11 meses con diagnóstico de sobrepeso y obesidad atendidos en la Clínica de Obesidad, Clínica de Adolescentes y Clínica de Enfermedades Crónico Degenerativas del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se propone incluir todos los expedientes clínicos de pacientes de Enero 2016 a Noviembre 2017:

- Cualquier sexo
- 0 a 18 años de edad
- Vivos o finados
- Somatometría: talla, peso, perímetro cadera, IMC, ICT.
- Estudios de laboratorio: AST, ALT, GGT

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Síndromes genéticos que se conocen pueden dar daño hepático.
- Uso del consumo de alcohol.
- Uso de medicamentos hepatotóxicos (amiodarona, esteroides, L-Asparginasa, Ácido Valproico).
- Enfermedades con afectación Hepática crónica: fibrosis quística, enfermedad de Wilson, enfermedad celiaca.
- Antecedente de Hepatitis viral o factores de riesgo para la misma.

VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Esta variable es importante para determinar la frecuencia de la enfermedad por grupo etario.	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Peso	Medida de somatometría que indica la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. Ésta variable es importante para la obtención de índices de somatometría.	Cuantitativa, Continua	Kilogramos
Talla	Medida de somatometría que indica la medida de una persona desde los pies a la cabeza. Ésta variable es importante para la obtención de índices de somatometría.	Cuantitativa, Continua	Centímetros
Índice Masa Corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. Ésta variable es importante para determinar su frecuencia con la enfermedad.	Cuantitativa, Continua	kg/m ²

Perímetro de Cintura	Medición de la circunferencia de la cintura al nivel medio entre la última costilla y la cresta iliaca. Ésta variable es importante para determinar su frecuencia con la enfermedad.	Cuantitativa, Continua	Centímetros
Índice Cintura-Estatura (ICE)	Medida de distribución de grasa corporal; resultado del cociente entre la circunferencia de la cintura y la altura. Ésta variable es importante para determinar su frecuencia con la enfermedad.	Cuantitativa, Continua	
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Valores pediátricos normales, determinados por el estudio NHANES (Niños ≤ 25 , Niñas ≤ 22)	Cuantitativa, Continua	U/L
Gamma glutamiltranspeptidasa (GGT)	Enzima hepática, valores séricos elevados de la GGT pueden ser encontrados en enfermedades hepáticas, del páncreas y de la vía biliar.	Cuantitativa, Continua	U/L

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Expedientes revisados de en niños con sobrepeso y/o obesidad, de Enero 2016 a Diciembre 2017, en la Clínica de Adolescentes/Obesidad del Instituto Nacional de Pediatría de México.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos en programa Microsoft Excel, donde se integraran variables; posteriormente se exportara a programa SPSS versión 21, en donde se hará análisis descriptivos de los resultados del estudios.

8. RESULTADOS

Con la finalidad de cumplir los objetivos trazados, se realizó un estudio tipo observacional, retrospectivo y descriptivo en la Clínica de Obesidad, Clínica de Adolescentes y Clínica de Enfermedades Crónico Degenerativas. Se obtuvo información a través de los expedientes clínicos para conocer la prevalencia de elevación de enzimas hepáticas en pacientes con sobrepeso y obesidad, obteniéndose los siguientes resultados.

Características de la población en estudio

Durante el periodo de estudio de 2016-2017 se recolectaron 714 casos con sobrepeso y obesidad, en las siguientes tablas y gráficas se muestran los resultados:

En la Tabla 1 se observa la distribución de la muestra total (714 pacientes), según el sexo; de los cuales el 54.3% fueron hombres y el resto mujeres.

TABLA 1. Distribución de la muestra del estudio según el sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	388	54.3%
Mujer	326	45.7%
Total	714	100%

Como se observa en la Tabla 2, la media de la edad en los hombres fue de 10.9 años, con una desviación típica de +/- 3.3 años, y mediana de 11 años. La media de edad para fue de 11.4 años, con una desviación típica de +/-3.4 años, y mediana de 12 años.

TABLA 2. Distribución de la muestra del estudio según la edad			
	Media	Mediana	Desviación Típica
Hombre	10.9 años	11 años	3.3 años
Mujer	11.4 años	12 años	3.4 años

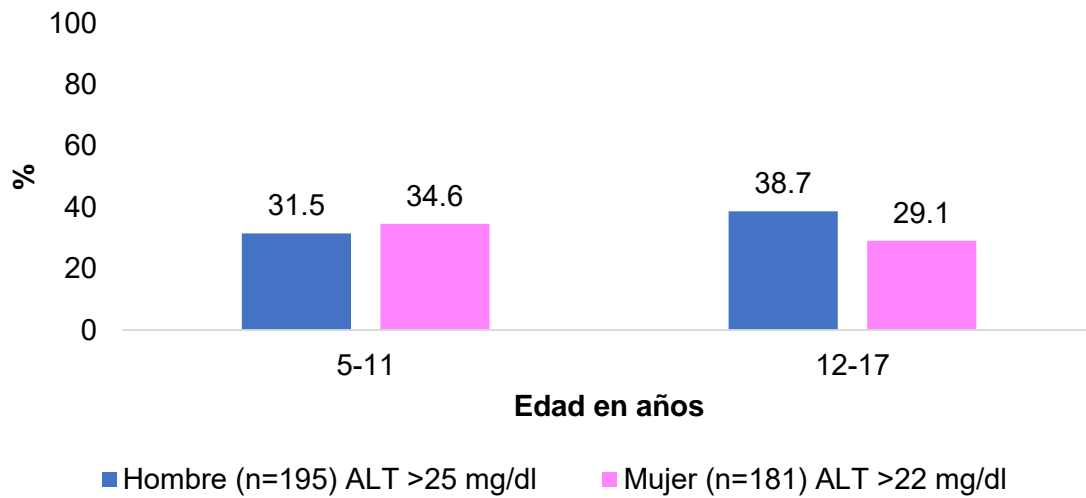
Se dividió la muestra del estudio por sexo y grupos etarios, mostrando que en pacientes de 5-11 años hombres el 45.3% tenía sobrepeso y 54.7% obesidad, así como 51.3% y 48.7% respectivamente en mujeres. En hombres entre 12-17 años el 57.8% presentó sobrepeso y 42.2% obesidad, así como 62.2% y 37.8% respectivamente en mujeres.

TABLA 3. Frecuencia y porcentaje de sobrepeso y obesidad según el sexo y grupo etario.			
Sexo	Grupo Etario	Estado Nutricional	Frecuencia /Porcentaje
Hombre	5-11 años	Sobrepeso	92 (45.3%)
		Obesidad	111 (54.7%)
	12-17 años	Sobrepeso	107 (57.8%)
		Obesidad	78 (42.2%)
Mujer	5-11 años	Sobrepeso	79 (51.3%)
		Obesidad	75 (48.7%)
	12-17 años	Sobrepeso	107 (62.2%)
		Obesidad	65 (37.8%)

Comportamiento de niveles de ALT en pacientes con sobrepeso

En la Gráfica 1 se muestra que 31.5% de los hombres y 34.6% de mujeres, entre 5 a 11 años de edad con sobrepeso tuvieron niveles de ALT por encima de valores normales. Así mismo 38.7% de los hombres y 29.1% de las mujeres, entre 12-17 años de edad con sobrepeso tuvieron niveles de ALT por encima de valores normales.

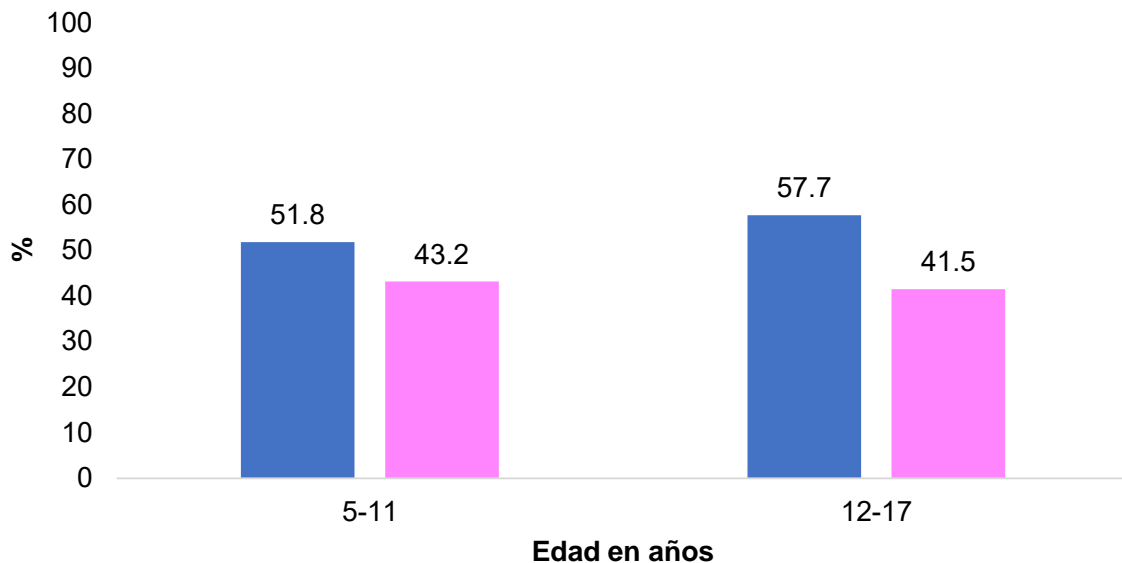
Gráfica 1. Prevalencia (%) de ALT elevada en pacientes con sobrepeso (>1 DE) con respecto a edad y sexo (n=376)



Comportamiento de niveles de ALT en pacientes con obesidad

En la Gráfica 2 se muestra que 51.8% de los hombres y 43.2% de mujeres, entre 5 a 11 años de edad con obesidad tuvieron niveles de ALT por encima de valores normales. Así mismo 57.7% de los hombres y 41.5% de las mujeres, entre 12-17 años de edad con obesidad tuvieron niveles de ALT por encima de valores normales.

Gráfica 2. Prevalencia (%) de ALT elevada en pacientes con obesidad (>2 SD) con respecto a edad y sexo (n= 327)

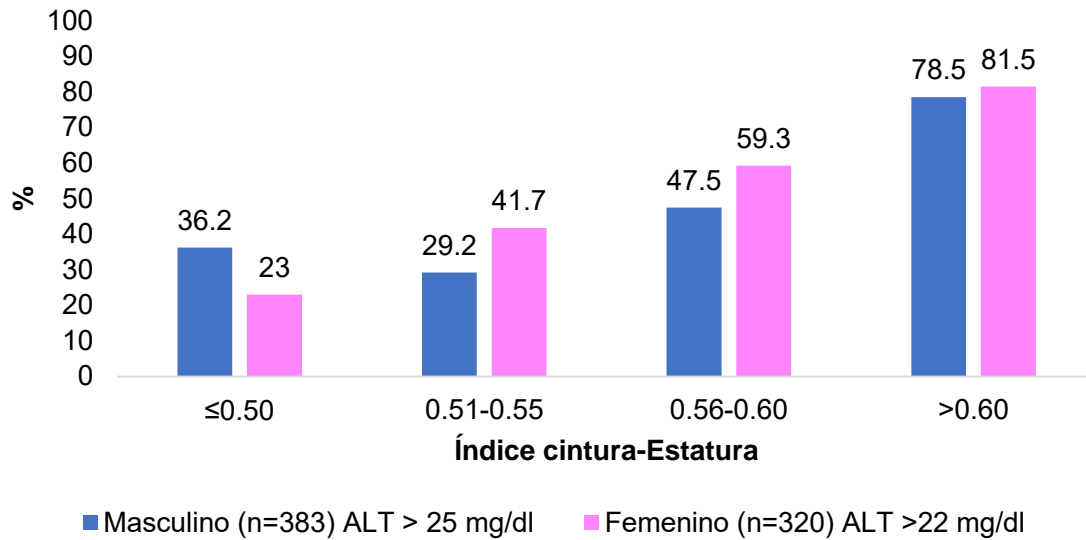


■ Masculino (n= 188) ALT > 25 mg/dl ■ Femenino (n= 139) ALT >22 mg/dl

Comportamiento de niveles de ALT en pacientes con obesidad central

En la Gráfica 3 se muestran los resultados obtenidos de elevación de ALT en función de obesidad central de acuerdo al sexo. El 36.2% de los hombres y 23% de las mujeres con ICE normal presentaron niveles séricos de ALT elevados. Los valores elevados de ICE se subdividieron en 3 grupos para determinar la magnitud de impacto en los niveles de ALT de acuerdo a un ICE más elevado. El 29.2% de los hombres y 41.7% de las mujeres con ICE entre 0.51-0.55 tuvieron niveles elevados de ALT. El 47.5% de los hombres y 59.3% de las mujeres con ICE entre 0.56-0.60 tuvieron niveles elevados de ALT. El 78.5% de los hombres y 81.5% de las mujeres con ICE mayor de 0.60 tuvieron niveles elevados de ALT.

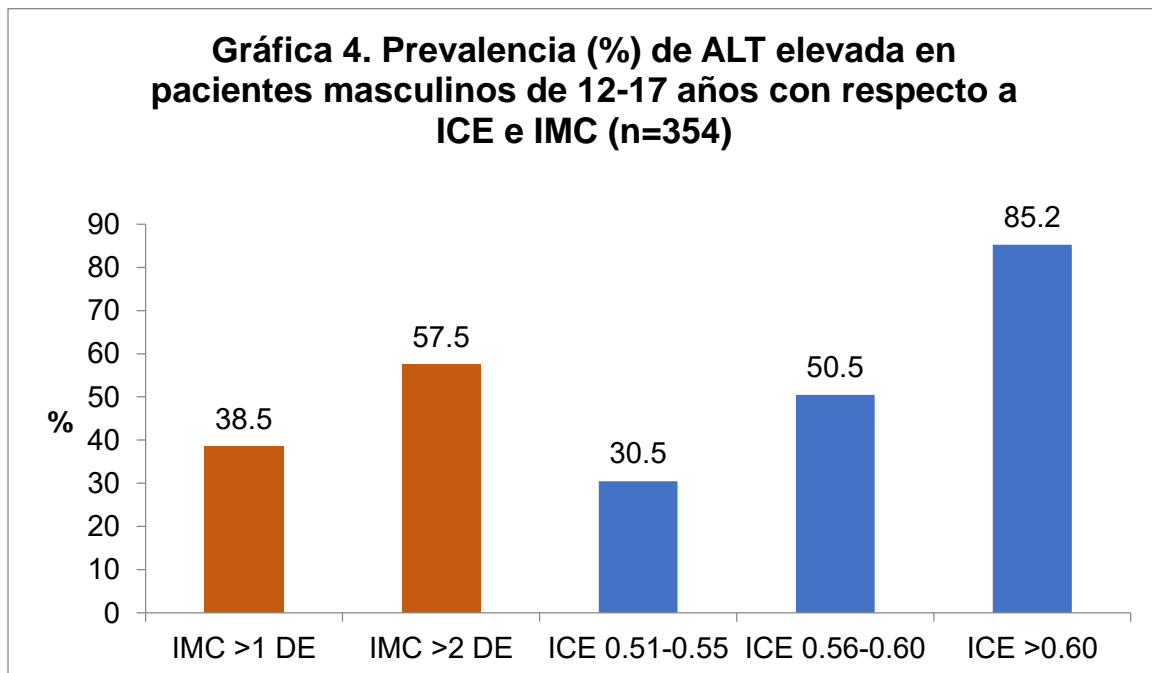
Gráfica 3. Prevalencia (%) de ALT elevada en pacientes con obesidad central en función a sexo (n=703)



Comportamiento de niveles de ALT de acuerdo a parámetros antropométricos

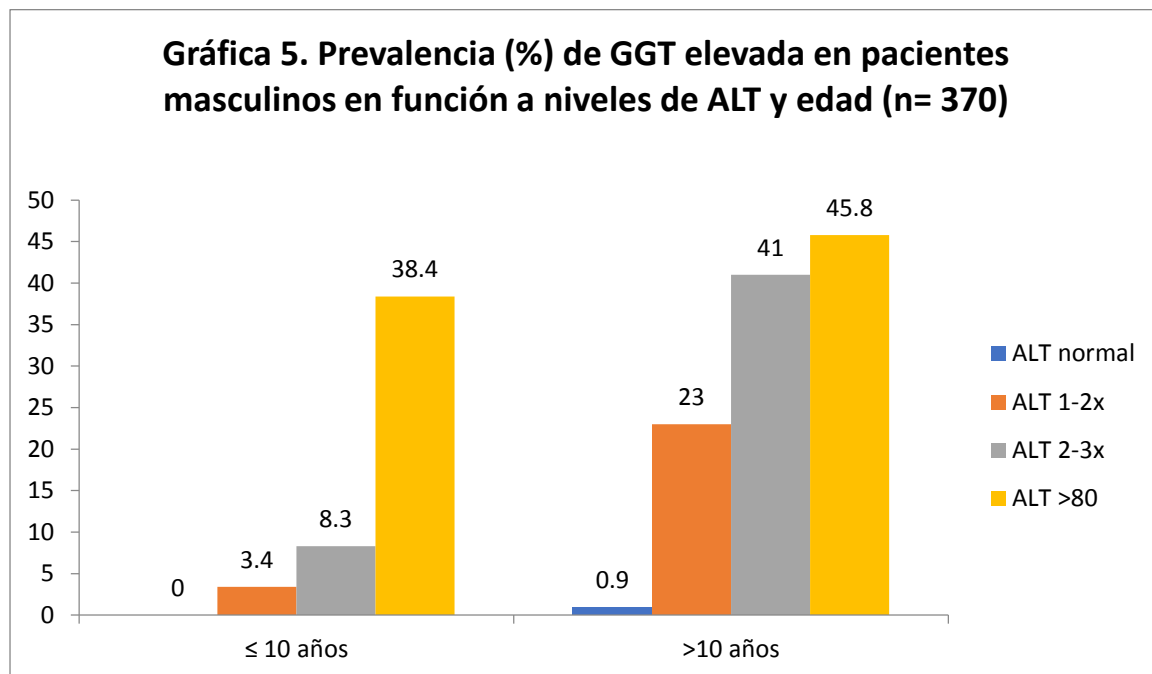
En la Gráfica 4 se comparan los porcentajes de ALT elevados de acuerdo a IMC e ICE subdivididos, en pacientes masculinos de 12 a 17 años. El 38.5% de los pacientes con IMC >1 y ≤2 DE presentó elevación de ALT y 57.5% de los paciente con IMC >2 DE. En cuanto al ICE, 30.5% de los pacientes con ICE 0.51-0.55, 50.5% de los pacientes con ICE 0.56-0.60, y 85.2% de los paciente con ICE >0.6, presentaron elevación de niveles de ALT.

Gráfica 4. Prevalencia (%) de ALT elevada en pacientes masculinos de 12-17 años con respecto a ICE e IMC (n=354)



Comportamiento de niveles de GGT de acuerdo a niveles de ALT

En la Gráfica 5 se muestra que ninguno de los pacientes menores de 11 años con ALT normal presentó elevación de GGT, 3.4% de los pacientes con niveles elevados de ALT de una a dos veces el valor normal, 8.3% con niveles de 2 a 3 veces, y 38.4% de los pacientes con ALT mayor a 80mg/dL tuvieron niveles elevados de GGT. En los pacientes mayores de 10 años de edad, 0.9% de los pacientes con ALT normal, 23% con niveles de ALT una a dos veces mayor, 41% de los pacientes con ALT dos a tres veces mayor, y 45.8% de los pacientes con ALT mayor a 80mg/dL tuvieron elevación de GGT.



9. DISCUSIÓN

Se dividió la población estudiada en dos grupos etarios (cinco a once años que en adelante denominaremos “escolares” y doce a diecisiete años “adolescentes”), congruentes a los manejados en la ENSANUT 2016, y que cobran relevancia en el estado nutricional por su asociación a la pubertad. Así mismo se dividieron los resultados por sexo para una interpretación más objetiva.

Encontramos una prevalencia de 57.7% y 41.5% de ALT elevada en hombres y mujeres, respectivamente, adolescentes obesos. Cabe destacar que es mayor a la reportada internacionalmente, en especial en EUA, y que podemos justificar por el riesgo de esteatosis 4 veces mayor en pacientes hispanos.

En comparación con los pocos estudios realizados en México, la prevalencia en escolares obesos fue mayor (51.8% hombres y 43.2% mujeres); Flores et al (5) determinaron una prevalencia de 12.6% sin embargo el punto de corte utilizado en dicho estudio fue de 65 mg/dL a diferencia del utilizado en este estudio (25 mg/dL hombres y 22 mg/dL en mujeres),

el cual se basa en las recomendaciones del estudio NHANES y las guías de sociedades internacionales (NASPGHAN).

El impacto del sobrepeso y la obesidad se reflejó en la historia natural de la enfermedad; resultando afectados el 38.7% de los pacientes con sobrepeso (hombres adolescentes) y 57.7% de los pacientes con obesidad. Resaltando la importancia de una intervención oportuna, que impacte en la evolución natural de la enfermedad.

Sociedades internacionales (NASPGHAN) recomiendan el tamizaje a niños con obesidad desde los 9 a los 11 años, o con sobrepeso más algún factor de riesgo. Sin embargo, no podemos estar completamente de acuerdo con estas recomendaciones; ya que más de la mitad (51.8%) de los niños obesos de 5 a 11 años tuvieron elevación de ALT, al igual que el 31.5% de los pacientes con sobrepeso y mismo grupo etario. Es de gran importancia la sospecha diagnóstica y prevención desde edades tempranas, ya que la fisiopatología de la EHGNA es multifactorial, con componentes intrauterinos que repercuten en una expresión más acelerada y temprana de la enfermedad. Sin dejar de lado que el 72.2% de las mujeres de 20 a 49 años, en México, tienen sobrepeso u obesidad (ENSANUT 2016).

La obesidad central es considerada el sustrato principal de la etiopatogenia en la EHGNA, por lo que su detección debe ser considerada en toda consulta pediátrica. Más de tres cuartas partes de los pacientes con obesidad central representada con ICE mayor de 0.6, presentaron elevación de ALT (78.5% hombres y 81.5% mujeres). La relación de ALT elevada y el ICE fue lineal, aumentando el porcentaje de pacientes afectados en relación a valores mayores de ICE.

La obesidad es un problema de salud global, por lo que debemos implementar medidas que se puedan aplicar en los tres niveles de atención de salud. La medición del ICE mostró una prevalencia de ALT elevada de 85.2% cuando es mayor a 0.60; en comparación con 57.5% cuando el IMC es mayor de dos desviaciones típicas. La fácil aplicación, replicabilidad, y su utilidad en identificación de riesgo metabólico, hacen al ICE un componente indispensable en el diagnóstico y seguimiento de la obesidad.

Niveles de ALT mayores a 80 mg/dL se consideran de riesgo en la severidad y evolución de la enfermedad. En la población estudiada se estimó una prevalencia de GGT aumentada de 45.8% en pacientes con ALT mayores a 80mg/dL, en comparación con 23% en pacientes con ALT elevada no más de dos veces lo normal. A pesar de no contar con estudios que indiquen un nivel de corte de ALT que permita sospechar de elevación de GGT (estadio avanzado como fibrosis); los datos obtenidos mostraron mayor porcentaje de afectados con ALT mayor a 80 mg/dL.

Dentro de las limitaciones para el estudio, se realizó de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo, con las desventajas propias de este tipo de diseño. No se realizó distinción de etnias dentro de la población estudiada; sin embargo resaltamos que los datos son obtenidos de un hospital de referencia nacional. No se tuvo muestra significativa de estudio de histopatología que nos permitiera hacer correlación clínica, bioquímica e histopatológica.

10. CONCLUSIÓN

La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) ocupa el primer lugar como causa de hepatopatía crónica en niños, sin embargo el desconocimiento de la misma, ha llevado a un elevado índice de subdiagnóstico y progresión de la enfermedad. En México, no hay cifras oficiales de EHGNA en niños; más sin embargo los resultados obtenidos en este estudio (38.7% de los adolescentes hombres con sobrepeso y 57.7% de los pacientes con obesidad) muestran que la cifra puede ser mayor que en países industrializados, por la influencia étnica.

La pandemia de sobrepeso y obesidad infantil, está aumentando la prevalencia y acelerando la evolución natural de la enfermedad. Se deben conocer los parámetros antropométricos que nos permitan identificar el paciente de riesgo, y aplicarlos en el seguimiento del paciente. Se utiliza el IMC para diagnosticar obesidad en niños según recomendaciones nacionales e internacionales. Considerando la obesidad central como el sustrato principal de la etiopatogenia en la EHGNA, se debe aplicar el ICE en los tres niveles de atención en Salud para el diagnóstico y seguimiento de la obesidad; destacando su fácil aplicación, replicabilidad, y su utilidad en identificación de daño hepático.

El tamizaje oportuno de la EHGNA se basa en la sospecha diagnóstica, y la recomendación de sociedades internacionales sugiere su inicio a los 9 a 11 años de edad. Sin embargo por la fisiopatología multifactorial, incluyendo componentes intrauterinos que repercuten en una expresión más acelerada y temprana de la enfermedad, se debe considerar desde edades más tempranas. Más de la mitad (51.8%) de los niños obesos de 5 a 11 años tuvieron elevación de ALT, al igual que el 31.5% de los pacientes con sobrepeso y mismo grupo etario.

La EHGNA es un problema de salud pública con gran impacto en la morbilidad y mortalidad infantil, cuya prevalencia se encuentra en incremento exponencial. Como servidores de salud debemos asumir la responsabilidad y liderazgo para prevenirla, sospecharla y tratarla.

11. AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente a mi tutor de tesis el Dr. Arturo Perea Martínez, y a la Clínica de Obesidad, Adolescentes y de Enfermedades Crónico Degenerativas del Instituto Nacional de Pediatría; por proveer los medios, la acertada orientación, y la excelencia en este estudio.

Al Lic. en Nutrición Paul Ríos Gallardo, por su inestimable ayuda, gran disposición, y amplia experiencia.

A la Dra. Patricia Cravioto Quintana y al Físico Matemático Fernando Galván Castillo, por su paciencia y asesoría en el desarrollo de la metodología y análisis estadístico del estudio.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Vajro, P. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *JPGN* 2012 Mayo; 54 (5): 700–713.
2. Bojórquez-Ramos, M. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *RevMedInstMex Seguro Soc.* 2014; 52(Supl 1): S110-S114.
3. Chalasani, N. "The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association". *Clinical Journal of the American Association for the Study of the Liver Disease.* Junio 2012; (55): 2005-2023.
4. Hernández, M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Instituto Nacional de Salud Pública. 2016.
5. Flores, J. Prevalence of Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in Mexican children of an elementary school. *JPGN* 2004 Junio; 9 S143
6. Flores-Calderon, J. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *AnnHepatol.* 2005 Oct; 4 (4): 279-83
7. Perea-Martínez A, López-Navarrete GE, Padrón Martínez M, Lara-Campos AG, Santamaría-Arza C, Ynga-Durand MA et al. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta PediatMex* 2014;35:316-337
8. Yang, Min. "Non-Alcoholic fatty Liver Disease in Children: Focus on Nutritional Interventions". *Nutrients.* 2014
9. Tendler, D. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *UpToDate.* Marzo 2016
10. Harrison, SA. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):248.
11. Nelson JE. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011;53(2):448. Epub 2010 Nov 29.
12. Lee SM, et al., Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg?, *Clinical Nutrition* (2015).

13. Savvidou S. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterology*. 2009; 43:765
14. Boursier J. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):764-75. Epub 2016 Jan 13.
15. Zimmet, P. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299–306
16. OMS. Obesidad y Sobrepeso. Centro de prensa. 2016 Junio; Nota descriptiva N°311.
17. Saldívar-Cerón HI, Vázquez-Martínez AL, Barrón-Torres MT. “Precisión diagnóstica de indicadores antropométricos: perímetro de cintura, índice cintura-talla e índice cintura-cadera para la identificación de sobrepeso y obesidad infantil”. *Acta Pediátrica México*. 2016 Marzo; 37 (2):79-87
18. Kaufer-Horwitz. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 502-518.
19. Mokha, J. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics* 2010, 10:73
20. Schwimmer, J. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*; Abril 2010. 134 (4); 1357-1364
21. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641
22. Sartorio, A. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *European Journal of Clinical Nutrition*; 2007. 61; 877–883
23. Sarmiento, F. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): Revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46: 246-264
24. Lavine, JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136(6):734
25. Nobili, V. Metformin Use in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Open-Label, 24-Month, Observational Pilot Study. *Clinical Therapeutics*.

2008; 30 (6)

26. Famouri, F. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Hepatology*. 2017; 64 (3)
27. Rahimlou, M. Dietary supplements and pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Present and the future. *World J Hepatol* 2015 November 8; 7(25): 2597-2602
28. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Rise P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011 Apr 1;96(4):350–3.
29. Chen L, Wang Y, Xu Q, Chen S-S. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* . 2016 Dec 23