



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**  
**DEPARTAMENTO ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Título de Tesis**

***FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON  
Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO***

***TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA***

***Presenta:***

Dra. Angelina Elisa Andrade Águila  
Residente de Segundo Año de Endocrinología Pediátrica

***Director de Tesis***

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano  
Médico Endocrinóloga Peditra Adscrita al Hospital de Pediatría CMNO

***Asesor Metodológico:***

Dra. Rosa Ortega Cortés.  
Médico Peditra Adscrita al Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco. 17 de Abril de 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS  
UNIDAD DE ATENCION MEDICA  
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
U.M.A.E. PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE  
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN  
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

2018 - 1302 - 022

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

**ANGELINA ELISA ANDRADE ÁGUILA**

**"FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICO"**

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARTHA ALICIA DELGADILLO RUANO

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 17 de abril de 2018

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ***Tesista:***

Dra. Angelina Elisa Andrade Águila

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Endocrinología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 98111240 Tel: 4776750034. Correo electrónico: angie.eaa.87@gmail.com

### ***Director de Tesis***

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Peditra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 9487646. Tel 3331157791 Correo electrónico adelgadilloruano@yahoo.com

### ***Asesor Metodológico:***

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Peditra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9951873. Tel 3333991658. Correo:drarosyortegac@hotmail.com

**Investigadores asociados:**

Dr. Saturnino Delgadillo Pérez, Médico Cardiólogo Pediatra del servicio de Cardiología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula; 6854583, Tel 3331061837 Correo electrónico:saturninodelgadillo@hotmail.com

Dra. Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 99262923. Tel 3316052031 Correo electrónico analau78@hotmail.com

## ÍNDICE

ÍNDICE	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN ESTRUCTURADO	7
MARCO TEÓRICO	8
ANTECEDENTES	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
JUSTIFICACIÓN	33
HIPÓTESIS	34
OBJETIVOS	34
MATERIAL Y MÉTODOS	35
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
ESTRATEGIA DE TRABAJO	46
RECURSOS	47
ASPECTOS ÉTICOS	48
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	51
RESULTADOS	52
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	60
RECOMENDACIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	65

## ABREVIATURAS

ALT: Alaninoaminotransferasa sérica

AST: Aspartatoaminotransferasa sérica

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

CHC: Carcinoma hepatocelular

CV: Cardiovascular

DTI: Imagen doppler tisular

EUA: Estados Unidos de América

EIMC: Espesor de la íntima media de la arteria carótida

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ETA: espesor de tejido adiposo

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GGT: Gamma glutamiltransferasa

HOMA IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IMC: Índice de masa corporal

LBM: Masa corporal magra

MVI: Masa ventricular izquierda

PDD: Disfunción diastólica preclínica

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RWT: grosor relativo de la pared

TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo

VD: Ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### TÍTULO: ***FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO***

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes. Su prevalencia en infancia aumenta con epidemia de obesidad. Las pruebas más utilizadas para determinar EHGNA son niveles de ALT combinados con ecografía hepática. En adolescentes obesos con EHGNA se han descrito alteraciones en función sistólica, diastólica y mayor cantidad de masa ventricular izquierda en comparación con controles sanos y adolescentes obesos sin EHGNA.

**Objetivo general:** Evaluar por medio de ecocardiografía la función ventricular izquierda de pacientes obesos con y sin EHGNA. **Material y métodos:** El diagnóstico de EHGNA se integrará por el hallazgo en ultrasonido hepático con cualquier grado de esteatosis y elevación de ALT en el varón > 25 U/L y en la niña >22 U/L dividiendo a los pacientes en dos grupos con y sin EHGNA. Se evaluará en ambos grupos la presencia de alteraciones en la función ventricular izquierda sistólica y diastólica e hipertrofia ventricular izquierda, variables antropométricas y bioquímicas. **Diseño:** Estudio transversal analítico. **Población de estudio:** Pacientes pediátricos que acuden a Clínica de Obesidad de CMNO. **Criterios de inclusión:** Pacientes 6 a 16 años con IMC  $\geq 95$  para edad y género; expediente y exámenes completos. **Criterios de no inclusión:** No aceptación del consentimiento informado; estudios incompletos; Portadores de patología cardíaca, diabetes mellitus, hepatopatía, en tratamiento con hipoglucemiantes, insulina, antihipertensivos, hipolipemiantes, alcoholismo o tabaquismo. **Tamaño de la muestra:** Fórmula para dos porcentajes de Alp y Karaarslan 2013, dando 18 pacientes por cada grupo, total de 36 pacientes. **Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos **Análisis estadístico:** Frecuencias y proporciones. Medias y desviaciones estándar. Chi-cuadrada, y U Mann Whitney. **Aspectos éticos:** Estudio de riesgo mínimo. Se solicitará consentimiento informado a cada tutor de los pacientes. **Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes, con la misma proporción de niños y niñas. La media de edad fue de  $12.22 \pm 1.88$  años. La frecuencia de pacientes con EHGNA fue de 39%. Se encontró hipertensión arterial en 29% de los pacientes con EHGNA y en un 18% de los pacientes sin EHGNA. Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en la

circunferencia de cadera, siendo mayor en el grupo de pacientes sin EHGNA. No se encontraron diferencias significativas entre los valores encontrados para cada parámetro ecocardiográfico en el grupo de pacientes con EHGNA respecto al grupo de pacientes sin EHGNA. **CONCLUSIONES** En el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes obesos con y sin EHGNA. Se encontró una alta frecuencia de EHGNA basado en el diagnóstico realizado por elevación de transaminasas y datos ecosonográficos. No se encontraron diferencias significativas con respecto a las medidas antropométricas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA con excepción de la circunferencia de cadera que fue mayor en el grupo de pacientes sin EHGNA. No se encontraron diferencias significativas con respecto a las alteraciones bioquímicas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA.

## MARCO TEÓRICO

### PANORAMA ACTUAL DE LA OBESIDAD INFANTIL

La obesidad pediátrica o infantil es el trastorno nutricional más prevalente entre niños y adolescentes de todo el mundo. El número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013.<sup>1</sup>

En los países en desarrollo con economías emergentes la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil entre los niños en edad preescolar supera el 30%. Si se mantienen las tendencias actuales, el número de lactantes y niños pequeños con sobrepeso aumentará a 70 millones para 2025. Sin intervención, los lactantes y los niños pequeños obesos se mantendrán obesos durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta. La obesidad infantil está asociada a una amplia gama de complicaciones de salud graves y a un creciente riesgo de contraer enfermedades prematuramente, entre ellas, diabetes y cardiopatías.<sup>1</sup>

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal y puede ser determinada por el porcentaje de IMC (Índice de masa corporal) usando una gráfica de crecimiento. Los niños con un IMC para la edad entre el percentil 85-95% se clasifican como sobrepeso y aquellos con un percentil de 95 o más de IMC se clasifican como obesos. Los gráficos de crecimiento proporcionados por la CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades) pueden ser utilizados para realizar el diagnóstico de obesidad. <sup>2</sup>

Los resultados de la ENSANUT 2016 de medio camino revelan que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población de 5 a 11 años de edad disminuyó de 34.4% en 2012 a 33.2% en 2016, una reducción de 1,2 puntos porcentuales; sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las prevalencias de sobrepeso (20.6%) y de obesidad (12.2%) en niñas en 2016 fueron muy similares a las observadas en 2012 (sobrepeso 20.2% y obesidad 11.8%). En niños hubo una reducción estadísticamente significativa de sobrepeso entre 2012 (19.5%) y 2016 (15.4%) que resultó estadísticamente significativa; mientras que las prevalencias de obesidad en 2012 (17.4%) y 2016 (18.6%) no fueron estadísticamente diferentes. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue mayor en localidades urbanas que en las rurales (34.9% vs 29.0%) y las diferencias entre regiones no fueron estadísticamente significativas.<sup>3</sup>

En adolescentes de entre 12 y 19 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 36.3%, 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia en 2012 (34.9%). Sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa. La prevalencia de sobrepeso (26.4%) en adolescentes de sexo femenino en 2016 fue 2.7 puntos porcentuales superior a la observada en 2012 (23.7%). Esta diferencia es estadísticamente significativa. En cambio, la prevalencia de obesidad (12.8%) es similar a la observada en 2012 (12.1%). En los adolescentes de sexo masculino no hubo diferencias significativas entre 2012 y 2016.<sup>3</sup>

La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en áreas urbanas pasó de 37.6% en 2012 a 36.7% para 2016, mientras dicha prevalencia en áreas rurales aumentó 8.2% en el mismo periodo de tiempo. Las diferencias entre regiones no fueron estadísticamente significativas. Para adultos de 20 años y más la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó de 71.2% en 2012 a 72.5% en 2016; este aumento de 1.3 puntos porcentuales no fue estadísticamente significativo. Las prevalencias tanto de sobrepeso como de obesidad y de obesidad mórbida fueron más altas en el sexo femenino.<sup>3</sup>

Aunque las prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad no son muy diferentes en zonas urbanas (72.9%) que en rurales (71.6%), la prevalencia de sobrepeso fue 4.5 puntos porcentuales más alta en las zonas rurales, mientras que la prevalencia de obesidad fue 5.8 puntos porcentuales más alta en las zonas urbanas.<sup>3</sup>

#### ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN NIÑOS CON OBESIDAD

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes en los Estados Unidos, y muy probablemente también en el resto del mundo industrializado. Como la prevalencia de EHGNA en la infancia aumenta con la epidemia mundial de obesidad, existe una necesidad urgente de estándares diagnósticos que puedan ser usados comúnmente. Se debe sospechar que hay EHGNA en todos los niños con sobrepeso u obesidad y adolescentes mayores de 3 años con mayor circunferencia de cintura, especialmente si hay una historia de EHGNA en parientes.<sup>4</sup>

La presentación típica, sin embargo, es en niños de 10 años y mayores. EHGNA incluye un espectro de entidades clínico-patológicas que van desde la esteatosis simple a través de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Su prevalencia histológicamente comprobada en niños en los

Estados Unidos con resultados de autopsias por accidentes oscila entre el 9,6% con peso normal siendo hasta del 38% en los obesos. <sup>4</sup>

El diagnóstico de EHGNA requiere la presencia de hígado graso en  $\geq 5\%$  de hepatocitos con esteatosis macrovesicular al examinar histología del hígado, así como la exclusión de otras causas de esteatosis hepática. Actualmente, la única manera precisa distinguir entre EHNA y EHGNA simple es realizando una biopsia hepática. Debido a su naturaleza invasiva, alto costo, las biopsias hepáticas no se recomiendan a menos que se sospeche enfermedad hepática avanzada. En la actualidad, las dos pruebas más ampliamente utilizadas para determinar una mayor probabilidad de tener acumulación de grasa en el hígado es la determinación de alaninoaminotransferasa sérica (ALT) combinada con ecografía hepática. <sup>5</sup>

Los ensayos clínicos pediátricos utilizan ALT para excluir a los posibles sujetos con enfermedad hepática, con un punto de corte de 2 a 3 veces el límite superior de lo normal como un medio para excluir a los sujetos con enfermedad hepática. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición en participantes de 12 a 17 años, el valor de corte del percentil 95 de ALT fue 37,2 U / L en los niños y 26,0 U / L en las niñas. <sup>6</sup>

Otros estudios informaron que el percentil 95 para ALT en su estudio fue de 25,8 U / L en niños y 22,1 U / L en niñas. El umbral de ALT > 25 U / L para los niños y > 22 U / L para las niñas es consistente con la prevalencia de la enfermedad hepática grasa pediátrica estimada por un estudio de autopsia basado en la población. Aunque la ecografía hepática no puede estimar la fibrosis ni inflamación, tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para la detección de esteatosis histológica. <sup>6</sup>

EHGNA también se asocia con carcinoma hepatocelular (CHC) el cual se considera que ocurre en el contexto de cirrosis o después de décadas de infección crónica por hepatitis B, y sólo ocasionalmente relacionado con el establecimiento de una

enfermedad hepática crónica que aún no ha progresado a cirrosis. Es importante destacar que una encuesta reciente en veteranos de EUA. Se demostró que la mayoría de los CHC ocurre en pacientes con EHGNA comparado con otras causas de enfermedad hepática crónica. <sup>7</sup>

Un estudio de prevalencia de EHGNA en niños, realizado en una serie de autopsias en EUA, mostró una frecuencia de 9.6 % en individuos con peso normal y de 38 % en obesos. En México, Flores *et al.* Determinaron la prevalencia de EHGNA en 833 niños de una escuela primaria, con edades entre 5.5 y 12 años, que tenían sobrepeso y obesidad. Concluyeron que fue de 12.6 % y los parámetros metabólicos estudiados fueron similares en todo el grupo. <sup>8</sup>

Se realizó un estudio en niños mexicanos con peso normal, sobrepeso y obesidad donde se determinaron niveles de ALT encontrando niveles elevados en niñas con peso normal en un 1.8, con sobrepeso en 7% y de 19,5% para las niñas con obesidad. En niños se encontró una prevalencia de elevación de ALT de 3.9 en niños con peso normal, 22.9% en niños con sobrepeso y 38.1% de los niños con obesidad. <sup>9</sup>

En otro estudio realizado en México se incluyeron 46 niños de ambos sexos entre 2 y 18 años con obesidad, se determinó por medio de ultrasonido hepático una prevalencia de 28.3%. Los promedios de los niveles de ALT, GGT e insulina en ayuno y HOMA fueron significativamente más altos en los pacientes con esteatosis comparados con los obesos sin esteatosis. <sup>10</sup>

La progresión de la esteatosis simple (generalmente considerada benigna) a la esteatohepatitis (alteración necroinflamatoria y lesión hepatocelular) se ha sugerido para seguir un modelo de "doble impacto". El primero es resultado de cualquier interferencia en el metabolismo de los ácidos grasos libres, lo que conduce a la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. El segundo puede deberse al

estrés oxidativo mediado por citocinas como resultado de un exceso en el metabolismo de los ácidos grasos. Así, la resistencia a la insulina e inflamación subclínica presente en la obesidad contribuye al desarrollo de EHGNA. <sup>11</sup>

La resistencia a la insulina conduce a una mayor lipólisis. La afluencia de ácidos grasos libres del hígado combinado con alteraciones del metabolismo de las grasas resulta en la acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos. <sup>6</sup>

Los datos de estudios animales y humanos apoyan el concepto que la lesión hepatocelular que caracteriza a la esteatohepatitis (EHNA) es impulsado por una sobrecarga en el metabolismo primario de sustratos (glucosa, fructosa y ácidos grasos) en el hígado. A su vez el desvío de ácidos grasos a vías metabólicas que promueven tanto una lesión celular como una respuesta disfuncional a la misma. <sup>7</sup>

En la actualidad, el tratamiento de EHGNA está centrado en el control de las enfermedades y trastornos causantes de hígado graso; incluyendo modificaciones en la dieta, ejercicio y pérdida de peso. Algunos medicamentos como la metformina y la vitamina E se han introducido para el tratamiento del hígado graso, los cuales han mostrado efectividad basados en hallazgos ultrasonográficos. <sup>12</sup>

## EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA FUNCIÓN CARDIACA SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN NIÑOS

Eidem y colaboradores establecieron valores de referencia con determinación de Z-score para velocidades de Ecocardiograma Doppler Tisular en niños, demostrando la importancia de los efectos clínicos del crecimiento cardiaco y la edad en Imagenología Doppler Tisular (DTI) la cual se planteó como una modalidad prometedora para la evaluación de la función cardiaca sistólica y diastólica longitudinal. Estudios previos han documentado importantes aplicaciones clínicas en las cuales se incluye la evaluación de la función cardiaca en niños con obesidad.<sup>13</sup>

Las medición de las velocidades de Doppler tisular se realizan sobre la base cardiaca en orientación apical de cuatro cámaras desde 3 localizaciones: el anillo mitral lateral; el septum interventricular y el anillo tricúspideo lateral. Las mediciones de Doppler tisular de cada uno de los segmentos de la pared miocárdica incluyen las ondas de: pico de velocidad anular sistólica (S), pico temprano de velocidad anular diastólica (E) y el pico de la velocidad anular diastólica tardía (A). El tiempo de contracción isovolumétrica se mide desde el inicio del QRS en un electrocardiograma al comienzo de la onda S, mientras que el tiempo de relajación isovolumétrico se mide a partir del final de la onda S al comienzo de la siguiente onda E. Cada velocidad DTI o intervalo de tiempo se mide en 3 ciclos cardíacos consecutivos y posteriormente promediados.<sup>13</sup>

La reproducibilidad de las velocidades DTI se expresa como la diferencia porcentual absoluta media entre observadores. La variabilidad interobservador varió entre 2,2% a 3,4% para el DTI de velocidades de tejido diastólico temprano medidas en cada segmento de pared miocárdica, 3,3% a 5,5% para las velocidades diastólicas tardías, y 1,0% a 2,3% para las velocidades sistólicas. Del mismo modo, la variabilidad intraobservador de velocidades diastólica temprana, diastólica tardía, y las velocidades sistólicas DTI fue de 1,6% a 2,0%, 1,8% a 2,5% y 1,6% a 2,4%, respectivamente.<sup>13</sup>

Es por tanto que DTI ofrece un método de fácil obtención, cuantitativo, reproducible de la función ecocardiográfica del VI y del VD. Parámetros del crecimiento cardíaco afectan principalmente a la DTI, durante el primer año de vida. La edad también se correlaciona con la mayoría de DTI pero puede tener menos impacto en comparación con cambios en el crecimiento cardíaco. Correlaciones estadísticas existen muchas otras características demográficas y los parámetros ecocardiográficos, pero el efecto de estos diversos factores sobre las velocidades DTI es insignificante.<sup>13</sup>

Petersen realizó una cohorte en 782 pacientes de edades entre 1 y 2 años con medición de 21 estructuras cardíacas mediante ecocardiografía doppler bidimensional y en modo M relacionando por medio de ecuaciones de regresión el

tamaño de dichas estructuras con el área de superficie corporal, con dichos datos se calcularon puntuaciones Z estandarizadas para ecocardiografía de las diversas estructuras cardíacas por edades y área de superficie corporal. <sup>14</sup>

Tabla 1. Descripción de mediciones de ecografía Doppler Bidimensional

Medición	Ventana cardíaca	Descripción
Anillo valvular aórtico	Eje largo paraesternal	Distancia entre el eje de dos puntos durante la sístole
Senos de Valsalva	Eje largo paraesternal	Dimensión sistólica máxima
Unión sinotubular	Eje largo paraesternal	Dimensión sistólica máxima
Arco aórtico transverso	Eje largo supraesternal	Dimensión sistólica máxima entre las arterias innominada y carótidas
Istmo aórtico	Eje largo supraesternal	Dimensión sistólica máxima inmediatamente después de la arteria subclavia izquierda
Arco aórtico distal	Eje largo supraesternal	Dimensión sistólica máxima inmediatamente después del istmo aórtico
Aorta diafragmática	Eje largo subcostal	Dimensión sistólica máxima al nivel del diafragma
Anillo valvular pulmonar	Eje largo paraesternal	Distancia entre puntos del eje durante la sístole
Tronco de la arteria pulmonar	Eje paraesternal corto	Dimensión sistólica máxima
Rama derecha de arteria Pulmonar	Eje supraesternal corto	Dimensión sistólica máxima inmediatamente después de la bifurcación
Rama izquierda de arteria pulmonar	Eje paraesternal corto	Dimensión sistólica máxima inmediatamente después de la bifurcación
Anillo valvular mitral	Apical de 4 cámaras	Distancia entre puntos del eje durante la diástole
Anillo valvular tricuspídeo	Apical de 4 cámaras	Distancia entre puntos del eje durante la diástole
Aurícula izquierda	Eje largo paraesternal	Dimensión máxima antero-posterior durante la sístole

*Petersen MD. Regression equation for calculation of z score cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children and adolescents: An echocardiography study. J Am soc Echocardiography 2008;21(8):922-34. <sup>14</sup>*

Koestenberger determinó puntuaciones Z para la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) en 640 niños saludables, como una medida ecocardiográfica adicional útil para analizar la función ventricular derecha. La medición de TAPSE ha demostrado una fuerte correlación de la fracción de eyección del VD medida por ecocardiografía. TAPSE también ha demostrado depender de la presión sistólica del ventrículo izquierdo (VI).<sup>15</sup>

### GEOMETRÍA CARDIACA E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

El diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ha sido incorporado en la práctica clínica como un importante marcador de enfermedad cardiovascular. Su prevalencia depende de los criterios de clasificación y las características específicas de la población, que van desde el 3% en base a la comunidad normotensiva hasta alrededor de tres cuartas partes de los pacientes hipertensos. Independientemente de otros factores de riesgo, aquellos que tienen una mayor masa ventricular izquierda tienen riesgo al menos duplicado para la morbilidad cardiovascular futura y mortalidad.<sup>16</sup>

#### Medición Masa Ventricular Izquierda

La masa ventricular izquierda generalmente se calcula como la diferencia entre el volumen delimitado por epicardio y el volumen de la cámara ventricular izquierda multiplicado por una estimación de la densidad del miocardio. Siguiendo este principio, varias metodologías se han utilizado para calcular la masa del ventrículo izquierdo y para definir la hipertrofia.<sup>16</sup>

## **PASOS CRÍTICOS PARA DETERMINAR E INTERPRETAR LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA USANDO ECOCARDIOGRAMA<sup>16</sup>**

**Imagen- Modo y adquisición.**

**Estimación del volumen ventricular**

**Definir límites fronterizos- mediciones convenidas**

**Calcular masa- aplicar fórmulas para estimar masa del VI**

**Indexar para el tamaño corporal**

**Determinar puntos de corte:**

**Usar puntos de referencia (normalidad/ criterios estadísticos)**

**Usar datos pronósticos ( conducidos por resultados clínicos)**

**Evaluación de la estructura del ventrículo izquierdo**

**Rol de factores adicionales que determinan la masa del ventrículo izquierdo**

**Correlación clínica asociada con hipertrofia ventricular izquierda**

Tanto el modo M como las imágenes bidimensionales pueden ser empleados para calcular la masa ventricular izquierda. Las imágenes por Modo permiten una mejor definición de borde endocardial. El modo M orientado bidimensionalmente, obteniendo imágenes perpendiculares desde el eje longitudinal ligeramente por encima del nivel de músculo papilar se emplea ampliamente en práctica clínica y se acepta como una alternativa adecuada en estudios epidemiológicos.<sup>16</sup>

La determinación de los volúmenes del ventrículo izquierdo se logra usando fórmulas que se ajustan a la forma del ventrículo por medio de figuras geométricas. Elipse, cilindro, cono y poliedros truncados han sido empleados y validados en ventrículos con forma normal. El método de fórmulas en cubos, que incorporan solo una dimensión de la cavidad ventricular izquierda y asume una geometría elipsoide, es la más utilizada para calcular volúmenes y masa del ventrículo izquierdo en laboratorios no invasivos en todo el mundo. <sup>16</sup>

## FÓRMULAS PARA CALCULAR MASA VENTRICULAR IZQUIERDA

Las fórmulas más utilizadas para estimar la masa ventricular izquierda son todas variaciones del mismo principio matemático, basado en las fórmulas de volumen indicadas anteriormente. Cálculos originales de Troy y compañeros de trabajo fueron los primeros en ser recomendados como estándar para estimar la masa del ventrículo izquierdo de mediciones en modo M.

**Fórmula 1: Masa VI (Troy) = 1.05 ([DDVI + PP + SIV]<sup>3</sup>)g.**

*Dónde:*

*DDVI= Diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole*

*PP: Espesor de la pared posterior en diástole*

*SIV: Espesor del septum interventricular en diástole<sup>16</sup>*

Posteriormente, Devereux y sus colegas sugirieron una ecuación de regresión ligeramente modificada, usando los criterios de definición de frontera de la convención de Penn. Su ecuación de predicción en este estudio fundamental fue derivado de los hallazgos de la necropsia de 34 pacientes. <sup>16</sup>

**Fórmula 2: Masa VI (Penn) = 1.04 ([DDVI + PP + SIV]<sup>3</sup> – [DDVI]<sup>3</sup>) – 13.6 g**

Cada ecuación de regresión fue derivada basándose en una convención específica de límites fronterizos, una cuestión que es fuente de gran confusión al interpretar diferentes estudios. Como era de esperar, los cálculos de masa derivados de ambas fórmulas están correlacionadas linealmente, pero el crudo final de las estimaciones pueden diferir en más del 20%. Devereux y colegas propusieron una nueva ecuación ajustada, validada en los hallazgos de necropsia de 52 individuos, utilizando los criterios de la convención ASE convención y contabilizando esta discrepancia. <sup>16</sup>

**Fórmula 3: Masa de VI (ASE): 0.8 (1.04 ([DDVI + PP + SIV]<sup>3</sup> – [DDVI]<sup>3</sup>)) + 0.6 g.**

## INDEXACIÓN DE LA MASA VENTRICULAR PARA EL TAMAÑO CORPORAL

Tanto el tamaño corporal como el habitus corporal están claramente asociados con dimensiones y masa VI. Diversos índices de normalización fueron creados y probados para ajustar por tres diferentes fuentes de variación fisiológica en la masa del VI: masa magra corporal, obesidad y género. Sin embargo, la interdependencia de tales asociaciones debe entenderse cuidadosamente para permitir una corrección adecuada de la masa del VI sin distorsionar su asociación con la enfermedad cardiovascular.<sup>16</sup>

Se han propuesto varios índices para la corrección del tamaño corporal, como altura, diversos ajustes de altura alométricos, peso, área de superficie corporal, índice de masa corporal y masa libre de grasa. La mejor forma de normalizar la masa del VI sigue siendo controvertido y otra fuente de confusión.<sup>16</sup>

La corrección del área de superficie corporal, usando la fórmula de Dubois, reduce la variabilidad debido al tamaño corporal y el género, pero este índice subestima la masa del VI en la parte superior rango de distribución de la superficie corporal. El ajuste de la masa del VI con el área de la superficie corporal implican que se espera que los pacientes obesos tengan mayor LV estimaciones masivas per se. En este escenario, basado en la talla los ajustes pueden estimar con mayor precisión la masa del VI y el riesgo cardiovascular resultante asociado con HVI en el obeso. Esto se vuelve particularmente relevante en la estratificación de riesgo debido a la frecuente agrupación de hipertensión, obesidad e hipertrofia ventricular izquierda.

16

La medición ecocardiográfica de la masa del ventrículo izquierdo (VI) se realiza rutinariamente en pediatría en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. La compleja relación entre el crecimiento del corazón y el crecimiento corporal en los niños requieren la normalización de la masa del VI para determinar su idoneidad en relación con el tamaño corporal. La masa del VI está fuertemente determinada por la masa corporal magra (LBM). Usando nuevas ecuaciones predictivas de LBM, los

investigadores generaron curvas de percentiles de masa del VI con la LBM específica de sexo para niños de 5 a 18 años de edad.<sup>17</sup>

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda es un fuerte predictor de resultados cardiovasculares adversos en adultos y es considerado un resultado intermedio de importancia clínica en niños. Para determinar si hay HVI presente, la masa del VI debe ser medida y luego normalizada para determinar su idoneidad relativa al tamaño del cuerpo. Actualmente, el método más aceptado de normalizar la masa del VI es calcular el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI; VI) masa [g] / altura [m] 2.7) y expresarlo como un percentil relativo a la edad.<sup>17</sup>

Sin embargo, este método tiene limitaciones, lo que resulta en controversia con respecto al mejor método para normalizar la masa del VI y la mejor variable de tamaño corporal contra la cual normalizar las medidas de masa del VI. Muchos estudios en niños y adultos han demostrado que la masa del VI está fuertemente determinado por la masa corporal magra (LBM) más que la variabilidad en la masa del VI dada por el peso o al altura.<sup>17</sup>

La edad asegura que los efectos en LBM de diferentes proporciones corporales entre los bebés y de la pubertad entre los adolescentes, son capturados. Sin embargo, la altura y la edad no son los únicos determinantes de LBM. El peso, entrenamiento físico y la raza también contribuyen. Por lo tanto, el uso de LBM para normalizar la masa del VI en los niños sería un método preferido para generar normativas referencias pediátricas. Una de las barreras para el desarrollo y el uso de tales centiles ha sido la dificultad para medir la LBM en la práctica clínica.<sup>17</sup>

Foster et al. Recientemente desarrollaron y validaron ecuaciones predictivas para estimar LBM entre individuos 5 a 21 años de edad, con el objetivo de normalizar la masa del VI para LBM desarrollando percentiles para niños y niñas entre 5 y 18 años. Dichos percentiles se realizaron en niños con un IMC por debajo del percentil 85 de acuerdo a gráficas de la CDC, con corazones estructuralmente sanos y sin enfermedad sistémica. La masa ventricular se calculó en gramos utilizando la ecuación modificada de Devereux. Se estimó LBM utilizando ecuaciones

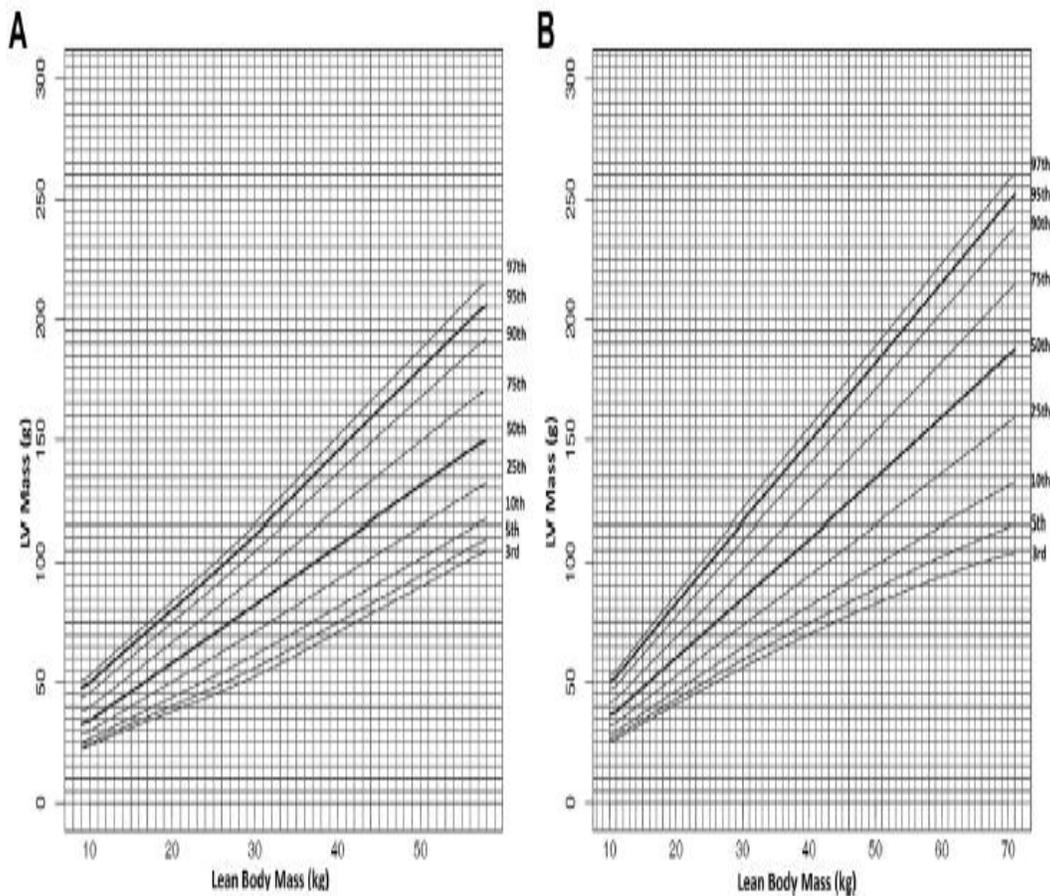
predictivas específicas de sexo validadas. Estas ecuaciones predictivas se desarrollaron utilizando LBM medido por Absorciometría dual de rayos x en niños de 5 a 21 años de edad y se validaron en dos muestras independientes. Las ecuaciones predicen LBM dentro del 5% de LBM medido, sin evidencia de sesgo por edad o nivel de adiposidad. <sup>17</sup>

Las ecuaciones validadas para determinar LBM en niños de 5 a 18 años son las siguientes: <sup>17</sup>

**Varones:  $LBM = -2.8990 + 0.8064 X (\text{talla en m}) + 0.5674 x (\text{peso en kg}) + 0.0000185\text{peso}^2 - 0.0153 x (\text{Zscore IMC})^2 + 0.0132 X \text{ edad en años}$**

**Mujeres:  $LBM = -3.8345 + 0.954 X (\text{talla en m}) + 0.6515 x (\text{peso en kg}) - 0.0102 x (\text{Z score IMC})^2$**

La HVI se definió como masa LV para LBM > percentil 95. Los valores de referencia para el grosor relativo de la pared fueron para varones una media de 0.30 (0.26-0.34) y en niñas una media de 0.29 (0.26-0.33). Las nuevas curvas de percentiles de LV de masas para LBM específicas del sexo presentadas aquí puede mejorar nuestra capacidad de diagnosticar con precisión a los niños con HVI sin sesgo por sexo o adiposidad. <sup>17</sup>



**Figure 1** LV mass-for-LBM centile curves for healthy (A) girls and (B) boys 5 to 18 years of age are illustrated. The 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th (heavy line), 75th, 90th, 95th (heavy line), and 97th percentiles are depicted.

## DISFUNCIÓN DIASTÓLICA PRECLÍNICA

Disfunción diastólica preclínica (PDD) es definida como disfunción diastólica con normalidad de la función sistólica y ningún síntoma de insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que se asocia con desarrollo de insuficiencia cardíaca y es predictivo de mortalidad por todas las causas. Se asocia con una reducción de la calidad de vida y anomalías estructurales que reflejan un aumento del riesgo cardiovascular.<sup>18</sup>

A pesar de la definición aparentemente simplista de PDD, la verdadera comprensión de la disfunción diastólica, síntomas de insuficiencia cardíaca y su relación es extremadamente compleja. Esta complejidad se debe al hecho de que, además de la disfunción diastólica, las comorbilidades incluida la disfunción pulmonar, renal y hematológica, desempeñan un papel importante en el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática. Se ha reconocido que, si bien algunos pacientes con FEVI normal pueden tener síntomas de insuficiencia cardíaca evidentes, otros pueden tener marcado deterioro en la función diastólica que puede estar asociado con ningún síntoma o PDD.<sup>18</sup>

Además, se ha demostrado que la función ventricular izquierda medida en reposo puede diferir significativamente de la tolerancia al ejercicio y la gravedad de los síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>18</sup>

Evaluación de la disfunción diastólica.

Mientras que la función sistólica está bien caracterizada por determinaciones de la fracción de eyección, la caracterización de la función diastólica de la rigidez, relajación y cambios de presión del corazón es más difícil. Medidas invasivas de la tasa de disminución de la presión ventricular izquierda, ventricular izquierdo la constante de tiempo de relajación y el módulo de rigidez pueden caracterizar la función diastólica.<sup>18</sup>

La ecocardiografía como técnica de imagen no invasiva común es útil para determinar la presencia de disfunción sistólica o disfunción diastólica. En la diástole, el patrón de llenado del ventrículo izquierdo consta de dos fases: temprano (E) y contracción tardía o auricular (A). La relación E / A es utilizada como una estimación del patrón de relajación del ventrículo. Además, las imágenes por Doppler tisular se pueden usar para medir el movimiento del miocardio, específicamente la cantidad del movimiento mitral el anillo retrocede hacia la base durante la diástole temprana ( $e'$ ). El llenado del ventrículo izquierdo las presiones se pueden estimar por la relación E /  $e'$ .<sup>18</sup>

La disfunción diastólica se categoriza por hallazgos ecocardiográficos Doppler en el siguiente progresión: leve (Grado I o Ia), definida como relajación alterada sin o con evidencia leve de mayores presiones de llenado, respectivamente; moderado (Grado II), definido como alteración de la relajación asociada a la elevación moderada de las presiones de llenado o pseudonormal relleno, y severo, definido como reducción avanzada en cumplimiento o reversible (Grado III) o llenado restrictivo fijo (Grado IV).<sup>18</sup>

Para comprender y caracterizar mejor la fisiopatología de la disfunción diastólica, recientes investigaciones de imágenes se han centrado en el uso de imágenes de la tasa de deformación ecocardiográfica. Como el ápice del corazón permanece relativamente estacionario durante el ciclo de contracción y relajación cardíaca, la base se mueve hacia el ápice durante la sístole y se retrae durante la diástole. Por lo tanto, la velocidad en el ápice es cero mientras que la velocidad en la base durante la contracción cardíaca y la relajación es máxima.<sup>18</sup>

Al caracterizar la tasa de cambio de velocidad en todo el corazón, o la cantidad de deformidad del músculo cardíaco, la tasa de tensión se puede calcular. Mientras las imágenes de velocidad de deformación no se han incorporado oficialmente al algoritmo de la clasificación diastólica, se han mostrado prometedoras en la diferenciación entre aquellos con y sin disfunción diastólica.<sup>18</sup>

#### Grados de Disfunción Diastólica

Dado que no existen guías para la población pediátrica, en el paciente adulto el esquema de gradación consiste en: leve o grado I (patrón de relajación prolongada), moderada o grado II (PNL), y severa (llenado restrictivo) o grado III. Este esquema resultó un predictor importante de la mortalidad de cualquier causa en un estudio epidemiológico a gran escala. Es de importancia remarcar que incluso en pacientes asintomáticos, la disfunción diastólica grado I (ver más abajo) se asoció con un incremento en 5 veces de la mortalidad en 3 a 5 años en comparación con los sujetos con función diastólica normal. Las evaluaciones deben considerar la edad y

la frecuencia cardíaca de los pacientes (la E mitral, el cociente E/A, y la e' anular, disminuyen a medida que aumenta la frecuencia cardíaca).<sup>19</sup>

Específicamente en sujetos ancianos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, se debe ser cauteloso antes de concluir la existencia de disfunción diastólica grado I. Dado que la mayoría de los sujetos mayores de 60 años de edad sin antecedentes de enfermedad cardiovascular exhiben un cociente E/A <1 y un TD >200 ms, tales valores en ausencia de indicadores adicionales de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertrofia del VI) pueden ser considerados normales para la edad.<sup>19</sup>

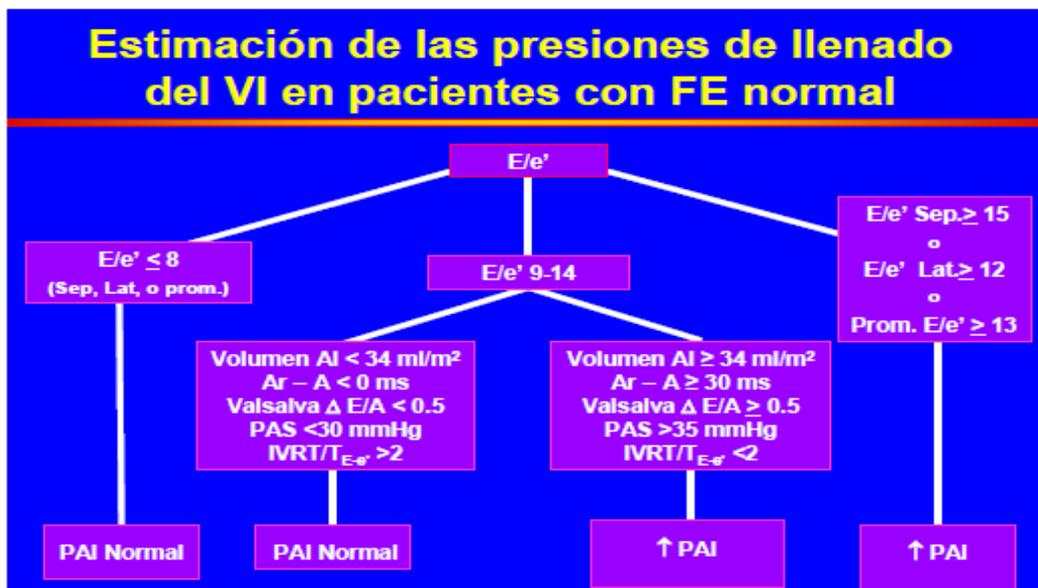
En pacientes con disfunción diastólica leve, el cociente E/A mitral es <0,8, el TD es >200 ms, el TRIV es  $\geq 100$  ms, se observa un flujo sistólico predominante en el flujo venoso pulmonar (S > D), la e' anular es <8 cm/s y el cociente E/e' es <8 (septal y lateral). Estos pacientes poseen una reserva diastólica reducida que puede ser evidenciada por las pruebas de esfuerzo. Sin embargo, puede observarse un cociente E/A mitral reducido en presencia de velocidades anulares por Doppler tisular normales en sujetos normales con depleción de volumen, por lo que un cociente E/A <0,8 no debería ser utilizado universalmente para inferir la presencia de disfunción diastólica. En la mayoría de los casos, cuando el cociente E/A es <0,8, la presión media de la AI no se encuentra elevada, excepto en algunos pacientes con relajación miocárdica severamente comprometida, como se observa en la hipertensión de larga data o los casos de miocardiopatía hipertrófica.<sup>19</sup>

En pacientes con disfunción diastólica moderada (grado II), el cociente E/A mitral se encuentra entre 0,8 y 1,5 (pseudonormal) y disminuye en  $\geq 50\%$  durante la maniobra de Valsalva, el cociente E/e' (promedio) se encuentra entre 9 y 12, y e' es <8 cm/s. Otros datos que apoyan el diagnóstico incluyen una velocidad Ar >30 cm/s y un cociente S/D <1. En algunos pacientes con disfunción diastólica moderada, la presión de fin de diástole del VI es la única presión que se halla incrementada (es decir, la presión de la AI es normal), y es reconocible por una duración del intervalo rA – A  $\geq 30$  ms. La disfunción diastólica de grado II representa una relajación

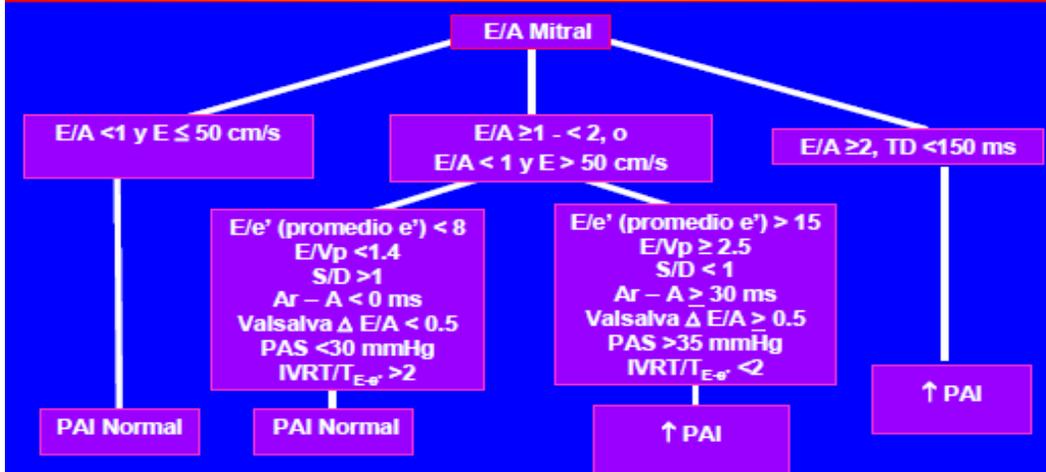
miocárdica alterada con elevación leve a moderada de las presiones de llenado del VI.<sup>19</sup>

En la disfunción diastólica severa (grado III), existe un llenado restrictivo del VI, con un cociente E/A  $\geq 2$ , un TD  $< 160$  ms, un TRIV  $\leq 60$  ms, una fracción de llenado sistólico  $\leq 40\%$ , una duración del flujo A mitral menor a la duración de rA, y un cociente E/e' promedio  $> 13$  (o un E/e' septal  $\geq 15$  y un E/e' lateral  $> 12$ ). El llenado del VI, en algunos pacientes, puede revertirse a un patrón de relajación prolongada en el caso de tratamiento exitoso (grado IIIa), mientras que en otros, el llenado del VI continúa siendo restrictivo (grado IIIb).<sup>19</sup>

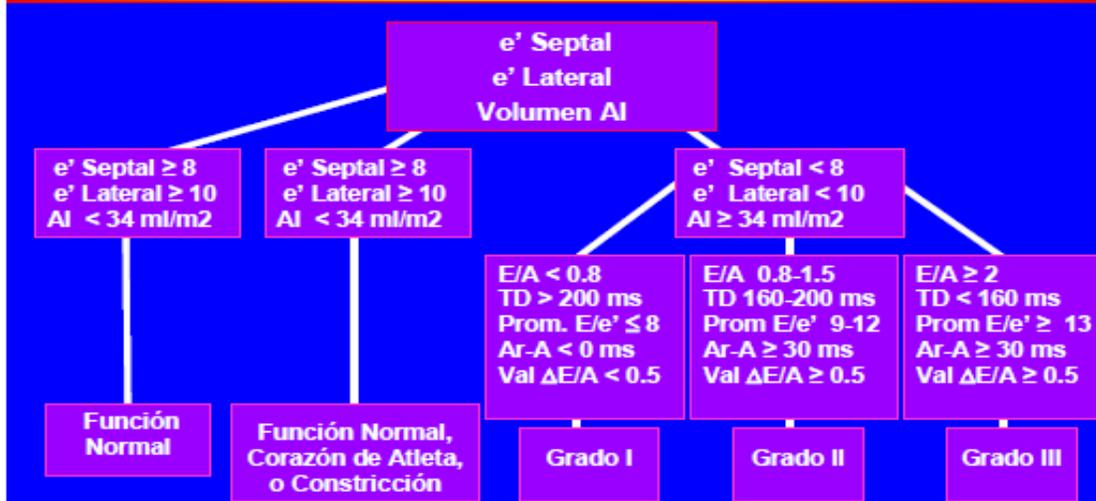
Este último es un hallazgo ominoso y se asocia con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. No obstante, la disfunción grado IIIb no debe ser determinada con un solo examen, y requiere estudios seriados luego de optimizar el tratamiento. El volumen de la AI se halla incrementado en la disfunción diastólica de grados II y III, pero puede encontrarse dentro de los límites normales en la disfunción diastólica grado I y en los pacientes con enfermedad preclínica.<sup>19</sup>



## Estimación de las presiones de llenado del VI en pacientes con FE disminuída



## Algoritmo Práctico para Estadificar la Disfunción Diastólica.



### FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PACIENTE CON OBESIDAD Y EHGNA

Se han realizado estudios en niños y adolescentes obesos donde se ha encontrado correlación entre el IMC y la relación entre la velocidad de llenado transmitral temprana diastólica y el pico septal temprano diastólico del miocardio (Relación E/e') encontrando que a mayor IMC la relación E/e' es mayor.<sup>20</sup>

Dentro del estudio CARDIA se evaluaron cambios sutiles en la función ventricular izquierda en pacientes adultos jóvenes con obesidad a los 0 y 25 años posteriores, encontrando las siguientes alteraciones: Relación E / A menor, menor e', mayor relación E / e' y mayor masa del ventrículo izquierdo indexada con estatura. La función sistólica del ventrículo izquierdo se evaluó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sin encontrar correlación positiva con el IMC, lo cual sugiere la activación de mecanismos estructurales compensatorios para preservar el gasto cardíaco manteniendo una FEVI estable y un tamaño de la cavidad del VI aumentado.<sup>21</sup>

Otro estudio sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo y factores de riesgo cardiometabólicos en niños obesos normotensos evaluó los siguientes parámetros: el pico de velocidad de la onda de llenado transmitral temprana ( E ), el pico de velocidad de llenado tardío auricular (A) la relación de ambos, el tiempo de relajación isovolumétrico (TRIVI) y el tiempo de desaceleración. Evaluaron también la relación entre la velocidad de llenado transmitral temprana diastólica y el pico septal temprano diastólico del miocardio (Relación E/e'). Encontrando que la con determinación de la relación E / e' mostró la correlación más fuerte con medidas invasivas de la presión de llenado diastólico del VI y hoy en día se considera una piedra angular de la evaluación de la función diastólica.<sup>22</sup>

En niños con obesidad, se puede identificar un "fenotipo cardiometabólico" desfavorable, que incluye la HVI concéntrica, obesidad visceral, presión arterial alta, así como niveles elevados de triglicéridos y la glucosa plasmática en niveles normales altos.<sup>23</sup>

Los cambios estructurales del VI se asocian con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular (CV) en (MVI) y / o del grosor relativo de la pared (RWT) producen distintos fenotipos CV, que reflejan una respuesta adaptativa del corazón a estímulos metabólicos y / o hemodinámicos. El conocimiento de estos patrones geométricos tiene implicaciones pronósticas importantes porque se cree que la

hipertrofia excéntrica del VI (HVI) está asociada con alto riesgo de insuficiencia cardiaca, y la remodelación concéntrica y la HVI concéntrica confieren un mayor riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebrovascular.<sup>23</sup>

Se ha observado que el desarrollo y progresión de la aterosclerosis ocurre en etapas más tempranas y es más frecuente en personas con obesidad y EHGNA en comparación con sujetos normales y con obesos sin EHGNA. Los primeros signos de aterosclerosis incluyen estrías grasas, que se desarrollan en la primera infancia. Estudios recientes han identificado estrías grasas en los fetos de madres con hipercolesterolemia. La progresión de las estrías grasas es acelerada por la hiperlipidemia, el tabaquismo, la hipertensión, obesidad y diabetes mellitus.<sup>24</sup>

La detección precoz de las lesiones y la eliminación de los factores de riesgo de progresión ha generado incluso la regresión de las lesiones de manera proporcionada. Los primeros cambios incluyen engrosamiento de las paredes de los vasos, rigidez arterial y deterioro de la función vasodilatadora arterial. Dichos cambios pueden ser evaluados de manera no invasiva por ultrasonografía. Estudios en adultos han demostrado que las mediciones del espesor de la íntima-media de la arteria carótida (EIMC) sirven como un marcador de la aterosclerosis subclínica. La patogénesis tanto de EHGNA como de la aterosclerosis tiene en común algunos eventos metabólicos y marcadores, como la insulinoresistencia, hiperlipidemia, estrés oxidativo, inflamación y citoquinas.<sup>24</sup>

#### **ANTECEDENTES**

Se ha demostrado que los adolescentes obesos con EHGNA tienen aumento en la masa ventricular izquierda (MVI), el grosor de la íntima media de la carótida (EIMC) e insensibilidad a insulina. Por lo tanto, la evaluación de EIMC, además de la ecocardiografía, puede ayudar en la estratificación del riesgo en adolescentes obesos con EHGNA con múltiples factores de riesgo cardiovascular.<sup>25</sup>

Se ha establecido que el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina afectan la geometría y la función del ventrículo izquierdo. La influencia de la resistencia a insulina sobre la masa ventricular izquierda se ha demostrado en pacientes normotensos con diabetes mellitus. Sin embargo la insulina plasmática en ayuno se ha encontrado como un factor independiente fuertemente predictivo de cambios en la masa ventricular izquierda.<sup>26</sup>

En un estudio se encontró que el grupo de pacientes obesos con EHGNA tuvo niveles significativamente más altos en los valores de HOMA-IR comparado con los obesos sin EHGNA y controles. La resistencia a la insulina tiene un impacto independiente significativo en el remodelado del ventrículo izquierdo en ausencia de diabetes mellitus, por lo tanto los adolescentes con obesidad tienen un perfil de riesgo cardiovascular mayor comparado con los controles.<sup>26</sup>

La variedad de alteraciones en la función y morfología cardíaca que se ha observado en adultos obesos aparece en etapas tempranas de la vida. La obesidad e hipertensión han sido claramente asociados con alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y diastólica pueden ser detectadas en niños obesos hipertensos con hipertrofia ventricular concéntrica.<sup>27</sup>

En un estudio realizado en 108 niños obesos de los cuales 54 tenían EHGNA, 54 eran obesos sin EHGNA y 18 controles, realizando a 41 pacientes biopsia hepática se observó que los pacientes con EHGNA tenían hallazgos de disfunción diastólica incluyendo aumento en el índice E/ e' ratio y disminución en la velocidad tisular e'. El índice de Tei (refleja una combinación de la función ventricular sistólica y diastólica) fue significativamente mayor en niños con EHGNA.<sup>28</sup>

De los niños con EHGNA sometidos a biopsia hepática, 26 tuvieron diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en los cuales a su vez se encontró una disminución en la velocidad de conducción de e', significativamente mayor E/e' ratio y los niveles de presión arterial sistólica se correlacionaron significativamente con incremento en el índice de Tei. Concluyendo que los niños obesos asintomáticos

con EHNA exhiben hallazgos tempranos de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, anomalías que fueron más severas en los pacientes con EHNA.<sup>28</sup>

En otro estudio se analizaron 50 pacientes pediátricos con reporte de EHGNA obtenido por biopsia hepática, para detectar mediante ecocardiografía alguna posible disfunción cardíaca después de una prueba de esfuerzo. Aproximadamente el 35% de los niños mostraron hipertrofia ventricular izquierda, 14% una alteración de geometría concéntrica, 8% tuvieron disfunción sistólica y 22% presentaron disfunción diastólica. Los pacientes con EHNA mostraron casi invariablemente la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.<sup>29</sup>

En un meta-análisis sobre los efectos de la EHGNA sobre la estructura y la función cardíaca en niños y adolescentes se incluyeron en total, 244 niños obesos con EHGNA, 680 sujetos obesos sin hígado graso y 236 controles saludables con la misma edad y género. En todos los casos y controles, la geometría y la función del ventrículo izquierdo se midieron por el modo M, con Doppler pulsado y TDI. La EHGNA se definió mediante ecografía en un estudio, ecografía y elevación de ALT en un estudio, RMN y biopsia hepática en un subgrupo.<sup>30</sup>

En la población pediátrica, la diferencia de medias estandarizada en la masa del VI entre niños obesos con EHGNA y sujetos obesos sin hígado graso no alcanzó significación estadística. Sin embargo, cuando se compara con los controles sanos sin esteatosis hepática, la diferencia media en la masa del VI fue estadísticamente significativa. En uno de los estudios incluidos se encontró que los niños obesos con EHGNA tienen características de disfunción temprana del ventrículo izquierdo en comparación con obesos sin EHGNA y controles magros.<sup>30</sup>

Hayrullah y colaboradores realizaron un estudio con cuatrocientos niños obesos con EHGNA se clasificaron en 2 subgrupos según visualización ultrasonográfica. 93 niños obesos con EHGNA se compararon con 307 pacientes obesos sin EHGNA y 150 sujetos control. Se realizó ecocardiografía doppler pulsada se midió el grosor

de la íntima-media de la carótida (EIMC), el tejido adiposo epicárdico y los espesores de tejido adiposo (ETA). En el grupo de niños con EHGNA se encontró aumento en el espesor sistólico final del tabique interventricular, mayor masa ventricular izquierda así como valores más altos en el índice de Tei, así como aumento en el espesor de tejido adiposo concluyendo que la grasa epicárdica puede ser un factor importante para las enfermedades cardiovasculares en la obesidad.<sup>31</sup>

La asociación entre la EHGNA y la aterosclerosis podría explicarse fácilmente por la abundancia de lípidos circulantes presentes en niños obesos con EHGNA, es más difícil explicar la relación entre EHGNA y cambios en la geometría cardíaca. Se ha informado que los adolescentes con EHGNA muestran alteración de la función sistólica, diastólica y una mayor cantidad de masa ventricular izquierda en comparación con los controles sanos pareados en edad y sexo así como adolescentes obesos sin EHGNA.<sup>32</sup>

En el futuro más estudios deben centrarse en esta área de investigación para desentrañar nuevas estrategias terapéuticas. Se debe establecer también si EHGNA podría considerarse un marcador de aterosclerosis subclínica, así como un factor de riesgo cardiovascular incluso en edades muy tempranas. En este escenario la prevención y el tratamiento de EHGNA pueden jugar un papel crucial para evitar no sólo la enfermedad hepática en etapa terminal sino también la enfermedad cardiovascular.<sup>32</sup>

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Por todo lo anterior nos parece de suma importancia, relevancia e interesante el planteamiento de la siguiente **Pregunta de investigación:**

¿Cómo se encuentra la función ventricular izquierda en pacientes pediátricos obesos con y sin enfermedad por hígado graso no alcohólico?

## JUSTIFICACIÓN

### **Magnitud**

México ocupa el primer lugar a nivel mundial en obesidad infantil, con una prevalencia de hasta 33.2% en 2016, es importante conocer las alteraciones en la geometría y función cardiaca ventricular que ocurren desde etapas tempranas de la vida y su posible correlación con otras alteraciones metabólicas como es la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico, con una prevalencia en niños con obesidad de hasta 28%.

### **Trascendencia:**

Por medio de este estudio se pretende establecer si la presencia de alteraciones en la función ventricular izquierda es más frecuente en niños obesos con enfermedad por hígado graso no alcohólico. En este escenario la prevención y el tratamiento de EHGNA pueden jugar un papel crucial para evitar no sólo la enfermedad hepática en etapa terminal sino también la enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardiaca.

### **Factibilidad**

Este estudio es factible debido a que el Hospital de Pediatría de CMNO cuenta con el servicio de Endocrinología y una clínica de obesidad donde se evalúan alrededor de 40 pacientes con obesidad semanalmente tanto de primera vez como subsecuentes. El grupo de endocrinología pediátrica cuenta con dos endocrinólogos pediatras con más de 10 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de patologías así como el cardiólogo pediatra que es investigador asociado tiene más de 25 años de experiencia en la evaluación y realización de estudios de función cardiaca. La investigadora asociada cuenta con posgrado en investigación y ha sido revisora y asesora de múltiples tesis de especialidad y subespecialidad. Se cuenta con un equipo de ecocardiografía con los aditamentos necesarios para evaluar la función cardiaca de los pacientes, así como un laboratorio equipado con

todo lo necesario para procesar los diferentes parámetros bioquímicos a analizar en cada paciente.

### **Vulnerabilidad**

Este estudio es vulnerable en cuanto a que no se puede establecer causalidad ya que se trata de un estudio observacional analítico. El tamaño muestral será pequeño aunque la evaluación ecocardiográfica será confiable y válida ya que se realizará por un solo médico cardiólogo.

No se realizará biopsia hepática para establecer EHGNA pese a que es la prueba diagnóstica Gold Estándar por tratarse de un procedimiento invasivo y porque actualmente en las guías de práctica clínica internacionales no es aceptado como parte del diagnóstico en pediatría.

Con respecto a la valoración cardiológica no existen guías pediátricas para establecer los diagnósticos de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por lo cual se tomarán parámetros reportados en estudios similares en población pediátrica.

### **HIPÓTESIS**

La función ventricular izquierda de los pacientes pediátricos obesos con EHGNA está más alterada en comparación con los pacientes sin EHGNA.

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Evaluar la función del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos obesos con y sin enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

#### **Objetivos específicos**

- Realizar por medio de ecocardiografía doppler la evaluación de diversos parámetros para establecer la presencia de alteraciones en la función

ventricular izquierda así como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y comparar estos valores entre los dos grupos de estudio.

- Determinar las características ultrasonográficas así como los niveles de ALT de los pacientes con EHGNA.
- Describir somatometría (peso, talla, índice de masa corporal, cintura, abdomen, cadera, ICC) en los pacientes pediátricos obesos con y sin EHGNA
- Describir los parámetros bioquímicos en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad, como son: glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TSH, T4 libre.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño**

Estudio transversal analítico.

### **Universo de estudio**

Pacientes pediátricos de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.

### **Población de estudio**

Pacientes pediátricos que acuden a la Clínica de Obesidad de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO con y sin diagnóstico de EHGNA.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de 6 a 16 años con índice de masa corporal mayor al percentil 95 acorde a la CDC para edad y género.
- Pacientes con expediente y exámenes de laboratorio completos con y sin diagnóstico de EHGNA integrado por reporte de ecosonograma hepático con

cualquier grado de esteatosis así como elevación en los niveles séricos de ALT por encima del rango normal de 25 U/L en los varones y 22 U/L en mujeres.

#### **Criterios de no inclusión.**

- No aceptación del consentimiento informado ni asentimiento de la toma de exámenes de laboratorio.
- Que no cuenten con reporte ultrasonográfico hepático ni ecocardiográfico completos.
- Pacientes con patología cardíaca congénita o adquirida conocida.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática congénita o adquirida.
- Pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales, insulina o sensibilizadores a la insulina.
- Pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos (IECAS, bloqueadores de canales de Ca, betabloqueadores, ARA II, diuréticos).
- Pacientes en tratamiento con hipolipemiantes orales (bezafibrato, estatinas, ezetimiba).
- Niños con historia de ingesta de alcohol o tabaco.

**Tamaño de la muestra:** Fórmula para dos porcentajes tomando en consideración el artículo de Alp y Karaarslan en 2013 con porcentaje del 35% para casos y controles del 5% con un poder del estudio del 80% y un nivel de significancia del 95% dando un total de 18 casos.

$$N = \frac{(p_1q_1) + (p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$N = \frac{(0.35)(0.65) + (0.05)(0.95)}{(0.35 - 0.05)^2} * (6.2)$$

$$(0.35 - 0.05)^2$$

$$N = 0.22 + 0.04 \times 6.2 = 18$$

0.09

N = 18 pacientes por cada grupo, siendo un total de 36 pacientes.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos

**Variables:**

**Dependiente: Función ventricular izquierda**

Se realizará ecocardiograma completo a los pacientes mediante ecocardiografía modo M, bidimensional y doppler tisular.

La alteración en la función ventricular izquierda se definirá al encontrarse presente una o más de las siguientes:

- alteración en la función cardíaca sistólica
- alteración en la función diastólica
- hipertrofia ventricular izquierda.

**Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo:** Se valorará con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, se determinará alteración de encontrarse un valor inferior a 55%.

**Evaluación de la función diastólica del VI:** Se evaluará con el valor numérico así como el Z-Score considerando aumento al encontrarse a + de 2 DE para edad y género; disminución al encontrarse a -2 DE para edad y género utilizando la

aplicación Cardio Z, para cada uno de los siguientes parámetros: Onda E, onda A, relación E/A, onda e', relación E/e'.

La función diastólica alterada se definirá al encontrarse al menos uno de los siguientes hallazgos: Relación E/A disminuida, e' disminuida, relación E/e' aumentada, volumen de aurícula izquierda aumentado (mayor de 34 ml/m<sup>2</sup>).

En los pacientes con relación E/e' aumentada se determinará la relación TRIVI/E/e' <2 como dato de aumento en la presión de llenado del VI y disfunción diastólica.

En los pacientes con onda e' disminuida se evaluará el tiempo de desaceleración (disminuido si es menor de 200 ms) como dato adicional de disfunción diastólica.

**Presencia de hipertrofia ventricular izquierda:** Se estimará en cada paciente la masa ventricular izquierda con la fórmula modificada por Devereux considerando las mediciones de los parámetros ecocardiográficos requeridos:

**Masa de VI (ASE):  $0.8 (1.04 ([DDVI + PP + SIV]^3 - [DDVI]^3)) + 0.6 \text{ g}$ .**

DDVI= Diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole

PP: Espesor de la pared posterior en diástole

SIV: Espesor del septum interventricular en diástole

Posteriormente se procederá a estimar la masa magra LBM de cada paciente utilizando las siguientes fórmulas validadas:

**Varones:  $LBM = -2.8990 + 0.8064 X (\text{talla en m}) + 0.5674 x (\text{peso en kg}) + 0.0000185\text{peso}^2 - 0.0153 x (\text{Zscore IMC})^2 + 0.0132 X \text{edad en años}$**

**Mujeres:  $LBM = -3.8345 + 0.954 X (\text{talla en m}) + 0.6515 x (\text{peso en kg}) - 0.0102 x (\text{Z score IMC})^2$**

Finalmente se percentilarán los valores obtenidos de LBM con masa ventricular en gráficas específicas para género, considerando hipertrofia ventricular izquierda cuando se encuentre la masa ventricular indexada por LBM por arriba del percentil 95.

### Variable Independiente:

- EHGNA: Se definirá con EHGNA integrado por reporte de ecosonograma hepático con cualquier grado de esteatosis así como elevación en los niveles séricos de ALT por encima del rango normal de 25 U/L en los varones y 22 U/L en mujeres.

### Variables intervinientes:

Género, Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal, Percentil de índice de masa corporal, Circunferencia de cintura, Circunferencia de abdomen, Circunferencia de cadera, Índice de cintura/ cadera, Presión arterial, Acantosis nigricans, Glucosa, Insulina, HOMA, Hemoglobina glucosilada, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Ácido úrico, Transaminasa glutámico oxalacética, TSH, T4 Libre.

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE: FUNCIÓN CARDIACA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
DDVI Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	Medición ecocardiográfica del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Milímetros	Z-score
SIV Septum interventricular	Medición ecocardiográfica del grosor del septum interventricular	Cuantitativa	Continua	Milímetros	Z-score
PP Pared posterior del ventrículo izquierdo	Medición ecocardiográfica del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Milímetros	Z-score

Fracción de eyección del VI	Estimación por ecocardiografía de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Puntos porcentuales	Z-score
Masa ventricular izquierda	Estimada por la fórmula de Devereux.	Cuantitativa	Continua	Gramos	Valor numérico
LMB	Masa magra estimada con fórmulas validadas en niños de 5 a 18 años, específicas para cada género.	Cuantitativa	Continua	Kg	Valor numérico
Masa ventricular izquierda indexada por LBM	Masa ventricular en relación a la masa magra estimada.	Cuantitativa	Continua	Gramos	Percentil
Onda E	Parámetro de función diastólica. Medición de velocidad mediante Doppler pulsado y tisular de la Onda E	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Z-score
Onda A	Parámetro de función diastólica. Medición de velocidad mediante Doppler pulsado y tisular de la Onda A	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Z-score
Relación E/A	Cociente de la división del valor de onda E entre la Onda A. Parámetro de función diastólica	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Z-score
Onda e´	Parámetro de función diastólica. Medición de velocidad mediante Doppler pulsado y tisular de la Onda e´	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Z-score
Relación E/e´	División del valor de onda E entre la Onda A. Parámetro de función diastólica	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Z-score
TRIVI Tiempo de relajación isovolumétrica	Medición de velocidad mediante Doppler pulsado y tisular del TRIVI	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Valor numérico
Desaceleración	Medición mediante Doppler pulsado y tisular del tiempo de desaceleración de la Onda E mitral	Cuantitativa	Continua	Cm/seg	Valor numérico

Diámetro auricular izquierdo	Medición ecocardiográfica del diámetro ventricular izquierdo	Cuantitativa	Continua	ml/m2	Valor numérico
Función sistólica alterada	Fracción de eyección del VI por disminuida menos de 55%	Cuantitativa	Nominal	Porcentaje	Presencia o ausencia
Función diastólica alterada	Cuando exista alteración en al menos 1 de los siguientes parámetros: Onda e', relación E/A, relación E/e', TRIVl, Desaceleración, grosor AI.	Cuantitativa	Nominal	Una o más alteraciones	Presencia o ausencia
Hipertrofia ventricular izquierda	Definida por una masa indexada para LBM por arriba del percentil 95 específico para género.	Cuantitativa	Nominal	Por arriba de percentil 95	Presencia o ausencia
Función ventricular izquierda alterada	Cuando exista una o más de las siguientes: alteración en la función sistólica, diastólica o hipertrofia	Cuantitativa	Nominal	Una o más alteraciones	Presencia o ausencia

<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>					
<b>EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico, se requiere tanto la elevación de transaminasas por arriba de los puntos de corte como la presencia de esteatosis de cualquier grado por ultrasonido.</b>					
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>ESTADÍSTICO</b>
Transaminasa glutámico pirúvica	Nivel de transaminasa glutámico pirúvica en suero. Punto de corte para EHGNA: Varones: >25 Mujeres: >22 Mayor significancia para sospecha de alteración histológica como fibrosis Varones >50 Mujeres >44	Cuantitativa	Continua	U/l	Media, desviación estándar
Diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis	Ausencia de infiltración hepática grasa Grado I: Infiltración hepática grasa leve Grado II: Infiltración hepática grasa moderada.	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de infiltración grasa hepática y grado de infiltración.	Grado de infiltración hepática grasa observada con ecografía

	Grado III: Infiltración hepática grasa grave				
--	--	--	--	--	--

VARIABLES INTERVINIENTES					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Género	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias, porcentajes
Edad	Años cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa	Continua	Años	Media, desviación estándar
Peso	Peso registrado en báscula calibrada, descalzos, de pie en el centro de la balanza, con los brazos a los costados sin apoyo, y con peso distribuido en los 2 pies	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Media, desviación estándar
Talla	Medición de estatura con estadímetro de piso, pacinete de pie descalzos, con la cabeza con alimeamineto plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la orbita de los ojos, y el superior oído externo de manera horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, gluteos y espalda en contacto con la pieza del aparato medidor	Cuantitativa	Continua	Metros	Media, desviación estándar
Índice de masa corporal	Peso / talla al cuadrado. Se definirá obesidad extrema con un valor de IMC >35 kg/m <sup>2</sup> .	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>	Media, desviación estándar
Percentil de índice de masa corporal	Comparación de índice de masa corporal medido en el paciente y comparado con el correspondiente por edad y sexo acorde a los percentiles de la CDC incluido en los anexos. Se definirá obesidad con un IMC mayor al percentil 95.	Cuantitativa	Discreta	Número entero entre 0 y 100.	Mediana, rangos

Desviación estándar de IMC	Comparación de índice de masa corporal medido en el paciente y comparado con el correspondiente por edad y sexo acorde al Z-Score de la CDC incluido en los anexos.	Cuantitativa	Continua	Número entero y primer decimal.	Media, desviación estándar
Porcentaje de grasa corporal	Porcentaje de masa grasa midiendo la resistencia del cuerpo como conductor a una corriente eléctrica alterna muy pequeña.	Cuantitativa	Continua	Puntos porcentuales	Media, desviación estándar
Circunferencia de cintura	Paciente de pie, relajado y con abdomen descubierto, la persona que toma la medición se ubica frente al niño y con la cinta alrededor de la cintura, se palpa el punto medio entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, al final de una espiración normal, sin comprimir la piel con la cinta, toma de la lectura. Se considerará obesidad abdominal de encontrarse por arriba del percentil 90 (criterios ALAD)	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar
Circunferencia de cadera	El niño debe de estar relajado y descubierto de la parte que comprende la cadera, de frente, el medidor y con la cinta alrededor de la cadera palpa los trocánteres mayores de la cabeza del fémur procediendo a tomar lectura.	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar
Índice de cintura/cadera	ICC= Cintura cm / Cadera cm. Se considera alterado cuando es mayor de 0.71 (sensibilidad 48.7%, especificidad 80.5%) en hombres y más de 0.64 (sensibilidad 30.2%, especificidad 82.8%) en mujeres	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar

Índice cintura-estatura	IC/E= Cintura cm / talla cm Se considera alterado cuando es mayor de 0.5 (hombres: sensibilidad 87.7%, especificidad 96.1%, mujeres: sensibilidad 83.4%, especificidad 95.1%)	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Presión arterial	Medición de la presión arterial sistólica y diastólica en reposo.	Cuantitativa	Continua	mmHg	Media, desviación estándar
Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica o diastólica elevada más del percentil 95 para la edad, talla y género durante al menos dos visitas independientes en reposo. Diagnóstico conocido de hipertensión arterial esencial.	Cualitativa	Nominal	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Presencia de Acanthosis nigricans	Examinación directa visual de cuello	Cualitativa	Nominal	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Grado de Acanthosis nigricans	Examinación visual directa de cuello 0. Ausente: no detectable a inspección cercana I. Presente: claramente presente a inspección visual cercana. II. Leve: limitada a la base del cráneo, no se extiende a los márgenes laterales del cuello menor de 7.5 cm de ancho. III. Moderado : se extiende a los márgenes laterales del cuello usualmente de 7.5cm- 15 cm IV. Severa: se extiende anteriormente es mayor a 15 cm, suele ser visible al frente.	Cualitativa	Ordinal	Grado I-IV	Frecuencias y porcentajes
Glucosa	Nivel de glucosa en suero en ayuno. Se considerará lo siguiente: Glucosa normal en ayuno debajo de 100mg/dl. Glucosa alterada en ayuno: Glucosa sérica entre 101 y 126mg/dl.	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Insulina	Nivel de insulina en suero en ayuno. Valor elevado por arriba de 15 mU/L	Cuantitativa	Continua	mU/L	Media, desviación estándar

Hemoglobina glucosilada	Nivel sérico de hemoglobina glucosilada Se considera prediabetes: Valor por arriba de 5.7% hasta 6.5%	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Media, desviación estándar
HOMA IR	Insulina (mU/L) x Glucosa (mg/dL) / 405 Se considera insulinoresistencia con valores superiores a 3.16	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Colesterol total	Nivel de colesterol total en suero en ayuno. Menos de 170: aceptable. Entre 170 y 199: límite alto Alto: Más de 200	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
HDL	Nivel de HDL en suero en ayuno <40: Bajo 40-45: Límite bajo >45: Aceptable	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
LDL	Nivel de LDL en suero en ayuno <110: aceptable 110-129: límite alto >130: alto	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en suero en ayuno 0-9 años: <75 aceptable, 75-99 límite alto, >100 alto. 10-19 años: <90 aceptable, 90-129 límite alto, >130 alto.	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Ácido úrico	Nivel de ácido úrico en suero.	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Transaminasa glutámico oxalacética	Nivel de transaminasa glutámico oxalacética en suero	Cuantitativa	Continua	U/l	Media, desviación estándar
TSH	Nivel de TSH en suero	Cuantitativa	Continua	mU/mL	Media, desviación estándar
T4 Libre	Nivel de T4l en suero	Cuantitativa	Continua	ng/dL	Media, desviación estándar

### ***ESTRATEGIA DE TRABAJO***

- A todos los pacientes citados y de nuevo ingreso a la clínica de obesidad de la consulta externa de endocrinología se les explicará a los padres y al paciente el protocolo y en caso de aceptar participar firmarán los padres el consentimiento bajo información y se pedirá también el asentimiento de los niños.
- Se realizará el llenado de la hoja de recolección de datos en cuanto a variables obtenidas por interrogatorio, exploración física y somatometría y estimación del porcentaje de grasa por medio de bioimpedancia eléctrica con Tanita Inner Scan Modelo BC-533.
- Se realizará toma de estudios de laboratorio y ultrasonido hepático en caso de acudir en ayuno de por lo menos 10-12 hrs, sino se citarán nuevamente para su toma, considerando un periodo de tiempo menor de 30 días antes o después de realizar el ecocardiograma.
- Se enviarán al servicio de Cardiología para realización de electrocardiograma y ecocardiograma, los datos obtenidos de ambos estudios serán registrados en una hoja de captura de datos. Se estimaran puntuaciones Z estandarizadas para género, edad y superficie corporal para cada parámetros utilizando los programas Cardio Z, así como indexación de masa ventricular con LBM.
- Se registrarán los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel, para posteriormente importarla en el programa SPSS 22 para el análisis de la información.

## **Recursos humanos**

- Tesista: Dra. Angelina Elisa Andrade Águila Médico Pediatra, Residente de Segundo año de la Sub-especialidad de Endocrinología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Investigador responsable y directora de tesis: Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Investigador asociado y asesor metodológico: Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Investigador asociado: Dr. Saturnino Delgadillo Pérez, Médico Cardiólogo Pediatra del servicio de Cardiología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **RECURSOS**

### **Materiales y tecnológicos**

- Computadora, impresora, calculadora, hojas blancas, lápiz, y diverso material de oficina.
- Marcadores bioquímicos, ecosonográficos y ecocardiográficos obtenidos mediante laboratorio, servicios de rayos X y consulta de cardiología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO
- Software: Microsoft Office 2016 (Word, Excel), Windows 10 version Professional. Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Aplicación para Android y Iphone Cardio Z.

- Equipo de ecocardiografía: Se realizará ecocardiograma Doppler con equipo Phillips I33, lugar de donde es: transductores multifrecuencia con análisis BD/M Doppler color y tisular.
- Para determinar porcentaje de grasa corporal se utilizará bioimpedancia eléctrica con báscula Tanita Inner Scan Modelo BC-533.

### **Financieros**

- Los gastos generales para realizar este protocolo, se cubrirán por los investigadores y la tesista. No se requiere de financiamiento interno ni externo ya que el hospital cuenta con todos los insumos necesarios para la atención del paciente y son parte del protocolo de estudio de los niños de la Clínica de obesidad e endocrinología.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo se evaluará por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (CLIES 1302), conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. Los estudios de imagen a realizar: ecocardiograma y ultrasonido hepático son procedimientos no invasivos ni dolorosos que no representan un riesgo para la salud del paciente. La toma de muestras sanguíneas puede ser dolorosa para el paciente por lo cual se llenará consentimiento informado que será firmado por los padres y se obtendrá también el asentimiento de los niños. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación de riesgo mínimo, por la toma de exámenes de sangre.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas

prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declaró que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

### ***MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN***

- La información se registrará directamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 en Windows 10.
- Al finalizar, se importará para su análisis en el Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Se realizarán las gráficas en este mismo programa.
- La elaboración del manuscrito final se realizará en el programa Microsoft Word 2016 en Windows.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- Los resultados se someterán a un análisis estadístico descriptivo e inferencial.
- **Para la estadística descriptiva:**
  - **Variables cualitativas:**
    - Frecuencias y proporciones.
  - **Variables cuantitativas:**
    - Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.
    - Medianas y rangos si no son paramétricas.
- **Para la estadística inferencial:**
  - **Variables cualitativas**
    - Chi cuadrada.
      - Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5).

- En caso de tener un tamaño de muestra reducido se utilizará la prueba exacta de Fisher.
- **Variables cuantitativas**
  - **Significancia estadística:**
    - **2 Grupos:**
      - Si presenta distribución paramétrica:
        - T de Student.
      - Si no presenta distribución paramétrica: U Mann Whitney.
- Se considerará una p estadísticamente significativa  $\leq 0.05$ , con un IC 95%.
- Todos estos cálculos se realizarán con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	E n e r o 2 0 1 7	F e b r e r o 2 0 1 7	M a r z o 2 0 1 7	A b r i l 2 0 1 7	M a y o 2 0 1 7	J u n i o 2 0 1 7	J u l i o 2 0 1 7	A g o s t o 2 0 1 7	S e p t i e m b r e 2 0 1 7	O c t u b r e 2 0 1 7	N o v i e m b r e 2 0 1 7	D i c i e m b r e 2 0 1 7	E n e r o 2 0 1 8
Revisión de Literatura													
Elaboración del protocolo													
Revisión del proyecto													
Aprobación por el comité													
Etapa de ejecución													
Elaboración de base de datos													
Captura y análisis de datos													
Elaborar informe final													
Examen y entrega de tesis													

## RESULTADOS

Se incluyeron 36 pacientes que cumplieron criterios para su inclusión a este estudio, con la misma proporción de niños y niñas. La media de edad fue de  $12.22 \pm 1.88$  años. Respecto al estadio de Tanner, 19% de los pacientes se encontraron en estado prepuberal y el 80% en estado puberal. Cabe destacar que todos los pacientes tenían a la exploración algún grado de *acantosis nigricans*, correspondiendo a un grado IV el 69%.

**Tabla 1. Características de la población**

n= 36			
<b>Edad</b>	12.22 $\pm$ 1.88		
<b>Mujeres</b>	18	50%	
<b>Hombres</b>	18	50%	
<b>Estadio Tanner</b>	1	7	19%
	2	8	22%
	3	9	36%
	4	12	33%
<b>Grado de acantosis</b>	1	2	6%
	2	2	6%
	3	7	19%
	4	25	69%

Para realizar el diagnóstico de EHGNA se consideró cualquier grado de esteatosis en el reporte de ultrasonido hepático así como la elevación de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) > 25 en varones y >22 en mujeres. A su vez 56% de los pacientes tuvieron esteatosis por reporte de ultrasonido hepático. 53% de los pacientes presentaron niveles de TGP en niños entre 25 y 50 U/L y en niñas entre 22 y 44 U/L. El 19% de los pacientes presentaron niveles de TGP en niños >50 U/L y en niñas >44 U/L, niveles que se han correlacionado con alteraciones histológicas y un grado de fibrosis avanzada.<sup>33</sup> El 25% de los pacientes con niveles de TGP alterada tenían también elevación en los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), considerándola alterada cuando los niveles fueron superiores a 40 U/L. Finalmente la frecuencia de pacientes con criterios de EHGNA fue de 14 correspondiendo al 39% de la población de estudio.

	N=36	
<b>TGP</b>		
<b>Anormal</b>	19	53%
<b>Fibrosis</b>	16	44%
<b>Total</b>	35	97%
<b>TGO &gt;40</b>	9	25%
<b>Ultrasonido hepático alterado</b>	20	56%
<b>Criterio bioquímico + USG alterado (EHGNA)</b>	14	39%

En la tabla 3 se resumen las características de los pacientes con y sin EHGNA. Cabe destacar la presencia de hipertensión arterial en el 29% de los pacientes con EHGNA y en un 18% de los pacientes sin EHGNA. Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en algunas variables antropométricas como fueron el peso, la talla y la circunferencia de cadera, el resto de los parámetros no mostró diferencias entre grupos.

	<b>EHGNA</b> N=14		<b>SIN EHGNA</b> N= 22		<b>Valor p*</b>
	<b>Mediana (máx-min)</b>		<b>Mediana (máx-min)</b>		
<b>Género</b>					
<b>Hombres</b>	7	50%	11	50%	
<b>Mujeres</b>	7	50%	11	50%	
<b>Edad</b>	12	(14-8)	13	(15-9)	0.44
<b>Peso</b>	63	(100-42)	85.5	(124-47)	<b>0.03</b>
<b>Talla</b>	151	(167-135)	162.5	(179-138)	<b>0.006</b>
<b>IMC</b>	28.5	(42-23)	31.9	(42.1-23.9)	0.29
<b>Z-SCORE IMC</b>	2.48	(3.77-1.61)	2.55	(3.76-1.71)	0.97
<b>Cintura</b>	93.75	(106-81)	99	(120.5-74.8)	0.11
<b>Cadera</b>	95.85	(128-79)	110.5	(132-88)	<b>0.03</b>
<b>ICC</b>	0.94	(1.03-0.78)	0.87	(0.77-1.02)	0.08
<b>ICE</b>	0.62	(0.73-0.54)	0.62	(0.71-0.52)	0.81
<b>Porcentaje de grasa</b>	40.85	(56.7-28.9)	41.1	(54.5-29.1)	0.71
<b>LBM</b>	34.5	(63-25)	49.5	(73-28)	0.57
<b>TAS</b>	110	(133-80)	117	(156-91)	0.13
<b>TAD</b>	65	(85-50)	70	(95-48)	0.32
<b>Hipertensión arterial</b>	4	28.5%	4	18.1%	

\*U Mann Whitney

En la tabla 4 se muestran los datos bioquímicos en los pacientes con y sin EHGNA. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a excepción de los niveles de ALT Y AST.

**Tabla 4. Datos bioquímicos**

	EHGNA		NO EHGNA		Valor p*
	Mediana (máx-min)		Mediana (máx-min)		
<b>Glucosa</b> mg/dL	85.5	(123-79)	88.5	(110-69)	0.49
<b>Insulina</b> mU/L	15.9	(57.5-7.6)	29.5	(123-79)	0.61
<b>HOMA IR</b>	3.6	(17.4-1.5)	5.5	(20.8-2.4)	0.08
<b>HB A1C</b> %	5.5	(6.1-5)	5.6	(6-5)	0.89
<b>Ácido úrico</b> mg/dL	6.3	(7.9-4.2)	5.8	(9-3)	0.19
<b>Colesterol total</b> mg/dL	168.5	(240-103)	150	(221-117)	0.62
<b>Triglicéridos</b> mg/dL	121.5	(261-84)	118.5	(381-71)	0.52
<b>HDL</b> mg/dL	35.5	(44-29)	36.5	(47-18)	0.53
<b>LDL</b> mg/dL	107	(154-55)	88.5	(143-44)	0.19
<b>VLDL</b> mg/dL	20	(56-10)	23	(64-14)	0.27
<b>TSH</b> mU/mL	3.17	(6.52-1.44)	3.79	(6.97-1.14)	0.58
<b>T4L</b> ng/dL	1.17	(1.58-0.85)	1.12	(1.72-0.88)	0.34

\*U Mann Whitney

La tabla 5 resume los porcentajes de alteraciones en los diferentes parámetros bioquímicos entre el grupo de pacientes con EHGNA y sin EHGNA.

**Tabla 5. Frecuencia de alteraciones bioquímicas**

	EHGNA		NO EHGNA		P
	N=14		N=22		
<b>Glucosa</b>	2	14%	2	9%	1.000+
<b>Insulina</b>	9	64%	20	91%	0.124+
<b>HOMA IR</b>	9	64%	20	91%	0.124+
<b>HB A1C</b>	5	36%	4	18%	0.429+
<b>Ácido úrico</b>	4	29%	2	9%	1.000+
<b>Colesterol total</b>					
<i>Límite alto</i>	5	36%	1	6%	0.046+
<i>Alto</i>	2	14%	3	14%	1.000+
<b>Triglicéridos</b>					
<i>Límite alto</i>	3	21%	7	32%	0.766+
<i>Alto</i>	6	48%	9	41%	0.907*
<b>HDL</b>	11	79%	14	64%	0.172+
<b>LDL</b>					
<i>Límite alto</i>	4	29%	2	9%	1.000+
<i>Alto</i>	3	21%	2	9%	0.582+
<b>VLDL</b>	4	29%	6	27%	1.000+
<b>TSH</b>	2	14%	2	9%	1.000+

La tabla 6 muestra los parámetros ecocardiográficos utilizados para evaluar la función ventricular izquierda en los pacientes con y sin EHGNA. Al aplicar el test de U de Mann Whitney no se encontraron diferencias significativas entre los valores encontrados para cada parámetro en el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA.

<b>Tabla 6. Datos ecocardiográficos</b>					
	<b>EHGNA</b>		<b>NO EHGNA</b>		<b>Valor p*</b>
	<b>Mediana (máx-min)</b>		<b>Mediana (máx-min)</b>		
<b>DDVI</b>	4	(51-28)	43	(53-36)	0.87
<b>SIV</b>	8	(11-7)	9	(13-7)	0.29
<b>PP</b>	8.5	(12-5)	9	(13-7)	0.29
<b>FEVI</b>	66	(77-62)	67.5	(77-61)	0.81
<b>Onda E</b>	98	(146-63)	96	(137-79)	0.89
<b>Onda A</b>	59	(76-41)	53	(106-34)	0.34
<b>E/A</b>	1.5	(2.44-1.19)	1.9	(2.79-1.04)	0.36
<b>Onda e´</b>	16	(19-7)	15.5	(23-6)	0.67
<b>E/e´</b>	6.1	(14.2-3.9)	6.1	(15-3.9)	0.54
<b>TRIVI</b>	0.98	(1.8-0.6)	0.91	(123-79)	0.6
<b>Desaceleración</b>	154	(490-101)	170.5	(438-78)	0.35
<b>DAI</b>	29	(35-23)	29	(43-19)	0.98
<b>Masa VI</b>	115	(197-51)	130	(253-68)	0.21

La tabla 7 muestra la frecuencia de alteraciones ecocardiográficas de la función diastólica del ventrículo izquierdo en ambos grupos con y sin EHGNA. Considerando alteración cuando el Z-score para el parámetro evaluado se encontró a +/- 2DE. La relación E/A no se encontró alterada en ningún paciente. La onda e´ se encontró alterada en el 7% de los pacientes con EHGNA y en el 14% de los pacientes sin EHGNA. La relación E/e´ fue el parámetro más frecuentemente alterado para ambos grupos con un 14% para el grupo de EHGNA y un 18% para el grupo sin EHGNA. La alteración del diámetro de la aurícula izquierda estuvo presente en un paciente con EHGNA.

**Tabla 7. Frecuencia de alteraciones en la función diastólica del VI**

	EHGNA N=14		NO EHGNA N=22		p
<b>E/A</b>					
-1 DE	5	36 %	4	18 %	0.429+
-2 DE	-	--	-	--	
<b>ONDA e'</b>					
-1 DE	6	43 %	11	26 %	0.675*
-2 DE	1	7 %	3	14 %	
<b>E/e'</b>					
+1 DE	4	29 %	7	32 %	1.000+
+2 DE	2	14 %	4	18 %	1.000+
<b>DAI</b>					
+1 DE	4	29 %	2	9 %	0.284+
+2 DE	1	7 %	-	--	

+ = Prueba exacta de Fisher; \* = Chi cuadrada

En la tabla 8 se muestra la frecuencia de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes con y sin EHGNA. La función diastólica se encontró alterada en el 21% de los pacientes con EHGNA en contraste con un 18% de los pacientes sin EHGNA. La frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda fue de 21% para el grupo con EHGNA y de 14% para el grupo sin EHGNA. Sin embargo la frecuencia de pacientes con alteración en la función ventricular izquierda con EHGNA fue de 29% y 32% para los pacientes sin EHGNA. Cabe mencionar que la función ventricular sistólica se evaluó con FEVI resultado normal en todos los pacientes incluidos en este estudio.

	EHGNA N=14		NO EHGNA N=22		P
<b>Función Diastólica Alterada</b>	3	21%	4	18%	0.269+
<b>Hipertrofia Ventricular Izquierda</b>	3	21%	3	14%	0.878+
<b>Función Ventricular Izquierda Alterada (FDA y/o HIV)</b>	4	29%	7	32%	1.000+

+ = Prueba exacta de Fisher

## DISCUSIÓN

Estudios en adultos han demostrado que las mediciones del espesor de la íntima-media de la arteria carótida (EIMC) sirven como un marcador de la aterosclerosis subclínica. La patogénesis tanto de EHGNA como de la aterosclerosis tiene en común algunos eventos metabólicos y marcadores, como la insulinoresistencia, hiperlipidemia, estrés oxidativo, inflamación y citoquinas.<sup>24</sup>

La asociación entre EHGNA y aterosclerosis podría explicarse fácilmente por la abundancia de lípidos circulantes presentes en niños obesos con EHGNA, sin embargo es más difícil explicar la relación entre EHGNA y cambios en la geometría cardíaca. Se ha informado que los adolescentes con EHGNA muestran alteración de la función sistólica, diastólica y una mayor cantidad de masa ventricular izquierda en comparación con los controles sanos pareados en edad y sexo así como adolescentes obesos sin EHGNA.<sup>32</sup>

Se han realizado estudios en niños y adolescentes obesos encontrando correlación entre el IMC y la relación entre la velocidad de llenado transmitral temprana diastólica ( $e'$ ) y el pico septal temprano diastólico del miocardio (Relación  $E/e'$ ) por lo que a mayor IMC la relación  $E/e'$  es mayor.<sup>20</sup> El total de los pacientes incluidos en este estudio presentaron un IMC mayor al percentil 95 para género y edad con los siguientes hallazgos: se encontró la relación  $E/e'$  aumentada en el 14% de los pacientes con EHGNA y en 18% de los pacientes sin EHGNA.

En nuestro estudio la alteración de la función ventricular que se encontró con mayor frecuencia fue la relación  $E/e'$  con una frecuencia de 14% en el grupo de niños obesos con EHGNA y 18% de los niños obesos sin EHGNA, al igual que lo reportado en un estudio sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo y factores de riesgo cardiometabólicos en niños obesos normotensos donde se encontró que la relación  $E/e'$  mostró la correlación más fuerte con medidas invasivas de la presión de llenado diastólico del VI y hoy en día se considera una piedra angular de la evaluación de la función diastólica.<sup>22</sup>

Las alteraciones en la función ventricular izquierda encontradas en este estudio tanto en el grupo de pacientes con EHGNA como en el grupo de pacientes sin EHGNA con excepción de la relación E/A que no se encontró alterada; concuerdan con lo reportado en el estudio CARDIA donde se evaluaron cambios sutiles en la función ventricular izquierda en pacientes adultos jóvenes con obesidad a los 0 y 25 años posteriores, encontrando las siguientes alteraciones: Relación E / A menor, menor  $e'$ , mayor relación E /  $e'$  y mayor masa del ventrículo izquierdo indexada con estatura.<sup>21</sup>

En el presente estudio se evaluó la función sistólica del ventrículo izquierdo con la determinación de FEVI considerándose alterada con un valor menor al 60%, encontrándose normal en la totalidad de pacientes incluidos en este estudio lo cual concuerda con lo reportado en el estudio CARDIA donde se evaluó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sin encontrar correlación positiva con el IMC, lo cual sugiere la activación de mecanismos estructurales compensatorios para preservar el gasto cardíaco manteniendo una FEVI estable y un tamaño de la cavidad del VI aumentado.<sup>21</sup>

Se ha establecido que el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina afectan la geometría y la función del ventrículo izquierdo. La influencia de la resistencia a insulina sobre la masa ventricular izquierda se ha demostrado en pacientes normotensos con diabetes mellitus. Sin embargo la insulina plasmática en ayuno se ha encontrado como un factor independiente fuertemente predictivo de cambios en la masa ventricular izquierda.<sup>26</sup> Se ha demostrado que los adolescentes obesos con EHGNA tienen aumento en la masa ventricular izquierda (MVI), el grosor de la íntima media de la carótida (EIMC) e insensibilidad a insulina.<sup>25</sup> Los resultados de este estudio muestran una frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda de 21% en los pacientes con EHGNA y una frecuencia de 14% en los pacientes sin EHGNA, sin embargo con respecto a los valores de masa ventricular no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En otro estudio se encontró que el grupo de pacientes obesos con EHGNA tuvo significativamente valores más altos de HOMA-IR comparado con los obesos sin EHGNA y controles. La resistencia a la insulina tiene un impacto independiente significativo en el remodelado del ventrículo izquierdo en ausencia de diabetes mellitus, por lo tanto los adolescentes con obesidad tienen un perfil de riesgo cardiovascular mayor comparado con los controles.<sup>26</sup> Los resultados obtenidos en nuestro estudio no mostraron diferencias significativas en los valores de HOMA-IR entre el grupo de pacientes con EHGNA y sin EHGNA, sin embargo el HOMA-IR se encontró alterado en 64% de los pacientes con EHGNA y en el 91% de los pacientes sin EHGNA.

En un estudio realizado en 108 niños obesos de los cuales 54 tenían EHGNA, 54 eran obesos sin EHGNA y 18 controles, realizando a 41 pacientes biopsia hepática de los cuales 26 tuvieron diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en los cuales a su vez se encontró una disminución en la velocidad de conducción de  $e'$  y significativamente mayor relación  $E/e'$ .<sup>28</sup> En este estudio se incluyeron 36 pacientes con obesidad de los cuales 14 tenían criterios bioquímicos y ultrasonográficos compatibles con EHGNA y 22 pacientes sin EHGNA, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la frecuencia de alteraciones en la relación  $E/e'$ . Cabe resaltar que nuestro estudio se realizó con un tamaño de muestra pequeño y el diagnóstico de EHGNA se estableció sin contar con biopsia hepática.

En otro estudio se analizaron 50 pacientes pediátricos con reporte de EHGNA obtenido por biopsia hepática, para detectar mediante ecocardiografía alguna posible disfunción cardíaca después de una prueba de esfuerzo. Aproximadamente el 35% de los niños mostraron hipertrofia ventricular izquierda, 8% tuvieron disfunción sistólica y 22% presentaron disfunción diastólica. Los pacientes con EHNA mostraron casi invariablemente la presencia de hipertrofia ventricular

izquierda.<sup>29</sup> Si bien en nuestro estudio no se pudo establecer EHNA se encontraron las siguientes frecuencias de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes con EHGNA: hipertrofia ventricular izquierda en 21% de los pacientes, ningún paciente presentó alteración en la función sistólica y 21 % presentaron alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo.

Como se mencionó con anterioridad en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en la función ventricular izquierda de pacientes obesos con y sin EHGNA lo cual concuerda con lo reportado en un meta-análisis sobre los efectos de EHGNA en la estructura y la función cardíaca en niños y adolescentes se incluyeron en total, 244 niños obesos con EHGNA, 680 sujetos obesos sin hígado graso y 236 controles saludables con la misma edad y género. EHGNA se definió mediante ecografía en un estudio, ecografía y elevación de ALT en un estudio, RMN y biopsia hepática en un subgrupo. La diferencia de medias estandarizada en la masa del VI entre niños obesos con EHGNA y sujetos obesos sin hígado graso no alcanzó significación estadística. Sin embargo, cuando se compara con los controles sanos sin esteatosis hepática, la diferencia media en la masa del VI fue estadísticamente significativa.<sup>30</sup>

### **CONCLUSIONES**

En el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes obesos con y sin EHGNA.

Se encontró una alta frecuencia de EHGNA basado en el diagnóstico realizado por elevación de transaminasas y datos ecosonográficos.

No se encontraron diferencias significativas con respecto a las medidas antropométricas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA, con excepción a la circunferencia de cadera que fue mayor en el grupo de pacientes sin EHGNA.

No se encontraron diferencias significativas con respecto a las alteraciones bioquímicas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA.

### *RECOMENDACIONES*

Debido a las limitaciones de este estudio como son un tamaño de muestra pequeño, el no contar con controles normo peso ni con diagnóstico de EHGNA corroborado con biopsia, será necesario realizar más estudios sin dichas limitantes que pueden ocasionar sesgos en los resultados obtenidos.

En el futuro más estudios deben centrarse en esta área de investigación para desentrañar nuevas estrategias terapéuticas. Se debe establecer también si EHGNA podría considerarse un marcador de aterosclerosis subclínica, así como un factor de riesgo cardiovascular incluso en edades muy tempranas. En este escenario la prevención y el tratamiento de EHGNA pueden jugar un papel crucial para evitar no sólo la enfermedad hepática en etapa terminal sino también la enfermedad cardiovascular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Washington D. C.: Organización Mundial de la Salud; 2017 [actualizado 2017; citado 26 sep 2017]. Disponible en:<http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>
2. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2016; 11: 15-20.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino. ENSANUT 2016. Informe final de resultados.
4. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et. Al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *JPGN* 2012; 54: 700-713.
5. Betancourt-García MM, Arguelles A, Montes J, Hernández A, Singh M, Forse RA. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: the Rise of a Lethal Disease Among Mexican American Hispanic Children. *Obes Surg*. 2017 Jan;27(1):236-244.
6. Pirgon O, Bilgin H, Cekmez F, Kurku H, Nuri B. Association Between Insulin Resistance and Oxidative Stress Parameters in Obese Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(1):33-39.
7. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 2017;15(45): 1-6.
8. Bojórquez-Ramos MC. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *RevMedInstMex Seguro Soc*. 2014;52(Supl 1):110-114.
9. Purcell M, Flores YN, Zhang ZF, Denova-Rodríguez E, Salmeron J. Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14;491–499.
10. González-Pérez B, Salas-Flores R. Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2008; 16 (2): 59-65.
11. Ruderman NB, Shulman GI. Metabolic Syndrome. Larry JJ. De Groot LJ, et.al. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th Ed. El Sevier Saunders; 2016; 43:752-769.
12. Shiasi-Arani K, Taghavi-Ardakani A, Moazami-Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, Akbari N. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children-Randomized Clinical Trial. *Iranian J Publ Health*. 2014; 43 (10): 1417-1423.
13. Eidem BW. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiography* 2004;17(3):212-21.
14. Petersen MD. Regression equation for calculation of z score cardiac structures in a large cohort of healthy infants, childrens and adolescents: An echocardiography study. *J Am soc Echocardiography* 2008;21(8):922-34.
15. Koestenberger M. Right ventricular function in infants, childrens and adolescent: References values of the tricúspidanular plane systolic excursión (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of Z-score values, *J Am soc echocardiography* 2009;22(6):715-19.

16. Foppa M, Duncan B, Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3(17): 1-10.
17. Foster B, Khoury P, Kimball T, Mackie A, Mitsnefes M. New Reference Centiles for Left Ventricular Mass Relative to Lean Body Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 May;29(5):441-447.
18. Wan S, Vogel M, Chen H. Preclinical Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 February 11; 63(5): 407–416.
19. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O, Waggoner A, Flachskampf F. Recomendaciones para la Evaluación de la Función Diastólica del Ventrículo Izquierdo por Ecocardiografía. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-133.
20. El Saiedi S, Mira, Sharaf, Al Musaddar, Kaffas R, AbdelMassih A, Ihab H. Y, Barsoum I. Left ventricular diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy in obese children and adolescents: a Tissue Doppler Imaging and Cardiac Troponin I Study. 2017; 28 (1): 76-84.
21. Kishi S, Armstrong A, Gidding S, Colangelo L, Venkatesh B, Jacobs D, Carr J, Terry J, Liu K, Goff D, Lima J. Association of Obesity in Early Adulthood and Middle Age with Incipient Left Ventricular Dysfunction and Structural Remodeling: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JACC Heart Fail.* 2014 October ; 2(5): 500–508.
22. Porcar M, Codoñer P, Tuzón M, Navarro M, Carrasco J, Ferrando J. Left ventricular diastolic function and cardiometabolic factors in obese normotensive children. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2015) 25, 108-115.
23. Di-Bonito P, Moio N, Gerolamo Sibilio G, Cavuto L, Sanguigno E, Forziato C, De Simone G, Capaldo B. Cardiometabolic Phenotype in Children with Obesity. *J Pediatr.* 2014; 165: 1184-1189.
24. Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Çakmakçı H, Hızlı Ş, Tuncel-Sedat A. Intima-Media Thickness of Carotid Artery and Susceptibility to Atherosclerosis in Obese Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JPGN.* 2008; 47: 68-75.
25. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D. Relationship between left ventricular mass and carotid intima media thickness in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocr Met.* 2012; 25(9-10): 927–934.
26. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left Ventricular Function by Echocardiography, Tissue Doppler Imaging, and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Cardiol.* 2013; 112:436-443.
27. Alp H, Karaarslan S, Eklioğluc BS, Atabekc ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *J Hypertens.* 2014; 32:1283–1292.

28. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, Chiesa C. Left Ventricular Dysfunction in Obese Children and Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2014; 59:461-470.
29. Fintini D, Chinali M, Cafiero G, Esposito C, Giordano U, Turchetta A, Pescosolido S, Pongiglione G, Nobili V. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013; 20:1-3.
30. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2015; 1-11.
31. Alp H, Karaarslan S, Eklioğlu BS, Atabek ME, Altın H, Baysal T. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Obese Children and Adolescents. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29:1118–1125.
32. Di Sessa A, Umamo GR, Miraglietta E, Santoro N. From the liver to the heart: Cardiac dysfunction in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2017 January 18; 9(2): 69-73.
33. Styne D, Arslanian S, Connor E. Pediatric Obesity Guidelines *J Clin Endocrinol Metab*, March 2017; 102 (3):709–757.

## ANEXOS

### **ANEXO 1.- RESUMEN ESTRUCTURADO**

#### **TÍTULO: *FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO***

**INTRODUCCIÓN.** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes en los Estados Unidos, y probablemente en el resto del mundo. La prevalencia de EHGNA en la infancia aumenta con la epidemia mundial de obesidad. Se debe sospechar EHGNA en todos los niños con sobrepeso u obesidad. Su prevalencia histológicamente comprobada en niños en los Estados Unidos en autopsias por accidentes oscila entre el 9,6% con peso normal siendo hasta del 38% en los obesos. En la actualidad, las dos pruebas más utilizadas para determinar una mayor probabilidad de tener acumulación de grasa en el hígado es la determinación de alanino aminotransferasa sérica (ALT) combinada con ecografía hepática. Se han establecido valores de referencia con determinación de puntuaciones Z para velocidades de ecocardiograma Doppler tisular en niños demostrando la importancia de los efectos clínicos de la edad y el crecimiento cardíaco con importantes aplicaciones clínicas entre las que se incluye la evaluación de la función cardíaca de niños con obesidad. La disfunción diastólica preclínica se define como disfunción diastólica con normalidad de la función sistólica y ningún síntoma de insuficiencia cardíaca. Se relaciona con una reducción de la calidad de vida y anomalías estructurales que reflejan un aumento del riesgo cardiovascular. La ecocardiografía como técnica de imagen no invasiva común es útil para determinar la presencia de disfunción sistólica o disfunción diastólica. La función sistólica está bien caracterizada por determinaciones de la fracción de eyección. En la diástole, el patrón de llenado del ventrículo izquierdo consta de dos fases: temprano (E) y contracción tardía o auricular (A). La relación E / A es utilizada como una estimación del patrón de relajación del ventrículo. Además, las imágenes por Doppler tisular se pueden usar para medir el movimiento del miocardio, específicamente la cantidad

del movimiento mitral el anillo retrocede hacia la base durante la diástole temprana ( $e'$ ). El llenado del ventrículo izquierdo las presiones se pueden estimar por la relación  $E / e'$ . Se han realizado estudios en niños y adolescentes obesos para evaluar la función ventricular izquierda por medio de ecocardiografía Doppler encontrando correlación entre el IMC y la relación entre la velocidad de llenado transmitral temprana diastólica y el pico septal temprano diastólico del miocardio (Relación  $E/e'$ ) encontrando que a mayor IMC la relación  $E/e'$  es mayor. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda es un fuerte predictor de resultados cardiovasculares adversos en adultos y es considerado un resultado intermedio de importancia clínica en niños. Muchos estudios en niños y adultos han demostrado que la masa del VI está fuertemente determinado por la masa corporal magra (LBM) más que la variabilidad en la masa del VI dada por el peso o al altura. Recientemente se desarrollaron y validaron ecuaciones predictivas para estimar LBM entre individuos 5 a 21 años de edad, con el objetivo de normalizar la masa del VI para LBM desarrollando percentiles para niños y niñas entre 5 y 18 años. La HVI se definió como masa LV para LBM > percentil 95. Se ha informado que los adolescentes con EHGNA muestran alteración de la función sistólica, diastólica y una mayor cantidad de masa ventricular izquierda en comparación con los controles sanos pareados en edad y sexo así como adolescentes obesos sin EHGNA. Otros estudios reportan cambios sutiles en la función ventricular izquierda en pacientes adultos jóvenes con obesidad a los 0 y 25 años posteriores, encontrando las siguientes alteraciones: Relación  $E / A$  menor, menor  $e'$ , mayor relación  $E / e'$  y mayor masa del ventrículo izquierdo indexada con estatura.

Por lo que se pretende con este estudio evaluar si la función ventricular izquierda se encuentra más alterada en los pacientes con obesidad y enfermedad por hígado graso no alcohólico que en los niños obesos sin EHGNA. **Pregunta de investigación:** ¿Cómo se encuentra la función ventricular izquierda en pacientes pediátricos obesos con y sin enfermedad por hígado graso no alcohólico? **HIPÓTESIS:** La función ventricular izquierda de los pacientes pediátricos obesos con EHGNA está más alterada en comparación con los pacientes sin EHGNA.

**OBJETIVOS:** **Objetivo general** Evaluar la función del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos obesos con y sin enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). **Objetivos específicos:** 1.- Realizar por medio de ecocardiografía doppler la evaluación de diversos parámetros para establecer la presencia de alteraciones en la función ventricular izquierda así como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y comparar estos valores entre los dos grupos de estudio. 2.- Determinar las características ultrasonográficas así como los niveles de ALT de los pacientes con EHGNA. 3.- Describir somatometría (peso, talla, índice de masa corporal, cintura, abdomen, cadera, ICC) en los pacientes pediátricos obesos con y sin EHGNA. 4.- Describir los parámetros bioquímicos en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad, como son: glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TSH, T4 libre. **Diseño:** Estudio transversal analítico. **Universo de estudio:** Pacientes pediátricos de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. **Población de estudio:** Pacientes pediátricos que acuden a Clínica de Obesidad del Hospital de Pediatría, CMNO con y sin diagnóstico de EHGNA. **Criterios de inclusión:** Pacientes de 6 a 16 años con IMC mayor a la percentila 95 acorde para edad y género; Pacientes con expediente y exámenes de laboratorio completos con y sin diagnóstico de EHGNA integrado por reporte de ecosonograma hepático con cualquier grado de esteatosis así como elevación en los niveles séricos de ALT por encima del rango normal de 25 U/L en los varones y 22 U/L en mujeres. **Criterios de no inclusión:** No aceptación del consentimiento informado; estudios de laboratorio e imagen incompletos; Portadores de patología cardíaca, diabetes mellitus, hepatopatía, en tratamiento con hipoglucemiantes, insulina, antihipertensivos, hipolipemiantes, alcoholismo o tabaquismo. **Tamaño de la muestra:** Fórmula para dos porcentajes tomando en consideración el artículo de Alp y Karaarslan en 2013 con porcentaje del 35% para casos y controles del 5% con un poder del estudio del 80% y un nivel de significancia del 95% dando un total de 18 casos. N= 18 pacientes por cada grupo, con un total de 36 pacientes. **Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos **Variables:** **Dependiente:** Función ventricular izquierda. Se realizará ecocardiograma completo a los pacientes

mediante modo M, bidimensional y doppler tisular. **Función ventricular izquierda alterada** se definirá al encontrarse presente una o más de las siguientes: *alteración en la función cardíaca sistólica, alteración en la función diastólica y/o hipertrofia ventricular izquierda. Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo:* Se valorará con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, se determinará alteración de encontrarse un valor inferior a 55%. *Evaluación de la función diastólica del VI:* Se evaluará con el valor numérico así como el Z-Score considerando aumento al encontrarse a + de 2 DE para edad y género; disminución al encontrarse a -2 DE para edad y género utilizando la aplicación Cardio Z, para cada uno de los siguientes parámetros: Onda E, onda A, relación E/A, onda e', relación E/e'. La función diastólica alterada se definirá al encontrarse al menos uno de los siguientes hallazgos: Relación E/A disminuida, e' disminuida, relación E/e' aumentada, volumen de aurícula izquierda aumentado (mayor de 34 ml/m<sup>2</sup>). En los pacientes con relación E/e' aumentada se determinará la relación TRIVI/E/e' <2 como dato de aumento en la presión de llenado del VI y disfunción diastólica. En los pacientes con onda e' disminuida se evaluará el tiempo de desaceleración (disminuido si es menor de 200 ms) como dato adicional de disfunción diastólica. *Presencia de hipertrofia ventricular izquierda:* Se estimará en cada paciente la masa ventricular izquierda con la fórmula modificada por Devereux, posteriormente se procederá a estimar la masa magra LBM de cada paciente utilizando fórmulas validadas, se percentilarán los valores obtenidos de LBM con masa ventricular en gráficas específicas para género, considerando hipertrofia ventricular izquierda cuando se encuentre la masa ventricular indexada por LBM por arriba del percentil 95. **Independientes:** EHGNA, Género, Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal, Percentil de índice de masa corporal, Circunferencia de cintura, Circunferencia de abdomen, Circunferencia de cadera, Índice de cintura/ cadera, Presión arterial, Acantosis nigricans, Glucosa, Insulina, HOMA, Hemoglobina glucosilada, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Ácido úrico, Transaminasa glutámico oxalacética, TSH, T4 Libre. **ESTRATEGIA DE TRABAJO:** A todos los pacientes citados y de nuevo ingreso a la clínica de obesidad de la consulta externa de endocrinología se

les explicará a los padres y al paciente el protocolo y en caso de aceptar participar firmarán los padres el consentimiento bajo información y se pedirá también el asentimiento de los niños. Se realizará el llenado de la hoja de recolección de datos en cuanto a variables obtenidas por interrogatorio, exploración física y somatometría y estimación del porcentaje de grasa por medio de bioimpedancia eléctrica con Tanita Inner Scan Modelo BC-533. Se realizará toma de laboratorios y ultrasonido hepático en caso de acudir en ayuno de por lo menos 10-12 hrs, sino se citarán nuevamente para su toma, considerando un periodo de tiempo menor de 30 días antes o después de realizar el ecocardiograma. Se enviarán al servicio de Cardiología para realización de electrocardiograma y ecocardiograma que serán evaluados por el mismo cardiólogo que realiza los estudios, los datos obtenidos de ambos estudios serán registrados en una hoja de captura de datos. Se estimaran puntuaciones Z estandarizadas para género, edad y superficie corporal para cada parámetros utilizando el programa Cardio Z. Se registrarán los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel, para posteriormente importarla en el programa SPSS 22 para el análisis de la información.

**RECURSOS HUMANOS, TECNOLÓGICOS Y FINANCIEROS:** Este estudio no cuenta con financiamiento ya que los recursos materiales, infraestructura y tecnología es de una unidad de atención médica de tercer nivel y son los propios del instituto y que se utilizan para evaluación del paciente en el servicio de endocrinología y cardiología. El grupo de endocrinología pediátrica cuenta con dos endocrinólogas pediatras con más de 10 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de patologías así como el cardiólogo pediatra que es investigador asociado tiene más de 25 años de experiencia en la evaluación y realización de estudios de función cardíaca. La investigadora asociada cuenta con posgrado en investigación y ha sido revisora y asesora de múltiples tesis de especialidad y subespecialidad.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** La información se registrará directamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 en Windows 10. Al finalizar, se importará para su análisis en el Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Los resultados someterán a un análisis estadístico descriptivo e

inferencial. **Para la estadística descriptiva: Variables cualitativas con** Frecuencias y proporciones. **Variables cuantitativas con** Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica con Medianas y rangos si no son paramétricas. **Para la estadística inferencial: Variables cualitativas con** Chi cuadrada o Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5). En caso de tener un tamaño de muestra reducido se utilizará la prueba exacta de Fisher. **Variables cuantitativas con Significancia estadística: 2 Grupos:** Si presenta distribución paramétrica: T de Student. Si no presenta distribución paramétrica: U Mann Whitney. Se considerará una p estadísticamente significativa  $\leq 0.05$ , con un IC 95%. **ASPECTOS ÉTICOS:** El protocolo se evaluará por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (CLIES 1302), conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. Se llenará consentimiento informado que será firmado por los padres y se obtendrá también el asentimiento de los niños. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación de riesgo mínimo, por la toma de exámenes de sangre. El desarrollo del estudio se llevará a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 36 pacientes que cumplieron criterios para su inclusión a este estudio, con la misma proporción de niños y niñas. La media de edad fue de  $12.22 \pm 1.88$  años. Respecto al estadio de Tanner, 19% de los pacientes se encontraron en estado prepuberal y el 80% en estado puberal. Para realizar el diagnóstico de EHGNA se consideró cualquier grado de esteatosis en el reporte de ultrasonido hepático así como la elevación de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)  $> 25$  en varones y  $>22$  en mujeres. 56% de los pacientes tuvieron esteatosis por reporte de ultrasonido hepático. 53% presentaron niveles de TGP en niños entre 25 y 50 U/L y en niñas entre 22 y 44 U/L. El 19% de los pacientes presentaron

niveles de TGP en niños >50 U/L y en niñas >44 U/L. El 25% de los pacientes con TGP alterada tenían también elevación en los niveles de TGO >40 U/L. La frecuencia de pacientes con EHGNA fue de 39% de la población de estudio. Se encontró hipertensión arterial en 29% de los pacientes con EHGNA y en un 18% de los pacientes sin EHGNA. Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en algunas variables antropométricas como fueron el peso, la talla y la circunferencia de cadera, el resto de los parámetros no mostró diferencias significativas. Al aplicar el test de U de Mann Whitney no se encontraron diferencias significativas entre los valores encontrados para cada parámetro ecocardiográfico en el grupo de pacientes con EHGNA respecto al grupo de pacientes sin EHGNA. La relación E/A no se encontró alterada en ningún paciente. La onda e´ se encontró alterada en el 7% de los pacientes con EHGNA y en el 14% de los pacientes sin EHGNA. La relación E/e´ fue el parámetro más frecuentemente alterado para ambos grupos con un 14% para el grupo de EHGNA y un 18% para el grupo sin EHGNA. La alteración del diámetro de la aurícula izquierda estuvo presente en un paciente con EHGNA. La función diastólica se encontró alterada en el 21% de los pacientes con EHGNA en contraste con un 18% de los pacientes sin EHGNA. La frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda fue de 21% para el grupo con EHGNA y de 14% para el grupo sin EHGNA. Sin embargo la frecuencia de pacientes con alteración en la función ventricular izquierda con EHGNA fue de 29% y 32% para los pacientes sin EHGNA. Cabe mencionar que la función ventricular sistólica se evaluó con FEVI resultado normal en todos los pacientes incluidos en este estudio. **DISCUSIÓN** Estudios en adultos han demostrado que las mediciones el espesor de la íntima-media de la arteria carótida (EIMC) sirven como un marcador de la aterosclerosis subclínica. La patogénesis tanto de EHGNA como de la aterosclerosis tiene en común algunos eventos metabólicos y marcadores, como la insulinoresistencia, hiperlipidemia, estrés oxidativo, inflamación y citoquinas. <sup>24</sup>

La asociación entre EHGNA y aterosclerosis podría explicarse fácilmente por la abundancia de lípidos circulantes presentes en niños obesos con EHGNA, sin embargo es más difícil explicar la relación entre EHGNA y cambios en la geometría

cardíaca. Se ha informado que los adolescentes con EHGNA muestran alteración de la función sistólica, diastólica y una mayor cantidad de masa ventricular izquierda en comparación con los controles sanos pareados en edad y sexo así como adolescentes obesos sin EHGNA.<sup>32</sup>

Se han realizado estudios en niños y adolescentes obesos encontrando correlación entre el IMC y la relación entre la velocidad de llenado transmitral temprana diastólica ( $e'$ ) y el pico septal temprano diastólico del miocardio (Relación  $E/e'$ ) por lo que a mayor IMC la relación  $E/e'$  es mayor.<sup>20</sup> El total de los pacientes incluidos en este estudio presentaron un IMC mayor al percentil 95 para género y edad con los siguientes hallazgos: se encontró la relación  $E/e'$  aumentada en el 14% de los pacientes con EHGNA y en 18% de los pacientes sin EHGNA. En nuestro estudio la alteración de la función ventricular que se encontró con mayor frecuencia fue la relación  $E/e'$  con una frecuencia de 14% en el grupo de niños obesos con EHGNA y 18% de los niños obesos sin EHGNA, al igual que lo reportado en un estudio sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo y factores de riesgo cardiometabólicos en niños obesos normotensos donde se encontró que la relación  $E/e'$  mostró la correlación más fuerte con medidas invasivas de la presión de llenado diastólico del VI y hoy en día se considera una piedra angular de la evaluación de la función diastólica.<sup>22</sup> Las alteraciones en la función ventricular izquierda encontradas en este estudio tanto en el grupo de pacientes con EHGNA como en el grupo de pacientes sin EHGNA con excepción de la relación  $E/A$  que no se encontró alterada; concuerdan con lo reportado en el estudio CARDIA donde se evaluaron cambios sutiles en la función ventricular izquierda en pacientes adultos jóvenes con obesidad a los 0 y 25 años posteriores, encontrando las siguientes alteraciones: Relación  $E/A$  menor, menor  $e'$ , mayor relación  $E/e'$  y mayor masa del ventrículo izquierdo indexada con estatura.<sup>21</sup> En el presente estudio se evaluó la función sistólica del ventrículo izquierdo con la determinación de FEVI considerándose alterada con un valor menor al 60%, encontrándose normal en la totalidad de pacientes incluidos en este estudio lo cual concuerda con lo reportado en el estudio CARDIA donde se evaluó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sin encontrar correlación

positiva con el IMC, lo cual sugiere la activación de mecanismos estructurales compensatorios para preservar el gasto cardíaco manteniendo una FEVI estable y un tamaño de la cavidad del VI aumentado.<sup>21</sup> Se ha establecido que el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina afectan la geometría y la función del ventrículo izquierdo. La influencia de la resistencia a insulina sobre la masa ventricular izquierda se ha demostrado en pacientes normotensos con diabetes mellitus. Sin embargo la insulina plasmática en ayuno se ha encontrado como un factor independiente fuertemente predictivo de cambios en la masa ventricular izquierda.<sup>26</sup> Se ha demostrado que los adolescentes obesos con EHGNA tienen aumento en la masa ventricular izquierda (MVI), el grosor de la íntima media de la carótida (EIMC) e insensibilidad a insulina.<sup>25</sup> Los resultados de este estudio muestran una frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda de 21% en los pacientes con EHGNA y una frecuencia de 14% en los pacientes sin EHGNA, sin embargo con respecto a los valores de masa ventricular no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En otro estudio se encontró que el grupo de pacientes obesos con EHGNA tuvo significativamente valores más altos de HOMA-IR comparado con los obesos sin EHGNA y controles. La resistencia a la insulina tiene un impacto independiente significativo en el remodelado del ventrículo izquierdo en ausencia de diabetes mellitus, por lo tanto los adolescentes con obesidad tienen un perfil de riesgo cardiovascular mayor comparado con los controles.<sup>26</sup> Los resultados obtenidos en nuestro estudio no mostraron diferencias significativas en los valores de HOMA-IR entre el grupo de pacientes con EHGNA y sin EHGNA, sin embargo el HOMA-IR se encontró alterado en 64% de los pacientes con EHGNA y en el 91% de los pacientes sin EHGNA. En un estudio realizado en 108 niños obesos de los cuales 54 tenían EHGNA, 54 eran obesos sin EHGNA y 18 controles, realizando a 41 pacientes biopsia hepática de los cuales 26 tuvieron diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en los cuales a su vez se encontró una disminución en la velocidad de conducción de  $e'$  y significativamente mayor relación  $E/e'$ .<sup>28</sup> En este estudio se incluyeron 36 pacientes con obesidad de los cuales 14 tenían criterios bioquímicos y ultrasonográficos compatibles con

EHGNA y 22 pacientes sin EHGNA, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la frecuencia de alteraciones en la relación E/e'. Cabe resaltar que nuestro estudio se realizó con un tamaño de muestra pequeño y el diagnóstico de EHGNA se estableció sin contar con biopsia hepática. En otro estudio se analizaron 50 pacientes pediátricos con reporte de EHGNA obtenido por biopsia hepática, para detectar mediante ecocardiografía alguna posible disfunción cardíaca después de una prueba de esfuerzo. Aproximadamente el 35% de los niños mostraron hipertrofia ventricular izquierda, 14%, 8% tuvieron disfunción sistólica y 22% presentaron disfunción diastólica. Los pacientes con EHNA mostraron casi invariablemente la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.<sup>29</sup> Si bien en nuestro estudio no se pudo establecer EHNA se encontraron las siguientes frecuencias de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes con EHGNA: hipertrofia ventricular izquierda en 21% de los pacientes, ningún paciente presentó alteración en la función sistólica y 21 % presentaron alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo. Como se mencionó con anterioridad en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en la función ventricular de pacientes obesos con y sin EHGNA lo cual concuerda con lo reportado en un meta-análisis sobre los efectos de la EHGNA en la estructura y la función cardíaca en niños y adolescentes se incluyeron en total, 244 niños obesos con EHGNA, 680 sujetos obesos sin hígado graso y 236 controles saludables con la misma edad y género. EHGNA se definió mediante ecografía en un estudio, ecografía y elevación de ALT en un estudio, RMN y biopsia hepática en un subgrupo. La diferencia de medias estandarizada en la masa del VI entre niños obesos con EHGNA y sujetos obesos sin hígado graso no alcanzó significación estadística. Sin embargo, cuando se compara con los controles sanos sin esteatosis hepática, la diferencia media en la masa del VI fue estadísticamente significativa.<sup>30</sup>

**CONCLUSIONES** En el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de alteraciones en la función ventricular izquierda de los pacientes obesos con y sin EHGNA. Se encontró una alta frecuencia de EHGNA basado en el diagnóstico realizado por elevación de transaminasas y datos

ecasonográficos. No se encontraron diferencias significativas con respecto a las medidas antropométricas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA. No se encontraron diferencias significativas con respecto a las alteraciones bioquímicas entre el grupo de pacientes con EHGNA y el grupo de pacientes sin EHGNA.

## ANEXO 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE PEDIATRIA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**  
**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**FECHA:**

**NOMBRE** \_\_\_\_\_

**NSS** \_\_\_\_\_

**EDAD (Años)** \_\_\_\_\_ **GENERO (Femenino/masculino)** \_\_\_\_\_

### **SOMATOMETRÍA**

**PESO (Kg)** \_\_\_\_\_ **TALLA (cm)** \_\_\_\_\_ **IMC (Kg/m<sup>2</sup>)** \_\_\_\_\_

**PERCENTIL IMC** \_\_\_\_\_ **Z-SCORE IMC** \_\_\_\_\_ **CINTURA (cm)** \_\_\_\_\_

**CADERA (cm)** \_\_\_\_\_

**INDICE CINTURA/CADERA** \_\_\_\_\_ **INDICE CINTURA/ESTATURA** \_\_\_\_\_

**PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL** \_\_\_\_\_

### **EXPLORACION FÍSICA**

**FC (LAT/MIN)** \_\_\_\_\_ **PRESIÓN ARTERIAL(MMHG)** \_\_\_\_\_

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL (SI/NO)** \_\_\_\_\_ **TANNER(I-V)** \_\_\_\_\_

**ACANTOSIS (SI O NO)** \_\_\_\_\_ **GRADO (I-IV)** \_\_\_\_\_

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

GLUCOSA (mg/dL) \_\_\_\_\_ INSULINA TOTAL(mU/mL) \_\_\_\_\_

HOMA IR \_\_\_\_\_ CREATININA (Mg/dL) \_\_\_\_\_ ACIDO URICO(Mg/dL) \_\_\_\_\_

COLESTEROL TOTAL (Mg/dL) \_\_\_\_\_ TRIGLICERIDOS(Mg/dL) \_\_\_\_\_

HDL(Mg/dL) \_\_\_\_\_ VLDL(Mg/dL) \_\_\_\_\_ LDL(Mg/dL) \_\_\_\_\_

ALT(U/L) \_\_\_\_\_ AST(U/L) \_\_\_\_\_ HBA1C (%) \_\_\_\_\_

TSH (MU/L) \_\_\_\_\_ T4L(Ng/dl ) \_\_\_\_\_

## ECOSONOGRAMA HEPÁTICO

Fecha \_\_\_\_\_

Resultado (Grado esteatosis 1-3, o ausencia de esteatosis) \_\_\_\_\_

---

ANEXO 3

ANEXO 2. FUNCION CARDIACA EN PACIENTE OBESOS CON Y SIN ESTEATOSIS HEPATICA

NOMBRE	NSS	EDAD
PESO	ESTATURA	SC
DIAGNOSTICO	ELECTROCARDIOGRAMA	

DIAMETRO DIAST VI	MM	Z SCORE
DIAMETRO SIST VI	MM	Z SCORE
SIV	MM	Z SCORE
PP	MM	Z SCORE
VD	MM	Z SCORE
FE	%	Z SCORE
FA	MM	Z SCORE
MASA VI	G	Z SCORE

VALVULA AO	MM		SCORE
SENOS VALSALVA	MM		SCORE
UNION SINOTUBULAR	MM		SCORE
ARCO TRANSVERSO	MM		SCORE
AO DISTAL	MM		SCORE
AO DIAFRAGMATICA	MM		SCORE

VALVULA MITRAL	MM		Z SCORE
VALVULA AORTICA	MM		Z SCORE
VALVULA PULMONAR	MM		Z SCORE
VALVULA TRICUSPIDE	MM		Z SCORE
TAP	MM		Z SCORE
RDAP	MM		Z SCORE
RIAP	MM		Z SCORE
DIAMETRO AURICULA IZQ	MM		Z SCORE

ONDA E	CM/seg	Z SCORE
ONDA A	CM/seg	Z SCORE
RELACION E/A	CM/seg	Z SCORE
ONDA e'	CM/seg	Z SCORE
RELACION E/e'	CM/seg	Z SCORE
TRIVI	CM/seg	Z SCORE
DESACELERACION	CM/seg	Z SCORE
IT VEL	CM/seg	Z SCORE
PSP	CM/seg	Z SCORE
TAPSE	CM/seg	Z SCORE

Hallazgos adicionales \_\_\_\_\_

*Eidem BW. Impact of cardiac grow on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. J Am Soc Echocardiography 2004;17(3):212-21*

*Petersen MD. Regression equiation for calculation of z score cardiac structures in a large cohort of healthy infants, childrens and adolescents: An echocardiography study. J Am soc Echocardiography 2008;21(8):922-34*

*Koestenberger M. Right ventricular function in infants, childrens and adolescent: References values of the tricúspidanular plane systolic excursión (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of Z-score values, J Am soc echocardiography 2009;22(6):715-19*

DR SATURNINO DELGADILLO PEREZ

CARDIOPEDIATRA

ANEXO 4- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

*FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON  
Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO*

Nombre del estudio:

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Ninguno

Guadalajara, Jalisco, México a: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

En trámite

Se me ha explicado que la obesidad es un grave problema de salud a nivel mundial por lo cual es necesario conocer las alteraciones que puede producir desde etapas tempranas en los niños.

Se me informa también que el propósito de este estudio es ver si los niños con obesidad que presentan depósitos de grasa en su hígado presentan también alteraciones en el funcionamiento de su corazón.

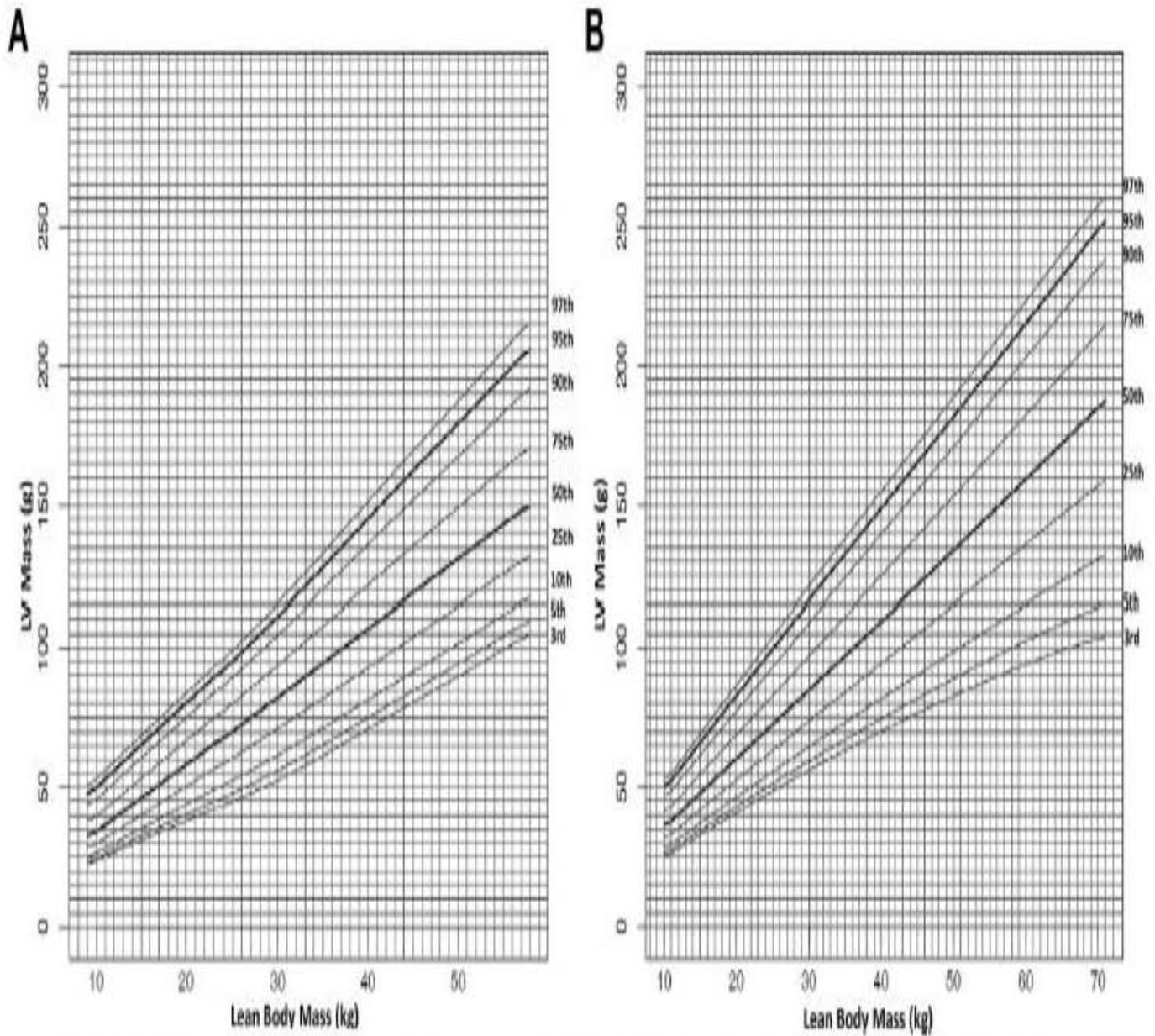
Es de mi conocimiento y del de mi hijo que para este estudio es necesario tomarle una muestra de sangre para realizar estudios de laboratorio que se necesitan para ver si presenta alteraciones que son consecuencia de la obesidad. También se me explica que se realizará un ultrasonido del hígado y un ecocardiograma con la finalidad de observar si hay depósitos de grasa en el hígado y a su vez alteraciones en el funcionamiento del corazón. Para la toma de muestras sanguíneas acudiremos a laboratorio donde se le tomará sangre de una vena de uno de sus brazos, después se procesarán los estudios en el laboratorio y los resultados se revisarán y reportarán en su expediente clínico durante su consulta de control. Por otra parte se me comenta que el ultrasonido hepático se realizará en el servicio de rayos X y que es un estudio que no es doloroso porque solo se pasa un transductor con gel por el abdomen, posteriormente se elabora un reporte de los resultados el cual se integrará en el expediente clínico durante la cita médica de control. Se nos informa también que el procedimiento de ecocardiograma se realizará previa toma de una electrocardiograma que es un estudio no doloroso que consiste en colocar electrodos con gel en el pecho del niño y en muñecas y tobillos, después del cual se realizará el ecocardiograma que es un ultrasonido del corazón el cual tampoco es doloroso, únicamente implica pasar a través del pecho un transductor con gel, los resultados tanto del electrocardiograma como del ecocardiograma se integrarán en hojas de captura que posteriormente se integrarán al expediente clínico del paciente.

Entiendo que los estudios de imagen que se van a realizar a mi hijo: ecocardiograma y ultrasonido hepático son procedimientos no dolorosos que no representan un riesgo ya que implican únicamente pasar un transductor con gel en abdomen y pecho. La toma de muestras sanguíneas puede ser dolorosa para mi hijo puesto que es una punción con aguja de una de sus venas con el riesgo de que presente un moretón y dolor en el sitio de la punción como molestia principal.

Comprendo que este estudio permitirá conocer de forma precisa el estado de salud actual de mi hijo y la presencia de otras enfermedades asociadas a obesidad. Mi hijo recibirá un plan de alimentación y tratamiento farmacológico en caso de requerirse. El estudio de ecocardiograma será de utilidad para descartar enfermedades en el corazón de mi hijo pero también será importante para ver si su corazón presenta alteraciones que no le están causando una enfermedad clínica pero que a largo plazo pueden afectar su salud cuando sea adulto.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se me explica que todos los pacientes serán valorados en la consulta externa de Endocrinología en la Clínica de Obesidad donde se revisarán de forma detallada los resultados obtenidos en cada uno de los estudios realizados tanto de sangre como de imagen, a su vez los reportes de los estudios realizados se integrarán al expediente clínico de mi hijo. Se otorgará a mi hijo un plan de alimentación y tratamiento farmacológico si fuera requerido.
Participación o retiro:	Es de mi conocimiento que el ingreso a este estudio es voluntario y que mi hijo está de acuerdo en participar. Se recabará mi firma de aprobación para el seguimiento y aporte de datos futuros y se permitirá el retiro del protocolo en cualquier momento que yo lo solicite.
Privacidad y confidencialidad:	Se me informa que los resultados serán confidenciales guardando privacidad de los datos.
En caso de colección de material biológico (muestra sanguínea) con el asentimiento de mi hijo:	
<input type="checkbox"/>	No autorizo que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio, las cuales se desecharán al término del mismo.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): Beneficios al término del estudio:	Se proporcionará a mi hijo un plan de tratamiento individualizado y acorde a sus necesidades, además se me informará durante una cita médica sobre los resultados obtenidos en los diferentes estudios tanto de imagen como de laboratorio así como la presencia de otras enfermedades asociadas a obesidad que se detecten en mi hijo durante este estudio.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano. Tel. 33 3115 7791 Correo electrónico: adelgadilloruano@yahoo.com
Colaboradores:	Dra. Angelina Elisa Andrade Águila. Tel. 33 1574 4004 Correo electrónico: <a href="mailto:angie.eaa.87@gmail.com">angie.eaa.87@gmail.com</a> Dra. Rosa Ortega Cortes: Tel. 3333991658. Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com Dr. Saturnino Delgadillo Pérez. Tel. 3331061837 Correo electrónico: saturninodelgadillo@hotmail.com Dra. Ana Laura López Beltrán. Tel 3316052031 Correo electrónico: analau78@hotmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética en Investigación (CLEI): dirección: Belisario Domínguez 735. Colonia Independencia Oriente. Teléfono 3668 3000 extensiones 31663/31644.	
_____	_____
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____	_____
Testigo 1 Nombre y firma	Testigo 2 Nombre y firma

ANEXO 5.- PERCENTILES DE MASA VENTRICULAR INDEXADA A LBM



**Figure 1** LV mass-for-LBM centile curves for healthy (A) girls and (B) boys 5 to 18 years of age are illustrated. The 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th (heavy line), 75th, 90th, 95th (heavy line), and 97th percentiles are depicted.

SIRELCIS

21/3/2018



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud 1302 con número de registro 17 CI 14 039 045 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA  
JALISCO

FECHA Miércoles, 21 de marzo de 2018.

DRA. MARTHA ALICIA DELGADILLO RUANO  
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON Y SIN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A\_U\_T\_O\_R\_I\_Z\_A\_D\_O con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-1302-022

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL