



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO DE TABASCO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE
LOS NIÑOS OBESOS CON Y SIN HÍGADO GRASO.**

ALUMNO: Dr. WILBERTH RUIZ MONZON

ASESOR:

**Dra. GUILLERMINA CHABLE CUPIL
PEDIATRA ENDOCRINOLOGO**

**M. EN C. MANUEL E. BORBOLLA SALA
M. EN C. JOSE MANUEL DIAZ GOMEZ
PROFESOR INVESTIGADOR ASOCIADO "C" UJAT**



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2010



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO DE TABASCO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TITULO:

**CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y ANTROPOMÉTRICAS
DE LOS NIÑOS OBESOS CON Y SIN HÍGADO GRASO.**

ALUMNO: Dr. WILBERTH RUIZ MONZON

ASESOR:

**Dra. GUILLERMINA CHABLE CUPIL
PEDIATRA ENDOCRINOLOGO**

**M EN C. MANUEL E. BORBOLLA SALA
M EN C. JOSE MANUEL DIAZ GOMEZ
PROFESOR INVESTIGADOR ASOCIADO “C”UJAT**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: WILBERTH RUIZ MONZON
FECHA: AGOSTO DE 2010.

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2010

DEDICATORIAS

A DIOS: POR PERMITIRME LA OPORTUNIDAD DE VIVIR Y TERMINAR UN ÉXITO MAS EN MI VIDA.

A MIS PADRES: POR TODOS LOS VALORES Y PRINCIPIOS QUE ME INCULCARON, ESTE ÉXITO ES SUYO.

A MIS HERMANOS: POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN DADO.

A LOS NIÑOS: NUESTROS MEJORES MAESTROS Y POR LOS CUALES VALE LA PENA NUESTRO TIEMPO Y DEDICACION.

PARA ESE SER MUY ESPECIAL QUE HA LLEGADO A MI VIDA, LILIANA MARIANE. MUCHAS GRACIAS POR EXISTIR Y POR TU PACIENCIA EN LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS. TE AMO.

INDICE

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	8
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V	JUSTIFICACION	18
VI	OBJETIVOS	
	a. Objetivo general	19
	b. Objetivos específicos	19
VII	METODOLOGIA	
	a. Diseño del estudio.	20
	b. Unidad de observación.	20
	c. Universo de Trabajo.	20
	d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.	20
	e. Definición de variables	21
	f. Criterios y estrategia de trabajo clínico	22
	g. Instrumentos de medición y técnicas	22
	h. Criterios de inclusión	23
	i. Criterios de exclusión	23
	j. Métodos de recolección, bases de datos	24
	k. Análisis estadístico	24
	l. Consideraciones éticas	25
VIII	RESULTADOS	26
IX	DISCUSIÓN	30
X	CONCLUSIONES	32
XI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
XII	ORGANIZACIÓN	36
XIII	EXTENSION	37
XIV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
XV	ANEXOS	39

RESUMEN

Título: Características bioquímicas y antropométricas de los niños obesos con y sin hígado graso.

Antecedentes: La esteatohepatitis, Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) se define como la complicación necroinflamatoria de una infiltración grasa persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis.

El incremento en los rangos de prevalencia de sobrepeso y obesidad explica la emergencia de hígado graso como la principal causa de enfermedad hepática en la población pediátrica a nivel mundial.

Objetivo: Conocer las características bioquímicas y antropométricas de los niños obesos con esteatosis hepática que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" durante el año 2010.

Material y métodos: Se realizó un estudio sobre la presencia o no de hígado graso en niños obesos y sus características bioquímicas y antropométricas de estos pacientes que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, así como un cuestionario que abordó los antecedentes heredofamiliares, en niños en edades de 2 y 14 años. Además se realizó ultrasonido hepático en búsqueda de hígado graso.

Resultados: Se incluyeron un total de 45 pacientes de los cuales 26 (59%) fueron del sexo femenino y 19 (41%) pacientes del sexo masculino, con edades comprendidas entre los dos y 14 años de edad. La edad promedio del grupo fue de 10.1 años de edad \pm 3.1 años, (rango de 2-14 años).

La frecuencia de esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido fue de 6 (20.9%).

Se realizó un coeficiente de correlación entre los triglicéridos y el índice de masa corporal encontrando una $r = 0.415$ con una $p = 0.008$, lo que indica una correlación alta.

Conclusiones: No se encontró relación significativa entre la alteración de las enzimas hepáticas y la presencia de esteatosis en pacientes obesos. Sin embargo, una constante fue que los triglicéridos se encontraron en niveles superiores y por arriba del límite máximo permitido.

ANTECEDENTES

La esteatohepatitis (NASH) se define como la complicación necroinflamatoria de una infiltración grasa persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era expresión exclusiva del abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig y col describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis indistinguible, de la que se veía en pacientes alcohólicos. Un hecho interesante fue que un número significativo de estos casos presentaba signos histológicos de inflamación caracterizados por la infiltración, tanto a nivel lobulillar como portal, de neutrófilos y linfocitos, lo que motivó que estos autores acuñaran el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH de sus siglas en inglés Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos. Tres años después se describió por primera vez en niños. ⁽¹⁾

Desde hace dos décadas, la NASH ha sido reconocida como una condición clínicamente importante y significativa con secuelas potencialmente serias. Reportes recientes han descrito el incremento de carcinoma hepatocelular en pacientes con NASH asociado a cirrosis. ⁽²⁾

El incremento en los rangos de prevalencia de sobrepeso y obesidad explica la emergencia de NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) como la principal causa de enfermedad hepática en la población pediátrica a nivel mundial. ⁽³⁾

Basados en los datos de la encuesta nacional de salud y nutrición 17% de todos los niños están en sobrepeso en los Estados Unidos y entre el grupo de edad de 2-19 años de edad, los adolescentes tienen las cifras más altas de sobrepeso. ⁽⁴⁾

La enfermedad por hígado graso no alcohólica pediátrica se extiende más allá de las fronteras de Norteamérica de acuerdo a centros de Europa, Asia, Sudamérica y Australia. Existen datos derivados del Korean National Health and Nutrition Examination Survey realizado en 1998 el cual mostró que la prevalencia de alaninaminotransferasa (ALT) elevada fue similar en su cohorte. Un estudio realizado en niños japoneses en 1989, usando ultrasonido hepático como una alternativa mostró que la prevalencia de hígado ecogénico difuso fue de 2.6% ⁽²⁾

Por lo tanto, basados en los datos arriba mencionados es razonable asumir que la prevalencia de NAFLD en adolescentes es de al menos 2.6-3.2% porque ALT sérico elevado y ultrasonido hepático subestiman la prevalencia de NAFLD⁽²⁾

La NASH se caracteriza por esteatosis macrovesicular (glóbulos de grasa varían en tamaño desde muy pequeños hasta casi llenar el hepatocito), degeneración con o sin cuerpos de Mallory, con inflamación lobular o portal, con o sin fibrosis. ⁽³⁾

Una de las dificultades para definir NASH ha sido el determinar la dosis mínima de alcohol usada en la valoración de la esteatosis hepática antes del diagnóstico de no alcohólico. ⁽³⁾

El consumo de más de 14 unidades de alcohol a la semana se considera el cual el hígado graso puede ser atribuido a la ingesta de alcohol. Aunque, en niños se debe considerar una enfermedad metabólica de fondo. ⁽²⁾

MARCO TEORICO

La historia natural de NASH ha sido mejor definida, como el proceso de la enfermedad ha sido mejor entendida y más sofisticada y un seguimiento más largo está siendo disponible. La evidencia indica que la simple esteatosis generalmente no es progresiva pero un porcentaje de de pacientes con esteatosis simple puede progresar hacia NASH con la potencial progresión a la cirrosis. La NASH ha sido dividida en dos tipos, primaria y secundaria. La forma primaria está asociada con condiciones relacionadas con la obesidad y la resistencia la insulina, por lo tanto, la forma secundaria refleja uso de medicamentos y otras causas no metabólicas. ⁽⁴⁾

Varios mecanismos han sido postulados para explicar la patogénesis de la NASH. La hipótesis de "múltiples hits" ha sido la más aceptada. El primer "hit" es el desarrollo de macroesteatosis como resultado del incremento de lipólisis y ácidos grasos libres. Los mecanismos postulados que conducen a esteatosis hepática incluyen incremento de lipogénesis, disminución de exportación de lípidos y reducción de la oxidación de ácidos grasos con resistencia a la insulina conduce al desequilibrio de ácidos grasos. ⁽⁴⁾

Las sustancias que reaccionan con el oxígeno conducen a la peroxidación de los lípidos hepáticos acumulados, produciendo sustancias tóxicas que dañan la mitocondria y promueven mayor producción de sustancias reactivas de oxígeno. Semejante a una retroalimentación positiva conduce a daño celular, activación de las células de Kupffer y la generación de citocinas proinflamatorias las cuales provocan inflamación hepática con la concurrente activación de células hepáticas estrelladas estableciendo un patrón de reparación que conduce a fibrosis. ⁽⁵⁾

Las citocinas son capaces de producir todas las características histológicas de NASH incluyendo apoptosis del hepatocito (TNF- α) quimiotaxis de neutrófilos (IL-8) y activación de células hepáticas estrelladas (TNF- α , TGF- β). También se ha demostrado que los pacientes con NASH tienen un incremento en la expresión de ARNm TNF- α en el hígado y tejido adiposo comparado con los obesos de control, ésta sobreexpresión se correlaciona con la severidad histológica. ⁽²⁾

La asociación de diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hiperuricemia e hipertensión, manifestaciones del síndrome metabólico con NASH, y con un peor pronóstico para NASH, sugiere predisposición constitucional. Ciertos individuos pueden estar genéticamente predispuestos para desarrollar NASH, mientras otros son resistentes a pesar de la obesidad con los mismos estilos de vida y dieta. La historia familiar y diferencias raciales también sugieren predisposición genética en ciertos individuos. ⁽²⁾

Factores de riesgo

Un gran número de variables se ha asociado con la enfermedad de hígado graso en la población pediátrica que podría explicar la patogénesis de NASH. Muchas de ellas son similares a los factores de riesgo identificados en la población adulta. ⁽⁶⁾

Varios estudios han demostrado que la prevalencia de hígado graso es más alto en adolescentes que en niños jóvenes. Los factores que explican este alto índice de NAFLD en adolescentes incluyen los cambios hormonales que rodean a la pubertad o al incremento en el consumo de comida poco saludable y al sedentarismo. Los cambios hormonales durante la pubertad podrían potenciar la acumulación de grasa en el hígado.

La NAFLD es más común en niños que en niñas. Estas diferencias de sexo implica a los estrógenos como potentes protectores, o indica que los andrógenos podrían agravar NASH. Los estrógenos han demostrado ser antiapoptóticos y antifibrogénos en estudios *in vitro* e *in vivo* en ratas y aves. Los estrógenos, especialmente 4 hidroxiestrona, reducen la peroxidación de lípidos en lipoproteínas o el plasma completo reduciendo los niveles de ambos lípidos y colesterol. Las mujeres que son deficientes en estrógenos o tienen altos niveles de andrógenos están en mayor riesgo de NAFLD. Es conocido que el reemplazo de estrógenos en mujeres postmenopáusicas reduce el hígado graso. ⁽³⁾

La fructosa es un endulzante común en la industria alimenticia, las principales fuentes de fructosa son las bebidas sin alcohol y las bebidas de frutas. El consumo de bebidas no alcohólicas se asocia como factor de riesgo cardiometabólico en adultos jóvenes y con el desarrollo de obesidad en niños. La fructosa puede tener un rol importante en la patogénesis de NAFLD. La fructosa es lipogénica y estimula la síntesis de triglicéridos. Los estudios de perfusión esplácnica demuestran que la fructosa produce altos índices de secreción de triglicéridos del hígado en cantidades equivalentes a la glucosa. La administración prolongada de fructosa a ratas resulta en esteatosis macro y microvesicular con un 98% de incremento en los triglicéridos hepáticos y 89% en la concentración hepática de colesterol. ⁽⁷⁾

Histología hepática.

La NASH puede ser un reto diagnóstico debido a la degeneración de vesículas, la fibrosis clásica de zona 3 y la inflamación del parénquima que son

comúnmente vistas en los adultos con NASH son menos comunes en niños con NASH diagnosticada. ⁽³⁾

Revisiones recientes de NAFLD/NASH se han enfocado en los diferentes métodos existentes para la evaluación de lesiones. El sistema de puntuación propuesto originalmente fue desarrollado para la valoración semicuantitativa de actividad necroinflamatoria y fibrosis para esteatohepatitis en una manera similar a aquellas otras formas de enfermedad hepática crónica, específicamente hepatitis crónica. El método propuesto para la clasificación incluye valoración de la cantidad de esteatosis, inflamación lobular y portal, y degeneración globular. ⁽⁸⁾

Grados y etapas de las lesiones histológicas de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (NASH)

Grado 0: No

Grado 1: < 33% de hepatocitos afectados.

Grado 2: 33 a 66% de hepatocitos afectados.

Grado 3: > 66% de hepatocitos afectados.

FUENTE: González B Esteatosis hepática en niños obesos. Rev de endocrinología y nutrición Vol 16 No 2. abril-junio 2008

Grados para esteatohepatitis

Grado 1: ligera.

Esteatosis: predominantemente macrovesicular, involucra 66% de lóbulos.

Degeneración globular de hepatocitos: ocasionalmente observada; zona 3 de hepatocitos.

Inflamación lobular: dispersa e inflamación aguda ligera.

Inflamación portal: nada o ligera.

Grado 2: moderada

Esteatosis: cualquier grado, mezcla de grasa, micro y macrovesicular.

Degeneración globular de hepatocitos: presente en zona 3 de hepatocitos.

Inflamación lobular: células polimorfonucleares pueden asociarse a hepatocitos en balón, fibrosis pericelular.

Inflamación portal: ligera o moderada.

Grado 3: severa

Esteatosis: típicamente involucra > al 66% de hepatocitos.

Degeneración globular de hepatocitos: presente en zona 3 de forma marcada.

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

Inflamación portal: ligera o moderada.

FUENTE: González B Esteatosis hepática en niños obesos. Rev de endocrinología y nutrición Vol 16 No 2. abril-junio 2008

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con NASH y NAFLD son asintomáticos con elevación moderada de aminotransferasas. Cuando aparecen los síntomas, el más común es la fatiga y ocasionalmente sensación de plenitud en el cuadrante superior derecho del abdomen. En la exploración física, la hepatomegalia es el hallazgo físico más frecuente y en general puede ser el único en muchos pacientes. Aún existe debate acerca de cuando realizar mayores investigaciones, especialmente en la biopsia hepática. ^(1,4)

Diagnóstico:

Muchos niños tienen pruebas de funcionamiento hepático normales, notablemente aminotransferasas séricas normales. Por lo tanto se presume que tienen esteatosis simple, a pesar que una pequeña proporción de niños podría tener histológicamente NASH a pesar de las pruebas de función hepáticas normales. Las anomalías bioquímicas en NASH incluye elevación sérica de aminotransferasas, regularmente solo una moderada elevación de 2 a 3 veces del límite superior normal e hiperlipidemia. El hallazgo característico son los niveles séricos de triglicéridos elevados, pero el colesterol sérico también puede estar elevado. ⁽¹⁰⁾

En general, ALT es más alto que aspartatoaminotransferasa (AST). Sin embargo, similar a otros tipos de enfermedades hepáticas, un ratio mayor de 1 de AST/ALT podría indicar fibrosis avanzada. ⁽⁴⁾

Simple medidas antropométricas pueden ser altamente informativas. Estas incluyen, estatura, peso y perímetro de la cintura. Dado que la adiposidad visceral podría ser más relevante para NAFLD que la obesidad generalizada,

las medidas que incluyen perímetro de la cintura pueden tener relevancia especial. ⁽¹⁰⁾

La ultrasonografía es el método más comúnmente usado y el más económico para el diagnóstico de esteatosis de moderada a severa. Tiene una sensibilidad y especificidad que varía del 60 al 90% y del 88% al 95% respectivamente. Aunque la capacidad diagnóstica del ultrasonido se incrementa con grados altos de esteatosis, la cuantificación de grasa hepática y la comparación entre esteatosis simple y esteatohepatitis es imposible. ⁽⁹⁾

El diagnóstico definitivo de NAFLD requiere biopsia hepática. Solo de esta manera es posible distinguir de esteatosis simple de NASH, porque algunos individuos tienen inflamación y fibrosis a pesar de tener valores normales séricos de ALT. Lo que permanece en controversia es cuando realizar una biopsia hepática o si debe formar parte de la valoración inicial. La biopsia hepática se debería realizar en el diagnóstico temprano en aquellos pacientes que tienen elevaciones importantes de ALT sérica, hepatoesplenomegalia o quienes tienen enfermedades hepáticas concomitantes, tales como hepatitis crónica viral. ⁽¹⁰⁾

El diagnóstico temprano de la NAFLD en la infancia es importante. Parece ser que entre más tiempo con NAFLD mayor es el riesgo de enfermedad hepática severa. La obesidad severa parece estar asociada con una enfermedad hepática más severa. ⁽¹⁰⁾

Tratamiento

Dado que la mayoría de los pacientes sufren de obesidad y resistencia a la insulina, la reducción de peso de aproximadamente el 10% ha sido recomendada por la American Gastroenterological Association. ⁽⁹⁾

Se recomienda que además de ejercicio los pacientes deben ser aconsejados sobre nutrición y dieta. La resistencia a la insulina ha mostrado empeorar con el consumo de grasas saturadas pero mejora con dieta rica en fibra. ⁽⁴⁾

Reinehr y colaboradores sometieron a ejercicio y terapia conductual a 152 niños con diagnóstico de hígado graso por ultrasonido, encontrando que el grupo que realizó cambios en su estilo de vida mostró un significativo decremento de transaminasas y del sobrepeso uno y dos años después del inicio del estudio. ⁽¹¹⁾

Dado que la patogénesis de NAFLD se cree que ocurre en dos impactos, se piensa que el estrés oxidativo causa un segundo impacto que conduce a la inflamación. In vitro e in vivo en animales y seres humanos se han analizado los efectos de vitamina E y C como antioxidantes. Los resultados prometedores en un estudio fueron contrarios en otro. Los datos radiológicos e histológicos actuales son tan limitados para apoyar o rechazar el uso de antioxidantes en pacientes con NAFLD. ⁽⁹⁾

El ácido ursodeoxicólico se ha probado para el tratamiento de hígado graso, no hay diferencias significativas en el grado de esteatosis, inflamación o fibrosis entre el grupo con tratamiento y el grupo con placebo. ^(9, 19,20)

La metformina es una biguanida que reduce la hiperinsulinemia, mejora la resistencia a la insulina y se usa ampliamente en la diabetes. Se ha demostrado que reduce la hepatomegalia y la esteatosis en ratones genéticamente obesos, y se plantea que mejoraría la resistencia a la insulina. ⁽¹⁾

Las tiazolidinedionas son medicamentos antidiabéticos que actualmente se están probando para el tratamiento de NASH. Estimulan la oxidación de ácidos

grasos libres, incrementa la expresión de adiponectina y han mostrado en ratas obesas disminuir los triglicéridos y TNF- α . El uso de rosiglitazona ha mostrado una mejoría en la resistencia a la insulina, aminotransferasas y la histología hepática después de 48 semanas de tratamiento. Aunque, después de suspender rosiglitazona, se revirtió el mejoramiento de las enzimas hepáticas en asociación con ganancia de peso. ^(4, 18)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Considerando que existe incremento de esteatosis hepática no alcohólica como principal causa de enfermedad crónica del hígado por obesidad. De los pacientes que acuden a la consulta externa de pediatría de este hospital aproximadamente el setenta por ciento presenta diagnóstico de sobrepeso u obesidad. Frecuentemente aproximadamente un quince por ciento presenta esteatosis hepática que conduce como complicaciones a cirrosis hepática y al incremento de morbimortalidad, como hipertensión arterial y diabetes. Todo esto como consecuencia de malos hábitos alimenticios y falta de actividad física. Se identificará la presencia de hígado graso y las características bioquímicas tales como enzimas hepáticas, colesterol y triglicéridos de los pacientes, así como sus características antropométricas y se dará a conocer a la comunidad médica para prevenir las complicaciones asociadas.

¿Cuáles son las características bioquímicas y antropométricas que tienen los niños obesos con y sin hígado graso?

JUSTIFICACION

En los últimos años se ha observado incremento de obesidad en adultos y de manera alarmante en adolescentes y niños. Igualmente se ha observado incremento de esteatosis hepática no alcohólica en niños obesos. Los resultados de la encuesta nacional de salud del año 2009 muestran que el estado de Tabasco tiene una prevalencia de obesidad en niños menores de cinco años del 23%. La esteatosis hepática no alcohólica se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” no se cuenta con información de hígado graso en niños obesos. Este estudio nos ayudará a conocer cuáles son las características de los niños que presentan esteatosis hepática y sus características bioquímicas. Asimismo este estudio nos servirá para conocer la presencia de hígado graso en niños obesos y evitar complicaciones futuras como la cirrosis hepática.

Objetivo general:

Identificar las características bioquímicas y antropométricas de los niños obesos con y sin esteatosis hepática que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el año 2010.

Objetivo específicos

1. Determinar la relación existente entre esteatosis hepática en obesos y niveles séricos de enzimas de funcionamiento hepático, colesterol y triglicéridos y sin esteatosis..
2. Evaluar la relación entre esteatosis hepática con el peso, talla y perímetro de la cintura, en niños obesos de 4 a 14 años de edad.
3. Identificar la presencia de esteatosis hepática en niños obesos de 4 a 14 años de edad.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó estudio transversal, prospectivo y analítico.

UNIDAD DE OBSERVACION

Niños con diagnóstico de obesidad en edades de 4 y 14 años.

UNIVERSO DE TRABAJO

Niños con diagnóstico de obesidad que acuden al servicio consulta externa de endocrinología pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” en el período noviembre 2010 a mayo 2010.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

En relación a la estadística con respecto a pacientes atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica con un promedio mensual de veinte pacientes nuevos con diagnóstico de obesidad. Se realizó el cálculo de muestra con una significancia de 5% con un nivel de confianza de 95% y en un porcentaje estimado de la muestra semestral de 240 pacientes. Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa STATS v2, y se utilizarán graficas y la prueba X^2 y coeficiente de correlación del programa SPSS.

Variables

Variables independientes

Edad (4-14 años)

Sexo (masculino, femenino)

Obesidad (Índice de masa corporal arriba del percentil 85 para la edad)

Variables dependientes.

Peso (kg)

Colesterol (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

Enzimas hepáticas (UI/L)

Tensión arterial (mm Hg)

Criterios y estrategia de trabajo clínico

Se incluyeron a todos los niños que acudieron a la consulta externa de endocrinología del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” del estado de Tabasco, niños en edades entre 4 y 9 años, sin conocer antecedentes previos de estado de salud, independientemente de su lugar de procedencia.

Los pacientes fueron medidos en una báscula electrónica con estadímetro marca ADE capacidad máxima de 200 kg y mínima de 100 g con margen de error de 20 gramos. Fueron pesados y medidos por una sola persona capacitada, a los pacientes se les pesó en una báscula calibrada previamente, los pacientes al momento de pesar se encontraban únicamente con ropa interior. La antropometría se analizó según la gráfica para percentilar del CDC (Centres for Disease Control) año 2000, definiendo como obesos a los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor al percentil 85 (1,65 desviaciones estándares).

Se les tomó muestra de glicemia, colesterol y triglicéridos y enzimas hepáticas con ayuno mínimo de 8 hrs. A todos los pacientes se les realizó ultrasonido abdominal, el cual fue realizado por radiólogo pediatra. Además se le completó el cuestionario donde se recogen variables controladas del expediente clínico como edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, determinación de peso adecuado, sobrepeso y obesidad.

Criterios de inclusión.

- Niños obesos de 4 a 14 años de edad que acuden a la consulta externa de endocrinología.
- Niños que cuenten con expediente clínico completo.
- Niños cuyos padres acepten se realice ultrasonido hepático a sus hijos.
- Niños cuyos padres acepten se realice perfil bioquímico hepático a sus hijos.

Criterios de exclusión.

- Niños con expediente clínico incompleto.
- Niños que no acudieron a cita de control.

Métodos de recolección, bases de datos

Se realizó encuesta de factores de riesgo para desarrollar hígado graso posteriormente se registraron en la hoja de recolección de datos, se vaciaron los datos en el programa Microsoft Access y posteriormente se realizó análisis estadístico con el programa SPSS.

CONSIDERACIONES ETICAS

En el desarrollo de este protocolo de investigación se siguen los lineamientos de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y los protocolos de la declaración de Helsinki, se protegerá la integridad de cada uno de los participantes en este protocolo.

Se les informó a los padres o tutores del niños en que consistía el estudio, la importancia y los beneficios para la salud de los participantes, se solicitó consentimiento informado por escrito para su participación (Anexo_). Se conservó el anonimato de los pacientes sin interferir en su tratamiento y evolución.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 45 pacientes de los cuales 26 (59%) fueron del sexo femenino y 19 (41%) pacientes del sexo masculino, con edades comprendidas entre los dos y 14 años de edad. La edad promedio del grupo fue de 10.1 años de edad \pm 3.1 años, (rango de 2-14 años).Figura 1.

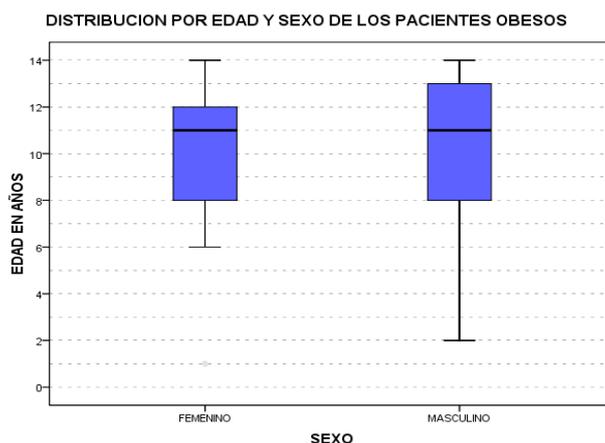


Figura 1

De la población estudiada 95.7% tuvo antecedentes familiares de obesidad. Cuarenta pacientes (89%) presentaron un índice de masa corporal por arriba de la percentila 95. El promedio de la tensión arterial fue de 112 mm Hg \pm 16 mm Hg, y de la tensión arterial diastólica 74 mmHg \pm 10.8. La frecuencia de esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido fue de 6 (20.9%).

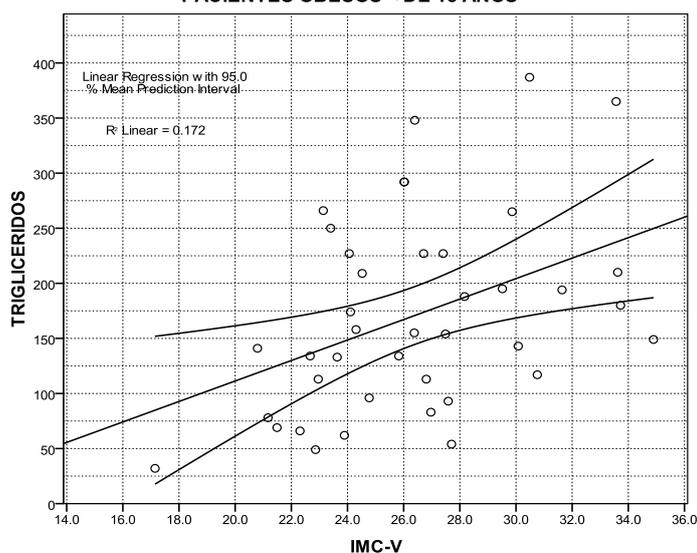
DISTRIBUCIÓN DE ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE DIABETES Y OBESIDAD EN MENORES 14 AÑOS OBESOS		
CONCEPTO	Número	%
OBESIDAD ABUELOS PATERNO	3	6.5
OBESIDAD ABUELOS MATERNO	6	13.0
PADRE OBESO	20	43.5
MADRE OBESA	24	52.2
HERMANOS OBESOS	12	27.3
HERMANAS OBESAS	3	6.5
ABUELO DIABETICO PATERNO	9	19.6
ABUELO DIABETICO MATERNO	8	17.4
PADRE DIABETICO	6	13.0
MADRE DIABETICA	2	4.3
HERMANOS DIABETICOS	1	2.2
TOTAL PACIENTES	46	100

Fuente: Consulta de endocrinología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr Rodolfo Nieto Padrón 2010

Tabla 1

Con respecto a la distribución de antecedentes heredofamiliares relacionados con la obesidad del hijo tenemos la obesidad en la familia y la diabetes mellitas, siendo una más frecuente la obesidad de la madre en el 52% de los casos seguido de la obesidad del padre en el 43% de los casos y en tercer lugar hermanos obesos con 27%. Con respecto a la diabetes mellitas los abuelos paternos 19%, seguido de los abuelos maternos 14%, y padre diabético 13% y madre 4.3 %. Tabla 1

RELACION DE INDICE DE MASA CORPORAL Y TRIGLICERIDOS DE PACIENTES OBESOS < DE 15 AÑOS



Se realizó un coeficiente de correlación entre los triglicéridos y el índice de masa corporal encontrando una $r = 0.415$ con una $p = 0.008$, lo que indica una correlación alta por lo que se realizó una regresión simple entre éstas dos variables como lo indica la figura 2. En ésta misma figura de regresión simple se puede obtener a partir del índice de masa corporal verificado IMC-V un estimado de triglicéridos del paciente obeso.

Se realizó coeficiente de correlación Rho Spearman entre las variables esteatosis hepática con cadera y cintura en centímetros encontrando una r de -0.115 y -0.083 respectivamente con una $p > 0.05$ en ambos casos, lo que significa que no existe correlación entre la obesidad y esteatosis.

Asimismo se realizó coeficiente de correlación Rho Spearman entre esteatosis y triglicéridos y esteatosis y colesterol encontrando una $r = -0.176$ y 0.078 con una p en ambos casos > 0.05 , por lo que se concluyó que no existe relación significativa entre éstos.

Se realizó una chi cuadrada entre los valores considerados como anormales de enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) y la presencia de esteatosis hepática encontrando una χ^2 de 2.034 para las enzimas AST Y ALT, con un grado de libertad y una $p > 0.05$. La GGT y esteatosis tuvo una $\chi^2 = 0.353$, $GL=1$ y $p > 0.05$. De lo anterior se deduce que no existe relación significativa entre las enzimas hepáticas y la presencia de esteatosis en pacientes obesos menores de 15 años.

Al igual que en la anterior se analizó la relación entre colesterol y triglicéridos con la presencia de esteatosis mediante una chi cuadrada encontrando para colesterol una χ^2 de 0.382, $GL = 1$ y $p > 0.05$, asimismo los triglicéridos mostraron una $\chi^2 = 0.074$; $GL 1$ y $p > 0.05$. Por lo que se concluye que no existió relación significativa entre la elevación mayor de 150mg/dl del colesterol o los triglicéridos y la presencia de esteatosis en niños obesos menores de 15 años.

DISCUSION

En el estudio la frecuencia reportada de hígado graso por ultrasonido fue de 26%, lo cual es ligeramente menor a lo reportado por González y Salas en población pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención, y mayor a lo reportado por Rocha, Cotrim y mayor la cual fue de 2%, sin embargo, incluye pacientes escolares de 11 a 18 años de edad, lo cual es diferente a nuestra población de estudios^{6,12}.

En el estudio ya mencionado el 100% de los pacientes tuvieron alguna alteración en las enzimas hepáticas, lo cual contrasta con nuestro estudio solo un paciente presentó elevación de AST y ALT y el resto mostró enzimas hepáticas dentro de rango normal. Rocha y cols. en su estudio de hígado graso en adolescentes obesos encontraron aminotransferasas elevadas en el 2.8% de los pacientes, los cuales tenían un índice de masa corporal > la percentila 95¹². En este estudio encontraron un predominio de enfermedad por hígado graso con el sexo masculino. En otro estudio, Denney Wilson y cols ¹³, la obesidad se asoció de manera significativa con valores anormales de enzimas hepáticas y colesterol en varones adolescentes con obesidad.

Por otro lado los estudios de Tsuruta y cols sobre la prevalencia total de obesidad fue de 5.9%, la prevalencia de esteatosis de moderada a severa fue de 1.4%. la prevalencia de obesidad en el sexo masculino, y niveles elevados de ALT y GGT fueron significativamente más altos en el grupo de hígado graso que en el grupo que no tiene hígado graso ¹⁴. A diferencia del presente estudio donde donde se encontraron valores normales de enzimas hepáticas aún en los pacientes con hígado graso.

En nuestros resultados no se encontró correlación entre el perímetro de la cintura y el diagnóstico de hígado graso. Manco y cols, encontraron que la prevalencia de hígado graso en niños y adolescentes se incrementó en paralelo con el aumento de obesidad central, detectada por el incremento progresivo del perímetro de la cintura ¹⁵. Fraser et al, encontraron que entre los adolescentes con ALT por encima de los valores normales eran los de mayor edad y los que tenían mayor perímetro de la cintura ¹⁶.

CONCLUSION

No se encontró relación significativa entre la alteración de las enzimas hepáticas y la presencia de esteatosis en pacientes obesos. Sin embargo, una constante fue que los triglicéridos se encontraron en niveles superiores y por arriba del límite máximo permitido. Es de notar que hubo pacientes obesos que no presentaron esteatosis, asimismo en estos pacientes no se les encontró relación alguna con aumento de colesterol y triglicéridos.

Posterior al análisis de la relación entre el peso y talla y la presencia de esteatosis hepática se concluye que no se encontró en nuestro estudio relación alguna.

BIBLIOGRAFIA

1. González B, Salas R Esteatosis hepática en niños obesos. Rev End Nut Vol. 16, No. 2 - Abril-Junio 2008. pp 74-82.
2. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A, Fatty liver disease in children. Arch Dis Child 2004;89:648-652.
3. Loomba R y cols, Advances in pediatric Nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009 October; 50 (4): 1282- 1293.
4. Rafiq N, Zobair M. Nonalcoholic fatty liver disease: A practical approach to evaluation and management. Clin Liver Dis 13 (2009) 249-266.
5. Riley P, O'Donohue, M Crook. A growing burden, the pathogenesis, investigation and management of non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Pathol 2007;60: 1384-1391.
6. González B, Salas R Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. Rev End Nut Vol. 16, No. 2 - Abril-Junio 2008. pp 59-65.
7. Ouyang X et al. Fructosa consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008 June; 48(6): 993-999
8. Brunt E. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 13 (2009) 533-544
9. Schreuder T, Verwer B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease : An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol 2008 April 28; 14(16): 2474-2486.
10. Roberts E. Non alcoholic steatohepatitis in children. Clin Liver Dis 11 (2007) 155-172

11. Reinehr T, Schmidt C, Toscke AM; Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2 year follow-up study. *Arch Dis Child*. 2009; 94; 437-442
12. Rocha R et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol* 2009. January 28; 15(4): 473-477.
13. Denney- E et al. Body Mass Index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(6): 566-573.
14. Tsuruta G et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* (2010) 45:666-672
15. Manco M et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008;57: 1283-1287.
16. Fraser A, Longnecher M, Lawlor D. Prevalence of elevated alanine-aminotransferase (ALT) among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology*. 2007 December; 133 (6): 1814-1820
17. Loomba R, Wesley R, Pucino F, Liang TJ, Kleiner DE, Lavine JE. Placebo in nonalcoholic steatohepatitis: insight into natural history and implications for future clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1243–1248.

18. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:871–879.
19. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, Zala JF, et al. Randomized placebocontrolled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537–1543.
20. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000;136:739–743

ORGANIZACION

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. GUILLERMINA CHABLE CUPIL

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DR MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA

DR JOSE MANUEL DIAZ GOMEZ

TESISTA

DR WILBERTH RUIZ MONZON

EXTENSIÓN

Dr. Wilberth Ruiz Monzón

Médico residente de 3er año de pediatría

Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Villahermosa, Tabasco.

Domicilio: Andador El Agente #156.

Fracc. Policía y Tránsito. Villa Parrilla. Centro, Tabasco. CP 86280

Tel: 01(993)1408910.

Email: wilberth_ruiz@hotmail.com

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y ANTROPOMÉTRICAS QUE TIENEN LOS NIÑOS OBESOS CON Y SIN ESTEATOSIS HEPÁTICA

ACTIVIDADES	NOV 09	DIC 09	ENE 10	FEB 10	MAR 10	ABR 10	MAY 10	JUN 10	JUL 10	AGO 10	SEP 10
DISEÑO DEL PROTOCOLO											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO											
CAPTACION DE DATOS											
ANALISIS DE DATOS											
DISCUSION											
CONCLUSIONES											
PROYECTO TESIS											
ACEPTACION DE TESIS											
EDICION DE TESIS											
ELABORACION DE ARTICULO											
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISION											

ANEXOS

ANEXO 1



HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS Y ANTROPOMETRICAS DE NIÑOS CON HIGADO GRASO

HOJA DE RECOLLECCION DE DATOS.

Fecha _____

Nombre: _____ Expediente: _____

Edad: _____ años Peso: _____ kg
Talla _____ m

IMC: _____ Cintura: _____ cm Cadera: _____ cm Tensión arterial: _____ mm Hg

Glicemia: _____ mg/dl AST: _____ ALT: _____ GGT: _____
ALP: _____ Colesterol: _____ mg/dl

Triglicéridos: _____ mg/dl Ácido úrico: _____ mg/dl

Enfermedad hepática previa: Sí No

Cuál? _____

Familiares obesos: Abuelos Maternos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Abuelos Paternos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Madre	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Padre	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Hermanos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Hermanas	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

Familiares con diabetes: Abuelos Maternos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Abuelos Paternos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Madre	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Padre	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Hermanos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Hermanas	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

Familiares con cirrosis _____

Familiares con dislipidemias _____

Otras enfermedades: _____

Resultado de ultrasonido _____

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR RODOLFO NIETO PADRON

Por este medio aceptamos que fuimos informados acerca del estudio “Características bioquímicas y antropométricas en niños obesos con y sin hígado graso” que se realiza en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, y autorizamos la participación de nuestro hijo (a) en el mismo. Nos comprometemos a contestar con veracidad la encuesta que nos será aplicada por el médico encargado del estudio. Asimismo declaro que se nos notificó que la información recabada será utilizada únicamente para el estudio, que el estado de salud de nuestro hijo (a) no será afectado, que no ameritará algún costo económico para nosotros y que tenemos la libertad de desistir del mismo en cualquier momento si así lo deseáramos.

Nombre y firma de la persona que autoriza

Parentesco: _____

Responsable del estudio:

Dr. Wilberth Ruiz Monzón

(Residente de pediatría médica)