



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR.
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO
ESTEATOSIS HEPÁTICA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN
ADOLESCENTES EN LAS DIFERENTES CATEGORÍAS NUTRICIONALES

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESISTA:

DRA. ROSALBA FLORES ESCAMILLA

Residente de Endocrinología Pediátrica
Correo electrónico: rosiflores_esca@hotmail.com

ASESORES DE TESIS:

DRA. EULALIA PIEDAD GARRIDO MAGAÑA

Encargada del Servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico
garridolulu@hotmail.com

DRA. ELISA NISHIMURA MEGURO

Profesor Titular del Curso de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de
Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico
eri.nishimuram@gmail.com

DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN

Médico Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UMAE.
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico
judith.floresc@imss.gob.mx

CIUDAD DE MÉXICO 2017



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.

CONTENIDO

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Criterios de inclusión:	17
Criterios de exclusión:	17
Criterios de eliminación:	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
ASPECTOS ÉTICOS	19
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	19
VARIABLES	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
DEBILIDADES	28
FORTALEZAS	28
REFERENCIAS	28
ANEXOS	31

RESUMEN

ANTECEDENTES: El incremento en la prevalencia de la obesidad infantil ha llevado a la emergencia de múltiples comorbilidades relacionadas con esta, siendo la Enfermedad Hepática Grasa no alcohólica (EHGNA), la enfermedad hepática crónica más común en el mundo (3-10% en no obesos que aumenta hasta 40-70% en obesos) y es causa de enfermedad hepática terminal. Las modalidades no invasivas para el diagnóstico son amplias, como la elastografía transitoria y puntaje de fibrosis y esteatosis hepática, ya aplicados en población pediátrica.

OBJETIVOS: Conocer la frecuencia y gravedad de la EHGNA por elastografía transitoria y de los diferentes componentes bioquímicos del síndrome metabólico de acuerdo al estado nutricional por IMC. Identificar la presencia de EHGNA desde la condición de pre obesidad (obeso no obeso). Conocer la frecuencia y severidad de la EHGNA medida por elastografía transitoria y su asociación con el índice de masa corporal y la presencia de componentes bioquímicos del síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, prospectivo y analítico, se realizó en la consulta externa del servicio de Endocrinología y Gastroenterología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI en el periodo de diciembre de 2017 a mayo de 2018 y se incluyeron escolares y adolescentes, ambos sexos, de 10 a 16 años; se formaron 3 grupos de acuerdo a su estado nutricional (IMC Pc 5-84 peso normal, IMC Pc 85-94 sobrepeso e IMC \geq Pc 95 obesidad). Se tomaron medidas antropométricas, tensión arterial, toma de muestra sérica para determinación de perfil de lípidos, esteatotest (este último en pacientes que cumplan criterios para síndrome metabólico); medición de esteatosis y fibrosis mediante elastografía transitoria a todos los sujetos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizaron medidas de tendencia central, frecuencias simples, medias y medianas. Para evaluar la asociación se utilizó Correlación de Pearson.

RESULTADOS: Se incluyeron 86 adolescentes de 12.3 ± 1.5 años, 62.7% hombres, 37.2% mujeres. El 34.9% eutróficos (EU), 16.3% sobrepeso (SP) y 48.8% obesidad (OB). La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) se presentó en 61.6% (n=53), mayor en grupo OB 90.5% (n=38), correlacionó en forma moderada con el IMC (r 0.61, p<0.05) y el perímetro de cintura (r 0.61 p<0.05). SM se presentó en 77% (n=66) de los pacientes. El 23% (n=7) de EU presento EH (13.3% en el grupo con IMC entre 70-84) y 16.6% tenía al menos un componente del SM. FH se presentó 1.1% del total.

CONCLUSIONES: La frecuencia de esteatosis hepática fue similar que lo reportado en otras poblaciones, se presentó incluso en condición eutrófica, lo que apoya el factor étnico como riesgo de afección hepática en la población estudiada y la insistencia de considerar al grupo pre-obeso como condición de riesgo para comorbilidades asociadas a resistencia a insulina.

ANTECEDENTES

La obesidad infantil es un significativo problema de salud pública en México y muchos países alrededor del mundo. El incremento en la prevalencia de la obesidad infantil ha llevado a la emergencia de múltiples comorbilidades relacionadas con esta que no sólo afectarán al individuo sino al sistema de salud. Además, la obesidad infantil se relaciona fuertemente con la obesidad en la etapa adulta particularmente aquellos con obesidad severa y/o fuerte historia familiar de obesidad. El término obesidad se refiere al exceso de grasa; debido a la no disponibilidad y alto costo de técnicas para medir directamente la grasa corporal, el índice de masa corporal ha sido aceptado como medida clínica estándar para sobrepeso y obesidad en mayores de 2 años. ⁽¹⁾

En las últimas tres décadas la prevalencia de obesidad se ha duplicado alrededor del mundo. Entre los adultos mayores de 18 años, el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres eran obesos en 2014. La cifra de niños con sobrepeso u obesidad en 1990 era de 32 millones y para 2013 más de 42 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso. ⁽²⁾ 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 (OMS). En Estados Unidos la prevalencia de obesidad infantil fue de 17% en 2014 ⁽²⁾.

En México en la Encuesta Nacional de Salud a Medio Camino 2016 se reporta que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población de adolescentes entre 12 y 19 años fue de 36.3%, 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia en 2012 (34.9%); siendo esta diferencia no 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%), diferencia 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. 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. ⁽³⁾

Una consecuencia del aumento de la prevalencia de obesidad en adolescentes a nivel mundial, es el aumento de complicaciones metabólicas. La obesidad infantil frecuentemente persiste hasta la edad adulta en más del 80% de los casos y muchas de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares están presentes desde la infancia y están estrechamente relacionadas con la presencia de

resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, trastornos que están implícitos en la fisiopatología del síndrome metabólico. La enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2 y recientemente la esteatosis hepática son conocidos por ser los principales efectos adversos para la salud del síndrome metabólico. ⁽⁴⁾

El síndrome metabólico está caracterizado por alteraciones clínicas y metabólicas como obesidad, alteración del metabolismo de la glucosa, dislipidemia e hipertensión ⁽⁵⁾. Al día, no hay una definición universalmente aceptada del síndrome metabólico en pediatría, hay más de 40 definiciones y en general son una adaptación de las definiciones en adultos y comparten algunas características en común.

En 2007 la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) publicó una definición y criterios de síndrome metabólico de acuerdo al grupo de edad: I. los niños menores de 6 años fueron excluidos; II. en los niños de 6 a 10 años no recomienda el diagnóstico, pero sugiere monitorización de la circunferencia abdominal y extender análisis en caso de historia familiar de síndrome metabólico, Diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad; III. Para niños de 10 a 16 años el diagnóstico es prácticamente igual que el propuesto para los adultos con excepción de la circunferencia de la cintura expresada en percentiles y HDL (que tiene puntos de corte específicos por sexo); IV. Para los mayores de 16 años el diagnóstico se realiza con los criterios para adultos (Tabla 1)^(6,7). C.-M. Ma et al en 2017 demostraron una sensibilidad de los criterios de la IDF para diagnosticar síndrome metabólico de 100% para niños y 96.5% para niñas, con especificidad de 99.7% para niños y 99.2% para niñas. Además de los criterios de la IDF que son los más utilizados por su mayor sensibilidad y especificidad, existen otros criterios como los del Programa de Educación Nacional del Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés) que se muestran en la tabla 2. ⁽⁸⁾

Tabla 1. Definición de Síndrome Metabólico para niños y adolescentes propuesta por la IDF					
Grupo de edad	Adiposidad (PC)	Presión Arterial	HDL	Triglicéridos	Glucosa sérica
6-10 años	≥ Percentil 90				
10-16 años	≥ Percentil 90 o el corte para adultos si es inferior	TAS ≥ 130 mmHg ó TAD ≥ 85 mmHg	< 40 mg/dl	> 150 mg/dl	Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl ó DM2 diagnosticada
PC: Perímetro de cintura; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial sistólica. El diagnóstico requiere la presencia de adiposidad central más dos de los otros criterios.					

Tabla 2. Definición de Síndrome Metabólico para niños y adolescentes propuesta por la NCEP				
Adiposidad (PC)	Presión Arterial	HDL	Triglicéridos	Glucosa sérica
≥ Percentil 90 (edad y sexo específica)	Presión arterial ≥ al percentil 90 para edad, sexo y talla.	≤ 40 mg/dl	≥ 110 mg/dl	Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dl
El diagnóstico requiere la presencia de 3 o más de estos criterios.				

Recientes estudios han evidenciado que el desarrollo de la pubertad tiene un fuerte impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular y los componentes del síndrome metabólico, Reinher et al, mostró que en la fase inicial de la pubertad ocurría un incremento de los niveles de tensión arterial, lípidos y glucosa sérica; mientras que en la transición de estadios intermedios a tardíos de la pubertad estos mejoraron independientemente de los cambios en el peso ^(5,8).

Como ya se mencionó anteriormente, la obesidad así como el síndrome metabólico son una epidemia mundial y existen numerosos estudios en los que se ha demostrado su participación clara en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, sin embargo en el caso de la Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) no está bien establecida ya que existe evidencia de que la EHGNA es una manifestación del síndrome metabólico y datos emergentes sugieren que puede ser un factor de riesgo para presentar el síndrome metabólico ^(9,10)

Los componentes del síndrome metabólico se han considerado de manera singular y no necesariamente dentro del contexto del síndrome metabólico como significativos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Además se ha observado una relación positiva entre gravedad del daño hepático y el número de criterios de síndrome metabólico demostrada por más alteraciones en el ultrasonido que corresponde a un mayor número de criterios de alteración metabólica. En un estudio por H. Zhang et al. en 2015 se demostró que la prevalencia EHGNA fue significativamente más alta en pacientes con síndrome metabólico (media 9.7% con un rango intercuartilico 4.5-19.9%) que sin síndrome metabólico (media 5.7%, rango intercuartilico 2-12.8%) con $P < 0.01$. La presencia de esteatosis hepática se asoció positivamente con el número total de componentes de síndrome metabólico con una $P < 0.01$. La presencia de esteatosis hepática se asoció con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol de alta densidad, no así con la hiperglucemia en ayuno y la hipertensión arterial ^(5,11)

La EHGNA es actualmente la enfermedad hepática crónica más común en el mundo y es una importante causa de enfermedad hepática terminal y carcinoma

hepatocelular ⁽¹²⁾. EHGNA involucra un espectro histológico que va desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis hepática, iniciando como una condición de acúmulo de gotas de lípidos en los hepatocitos de pacientes que no consumen alcohol de manera excesiva ⁽⁹⁾. Se estima una prevalencia del 3-10% en la población pediátrica en algunas series, hasta 17% en otras, que incrementa hasta el 40-70% en niños obesos ^(10,13).

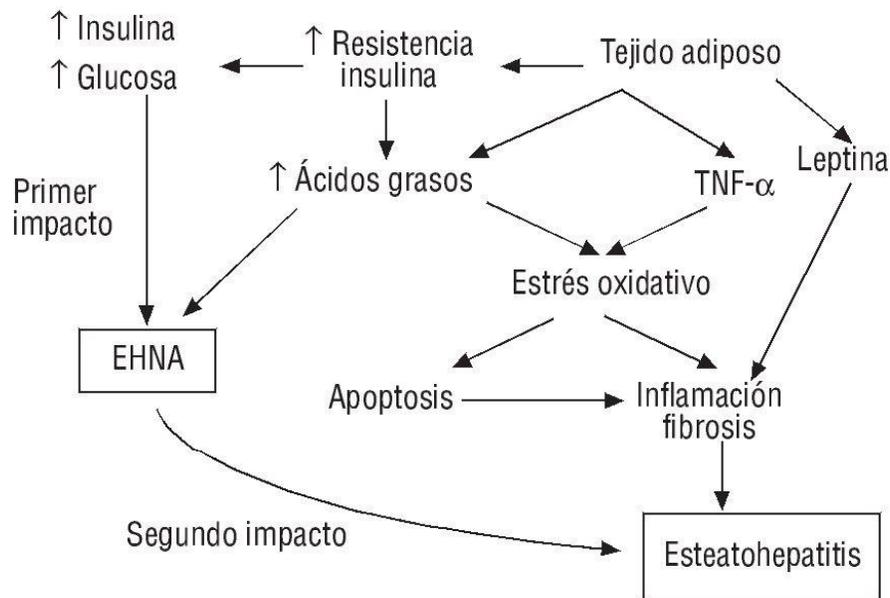
Existen múltiples factores que contribuyen a la patogénesis de EHGNA. Es una enfermedad compleja mediada por varios mecanismos metabólicos, ambientales, genéticos y microbiológicos. Los factores patogénicos están divididos en aquellos con una asociación bien establecida incluyendo factores genéticos por ejemplo polimorfismos en el gen que codifica la proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa de tipo patatina (PNPLA3), factores alimenticios, resistencia a la insulina y adipocinas; así como factores con una potencial asociación, que necesitan validación incluyendo disruptores endócrinos y disbiosis de la microbiota intestinal ⁽¹⁴⁾. Los factores dietéticos juegan un papel importante en la lipogénesis hepática y por lo tanto en el desarrollo de EHGNA y el estadio más tardío esteatohepatitis no alcohólica. El consumo excesivo de glucosa promueve la lipogénesis hepática a través de la activación de una proteína de unión sensible a los carbohidratos. Por otra parte, se reconoce que los ácidos grasos saturados parecen ser más tóxicos que los insaturados, a través de la promoción de la apoptosis y la lesión hepática, así como el estrés del retículo endoplásmico.⁽¹⁴⁾.

El principal mecanismo patogénico de la esteatosis es la lipólisis continua y por lo tanto el aumento de la cantidad de ácidos grasos libres en plasma debido a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Con el aumento de los ácidos grasos libres, estos fluyen hacia el hígado e inicia la acumulación ectópica de grasa y se asocia con secreción aumentada de citosinas hepáticas, aumento de gluconeogénesis, aumenta la betaoxidación, oxidación peroxisomal de ácidos grasos, inhibición de la señalización de insulina y producción reducida de glucógeno. Cuando la insulina está presente y activa previene la lipólisis ⁽¹⁴⁾. A medida que avanza la enfermedad, la lesión de los hepatocitos conduce al desarrollo de la esteatohepatitis, necrosis de los hepatocitos y apoptosis, con la contribución del estrés oxidativo y la peroxidación, así como la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico. Este proceso es mediado por células estrelladas hepáticas, depósito de colágeno y consecuentemente fibrosis y cirrosis ⁽¹⁴⁾.

Existe una teoría que involucra dos etapas (de los dos hits): la primera se relaciona con obesidad y resistencia a la insulina, causando el desarrollo de esteatosis debido al acúmulo de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos. La enfermedad no progresa a menos que ocurran eventos celulares adicionales, pasando a la segunda

etapa que involucra al estrés oxidativo (implicando al factor de necrosis tumoral alfa, el cual es una citosina inflamatoria, y al citocromo P450E1 inducido por los triglicéridos almacenados), lo que resulta en la peroxidación lipídica, activando una respuesta inflamatoria (liberación de citoquinas pro inflamatorias), muerte celular y fibrosis (fibrogénesis), dando como resultado la esteatohepatitis. ⁽¹⁵⁾. Existen muchas vías propuestas por las que progresa la enfermedad hepática grasa no alcohólica, sin embargo observamos que todas involucran eventos que llevan a aumento de lipólisis, seguida de estrés oxidativo, peroxidación lipídica, respuesta inflamatoria que llevan a esteatosis, esteatohepatitis y finalmente fibrosis. Fig.1.

Figura 1. Fisiopatología de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.



Los niños con EHGNA son usualmente diagnosticados por elevación enzimática o evidencia de esteatosis en el ultrasonido como parte de estudios de rutina para evaluación de niños con obesidad u otras enfermedades. Generalmente cursan asintomáticos hasta que la enfermedad ha progresado o presentan complicaciones extrahepáticas del síndrome metabólico. La media de edad del diagnóstico en pediatría es reportada entre 11 y 13 años ⁽¹⁰⁾. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor abdominal inespecífico en cuadrante superior derecho causado por estiramiento de la cápsula del hígado (42-59% de los pacientes), fatiga e irritabilidad. La examinación física puede revelar acantosis nigricans por resistencia a la insulina; hepatomegalia en más de 50% de los pacientes que puede ser difícil de valorar por obesidad abdominal ⁽¹⁰⁾.

Evidentemente no todos los sujetos obesos desarrollan EHGNA y de manera más importante no todos los sujetos con EHGNA son obesos y la presencia de EHGNA en pacientes no obesos ha sido reportada en sujetos adultos y en niños de todas las etnias incluso cuando se aplican los criterios más estrictos de IMC para determinar obesidad y la prevalencia reportada ha sido variable de 3 a 30% ⁽¹⁶⁾. Esto ha sido atribuido a que el IMC no aborda la distribución de la grasa corporal y puede no ser útil en valorar el riesgo metabólico por no distinguir el tejido adiposo visceral del subcutáneo. ⁽¹³⁾

En cuanto al abordaje diagnóstico de EHGNA, se han hecho esfuerzos por encontrar formas no invasivas para evaluar la severidad de la enfermedad. Aunque la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de EHGNA en adultos y niños, existen condiciones en las que este procedimiento no es posible por lo que se han investigado diversos marcadores séricos asociados con esteatosis, inflamación y fibrosis hepáticas tales como la concentración de leptina asociada a esteatosis hepática.

La enzima alanino amino-transferasa (ALT) y los niveles de insulina se han correlacionado directamente con inflamación portal. Y la evidencia de resistencia a la insulina se correlaciona con la presencia de fibrosis ⁽¹⁴⁾. Otro predictor de fibrosis es el FibroTest el cual evalúa cinco biomarcadores: haptoglobina, α 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina total y GGT. El valor diagnóstico del FibroTest fue evaluado en una cohorte de pacientes con EHGNA y demostró que puede predecir fibrosis avanzada con una área bajo la curva de 0,88 (95% CI 0.82–0.92).⁽¹⁷⁾ La fibrosis determinada por Fibrotest se realiza en una escala de 0 a 4 con respecto a la estadificación de fibrosis METAVIR. Para las puntuaciones de Fibrotest de 0 a 0,21, la fibrosis se encuentra estadio F0; de 0,22 a 0,31 en estadio F1; de 0,32 a 0,58 en F 2; de 0,59 a 0,72 en estadio F3; y de 0,73 a 1, en cirrosis estadio F 4. ⁽¹⁸⁾

El fibromax es un sistema que agrupa 3 diferentes pruebas que permite diagnosticar fibrosis, FibroTest; esteatosis, EsteatoTest y esteatohepatitis no alcohólica, NashTest. La asociación de estos 3 ensayos en una misma hoja de resultados proporciona una estimación simultánea y completa de la lesión hepática asociada a la enfermedad de hígado graso no alcohólico, combinando 10 marcadores, edad, sexo, estatura y peso del paciente, α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, gamma glutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, ALT, AST, colesterol total, triglicéridos y glucosa en ayunas. Existen muy pocos estudios que hayan validado estas pruebas en conjunto; un análisis realizado en el Cairo con 44 pacientes con virus de hepatitis C que correlacionó la histopatología y el índice de masa corporal mediante el empleo de FibroMax y biopsia hepática demostró una asociación positiva significativa entre el índice de masa corporal y SteatoTest por

FibroMax, con valores tanto de área bajo la curva (AUROC) del 0.67 como de sensibilidad y de especificidad del 100% y del 99% respectivamente.⁽¹⁹⁾

El diagnóstico histológico es críticamente importante para hacer un diagnóstico preciso y seguimiento de la progresión de la enfermedad y se requiere al menos 5% de los hepatocitos con esteatosis macrovesicular y exclusión de otras enfermedades hepáticas. En los niños la esteatosis, inflamación y fibrosis están concentradas en la zona periportal del lóbulo hepático no encontrándose evidencia de fibrosis perisinusoidal ni degeneración balónica^(20,21). Existen múltiples sistemas para estadificar el grado de fibrosis, el más utilizado es el sistema de puntuación de la NASH Clinical Research Network que denomina F0: sin fibrosis; F1: Fibrosis portal sin septos; F2: Fibrosis portal con pocos septos; F3: Numerosos septos con fibrosis y F4: cirrosis. Considerando fibrosis significativa a partir de F2⁽²²⁾.

Las modalidades de imagen para el diagnóstico, son amplias y van desde el uso de Ultrasonido, Resonancia magnética, espectroscopia por resonancia magnética de la fracción de grasa y la elastografía transitoria⁽²¹⁾. El ultrasonido es la técnica de imagen preferida por su bajo costo y excelente seguridad, con las desventajas que es operador-máquina dependiente, disminuye significativamente su sensibilidad en sujetos con obesidad mórbida y tiene ausencia de cuantificación objetiva⁽²¹⁾. Para dar objetividad a la valoración por ultrasonido se han diseñado varios métodos para tratar de semicuantificar los resultados, tal como el Indicador de hígado graso por ultrasonografía (US-FLI por sus siglas en inglés) basado en la intensidad del eco del hígado en contraste con el riñón, obstrucción de los vasos, difícil visualización de la pared de la vesícula biliar; con un puntaje de 2-8 tomando como un puntaje igual o mayor a 2 indicativo de EHGNA. La sensibilidad va desde 49 a 94% y disminuye si la esteatosis es leve (menor al 30%) o el IMC es alto, la especificidad es del 45% con un valor predictivo negativo del 94%^(23, 24, 25, 26). En la evaluación por resonancia magnética y espectroscopia se analizan diferentes técnicas en las que toman en cuenta la diferencia de intensidades del hígado en cada fase del estudio.⁽²¹⁾

La evaluación de la fibrosis y esteatosis hepática mediante elastografía transitoria es un método de rápido desarrollo y frecuentes innovaciones tecnológicas que se realiza mediante el fibroscan (Echosens, Paris, Francia), y es la primera herramienta que ha logrado cuantificar la fibrosis hepática midiendo la propagación mecánica de ondas de corte a través del parénquima hepático. Muchos estudios han confirmado la eficiencia y la reproducibilidad de la elastografía transitoria para el diagnóstico de fibrosis y esteatosis y el pronóstico de enfermedades hepáticas crónicas, además de que proporciona una medida objetiva para el seguimiento y tratamiento^(22, 28). Primero se emite el pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Segundo, la onda de ultrasonidos, que

sigue la onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propagará la onda). El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa). ⁽²⁸⁾ Los puntos de corte óptimos para la medición de la rigidez hepática varían para alcanzar una sensibilidad y especificidad mayor al 90% y a partir del estadio F2 de la clasificación histológica se determina fibrosis. El fibroscan a través del Parámetro de Atenuación Controlada es capaz de cuantificar la esteatosis hepática simultáneamente con la medición de fibrosis, con el mismo tejido hepático. Fig 3. ⁽²²⁾

Figura 2. Valores de referencia para determinación de fibrosis.

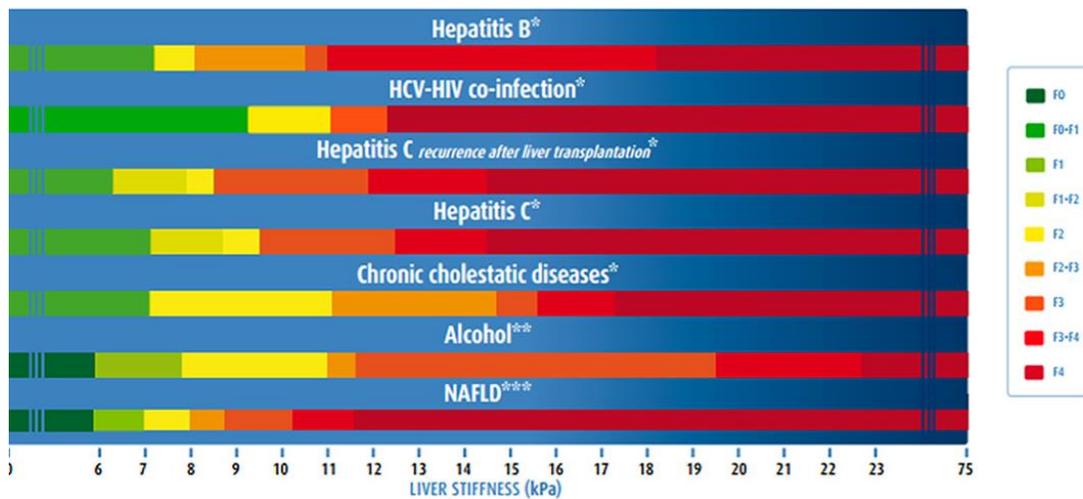
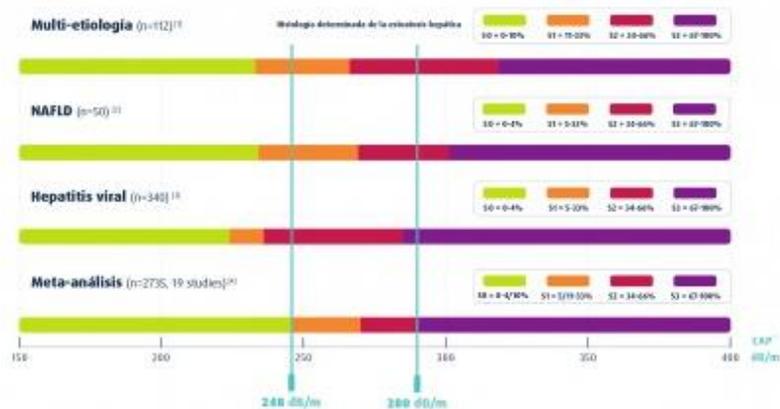


Figura 3. Valores de referencia de Parámetro de Atenuación Controlada para medición de esteatosis hepática.



La exploración se inicia con el paciente en ayunas, en decúbito supino y con el brazo derecho detrás de la cabeza. La sonda se aplica sobre la silueta hepática,

entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano de la piel. El explorador debe mantener la posición de la sonda (con el mínimo movimiento posible) y pulsar el botón para obtener 10 determinaciones válidas. La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuencia baja (50 Hz) que se propaga hasta 65mm de la superficie cutánea y el volumen de parénquima hepático evaluado es 100 veces superior al de la biopsia ⁽²⁸⁾.

De acuerdo a resultados en diferentes estudios se ha observado que en pacientes con condiciones como el estado “obeso/no obeso” (que es una condición de estado nutricional en la cual los pacientes tienen un IMC menor a 84, pero que ya presentan alteraciones bioquímicas del síndrome metabólico) presentan alteraciones como EHGNA y además se ha visto que en nuestra población la EHGNA tiene una media de edad de presentación más temprana que en otras poblaciones por lo que el interés por este grupo de pacientes ha cobrado mayor importancia en los últimos años.⁽²⁹⁾

En resumen, existen métodos diagnósticos no invasivos disponibles en la actualidad para diagnósticos más oportunos y que nos ofrecen menor morbilidad y resultados cuantitativos sobre los cuales tomar decisiones objetivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Alrededor del mundo se han hecho estudios que reportan la correlación entre los componentes del síndrome metabólico y el grado de fibrosis hepática medida mediante elastografía transitoria; dentro de la búsqueda de la literatura relacionada se encontró que la mayoría de estudios en los que abordan la relación entre el síndrome metabólico y el amplio espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, se compara el número de los componentes del síndrome metabólico con el grado de afección hepática medida por ultrasonido y se encontró que a mayor número de componentes el grado de afección era mayor.

Además se encontró que la condición de “obeso/no obeso” es un estado en el que ya existen cambios bioquímicos compatibles con síndrome metabólico sin que se cumpla el criterio de obesidad y que la EHGNA ya está presente en estos sujetos, y tomando en cuenta que la etnicidad juega un papel importante ya que en México-americanos la EHGNA se presenta a edades más tempranas en comparación con otras razas, por lo que su estudio es necesario para detectar incluso etapas más tempranas de esta enfermedad.

Dada la alta frecuencia de EHGNA en la población infantil es importante identificar por métodos más sensibles y específicos y de manera temprana para evitar las complicaciones y como el síndrome metabólico y sus diferentes componentes repercuten en forma directa o indirecta en la presencia de EHGNA.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia y gravedad de la EHGNA por elastografía transitoria y de los diferentes componentes bioquímicos del síndrome metabólico de acuerdo al estado nutricional por IMC?

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades crónicas han presentado un aumento desproporcionado en la población mundial, afectando cada vez más a la población pediátrica y nuestro país no es la excepción. Los cambios en el estilo de vida que ha acompañado a la industrialización de los países han dejado estragos en las poblaciones más vulnerables como son los niños y adolescentes.

La problemática de estas enfermedades crónicas en la edad pediátrica exige que se amplíe el abordaje integral en estos pacientes con la finalidad de disminuir o retrasar las complicaciones crónicas de la enfermedad.

Según la Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), México es el país con el mayor nivel de obesidad en el mundo y tomando en cuenta que es la causa de muchas complicaciones crónicas, se espera que la prevalencia de estas aumente en el futuro próximo con mayor carga económica al país.

En nuestra problemática de la obesidad infantil como componente principal del síndrome metabólico y este a su vez una de las causas de la Enfermedad Hepática Grasa no alcohólica, que da lugar a mayor riesgo cardiovascular y mayor morbi-mortalidad, tenemos evidencia de que en comparación con décadas pasadas, la prevalencia de EHGNA se incrementó de 2.8% a 46% asociada a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus mundial, representa al 75% de todas las enfermedades hepáticas crónicas y la prevalencia de EHGNA en autopsias fue de 36% en pacientes no obesos comparado con 72% de obesos, la progresión de los diferentes estadios de la enfermedad es considerable ya que hay evidencia de que 10-20% de los pacientes con EHGNA progresan a esteatohepatitis en 10 a 20 años y de este estadio a cirrosis del 3 al 15% progresan en 10 a 20 años, y además hay diversos estudios que sugieren que la etnicidad juega un papel importante en el desarrollo de EHGNA siendo los hispanos las poblaciones con mayor riesgo, y se han encontrado diferencias significativas según la raza para la aparición de la EHGNA siendo los México-americanos en quienes se presenta a una edad menor a otras razas (Miyaque t 2013, Schneider a 2014); razones por las que al implementar nuevas herramientas no invasivas, podría ser posible detectar estadios más tempranos o incluso alteraciones en condiciones como un IMC menor al Pc 84, por lo que el identificar mediante métodos no invasivos, más accesibles y que pueden ser evaluados con objetividad nos da la oportunidad de realizar intervenciones dirigidas así como en el seguimiento tener una herramienta que nos aporte datos cuantitativos de la progresión de la enfermedad o en el caso de intervenciones, de la respuesta a estas.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer la frecuencia de la EHGNA por elastografía transitoria y de los diferentes componentes bioquímicos del síndrome metabólico de acuerdo al estado nutricional por IMC.

Específicos

- Identificar la presencia de EHGNA desde la condición de pre obesidad (obeso no obeso).
- Conocer la frecuencia y severidad de la EHGNA medida por elastografía transitoria y su asociación con el índice de masa corporal y la presencia de componentes bioquímicos del síndrome metabólico.

HIPÓTESIS

General

- La frecuencia y severidad de la EHGNA por elastografía transitoria y de los diferentes componentes bioquímicos del síndrome metabólico, será progresivamente mayor de acuerdo al estado nutricional por IMC.

Específicas

- Existe diferencia significativa en la presencia de EHGNA desde la condición de preobesidad (obeso/no obeso).
- La frecuencia y severidad de la EHGNA medida por elastografía transitoria se relaciona directamente con el índice de masa corporal y la presencia de componentes bioquímicos del síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal, comparativo, prospectivo y analítico.

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología y Gastroenterología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund.

También se realizó convocatoria entre los trabajadores del Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund. y de consulta externa del servicio de Endocrinología y gastroenterología

Se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Escolares y adolescentes, ambos sexos, de 10 a 16 años 11 meses
 - Con $IMC \geq Pc 5$.
 - Con o sin tratamiento para dislipidemias, resistencia a la insulina.
 - Sin procesos infecciosos al momento del estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedente de hepatopatía concomitante (hepatitis autoinmune, hepatitis viral por virus B y C, enfermedad de Wilson, nutrición parenteral o medicamentos hepatotóxicos durante los últimos 6 meses).

Criterios de eliminación:

- Pacientes con estudios incompletos (elastografía transitoria).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra se realizó por conveniencia y se incluyó a todos los pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología y Gastroenterología Pediátricas del periodo comprendido de Diciembre de 2017 a Mayo de 2018.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo al tamaño de la muestra se realizaron medidas de tendencia central, frecuencias simples, medias, desviación estándar o medianas, y mínimos y máximos .

Para evaluar la asociación se utilizará Correlación de Pearson.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud, fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Mexicanos y con fundamento en los artículos 1º, 2º, fracción VII, 3º fracción IX , 4º, 7º 13 apartado “A” fracciones I,IX,X apartado “B” FRACCIONES I, VI, 96,97,98, 99, 100,101,102,103 en Materia de Investigación, título segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó con riesgo mínimo ya que se trata de un estudios que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Se realizó firma de consentimiento informado por parte del padre o tutor, así como firma de asentimiento por parte del paciente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Previa firma de consentimiento y asentimiento informado y previo ayuno de 8 horas, se citaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y a los grupos con y sin síndrome metabólico completo se realizó:
 - Somatometría corporal, perímetro de cintura y toma de tensión arterial de acuerdo a lo especificado en el anexo 1. Se formaron 3 grupos de acuerdo al IMC:
 - Grupo 1: IMC Pc 5-84 (peso normal)
 - Grupo 2: IMC Pc 85-94 (sobrespeso)
 - Grupo 3: IMC Pc \geq 95 (obesidad).
 - Toma de muestra de sangre de 5 ml para determinación de: perfil de lípidos.
 - Se realizó de elastografía transitoria de acuerdo a lo especificado en el anexo 2.
- Se recabaron los resultados de las pruebas bioquímicas en bases de datos y se analizaron mediante lo especificado en el análisis estadístico.

VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo en años y meses transcurridos desde el nacimiento a la fecha de realización del estudio	cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	De acuerdo al sexo asignado al nacimiento.	Cualitativa	Dicotómica	- Femenino Masculino
Estado de nutrición	Percentil del IMC calculado al momento del estudio. Obeso/no obeso: Condición en la que el IMC se encuentra entre Pc 70-84 y que cursa con alteraciones bioquímicas del síndrome metabólico.	Cualitativa	Ordinal	- Pc 5 al 84 peso normal - Pc 85 – 94 sobrepeso - Pc mayor a 95 obesidad
Perímetro de cintura	Perímetro obtenido de la medición de la circunferencia abdominal, medida en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla.	Cualitativa	Dicotómica	- < al percentil 90 - > al percentil 90
Percentil de presión arterial	Medición de la tensión arterial con el brazaletes adecuado que cubra dos tercios de la longitud del brazo.	Cualitativa	Dicotómica	- < al percentil 90. - > al percentil 90.
Hipoalfalipoproteíemia	Nivel de lipoproteínas de alta densidad en mg/dl, tomada en el	Cualitativa	Dicotómica	- < a 40 mg/dl. - > a 40 mg/dl

	momento del estudio.			
Hipertrigliceridemia	Nivel de triglicéridos en mg/dl, tomados en el momento del estudio.	Cualitativa	Dicotómica	- < a 150 mg/dl. - > a 150 mg/dl.
Glucosa alterada en ayuno	Glucosa medida en ayuno de por lo menos 8 horas, en el momento del estudio.	Cualitativa	Dicotómica	-Glucosa en ayuno < a 100 mg/dl. -Glucosa en ayuno > a 100 mg/dl.
Fibrosis hepática medida por Fibroscan	Grado de rigidez hepática expresada en kilopascales, medida por elastografía transitoria.	Cualitativa	Dicotómica	- < a 7 kPa - > a 7 kPa.
Esteatosis hepática medida por fibroscan	Grado de esteatosis hepática expresado en dB/m, medida mediante el parámetro de atenuación controlada por Fibroscan.	Cualitativa	Dicotómica	- < a 230 dB/m. - > a 231 dB/m.
Esteatosis medida por esteatotest	Grado de esteatosis hepática obtenida mediante ecuación de Esteatotest tomando en cuenta: α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, gamma glutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, colesterol total, triglicéridos y glucosa en ayunas expresada en unidades de 0 a 1	Cuantitativa	Dicotómica	- < a 0.31: Sin esteatosis - > a 0.31: Con esteatosis.

RESULTADOS

Se incluyeron a 86 adolescentes de 10 a 16 años 11 meses de edad, con promedio de edad 12.33 años, de los cuales el 62.7% fueron masculinos (n=54) y 37.3% femeninos (n=32), varones con media de peso de 61.5 kg DE \pm 18.1 kg media de talla 157.6 cm DE \pm 10.8 cm y mujeres con media de peso 56.9 kg DE \pm 18.3 kg, media de talla 149 cm; DE \pm 9.8 cm, la media del IMC fue de 24.7kg/m² y en hombres y mujeres fue de 24.5 kg/m² y 25 kg/m² respectivamente. El perímetro de cintura tuvo una media de de 82.4 cm, siendo de 81.9 cm DE \pm 20.6 cm en hombres y 79.7 cm DE \pm 23.3 cm. El 34.8% (n=30) tenían un peso normal, 16.2% (n=14) tenían sobrepeso y 48.8% (n=42) obesidad. Tabla 1.

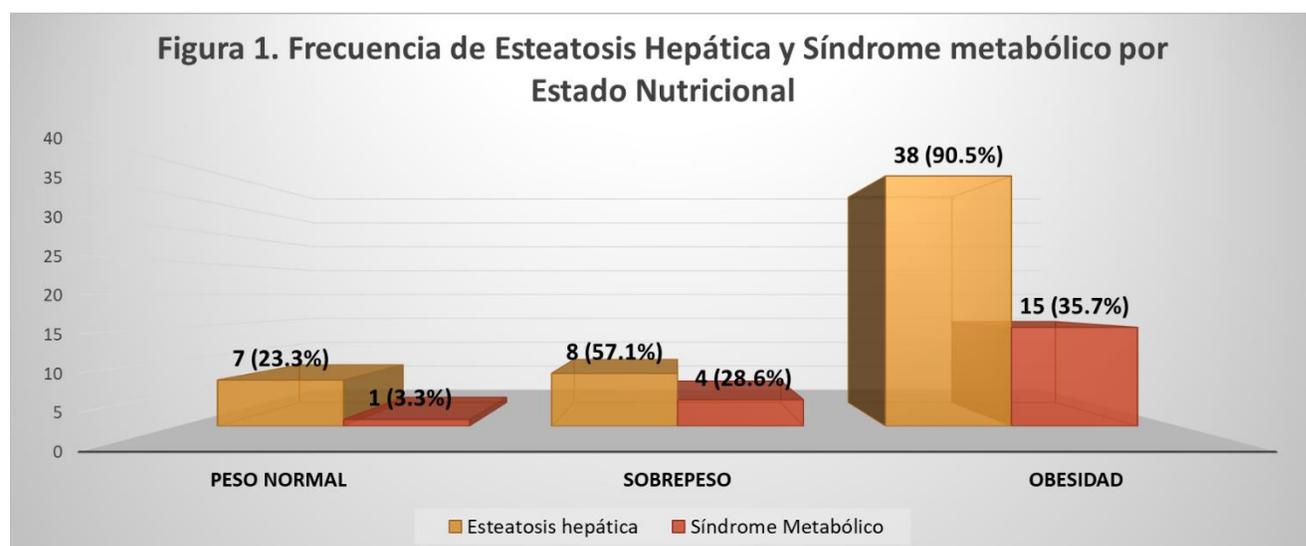
Tabla 1. Características generales de la población			
Característica	Masculino (n=54)	Femenino (n=32)	Total (n=86)
Edad en años	12.37 (10-15)	12.28 (10-16)	12.33 (10-16)
Peso en kg	61.53 (32-116)	56.95 (23.7-89.3)	59.83 (23.7-116)
Talla en cm	157.6 (128.6-183)	149 (128-164.5)	154.5 (128-183)
IMC en kg/m ²	24.5 (13.9-39.1)	25 (14.5-36.4)	24.71 (13.9-39.1)
Perímetro de cintura en cm	83 (58-115)	81 (61-108)	82.4 (58-115)
Peso normal	19 (35.2%)	11 (34.4%)	30 (34.8%)
Sobrepeso	9 (16.7%)	5 (15.6%)	14 (16.2%)
Obesidad	26 (48.1%)	16 (50%)	42 (48.8%)
Síndrome metabólico	12 (22.2%)	8 (25%)	20 (23.2%)
EHGNA	32 (59.3%)	21 (65.6%)	53 (61.6%)
EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica			

La frecuencia de EHGNA de 61.6% (n=53) en toda la población, siendo mayor en el sexo femenino con 65.6% (n=21) que en el masculino con 59.3% (n=32). En el grupo con Peso Normal se encontraron 7 pacientes con esteatosis que corresponde al 23.3%, en el grupo de sobrepeso 8 (57.1%) y en el grupo con obesidad 38 pacientes con esteatosis (90.5%). En el resultado de la dureza hepática a través de

kilopascales, sólo 1 paciente rebasó el punto de corte de 7 para diagnóstico de fibrosis hepática. Tabla 2. Figura 1.

La frecuencia del Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios de la IDF, se reportó en 23.2% (n=20), con predominio en el sexo femenino con 25% (n=8) con respecto al masculino con 22.2% (n=12). Al clasificarlos por Estado Nutricional, la prevalencia de Síndrome metabólico incremento conforme el IMC fue mayor, con una prevalencia de síndrome metabólico en el grupo con Peso normal, Sobrepeso y Obesidad de 3.3% (n=1), 28.6% (n=4) y 35.7% (n=15) respectivamente. De los pacientes con esteatosis hepática se encontró síndrome metabólico en el 34% (n=18), comparado con el 6.1% (n=2) sin esteatosis hepática con síndrome metabólico. En el grupo con peso normal se reportó una frecuencia de esteatosis hepática de 23.3% (n=7). Figura 1, Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de Esteatosis Hepática y Síndrome metabólico por Estado Nutricional		
Grupo	Esteatosis hepática	Síndrome Metabólico
Peso Normal	7 (23.3%)	1 (3.3%)
Sobrepeso	8 (57.1%)	4 (28.6%)
Obesidad	38 (90.5%)	15 (35.7%)
Total	53 (61.6%)	20 (23.2%)



De acuerdo a los componentes del síndrome metabólico observamos que el número de estos incrementó conforme incrementó el IMC, encontrando que 1 paciente en

el grupo de peso normal reunió criterios para diagnóstico de Síndrome Metabólico, como se muestra en la Tabla 3, Figura 2.

Tabla 3. Frecuencia de número de componentes del síndrome metabólico por Estado Nutricional			
Grupo	1 Componente	2 Componentes	3 o más componentes
Peso Normal	5 (16.7%)	0	1 (3.3%)
Sobrepeso	8 (57.1%)	1 (7.1%)	4 (28.6%)
Obesidad	12 (28.6%)	14 (33.3%)	15 (35.7%)

En el caso de los componentes del síndrome metabólico el Perímetro de cintura fue mayor al percentil 90 en el grupo con Peso normal en 10% (n=3), 50% (n=7) en el grupo con sobrepeso y en 92.9% (n=39) en el grupo con obesidad; ningún paciente presentó hipertensión arterial; hipertrigliceridemia en el grupo de peso normal en 3.3% (n=1), en el de sobrepeso 64.3% (n=9) y en el de obesidad 47.6% (n=20); Hipoalfalipoproteinemia en el grupo de peso normal en 13.3% (n=4), en el de sobrepeso 35.7% (n=5) y en el de obesidad 59.9% (n=25); Alteración en la glucemia se encontró a partir del grupo con sobrepeso con 7.1% (n=1) y en el grupo de obesidad 4.8% (n=2). Tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de los componentes del síndrome metabólico y otros parámetros metabólicos				
Parámetro	Peso Normal (n=30)	Sobrepeso (n=14)	Obesidad (n=42)	Total (n=86)
Colesterol >200 mg/dl	3 (10%)	0	5 (11.9%)	8 (9.3%)
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl)	1 (3.3%)	9 (64.3%)	20 (47.6%)	30 (34.9%)
ALT > 40 mg/dl	6 (20%)	3 (21.4%)	20 (47.6%)	29 (33.7%)
Hipoalfalipoproteinemia	4 (13.3%)	5 (35.7%)	25 (59.9%)	34 (39.5%)
Glucemia > 100 mg/dl	0	1 (7.1%)	2 (4.8%)	3 (3.5%)
LDL > 100 mg/dl	6 (20%)	4 (28.6%)	9 (21.4%)	19 (22.1%)
Perímetro de cintura > Pc 90	3 (10%)	7 (50%)	39 (92.9%)	49 (57%)

Se realizó correlación de Pearson entre el valor absoluto de IMC con la medición de CAP en dB/m, siendo esta moderada ($r=0.62$) con una P menor a 0.05. Figura 3. El valor del CAP también se correlacionó con el número de componentes del síndrome

metabólico, documentando mediante Correlación de Pearson y siendo esta leve, con una $r=0.6$, con una P menor a 0.05.

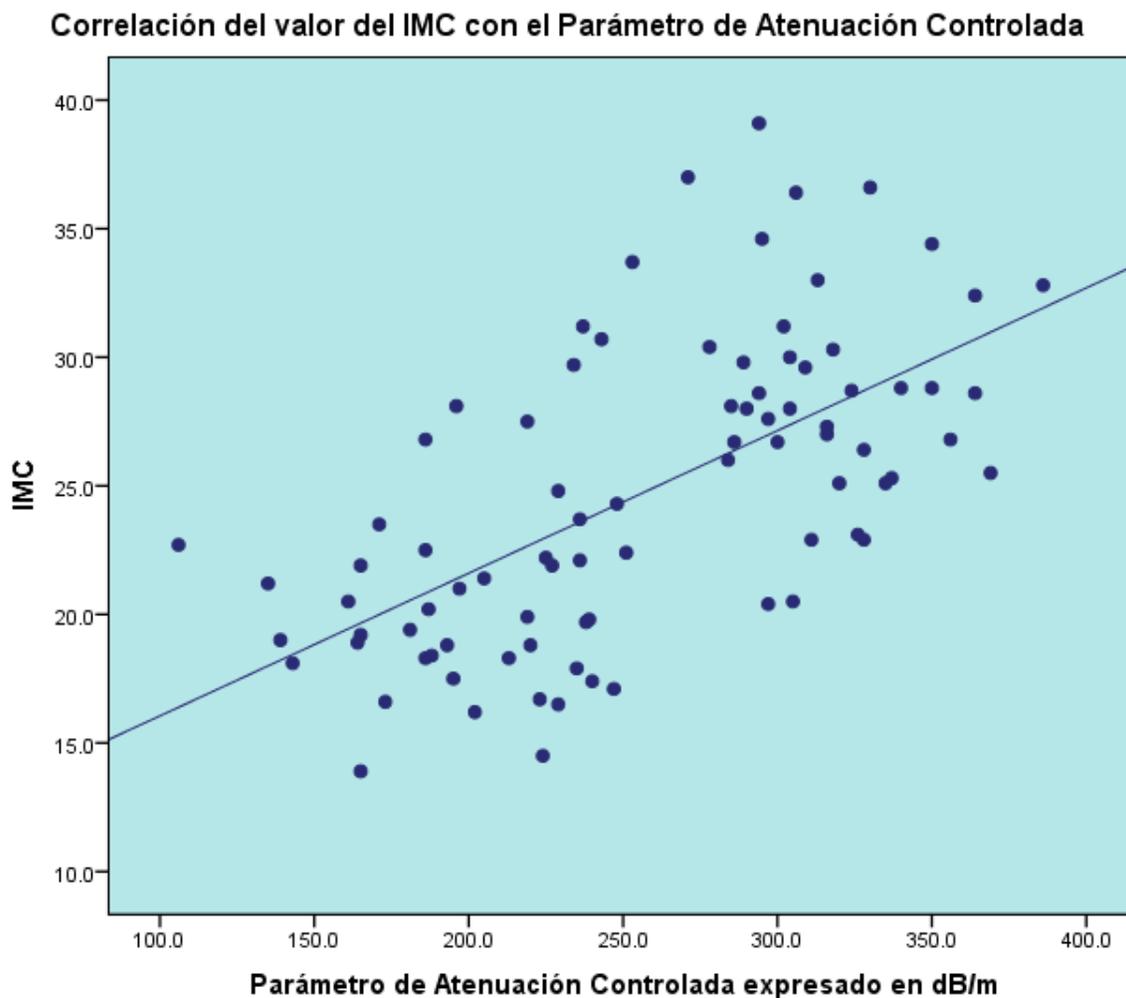


Figura 3. Correlación entre el IMC y Parámetro de Atenuación Controlada

DISCUSIÓN

Nosotros investigamos la prevalencia de sobrepeso, obesidad, EHGNA y síndrome metabólico en adolescentes mexicanos, encontrando una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 65%, siendo mayor a lo reportado por ENSANUT MC 2016 en la que reportan 36.3% y que lo reportado por Kumar et al en 2015 con una prevalencia de 34.5%, probablemente la diferencia importante con nuestra investigación está dada por el número de la muestra y que la convocatoria se realizó entre trabajadores del instituto y que el enfoque inicial era hacia la población infantil con obesidad. La prevalencia de sobrepeso en mujeres fue mayor a lo reportado por ENSANUT MC y obesidad en mujeres (50% vs 12.8%) contrario al grupo de sobrepeso en el que la prevalencia fue de 15.6% vs 26.4% que documenta ENSANUT MC, en varones el porcentaje de sobrepeso fue similar (16.7% vs 18.5%), siguiendo el mismo patrón que para el sexo femenino en cuanto a obesidad (48.1% vs 15%). Styne y cols, en 2017 reportaron en la guía de Práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 17% hasta 2014, menor a lo encontrado en nuestro estudio.³⁰

La frecuencia general de EHGNA que se reporta en este estudio de 61.6% es mayor a lo reportado en otras series, como lo dice la guía de NASPGHAN en 2017³¹, que reporta 2.6% en niños eutróficos, y 77% en niños con obesidad, esto último también difiere de nuestros resultados (90.5% de EHGNA en pacientes con obesidad); Schwimmer y cols en 2006 en 742 autopsias de niños de 2 a 19 años, reportaron hígado graso en 9.6% con un incremento alarmante a 38% en niños obesos; siendo este patrón el mismo reportado en este estudio con incremento en cada grupo siendo de 23.3% en los eutróficos, 57.1% en el grupo de sobrepeso y 90.5% en el grupo de obesidad; cuyos resultados son menores a lo que nosotros reportamos; esto explicado por la alta prevalencia de obesidad en nuestro país, siendo el primer lugar a nivel mundial. La frecuencia de EHGNA incrementó conforme incrementó el IMC

El síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de IDF se reportó en 23.2% en la población en general, con predominio del sexo femenino (65.6% vs 59.3%), lo que es menor a lo reportado por Velázquez-Bautista y cols en 2016 con una prevalencia de 73% en población mexicana y con los mismos criterios³²; en esta diferencia explicada de la misma manera por el enfoque inicial del estudio en que era dirigido a niños con obesidad. En Italia se reporta una prevalencia menor de síndrome metabólico en niños de 9.4 años \pm 2.5 años de 13.07%; sin embargo esta discrepancia está dada por el uso de criterios diferentes para síndrome metabólico, ya que utilizaron los criterios de AHA.⁵

Al analizar la frecuencia de esteatosis hepática en pacientes con síndrome metabólico, se encontró una prevalencia de 34% en el grupo con síndrome metabólico y 6.1% en el grupo sin síndrome metabólico, siendo la prevalencia más alta que lo reportado por H. Zhang y cols en 2015 donde refieren una media de 9.7% vs 5.7% en los pacientes sin síndrome metabólico.^{5, 11} La prevalencia del síndrome metabólico varía de acuerdo a la etnicidad, por la diferencia en la sensibilidad a la insulina (menor en afroamericanos e hispanos que en caucásicos)³¹ y dado que nuestra población corresponde a un grupo étnico de mayor riesgo, esto explicaría la mayor prevalencia tanto de EHGNA y de síndrome metabólico.

Así como la prevalencia del síndrome metabólico fue mayor conforme más alto es el IMC, el número de componentes del síndrome metabólico también incrementó conforme aumentó el IMC, lo que es reportado de manera similar por Burgerts y cols en 2006 donde encontraron incremento de la acumulación hepática de grasa en 32% (MRI) en adolescentes con obesidad y fue asociado con disminución en la sensibilidad a la insulina, menores niveles de adiponectina y con incremento de los triglicéridos y grasa visceral. Demostrando que la obesidad y la acumulación hepática grasa está asociada con componentes del síndrome metabólico, así como resistencia a la insulina, dislipidemia y metabolismo de la glucosa alterado³³.

De los componentes del síndrome metabólico el perímetro de cintura mayor al percentil 90 se reportó desde el grupo de peso normal con 10% de frecuencia, En 2015 Zhang y cols reportaron que la presencia de esteatosis hepática se asoció positivamente con el número total de componentes de síndrome metabólico con una $P < 0.01$ ^{5, 11}. La presencia de esteatosis hepática se asoció con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol de alta densidad, no así con la hiperglucemia en ayuno y la hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

La frecuencia de esteatosis hepática fue similar que lo reportado en otras poblaciones, se presentó incluso en condición eutrófica, lo que apoya el factor étnico como riesgo de afección hepática en la población estudiada y la insistencia de considerar al grupo pre-obeso como condición de riesgo para comorbilidades asociadas a resistencia a insulina.

DEBILIDADES

El presente trabajo tiene como debilidad que al recolectar la muestra se convocaron de la consulta externa a pacientes con obesidad y eso probablemente interfiere con la mayor prevalencia encontrada de EHGNA.

FORTALEZAS

La fortaleza de este trabajo de investigación radica en el grupo con peso normal, ya que demuestra que las alteraciones metabólicas y de imagen de EHGNA se presentan ya desde antes de incremento en el IMC, lo que demuestra que el factor étnico es un gran influyente en la presentación del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Kumar S, Kelly A. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-265.
2. Arroyo C, Mincey K. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin N Am* 45 (2016) 571–579.
3. Hernández Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición a Medio Camino 2016. Informe final de resultados. México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2016.
4. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology* 2017;152:1638–1646.
5. Rutigliano I, Vinci R, De Filippo G, Mancini M, Stoppino L, D'Apollito M, et al. Metabolic syndrome, hepatic steatosis, and cardiovascular risk in children. *Nutrition* 36 (2017) 1–7.
6. Mameli C, Vincenzo-Zuccotti G, Carnovale C, Galli E, Nannini P, Perrotta C, et al. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. *Pharmacological Research* 119 (2017) 99–117.
7. Lee A, Gurka M, DeBoer M. Correlation of metabolic syndrome severity with cardiovascular health markers in adolescents. *Metabolism clinical and experimental* 69 (2017) 87–95.

8. Ma C, Yin F, Liu X, Wang R, Lou D, Lu O. How to Simplify the Diagnostic Criteria of Metabolic Syndrome in Adolescents. *Pediatrics and Neonatology* (2017) 58, 178-184.
9. Huh J, Kim K, Kim S, Han S, Han K, Cha B, et al. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. *Metabolism clinical and experimental* 66 (2017) 23–31.
10. Kumar P, Kabbany M, Nobili V, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children Hepatic and Extrahepatic Complications. *Pediatr Clin N Am* 64 (2017) 659–675.
11. Zhang H, Yang H, Lai C, Xu X, Huan K, Fu J. Quantitative relationship between liver fat content and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Clinical Endocrinology* (2015) 83, 43–49.
12. Wong V, Petta S, Hiriart J, Camma C, Wong G, Marra F, et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *Journal of Hepatology* (2017) 5, 1-43.
13. Feldstein A, Patton-Ku D, Boutelle K. Obesity, Nutrition, and Liver Disease in Children. *Clin Liver Dis* 18 (2014) 219–231.
14. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: An update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism clinical and experimental* 71 (2017) 182–197.
15. Barba E. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55: 216-32.
16. Kim D, Kim R. Perspectives in clinical gastroenterology and hepatology. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:474–485.
17. Loomba R., et. al. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2009; 50:1282-93.
18. De Lédinghen V, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 444-45.
19. Cequera A, García de León Méndez M.C. Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79:187-199.
20. Doycheva I, Watt K, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents and Young Adults: The Next Frontier in the Epidemic. *Hepatology.* 2017; 65 (6): 2100-2109.
21. Özcan H, Oguz B, Haliloglu M, Orhan D, Karcaaltincaba M. Imaging patterns of fatty liver in pediatric patients. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 355–360.
22. Cassinotto C, Boursier J, Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Hiriart J. Liver Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison of Supersonic

- Shear Imaging, FibroScan, and ARFI With Liver Biopsy. *Hepatology*. 2016; 63 (6): 1817-1828.
23. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day C, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International*. 2012; (2): 1-11.
 24. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, López R, et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(2): 190–195.
 25. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marazzo A, Targher G, Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates to metabolic-histological parameters in various liver diseases. 2017; (17): 1-26.
 26. Awai H, Newton K, Sirlin C, Behling C, Schwimmer J. Evidence and Recommendations for Imaging Liver Fat in Children, Based upon Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(5): 765–773.
 27. Cassinoto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart J, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 550–557.
 28. Carrion J. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(6):415–423.
 29. Laurson K, Welk G, Einsenmann J. Diagnostic Performance of BMI Percentiles to Identify Adolescents With Metabolic Syndrome. *Pediatrics*. 2014;2(133):e330-e342.
 30. Styne, D.M., Arslanian, S.A., Connor, E.L., Farooqi, I.S., Murad, M.H., Silverstein, J.H., and Yanovski, J.A. (2017). Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102, 709–757.
 31. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–34.
 32. Velazquez-bautista M, López-sandoval JJ, González-hita M, Vázquez-valls E, Cabrera-valencia IZ, Torres-mendoza M. Endocrinología , Diabetes y Nutrición Asociación del síndrome metabólico con bajo peso al nacimiento , consumo de dietas hipercalóricas y acantosis nigricans en escolares y adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]*. SEEN; 2017;64(1):11–7.
 33. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, et al. Alanine aminotransferase levels fatty liver in childhood obesity: Associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2487–94.

ANEXOS

ANEXO 1

Técnica para realizar somatometría:

Talla:

1. El paciente debe estar descalzo, sobre una superficie firme, debe mantener la cabeza en posición neutral con el canto externo del ojo al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular (línea de Frankfort)
2. Se toma la medición que marque en el punto más alto, tomando en cuenta la variabilidad del estadímetro que se use para todos.

Peso:

1. La determinación se hará estando el paciente desnudo, con la vejiga e intestinos vacíos y permanecer parado en el centro de la base de la bascula.

Tensión arterial:

1. Sentar cómodamente (posición recomendada para las tomas habituales) o bien, acostado, poniendo el brazo donde vaya a medir la TA apoyado y horizontal a la altura del corazón.
2. Esperar en esta posición 5 minutos.
3. El paciente no debe hablar mientras se toma la TA.
4. La tensión arterial se expresa como cifras de (TAS/TAD) y en ese orden (ej: 120/70 mm Hg).

ANEXO 2

METODO PARA REALIZAR FIBROSCAN

1. El examen se realizará con el paciente en decúbito dorsal, con el brazo derecho detrás de la cabeza para facilitar el acceso al cuadrante superior derecho y la pierna derecha sobre la izquierda.
2. Se dibujará una línea imaginaria entre el apéndice xifoides y la línea axilar anterior, con el fin de localizar en quinto espacio intercostal.
3. Se colocará en la piel la punta del transductor de la sonda, entre las costillas a nivel del lóbulo derecho del hígado en el quinto espacio intercostal derecho
4. Una vez ubicada el área de medición el operador presionará el botón de sondeo para iniciar un registro.
5. Un programa informático determinará si cada medida es exitosa o no. Cuando hay un intento fallido máquina no proporciona ninguna lectura.
6. Se obtendrán diez registros válidos de elastografía transitoria; el valor promedio de las diez mediciones es considerado como representativo de la elasticidad hepática.
7. Los resultados estarán disponibles inmediatamente y son independientes del operador.

ANEXO 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN Siglo XXI
Endocrinología Pediátrica
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: ESTEATOSIS HEPÁTICA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN ADOLESCENTES EN LAS DIFERENTES CATEGORÍAS NUTRICIONALES

Propósito del estudio: Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito de este estudio es conocer si existen alteraciones en el hígado en niños con obesidad y sobrepeso para otorgar seguimiento por parte del servicio de Endocrinología a los pacientes que se reporten con Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica con el fin de evitar la falla de este órgano.

Como sabemos que nuestro hijo (a) cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, se nos ha invitado a participar.

Procedimientos: Se nos ha informado que si aceptamos que nuestro hijo(a) participe en el estudio deberá acudir al menos con 8 horas de ayuno para realizarle un ultrasonido del hígado y se tomarán 5 ml de muestra de sangre del brazo izquierdo en una misma cita en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Además se pesará y medirá. Del expediente clínico se tomarán datos clínicos y de laboratorio.

Posibles riesgos y molestias: Se nos ha informado que la toma de sangre puede causar molestia, pudiendo ocasionar moretón en el sitio de punción. La realización de la elastografía transitoria no duele.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se nos informó que de acuerdo a los resultados de los estudios, podrá identificarse un problema a nivel del hígado que se relaciona con aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, al detectar este problema podrá iniciarse la vigilancia estrecha de esta enfermedad con el fin de modificar el estilo de vida para evitar la progresión de la enfermedad.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento: Posterior al resultado de este estudio se nos informará si existe cualquier hallazgos nuevo ya sea bueno o malo.

Participación o retiro del estudio: Sabemos que la participación de nuestro hijo (a) en el estudio es completamente voluntaria. Si decidimos no participar nuestro hijo(a) seguirá recibiendo atención médica brindada por el IMSS. También sabemos que no recibiremos pago por nuestra participación en este estudio y que no implica gasto alguno para nosotros.

Privacidad y confidencialidad: Se nos ha informado que los datos que proporcionemos para identificar a nuestro hijo (a) (nombre, dirección, teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad.

Solamente el equipo de investigadores que son parte del servicio de Gastroenterología y Endocrinología de este hospital sabrá que nuestro hijo (a) está participando en este estudio. Se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos o bienestar o si lo requiere la Ley.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tenemos dudas o queremos hablar con alguien sobre este estudio de investigación, nos podremos comunicar con la Dra. Rosalba Flores Escamilla la cual puede ser localizada en el departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores. Teléfono 56276900 ext.22365, 22366, de lunes a viernes de 8:00 a 16:00 hrs.

Declaración de consentimiento informado: Se nos ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, hemos leído el contenido de este consentimiento de forma detallada, así mismo se nos ha dado la oportunidad de aclarar nuestras dudas y hemos recibido una copia de este consentimiento.

Al firmar esta carta estamos de acuerdo en que nuestro hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor

Firma de encargado de obtener el consentimiento informado:

Le he explicado en qué consiste el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en esta investigación.

Dra. Rosalba Flores Escamilla
Residente de Endocrinología Pediátrica

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 1)

ANEXO 4

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Carta de asentimiento

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre del paciente: _____

Te invito a participar en un estudio llamado “ESTEATOSIS HEPÁTICA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN ADOLESCENTES EN LAS DIFERENTES CATEGORÍAS NUTRICIONALES”.

Este estudio consiste en un ultrasonido donde se determinará la presencia de “grasa” o dureza de tu hígado y con la toma de 5 ml de sangre de tu brazo izquierdo. El ultrasonido no duele y se realiza de la siguiente forma:



La muestra de sangre puede ocasionarte dolor al momento de la punción y en ocasiones un moretón.

Beneficios: Al realizar este estudio vamos a ver las condiciones de tu hígado, como son la presencia de grasa o que se encuentre duro.

En caso de encontrar alteraciones en tu hígado seguirás viéndonos en la consulta de Endocrinología y Gastroenterología y te daremos el mejor tratamiento con el que contamos.

Te invitamos a que participes en este estudio y si no aceptas no habrá ningún problema ya que seguirás recibiendo tus consultas como hasta ahora. Si tienes dudas me puedes preguntar a mi y te daré toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre:

ANEXO 5

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	07/17	08/17	09/17	10/17	11/17	12/17	01/18	02/18	03/18	04/18	05/18	06/18	07/18	08/18	09/18
Búsqueda de bibliografía															
Elaboración del protocolo															
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética e Investigación															
Aprobación del protocolo.															
Realizar las mediciones															
Análisis de resultados.															
Discusión.															
Escrito médico.															
Presentación de la tesis.															

ANEXO 6

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.- Datos personales

Nombre: _____ NSS: _____ Edad: _____
Fecha de nacimiento: _____ Sexo: Masculino _____ Femenino _____
Domicilio: _____
Nombre de tutor: _____
Teléfono: _____

2. Somatometría

Peso: _____, Pc _____, Zs _____ Talla: _____, Pc _____, Zs _____,
IMC _____, Pc _____, Zs _____, Clasificación del IMC: _____

Cintura en cm: _____, Pc _____, Zs _____.

Tensión arterial: TAD _____/TAD _____.

3. Laboratorio

Glucosa: _____
Colesterol: _____
Triglicéridos: _____
HDL: _____
LDL: _____
VLDL: _____
 α 2-macroglobulina: _____
Haptoglobina: _____
Apolipoproteína A1: _____
Gamma-glutamiltanspeptidasa: _____
Bilirrubina total: _____
ALT: _____
AST: _____

4. Resultado de fibroscan en kilopascales: _____

5. Resultado de fibroscan en decibeles/m: _____

6. Resultado de esteatotest: _____