



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA
EN PACIENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD DIAGNOSTICADO
POR MEDIO DE ELEVACIÓN DE ALANINOAMINOTRANSFERASA Y
ALTERACIÓN HEPÁTICA ECOGRÁFICA EN NIÑOS DE 5 A 18 AÑOS
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE
ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2020**

**PROTOCOLO DE TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. NIMCY YUDITH DOMINGO JIMÉNEZ**

**TUTOR DE TESIS
DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



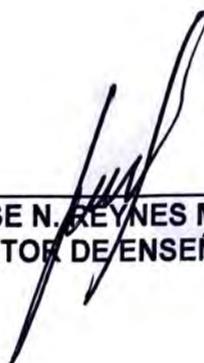
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

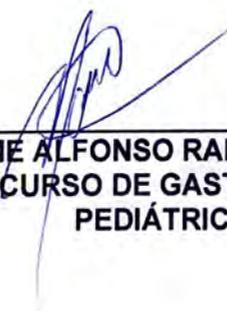
**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA
EN PACIENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD DIAGNOSTICADO
POR MEDIO DE ELEVACIÓN DE ALANINOAMINOTRANSFERASA Y
ALTERACIÓN HEPÁTICA ECOGRÁFICA EN NIÑOS DE 5 A 18 AÑOS
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE
ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2020**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



**DR. JAIME ALFONSO RAMIREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**



**TUTOR DE TESIS
DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN
MEDICO ADSCRITO GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

ÍNDICE

I.	Resumen estructurado	4-6
II.	Fundamento teórico	7-24
	○ Obesidad y Sobrepeso	
	▪ Definición	
	▪ Fisiopatología	
	○ Hígado graso no alcohólico por obesidad	
	▪ Definición	
	▪ Fisiopatología	
	▪ Diagnóstico	
	▪ Tratamiento	
III.	Planteamiento del problema	25
IV.	Pregunta de investigación	25
V.	Justificación	25
VI.	Objetivos	26
	○ General	
	○ Específicos	
VII.	Metodología	26-31
	Diseño de estudio	
	Población de estudio y criterios de selección	
	Definición de variables	
	Recursos materiales y humanos	
	Cálculo del tamaño de la muestra	
	Análisis estadístico	
VIII.	Resultados	32-35
IX.	Discusión	36-37
X.	Aspectos éticos	37
XI.	Conclusiones	38
XII.	Referencias bibliográficas	39-42
XIII.	Anexos	43-44

I.RESUMEN FORMATO ESTRUCTURADO

Título de Tesis	Frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad diagnosticado por medio de elevación de alanino aminotransferasa y alteración hepática ecográfica en niños de 5 a 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2020
Autor y tutor	Autor: Nimcy Yudith Domingo Jiménez Tutora: Dra. Flora Elva Zárate Mondragón
Introducción	La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, la prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante, desde 1975 a la fecha la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo, de acuerdo a datos de UNICEF México es uno de los primeros lugares de obesidad infantil. Una de las principales enfermedades crónicas causadas por obesidad es la enfermedad de hígado graso no alcohólico, se prevé por lo tanto que la EHGNA aumente con la epidemia mundial de obesidad.
Justificación	La enfermedad de hígado graso no alcohólica puede ser reversible en sus primeras etapas que son esteatosis y esteatohepatitis, las etapas finales de dicha enfermedad crónica conducen a una necesidad imperiosa de trasplante hepático proveyendo una calidad de vida y pronóstico poco favorable para el ámbito del paciente y su familia. A nivel mundial se han descrito estadísticas sobre la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico, sin embargo México no cuenta con estadísticas específicas en niños con obesidad o sobrepeso que padecen enfermedad de hígado graso no alcohólico, y siendo nuestro Instituto un centro de referencia a nivel nacional, debemos realizar estudios que nos indiquen la frecuencia de esta importante patología y así apoyar los proyectos clínicos de prevención, intervención y tratamiento temprano en la evolución natural de la enfermedad.
Planteamiento del problema	La obesidad actualmente es considerada una epidemia a nivel mundial, de acuerdo a reportes publicados en el año 2017 por la Organización Mundial de la Salud México se encuentra en los primeros lugares de obesidad tanto infantil como de adultos esto debido a eventos multivalentes como dietas hipercalóricas y sedentarismo entre otras, el sobrepeso y obesidad son importantes factores desencadenantes de enfermedad de hígado graso no alcohólica, dicha enfermedad es la enfermedad hepática crónica con mayor prevalencia a nivel mundial actualmente, este espectro se compone de acuerdo a su evolución natural de esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, es una enfermedad con un inicio clínico asintomático que puede ser detectado por medio de pruebas de escrutinio como la elevación de transaminasas séricas y alteración en el tejido hepático evidenciado por ecografía. Actualmente la obesidad es una pandemia que afecta

	<p>a la población infantil, de acuerdo a informe de UNICEF México se sitúa en el segundo lugar a nivel mundial, y siendo la enfermedad de hígado graso no alcohólica una de sus principales consecuencias por la alteración metabólica que presenta, es importante conocer la frecuencia de esta patología asociado a la obesidad.</p>
<p>Objetivo general y Específicos</p>	<p>General: Conocer la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad, diagnosticados por medio de elevación de alaninoaminotransferasa y alteración hepática ecográfica en niños de 5 a 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2020.</p> <p>Específicos:</p> <p>Describir las características demográficas de los niños con sobrepeso u obesidad que presentan enfermedad de hígado graso no alcohólica.</p> <p>Describir los patrones de conducta alimentaria de los niños con sobrepeso u obesidad que presentan enfermedad de hígado graso no alcohólica en base al recordatorio alimentario de 7 días.</p> <p>Describir el tipo, intensidad, tiempo y frecuencia de actividad física realizada.</p> <p>Clasificar el estado nutricional de sobrepeso u obesidad calculando el Índice de Masa Corporal, utilizando percentiles.</p> <p>Determinar los niveles séricos de alaninoaminotransferasa, tomando como base mayor a 2 veces su valor según el sexo del paciente.</p> <p>Determinar pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático como aspartatoaminotrasnferasa, gamaglutamiltransferasa, albumina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, triglicéridos, colesterol y glucosa.</p> <p>Describir los hallazgos patológicos hepáticos por medio de ecografía encontrados en los pacientes de estudio.</p>
<p>Tipo de estudio</p>	<p>Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.</p>
<p>Criterios de selección</p>	<p>Criterios de Inclusión: expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de obesidad o sobrepeso y Enfermedad de hígado graso no alcohólico, diagnosticados por niveles de alaninoaminotransferasa mayores de 2 veces su valor normal y alteración hepática documentada por ecografía, comprendidos en edades de 5 a 18 años. Atendidos durante el periodo de enero 2010 hasta diciembre de 2020. Serán excluidos los expedientes de pacientes que tengan obesidad o sobrepeso y EHGNA causado por drogas o patologías de base (Ej..enf. genéticas) que predispongan a presentar EHGNA</p>
<p>Análisis estadístico</p>	<p>Los datos serán codificados de acuerdo a la operacionalización de variables e ingresados en una base de datos en el programa IBM SPSS versión 22 para su tabulación y análisis estadístico.</p> <p>De las variables cualitativas se obtendrán medidas de frecuencia absoluta como números y relativa como porcentajes.</p>

	<p>De las variables cuantitativas se calcularán como medidas de tendencia central los promedios y de dispersión sus desviaciones estándar, se calcularán medianas y rangos Inter cuartil.</p> <p>Los datos serán presentados en tablas simples de frecuencia y tablas cruzadas.</p>
--	---

II. FUNDAMENTO TEÓRICO

OBESIDAD Y SOBREPESO

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, la prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante, desde 1975 a la fecha la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. Para el año 2016 41 millones de niños menores de cinco años y 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años, tenían sobrepeso o eran obesos. (1) La encuesta de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 realizada en México reporta datos en cuanto a sobrepeso y obesidad infantil en niñas menores de 5 años del 5.8% y en niños del 6. 5%: en escolares niñas del 32.8% y en escolares niños del 33.7%, en adolescentes mujeres del 39.2% y en adolescentes hombres del 33.5%, estas estadísticas según UNICEF colocan a México como el primer lugar en obesidad infantil. (2)

DEFINICIONES

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud (3). Resulta difícil encontrar una forma simple de medir el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes porque su organismo sufre una serie de cambios fisiológicos a medida que van creciendo, dependiendo de la edad, existen varios métodos para determinar que es un peso corporal saludable. En este estudio se utiliza el Índice de Masa Corporal para niños de 5 a 18 años de edad, se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso (KG)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$), este dato se posiciona en los percentiles correspondientes para su clasificación, de la siguiente manera:

- Sobrepeso: IMC entre el rango percentil de 85-94
- Obesidad: IMC entre el rango percentil de 95-98
- Obesidad Severa: IMC mayor del percentil 99(3) (4)

ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD INFANTIL

La etiología de la obesidad es compleja debido a que son varios factores, que involucra, tales como: genéticos, ambientales, neuroendocrinos, metabólicos, conductuales, sociales y culturales. La obesidad se define como un exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa corporal, es decir, se caracteriza por un aumento del tejido adiposo que no guarda proporción con el depósito de proteínas, ni de carbohidratos. Esta situación aparece como resultado del balance, entre el consumo calórico y el gasto energético del individuo. Las causas que condicionan un balance de energía positivo, es decir, un exceso de energía consumida frente al gasto realizado, parecen derivar de la

combinación de factores ambientales, neuroendocrinos y una predisposición genética. (4)

El control de peso y la composición del peso corporal, dependen del balance entre la energía ingerida y la energía utilizada por el organismo en el metabolismo basal, la actividad física y el efecto termogénico de los alimentos. Así, el desarrollo de la obesidad suele ser el resultado de un desequilibrio crónico entre lo que se ingiere y lo que se gasta. (4)

OBESIDAD POLIGÉNICA

Esta es la más frecuente de las entidades englobadas en la obesidad infantil, en ella la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de unos niveles reducidos de actividad física, propios del estilo de vida occidental actual, determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Sin embargo, cabe recalcar que no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional “obesogénico” y a similares limitaciones de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en similar grado. Esto es debido a que estos factores exógenos actúan sobre una base endógena, la información genética propia de cada individuo, esta base genética es la que determina la susceptibilidad del paciente ante estímulos ambientales. Mas aun, las modificaciones epigenéticas, es decir aquellas ejercidas por dichos factores ambientales sobre el genoma de un individuo, sobre todo en fases tempranas del desarrollo parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de la obesidad. Hasta el momento se han documentado variantes poligénicas al menos en 17 regiones genómicas independientes y 15 nuevos loci asociados con el índice de masa corporal, la función de estos genes candidatos se encuentran asociados con regios que sugieren una función relevante del hipotálamo en el control del peso. (4)

El desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños afectos tiene una etiología multivectorial sobre una base poligénica, dicha base tiene per se un efecto limitado sobre el fenotipo y únicamente su combinación con otras variantes predisponentes y sobre todo la concurrencia de factores ambientales favorecedores de obesidad, determinaran finalmente el fenotipo obeso. (4)

OBESIDAD MONOGÉNICA

Se define como aquella que es consecuencia de la alteración de un único gen, estas alteraciones con patrón de herencia mendeliano representan en torno al 5% de los casos de obesidad severa no sindrómica, sin embargo, sigue siendo una enfermedad multifactorial. Las formas monogénicas de obesidad conocidas hasta la fecha se agrupan en tres grupos:

1. Patología en genes del sistema adipocito hipotalámico (eje leptina-melanocortina, (mutaciones en el gen de la Leptina, deficiencia del receptor de leptina por mutación en el LEPR (1p31), deficiencia completa de proopiomelanocortina).
2. Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo (mutación en el gen SIM1, alteración en el factor neurotrópico derivado del cerebro)
3. Obesidad relacionada a síndromes mal formativos: Síndrome de Prader Willi, síndrome de Bardet Bield, síndrome de Astrom y Carpentier. (4)(5)

FACTORES AMBIENTALES

Se ha observado la relación entre el peso al nacimiento que el resultado del medio ambiente fetal y la aparición de obesidad. sin embargo, los factores más importantes parecen ser los dietéticos y los relacionados con el gasto energético. El sedentarismo y en concreto la práctica de actividades estacionarias como ver la televisión, utilizar el ordenador o los video juegos es uno de los factores que con mayor medida afectan la aparición de obesidad en niños. (5)

HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICO COMO ALTERACIÓN HEPÁTICA EN OBESIDAD Y SOBREPESO

En las últimas décadas, pese a múltiples esfuerzos y estrategias que vienen implementando muchos países con la finalidad de frenar el incremento de sobrepeso y obesidad, su prevalencia y tendencia continúan en ascenso, afectando especialmente a los niños. A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños preescolares mostró un incremento de 4,2% a 6,7% entre los años 1990 y 2010 con un estimado para el 2020 del 9,1%. (1)

El sobrepeso y la obesidad que se presenta desde los primeros años de vida tienden a perpetuarse a lo largo de la vida y asociarse a múltiples comorbilidades, siendo las más importantes: el síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). Esta última en los niños y adolescentes, se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad crónica del hígado y guarda relación con el incremento progresivo de la obesidad, en especial la visceral. (1)

En las dos últimas décadas la prevalencia de EHGNA, en niños y adolescentes se ha incrementado de 3,9 % a 10,7 %, especialmente en niños obesos. (1)

Ha resultado difícil lograr una estimación precisa de la prevalencia de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en niños y adolescentes, muchos estudios han definido la EHGNA sobre bases de cribados bioquímicos y/o imágenes en lugar de usar el estándar de oro que es la biopsia hepática. (6)

El término Enfermedad de Hígado graso no alcohólico (EHGNA) se puede utilizar para resumir un espectro histopatológico de la enfermedad hepática la cual progresa de esteatosis (ES) a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o puede utilizarse para describir una enfermedad benigna temprana antes de la aparición de EHNA. En adultos aumenta el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular y contribuye al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. Por lo tanto, es considerada cada vez más como una enfermedad multisistémica. En niños y adolescentes EHGNA se asocia con morbilidades extrahepáticas importantes. Asimismo, las consecuencias de la EHGNA pediátrica persisten hasta la edad adulta. (6)

Existe una clara asociación entre el aumento de adiposidad en la infancia y resultados hepáticos adversos en la adolescencia relacionado predominantemente con el desarrollo de la resistencia a la insulina y disfunción del tejido adiposo. Se prevé por lo tanto que la EHGNA aumente con la epidemia mundial de obesidad (6)

DEFINICIONES

- **ESTEATOSIS:** histológicamente se define como la presencia de grasa en más del 5% de los hepatocitos. (7)
- **ESTEATOHEPATITIS:** histológicamente se define como esteatosis con presencia de inflamación leve. La inflamación puede ser creciente como la lesión de los hepatocitos y crear fibrosis, así mismo puede progresar a cirrosis o cáncer hepatocelular. Se han identificado dos tipos de Esteatohepatitis no alcohólica en el paciente pediátrico, la Tipo 1 presentado esteatosis, inflamación y lesión en hepatocitos demostrada por inflamación y presencia de cuerpos de Malory Denk que afectan predominante a las células de la zona 3 (venas centrales), y al Tipo 2 que afecta predominantemente a la zona 1 (rodean la zona portal). (7)
- **FIBROSIS:** es la cicatrización desmesurada en respuesta a la lesión celular hepática crónica repetitiva, la matriz extracelular se produce de forma excesiva, se degrada de forma deficiente o suceden ambas situaciones. (7)
- **CIRROSIS:** La cirrosis hepática es una alteración crónica que se genera como consecuencia de múltiples agresiones que inducen procesos inflamatorios en el hígado. Morfológicamente se define como una alteración difusa de la arquitectura

del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración. Se sabe que los cambios histológicos condicionan una distorsión vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática; lo anterior conduce al desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática, los cuales se manifiestan en complicaciones mayores tales como ascitis, hemorragia de tubo digestivo alto, ictericia y encefalopatía hepática. (7)

- HEPATOCARCINOMA: patología maligna de mal pronóstico. Complicación final de enfermedad de hígado graso no alcohólico. (7)

FISIOPATOLOGÍA

La patofisiología de EHGNA en pediatría es multifactorial e incluye múltiples interacciones entre factores hormonales, nutricionales, genéticos y del medio ambiente que pueden empezar desde el útero. (8)

FACTOR GENÉTICO

Los diferentes grados de progresión de la enfermedad entre los sujetos, las diferencias raciales y étnicas en la prevalencia de EHGNA, tiende a agruparse en familias esto sostiene la teoría que esta es una enfermedad que está compuesta de la interacción hereditaria como del entorno. Tanto en los niños como en los adultos, se han identificado varios polimorfismos genéticos, los cuales están implicados en la regulación de la acumulación de lípidos en los hepatocitos, estrés oxidativo, resistencia a la insulina y fibrogenesis. (8)

Los factores genéticos están asociados con la susceptibilidad y la progresión de EHGNA una variante en el gen de la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) está asociada con un aumento de la grasa hepática, fibrosis y riesgo de carcinoma, con una mayor prevalencia del alelo en riesgo en jóvenes hispanos. Una variante en el gen de la proteína reguladora de la glucoquinasa (GCKR) se asoció con un aumento de la tasa de DNL en adolescentes obesos. Y un alelo menor en la superfamilia transmembrana 62 gen humano (TM6SF) se asoció con mayor fibrosis y puntuación de actividad de EHGNA en niños. La deficiencia de lipasa ácida lisosómica (LAL) se observa en dos trastornos genéticos recesivos que involucran aumento del almacenamiento de ésteres de colesterol lisosómico. Se demostró que la actividad del LAL se redujo significativamente en niños con EHGNA. Lo que sugiere un posible papel de la reducción de LAL en la progresión de EHGNA. (9)

PROGRAMACION DEL DESARROLLO: INFLUENCIA PERINATAL

Se han estudiado muchos aspectos de la relación madre-hijo para identificar factores de riesgo potencialmente modificables para lactantes y EHGNA materno. La obesidad materna, hiperglicemia preparto, la diabetes gestacional, el aumento de peso excesivo durante el embarazo, cesárea, exposición temprana a antibióticos y la ausencia de lactancia materna se han asociado con mayor riesgo de obesidad en la descendencia y el desarrollo de EHGNA. El microbioma intestinal alterado en los bebés de madres obesas da lugar a un metabolismo alterado de los ácidos biliares, aumento de los ácidos grasos de cadena corta y aumentó de la permeabilidad intestinal con translocación bacteriana. (10)

ALIMENTACIÓN

Más allá de los desórdenes metabólicos intrínsecos, los cuales podrían conducir a la deposición de grasa en el tejido hepático, una gran contribución es dada por factores exógenos, como una dieta excesiva de grasa y carbohidratos. Estudios en pacientes adultos con EHGNA generalmente tienen una dieta no saludable la cual se caracteriza por un sobreconsumo de carbohidratos (especialmente fructosa), grasas saturadas y comida rica en colesterol y con bajo consumo de fibra, pescado y omega 3. Algunos modelos animales explican el mecanismo de la relación entre dietas altas en carbohidratos/grasas o dietas deficientes de metionina/colina, acumulando triglicéridos en el hígado, hiperlipidemia, obesidad, y más tardíamente aumento de transaminasas y fibrosis. El adicionar fructosa a este tipo de dieta conduce a un aumento de ganancia de peso, esteatosis más pronunciada y signos de inflamación hepática más rápidamente que solo consumir una dieta alta en carbohidratos y grasas. (9)

Dietas grasas, esencialmente de triglicéridos son procesadas por lipasas a diacilglicerol, monoacilglicerol y ácidos grasos en el lumen intestinal y son absorbidos por el enterocito. Cuando los ácidos grasos entran en el hepatocito, estos son esterificados u oxidados y acumulados o secretados. Los ácidos grasos pueden ser saturados y monoinsaturados o polinsaturados. Se ha documentado que en pacientes con hígado graso se encuentran elevados los ácidos grasos saturados y monosaturados. Está demostrado que los PUFAs n-3, (omega3) son ligandos naturales de PPAR-alfa por lo que niveles bajos de omega 3 disminuyen la beta oxidación de lípidos en la mitocondria y alteran factores de transcripción hipogénica principalmente la proteína reguladora de la unión al esterol. Una dieta alta en fructosa reduce la oxidación hepática de los lípidos bloqueando la actividad de la PPAR-alfa y esto conduce a una esteatosis hepática, además la fructosa actúa a nivel del hígado incrementando transcripción nuclear de factores proinflamatorios y el estrés oxidativo. La fructosa también promueve el daño hepático en la EHGNA causando un sobrecrecimiento bacteriano y un incremento en la permeabilidad intestinal, precipitando endo- toxemia y la subsecuente iniciación de inflamación. (9)

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es un mecanismo clave en el desarrollo de EHGNA en adultos y niños. Se observa que en los niños la resistencia a la insulina se asocia con hiperinsulinemia compensadora. La asociación de la resistencia a la insulina hepática con la hiperinsulinemia perjudica el proceso de oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y peroxidación de lípidos que da como resultado la formación y acumulación de metabolitos de lípidos tóxicos como el oxígeno reactivo (ROS) que causa estrés oxidativo y lesión hepatocelular. Las dietas con alto índice glucémico y alta ingesta de comidas grasas provocan la liberación de insulina lo que resulta en altas concentraciones plasmáticas y hepatocelulares de ácidos grasos. La EHGNA agravaría por disminución de la adiponectina plasmática que esta última atenúa la acción de la insulina sobre los receptores de insulina a través de su acción antiinflamatoria, previniendo el daño hepatocelular por ácidos grasos libres. Por otro lado, el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) elevado conduce a un aumento de la resistencia a la insulina y producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como disminución de los niveles plasmáticos de antioxidantes como el glutatión peroxidasa. (11)

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PROGRESIÓN DE EHGNA

La dieta hipercalórica aumenta los triglicéridos en los adipocitos, los ácidos grasos en plasma e hígado causan resistencia a la insulina en el tejido adiposo y en los músculos, en consecuencia, comprometen la captación celular y el uso de glucosa por estos tejidos. En los pacientes obesos la resistencia tiende a aumentar la glucemia, lo que lleva a un aumento de la insulina en sangre, en ocasiones este aumento compensatorio falla y conlleva a presentar diabetes y enfermedad de hígado graso no alcohólico. Los altos niveles de insulina permitirán que la actividad de la lipasa actúe sobre las hormonas sensibles después de una comida, aumentando así la lipólisis de los adipocitos, por lo que aumentan los ácidos grasos libres plasmáticos. (12)

La resistencia a la insulina a nivel del músculo produce hiperinsulinemia e hiperglucemia, en pacientes obesos, aumentan los niveles de insulina, la expresión de la unión del elemento regulador de los esteroides factor de transcripción 1, variante 1-c (SREBP-1c) en el hígado, que aumenta la expresión de enzimas lipogénicas, por lo tanto, aumentado la síntesis hepática de AGL. Así mismo en obesos la sobrecarga de grasa los adipocitos pueden seguir liberando AGL después de las comidas, a pesar de los altos niveles de insulina, aumentando así los AGL plasmáticos y su captación por el hígado. Además, los altos niveles de insulina y glucosa asociados con la resistencia a la insulina podrían aumentar la síntesis hepática de ácidos grasos libres a partir de la glucosa. Así el aumento de la captación de ácidos grasos libres, por el tejido adiposo aumenta las cargas hepáticas de ácidos grasos libre. Este aumento de AGL en el hígado conduce a un

aumento en la beta oxidación mitocondrial, sin embargo a pesar que aumente la beta oxidación esto no es suficiente para manejar el aumento de la carga de los AGL hepáticos. Estos AGL hepáticos se convierten en triglicéridos que causan esteatosis y se secretan parcialmente en el plasma como VLDL que causa hipertrigliceridemia.

Los tejidos hepáticos de los pacientes con obesidad y EHGNA tienen daño ultraestructural a las mitocondrias, el complejo MRC esta desacoplado y su actividad esta disminuida, causando depleción hepática de ATP, altos niveles de ROS mitocondrial se encuentran elevados. El mecanismo de estos cambios mitocondriales involucra alteración es en la formación de ROS mitocondriales y señalización de las vías de ROS, cambios en la biogénesis mitocondrial y mitofagia, como modificaciones en los niveles mitocondriales de colesterol, así como en ácidos grasos libres y peroxidación de lípidos y FNT. (12)

DISBIOSIS MICROBIANA EN LA EHGNA

La obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar síndrome metabólico, por lo que se han realizado múltiples estudios sobre el microbioma en pacientes obesos. (12) Collado et al, revela en su estudio que la composición y el desarrollo del microbiota intestinal infantil está influenciado por el IMC el peso y el aumento de peso de la madre durante el embarazo. Basado en el microbiota intestinal temprana en los bebés pueden moldear el crecimiento de peso infantil, para controlar los factores que afectan al microbiota intestinal temprana de los bebés y esto es capaz de prevenir el sobrepeso y la obesidad posterior. El uso de antibióticos altera la diversidad de microbiota intestinal predisponiendo a la obesidad infantil posterior, varios estudios epidemiológicos han demostrado que los bebés con exposición a antibióticos están fuertemente asociados con la obesidad infantil y el desarrollo de sobrepeso. (12)

La alteración de la microbiota intestinal y sus metabolitos derivados también pueden contribuir en el desarrollo EHGNA, creando aumento en la permeabilidad intestinal, estimula la absorción de monosacáridos de la luz intestinal, lo que conduce a la traslocación bacteriana, las endotoxinas producidas por ciertas bacterias penetran la vena porta y disminuyen la secreción de factor adiposo inducido por ayuno (FAIA) aumentando la actividad de lipopolisacáridos, promoviendo la síntesis de novo de ácidos grasos y la producción de triglicéridos y activando la inflamación en los receptores tipo TOLL de los hepatocitos. Una barrera intestinal permeable y un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, que es una condición en la que los niveles elevados de bacteria del intestino delgado conducen a daño hepático al aumentar la producción de lipopolisacáridos derivados de bacterias gramas negativas en el intestino, que activa la producción de NF- κ B y de FNT. Esto sugiere que el microbiota intestinal aumenta la exposición del hígado a endotoxinas que desempeñan un papel importante en la

progresión de la EHGNA. Miele et al, demostraron que EHGNA se asocia a mayor permeabilidad intestinal y SIBO, y estos factores están asociados con a la gravedad de la esteatosis hepática. Estudios han demostrado que en pacientes con esteatohepatitis se encuentra disminuida la *Fecalibacterium* y *Ruminococcus* que tiene efectos antiinflamatorios, debido a que sus metabolitos secretados bloquean la activación de NF- κ y la secreción de IL-8, además los efectos. El género de *Lactobacillus* comprende más de 180 especies con actividades inmunológicas y metabólicas, algunas de ellas producen ácido láctico a partir de la fermentación de carbohidratos de la dieta y pueden producir etano y acetato, que pueden incluir daño hepático como inflamación lo que lleva a la progresión de esteatohepatitis. Los *Bifidobacterium* spp y *Akkermansia muciniphila* se asociaron como marcadores del metabolismo de lípidos y se asocian negativamente con inflamación en el tejido adiposo y glucosa, leptina triglicéridos y resistencia a insulina. Un posible mecanismo por el cual la microbiota intestinal contribuye a desarrollo de EHGNA puede estar relacionado con la cantidad de etanol producido por bacterias como *Escherichia coli*, el etanol producida por estas bacterias contribuye a cambios fisiológicos y morfológicos en la barrera intestinal asociados con el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado al aumentar la permeabilidad intestinal y por lo tanto aumentar el paso de endotoxinas desde la luz intestinal a la sangre portal, lo que lleva un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno que estimula la inflamación hepática. Se ha descubierto que una dieta rica en azúcar refinada puede provocar un aumento de los niveles de alcohol en la sangre. Otro metabolito tóxico para el hígado producido por bacterias del N-óxido de trimetilamina, conduce a una disminución en la exportación de lipoproteínas hepáticas de muy baja densidad y a la modulación de la síntesis de ácidos biliares, lo que tiene efectos perjudiciales sobre el hígado como aumento de la deposición de grasa hepática y lesiones inflamatorias y oxidativas como disminución del metabolismo de glucosa. (13)

DIAGNÓSTICO

En la práctica clínica el diagnóstico de EHGNA se establece típicamente en niños obesos o con sobrepeso con elevación inexplicable de transaminasas o evidencia radiológica de infiltración de grasa hepática después de excluir otras etiologías de enfermedad hepática. Aunque la ecografía no es una recomendación estándar para la detección o cuantificación de esteatosis hepática, debe incluirse en la evaluación inicial del paciente con alteración hepática para excluir una anomalía estructural. Solo la biopsia hepática puede evaluar la presencia y el alcance de la necro inflamación, como el patrón de fibrosis, y por lo tanto establecer definitivamente el diagnóstico de EHGNA. (14)

PAUTAS CLÍNICAS SOBRE DETECCIÓN DE EHGNA

En el año 2017 tanto la Asociación estadounidense para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) como la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) publicaron directrices para el cribado, diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con EHGNA. (14)

Debido a que la EHGNA puede progresar durante la infancia, el diagnóstico temprano permitirá iniciar intervenciones en el estilo de vida más temprano en el proceso de la enfermedad antes del desarrollo o progresión de la fibrosis o la etapa terminal que será la cirrosis. (14)

El cribado es recomendado para los niños obesos entre los 9-11 años de edad, así como para niños con sobrepeso que tengan factores de riesgo adicionales que incluyen resistencia a la insulina, dislipidemia o un antecedente de enfermedad familiar de EHGNA o cirrosis criptogénica. (14)

ALANINO AMINO TRANSFERASA

NASPGHAN define niveles normales de Alaninoaminotransferasa (ALT) para hombres con un nivel menor de 26 U/L, y para las mujeres de menor de 22 U/L, que representan el 95 percentil de ALT en una población de niños metabólicamente normales y sin enfermedad hepática determinada. Las guías de práctica clínica de NASPGHAN recomienda evaluación para niños con elevación persistente de ALT (mayor de 3 meses) más del doble del límite superior de la evaluación normal y una evaluación más rápida para los niños con ALT mayor de 80 U/L, que es un nivel asociado a mayor probabilidad de EHGNA. (14)

Schwimmer y col, en un estudio de EHGNA documentan el uso de valores de ALT para identificar EHGNA con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 26% sin embargo en el estudio realizado por Cabrera y col. (2019) se documenta una especificidad del 83.3%. (1)

ULTRASONIDO

Si bien es cierto NASPGHAN no recomienda usar ultrasonido para cribado debido a la sensibilidad y especificidad inadecuadas, pero ESPGHAN recomienda el uso junto con ALT para la detección, dado que los niños con evidencia de EHGNA en la ecografía pueden tener ALT normal, incluso con fibrosis avanzada, pero se debe tomar en cuenta que la sensibilidad del ultrasonido disminuye significativamente en los casos en los que la acumulación de grasa hepática está por debajo del 30%. (14)

La ecografía es un estudio ampliamente utilizado por su bajo costo y amplia disponibilidad. El hígado por ser un órgano sólido se realiza comparación con la

ecogenicidad del riñón derecho o bazo, al haber infiltración grasa del hígado este se representará como aumento del brillo o hiperecogenicidad, esta infiltración provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado. En función de estas características se distinguen tres grados que son Tipo 1. Leve, discreto aumento de la ecogenicidad, con valoración normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos. Tipo II. Moderada. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos, Tipo III. Grave. Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo derecho. Para evaluar el grado de infiltración grasa se utiliza la escala de D.F. Chan que estadifica la esteatosis hepática en 3 grados; hígado normal o grado 0, esteatosis hepática leve o grado 1 (1 a 3 puntos) y esteatosis hepática grave o grado 3 (7 a 9 puntos) utilizando estos criterios, la sensibilidad media de la ecografía para el diagnóstico de EHGNA es del 87% y la especificidad es del 86%, cuando mayor es el depósito de grasa mayor es la sensibilidad y especificidad. (15)

La esteatosis hepática será detectable cuando un 20% de los hepatocitos presente infiltración de grasa. Las principales limitaciones de la ecografía son que es operador dependiente, además por este método no se puede diferenciar entre esteatosis y esteatohepatitis, no puede establecer con certeza el grado de infiltración grasa, no se puede diferenciar entre un esteatosis focal o difusa. (1)

Por lo anterior expuesto en base al uso de sonografía hepática en el diagnóstico de EHGNA es un estudio el cual aumenta su sensibilidad y especificidad con el aumento del porcentaje de infiltración grasa hepática, diferentes autores describen que inicia la detección con una infiltración grasa a partir del 20 o 30% del tejido hepático total, por lo tanto en los estadios tempranos de EHGNA como la esteatosis hepática que se define como la infiltración grasa de mayor del 5% de los hepatocitos no es un estudio recomendado sin embargo como se describe en ESPGHAN existen estadios de EHGNA con fibrosis hepática donde el cribado de ALT puede estar normal y el ultrasonido es de apoyo diagnóstico para la detección de la enfermedad hepática. Asimismo, ESPGHAN recomienda realizar el estudio sonográfico en el abordaje del paciente hepatópata para descartar anomalías a nivel estructural o vascular. (1) (14)

ELASTOGRAFÍA

Sirve para realizar la medición radiológica de fibrosis para identificación y seguimiento.

La elastografía transitoria controlada por vibración es (TE, FibroScan) es una modalidad que mide la rigidez del hígado, es una medida sustituta de fibrosis. Esta técnica está ampliamente disponible, produce resultados rápidos y reproducibles con buenos

resultados intra e inter observador, ha demostrado una excelente precisión para predecir la presencia y estadio de la fibrosis en niños con EHGNA comprobada por biopsia. (14)

La Elastografía con ondas transversales (SWE) e impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) son otros métodos basados en ultrasonido con el beneficio de que permiten a usuario seleccionar visualmente los puntos del hígado a evaluar, ARFI es más útil para distinguir entre fibrosis leve y severa cuando un valor de corte menor de 2 m/s. (14)

La Elastografía por Resonancia magnética (ERM) muestra un rendimiento diagnóstico superior a TE para la evaluación de la rigidez del hígado y la diferenciación del estadio de la fibrosis. La ventaja de ERM es que permite la evaluación de todo el hígado. En pediatría los estudios son limitados, pero sugieren que la rigidez estimada por MRE aumenta junto con la etapa de fibrosis. Los problemas incluyen el costo, la disponibilidad del software y la resistencia de los niños más pequeños de entrar al escáner. (14)

En cuanto a la medición radiológica de esteatosis, se realizan mediciones de parámetros de atenuación controlados (CAP) obtenidos con FibroScan, calculan la atenuación de la onda de corte y la propagación a través del tejido. Actualmente la mayoría de estudios sugieren que CAP es más útil para diferenciar entre esteatosis marcada y ninguna, con un punto de corte de 225 dB/m /AUC la ventaja es que CAP es que el usuario puede calcular simultáneamente la medición de la rigidez hepática con TE a partir del mismo corte. (14)

La Resonancia Magnética se considera la herramienta de imagen más definitiva para evaluar cuantitativamente la esteatosis hepática. La fracción de grasa de densidad de protones (PDFF), los grados se correlacionan bien con el grado de esteatosis en pacientes pediátricos. Otra ventaja es que permite el mapeo de grasa del hígado completo. la PDFF RM es el método no invasivo más preciso para cuantificar la esteatosis hepática en niños obesos, aunque no se realiza ampliamente debido a tiempo y disponibilidad. (14)

La Espectroscopia por resonancia magnética (MRS) muy precisa, mide la concentración de lípidos dentro de los hepatocitos en pequeñas regiones. Ampos CAP y los métodos por resonancia están validadas en pacientes pediátricos para cuantificar la esteatosis hepática. (14)

BIOMARCADORES

Los ácidos biliares se estudian comúnmente como biomarcadores y dianas terapéuticas para EHGNA. Estos se sintetizan a partir del colesterol en el hígado y son los

componentes principales de la bilis. Se ha reportado alteración en su composición y metabolismo en la progresión de EHGNA. Se han detectado niveles séricos mayores de glicoenodesoxicolato, glicolato y taurocolato en pacientes con EHGNA en comparación con controles sanos. La investigación en este campo se complica por la complejidad del eje hígado-bilis-intestino y por lo tanto se centra más en farmacoterapias con agonistas de FXR, el ácido obeticolico y los agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) como saroglitazar, en lugar de ácidos biliares como biomarcadores clínicos. Los ácidos grasos libres y sus metabolitos que contribuyen a la lesión hepática a través del aumento del estrés oxidativo suelen estar elevados en los niños con obesidad y EHGNA. Al igual que con los ácidos biliares, los ácidos grasos libres se utilizan principalmente como dianas terapéuticas en lugar de biomarcadores clínicos.(9)

Como suele ocurrir en casi toda hepatopatía crónica, el curso clínico es silente y en el caso del HGNA, este es usualmente descubierto durante la evaluación del paciente con niveles elevados de aminotransferasas. En ocasiones puede haber discomfort vago e inespecífico en el cuadrante superior derecho. La presencia de ictericia o signos de hepatopatía crónica tales como ascitis, várices esofágicas o encefalopatía hepática, se ven con poca frecuencia e invariablemente indican enfermedad severa. (9)

Existen también biomarcadores serológicos para predecir la presencia o la gravedad de la fibrosis hepática, estos son el ácido hialuronato y la citoqueratina -18, sin embargo, su uso está limitado por el costo y la disponibilidad. (9)

BIOPSIA HEPÁTICA

La realización de la biopsia hepática cuando se sospecha alguna de las formas del espectro de HGNA es aún materia de controversia. Por un lado, se argumenta que es un procedimiento invasivo, con riesgos potenciales y costoso, aparte de no ofrecer terapia específica de confirmarse HGNA simple o EHNA. Sin embargo, permite establecer el diagnóstico preciso y el pronóstico según el grado histológico. La evaluación clínica y de laboratorio para el diagnóstico de EHNA, tiene un valor predictivo positivo bajo (56%), según un estudio que utilizó la biopsia hepática como el "Standard de oro". la decisión de realizar una biopsia hepática debe ser individualizada teniendo en cuenta además la opinión del paciente. (16)

La esteatosis observada en las biopsias de pacientes con HGNA es generalmente de tipo macrovesicular, aunque en algunos casos puede verse esteatosis microvesicular. Puede verse necrosis focal en grado variable en el lobulillo hepático, constituida por diversas células, entre ellas linfocitos, células de Kupffer, o polimorfonucleares. Es importante destacar que cuando existe infiltrado predominantemente portal esto no es

compatible con el diagnóstico de EHNA y se debe descartar otro tipo de patología como hepatitis crónica viral o autoinmune. (16)(17)

Los estadios más tempranos de fibrosis en EHNA se observan en los espacios peri sinusoidales con localización preferencial en la zona perivenular o zona 3. Estadios más avanzados muestran un mayor grado de fibrosis, pudiéndose ver puentes entre zona 3 y espacios porta. Por último, un grupo de pacientes puede presentar cirrosis, aunque en esta etapa histológica las características típicas de EHNA (esteatosis, inflamación, cuerpos de Mallory), pueden desaparecer. (16)(17)

Pese a no haber un marcador serológico fidedigno que permita predecir fibrosis en un individuo determinado, algunos estudios muestran factores predictivos de fibrosis que permiten seleccionar a los pacientes que podrían ser candidatos para una biopsia hepática. (16)(17)

TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Hasta el momento no existe estudios publicados en forma controlada para el tratamiento del EHGNA, y las estrategias actuales se circunscriben a eliminar los factores de riesgo para dicha condición, esto es reducción de peso, y corrección de la insulino-resistencia como medidas fundamentales.

ACTIVIDAD FÍSICA

En la última década, un número creciente de estudios ha demostrado que los programas de entrenamiento físico son beneficiosos para la obesidad Pediátrica. Como se describió anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo para EHGNA, por lo que el entrenamiento físico es un pilar tanto en la prevención como el tratamiento de EHGNA, puesto que puede ayudar a reducir el riesgo de progresión de la misma. (18)

De acuerdo a datos reportados en algunos meta-análisis sobre el efecto del ejercicio en pacientes con obesidad y sobrepeso demuestran que el entrenamiento físico es una intervención eficaz en el tratamiento de EHGNA mediante la reducción de la adiposidad visceral y subcutánea, como también disminución de GGT, y grasa intrahepática. (19)

Asimismo, indica que el entrenamiento físico por si solo en niños y adolescentes, disminuye la grasa hepática pero combinado con cambios en el estilo de vida disminuye el riesgo de EHGNA. De acuerdo a los grupos estudiados concluyen que tanto los ejercicios aeróbicos como de resistencia con una intensidad moderada a vigorosa o vigorosa, con sesiones con tiempo mayor de 60 minutos, con frecuencia mayores de 3 veces por semana, son efectivos para reducir la grasa hepática en niños como adolescentes. (20)

De acuerdo a la Guías Americanas para actividad física, se describen las características a tomar en cuenta sobre el entrenamiento físico.

Tipos de entrenamiento físico:

- **Actividades aeróbicas:** son los movimientos rítmicos de movimiento de grandes músculos, como correr, nadar, bailar, saltar cuerda o andar en bicicleta. Estas ayudan a la actividad cardiorrespiratoria.
- **Actividades de fortalecimiento muscular:** hacen que los músculos trabajen más de lo habitual que cuando realizan actividades diarias, como levantar pesas, trepar árboles o participar en un juego.
- **Actividades de fortalecimiento óseo:** producen fuerza y promueven el crecimiento óseo, esta fuerza se produce al crear impacto contra el suelo, como correr, jugar tenis, baloncesto o saltar a la cuerda. (21)

Intensidad:

- **Absoluta:** es la cantidad de energía gastada durante la actividad, sin considerar la aptitud cardiorrespiratoria.
- **Relativa:** utiliza el nivel de aptitud cardiorrespiratoria de una persona para evaluar el nivel de esfuerzo. Utiliza una escala donde sentarse es 0 y el mayor esfuerzo posible es 10. Intensidad Moderada es un 5 o 6, los corazones laten más rápido de lo normal y su respiración es más fuerte. Vigorosa: comienza en un nivel 7 u 8, los corazones laten mucho más rápido de lo normal y su respiración será mucho más difícil. (21)

Tiempo

Para niños de 6 a 17 años se recomienda realizar actividad física durante 60 minutos, con intensidad de moderada a vigorosa. Y con una frecuencia mayor a 3 veces por semana.

- **Aeróbico:** si se realiza actividad aeróbica se deberá aunar por lo menos 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa 3 veces por semana. (22)(23)
- **Fortalecimiento muscular:** dentro de sus 60 minutos de actividad física diaria pueden incluir tres veces a la semana el fortalecimiento muscular con intensidad moderada a vigorosa.
- **Fortalecimiento de los huesos:** dentro de sus actividades físicas diarias los niños y adolescentes deberán incluir fortalecimiento de sus huesos por lo menos 3 veces a la semana. (21)(23)

ALIMENTACIÓN

Muchos estudios han demostrado que la pérdida de peso progresiva y significativa ha mejorado las pruebas de función hepática, el daño hepático histológico y el perfil lipídico. (21)

Las recomendaciones de la American Heart Asociación sugieren es una dieta balanceada consistente en frutas, vegetales, bajo contenido de grasas saturadas granos enteros, y pescado, baja cantidad de fructosa y sal, combinado con 60 minutos de ejercicio de moderado a vigoroso.(21)

En los pacientes con EHGNA que habitualmente son obesos, se recomienda una dieta baja en calorías. Con respecto a la distribución de macronutrientes de la dieta, las proporciones recomendadas son 50-60% de hidratos de carbono y 20-25% de lípidos, con un 15% de proteínas. Sin duda el patrón de Dieta Mediterránea presenta estas proporciones y puede ser la dieta recomendada para el control de la EHGNA. En general, el aporte de energía es el factor más relevante a la hora de disminuir la acumulación de grasa en el hígado, por lo que se debe recomendar reducir la ingesta calórica a todos los pacientes con EHGNA con sobrepeso u obesidad, acompañadas de pérdidas de peso superiores al 5% para disminuir la esteatosis y al 7-10% para disminuir la inflamación. (21)

Es necesario tener en cuenta determinados componentes cualitativos de la dieta que también pueden influir sobre el depósito de grasas en el hígado. Por ejemplo, tienen un efecto deletéreo la fructosa y las grasas *-trans* (bebidas refrescantes y comidas rápidas) y un efecto positivo los ácidos grasos omega-6, omega 9 y omega-3 (pescado azul, aceite de oliva y aceites de semillas vegetales).

En conclusión, la Dieta Mediterránea es considerada en la actualidad como un patrón de alimentación saludable para muchas enfermedades incluyendo el síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neoplásicas y en especial en los pacientes con EHGNA. (24)

Actualmente ninguna de las drogas probadas ha sido completamente efectiva en el tratamiento de pediátrico de EHGNA/Esteatohepatitis sin embargo conociendo la fisiopatología de la enfermedad han sido propuestos algunos suplementos nutricionales. (24)

VITAMINA E

Basado en el papel central que juega el estrés oxidativo en la patogenia del daño hepático debido a la EHGNA, la vitamina E, por su potente actividad antioxidante, ha sido

uno de los primeros antioxidantes estudiados. Se han realizado estudios multicéntricos sobre su uso sin embargo algunos de ellos han documentado disminución en los valores de aminotransferasas y cambios en la histología hepática a pesar de no haber cambios en el IMC o en el ultrasonido, pero en otros estudios no ha habido diferencia entre los pacientes tratados y el placebo, hasta el momento no se cuentan con datos suficientes para evaluar el impacto de la vitamina E en el tratamiento de EHGNA. (8)

VITAMINA D

En los últimos años se ha reportado la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la obesidad. Varios estudios reportan la relación entre EHGNA y deficiencia de vitamina D específicamente con daño histológico (esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis). La disminución de vitamina D tiene un rol importante en la inflamación y estrés oxidativo de los hepatocitos, con un posible papel en el proceso fibrogenético, un estudio reportado sobre el uso de DHA más vitamina D en niños con obesidad/sobrepeso más EHGNA mostro mejoría en el perfil de lípidos, niveles de ALT y, además, un significativo efecto antifibrogenético con disminución de la activación de células estelares y contenido de colágeno. (8)(25)

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Estudios reportan que una dieta pobre en ácidos grasos poliinsaturados se ha relacionado con la patogénesis de EHGNA. La suplementación con omega 3 principalmente DHA y ácido eicosapentaenoico fue asociado con una mejoría de la esteatosis hepática, perfil de lípidos y la resistencia a la insulina. Luego de 18 meses de suplementación con DHA en estudios pediátricos se describió una mejoría en el efecto antiinflamatorio documentando niveles más bajos de aminotransferasas como en la histología hepática. (8)

COLINA

La colina es un nutriente esencial en la composición de las membranas de las células de los mamíferos está involucrada en secreción hepática de lipoproteínas de baja densidad y la interacción entre el huésped y el microbiota intestinal. Un consumo reducido de colina este asociado a con un acumulo de lípidos a nivel hepático, y aumento de fibrosis, cambiando la composición de la membrana, permitiendo la entrada de citocinas y endotoxinas bacterianas estimulando las vías de inflamación que conducen a esteatohepatitis y fibrosis. (8)

POLIFENOLES

Son plantas que contienen antioxidantes y propiedades antiinflamatorias. Su consumo regular este asociado con una reducción en el riesgo de un número en enfermedades metabólicas, esta evidencia soporta la idea que los polifenoles podrían ser un apoyo para

el tratamiento de EHGNA y esto retrasar sus complicaciones. Se realizó una prueba piloto con el uso de resveratrol en niños de 13-18 años de edad con diagnóstico de EHGNA, pero aun los resultados no están disponibles. (8)

PROBIÓTICOS

Una alteración en el eje hígado intestino es aceptado como uno de los mecanismos del daño hepático en la hepatopatía crónica, un incremento en la permeabilidad intestinal y la disbiosis son los principales actores en este escenario patogénico, el aumento de la permeabilidad en la EHGNA permite la llegada por la vía portal hacia el hígado de varios mediadores inflamatorios los cuales promueven la progresión del daño. Existen datos alentadores sobre el uso de probióticos en EHGNA que muestran su efectividad y seguridad como una potencial terapéutica. Algunos probióticos estudiados son *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *B. bifidum* y *L. rhamnosus*, estos estudios revelan que los probióticos disminuyen los niveles de AST, ALT, mejoran el perfil lipídico y mejoran el grado de EHGNA en el ultrasonido. (8)

FARMACOTERAPIA

Como se ha comentado hasta ahora no se han aprobado terapias explícitas para tratamiento de EHGNA, se mencionan algunos fármacos utilizados en el síndrome metabólico como apoyo de tratamiento multidisciplinario. (8)

Sensibilizadores de la insulina: Debido a la asociación que existe entre la EHGNA y la insulina-resistencia, por lo tanto, los sensibilizadores a la insulina se han mostrado prometedores en el tratamiento de EHGNA. Dentro de las Tiazolidinedionas como la Pioglitazona es un proliferador de peroxisomas, agonista del receptor activado (PPAR) y que aumenta la sensibilidad a la insulina. Las biguanidas como la Metformina también aumentan la sensibilidad a la insulina y este aprobado para su uso en niños con diabetes (8)

Es importante tomar en cuenta algunos efectos adversos de estos medicamentos, en el caso tiazolidinedoninas aumento de peso, insuficiencia cardiaca, mayor riesgo de cáncer de vejiga y en el caso de la metformina se debe considerar la hepatotoxicidad asociada por lo que no debe utilizarse en enfermedad hepática terminal y está recomendada en pacientes con prediabetes más EHGNA. Por lo tanto, no debe considerarse como un tratamiento generalizado para el manejo de EHGNA (8)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad actualmente es considerada una epidemia a nivel mundial, de acuerdo a reportes publicados en el año 2017 por la Organización Mundial de la Salud México se encuentra en los primeros lugares de obesidad tanto infantil como de adultos esto debido a eventos multivalentes como dietas hipercalóricas y sedentarismo entre otras, el sobrepeso y obesidad son importantes factores desencadenantes de enfermedad de hígado graso no alcohólica, dicha enfermedad es la enfermedad hepática crónica con mayor prevalencia a nivel mundial actualmente, este espectro se compone de acuerdo a su evolución natural de esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, es una enfermedad con un inicio clínico asintomático que puede ser detectado por medio de pruebas de escrutinio como la elevación de transaminasas séricas y alteración en el tejido hepático evidenciado por ecografía. Actualmente la obesidad es una pandemia que afecta a la población infantil, de acuerdo a informe de UNICEF México se sitúa en el segundo lugar a nivel mundial, y siendo la enfermedad de hígado graso no alcohólica una de sus principales consecuencias por la alteración metabólica que presenta, es importante conocer la frecuencia de esta patología asociado a la obesidad.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad, diagnosticados por medio de elevación de alaninoaminotransferasa y alteración hepática ecográfica en niños de 5 a 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2020?

V. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólica puede ser reversible en sus primeras etapas que son esteatosis y esteatohepatitis, las etapas finales de dicha enfermedad crónica conducen a una necesidad imperiosa de trasplante hepático proveyendo una calidad de vida y pronóstico poco favorable para el ámbito del paciente y su familia. A nivel mundial se han descrito estadísticas sobre la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico, sin embargo México no cuenta con estadísticas específicas en niños con obesidad o sobrepeso que padecen enfermedad de hígado graso no alcohólico, y siendo nuestro Instituto un centro de referencia a nivel nacional, debemos realizar estudios que nos indiquen la frecuencia de esta importante patología y así apoyar los proyectos clínicos de prevención, intervención y tratamiento temprano en la evolución natural de la enfermedad.

VI. OBJETIVOS

General:

- Conocer la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad, diagnosticados por medio de elevación de alaninoaminotransferasa y alteración hepática ecográfica en niños de 5 a 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2020.

Específicos:

- Describir las características demográficas de los niños con sobrepeso u obesidad que presentan enfermedad de hígado graso no alcohólica.
- Describir los patrones de conducta alimentaria de los niños con sobrepeso u obesidad que presentan enfermedad de hígado graso no alcohólica en base al recordatorio alimentario de 7 días.
- Describir el tipo, intensidad, tiempo y frecuencia de actividad física realizada.
- Clasificar el estado nutricional de sobrepeso u obesidad calculando el Índice de Masa Corporal, utilizando percentiles.
- Determinar los niveles séricos de alaninoaminotransferasa, tomando como base mayor a 2 veces su valor según el sexo del paciente.
- Determinar pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático como aspartatoaminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa, albumina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, triglicéridos, colesterol y glucosa.
- Describir los hallazgos patológicos hepáticos por medio de ecografía encontrados en los pacientes de estudio.

VII. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Intervención: Observacional

Dirección: Retrospectivo

Seguimiento: Transversal

Análisis: Descriptivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Población Objetivo: Expedientes de pacientes con diagnóstico de obesidad o sobrepeso y Enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Población de Elegible: Expedientes de pacientes con diagnóstico de sobrepeso u obesidad y Enfermedad de hígado graso no alcohólico, diagnosticados con niveles elevados de alaninoaminotransferasa y alteración ecográfica hepática, de 5 a 18 años, atendidos en INP durante el periodo de tiempo enero 2010 a diciembre 2020.

Criterios de Inclusión: expedientes de pacientes que tengan diagnóstico obesidad o sobrepeso y Enfermedad de hígado graso no alcohólico, que tengan niveles de alaninoaminotransferasa mayores de 2 veces su valor normal y alteración hepática documentada por ecografía, comprendidos en edades de 5 a 18 años. Atendidos durante el periodo de enero 2010 hasta diciembre de 2020.

Criterios de Exclusión: expedientes de pacientes que tengan obesidad o sobrepeso y enfermedad de hígado graso no alcohólico que utilicen drogas que puedan causar EHGNA (ejemplo: esteroides, metrotexato, valproato, zidovudina, amiodarona, estrógenos entre otros) o alguna patología que pueda ser agente causal primario de EHGNA (galactosemia, enfermedad de Wilson, deficiencia de alta 1 anti tripsina, hemocromatosis, síndrome de Turner, glucogenosis entre otras).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio.	Cuantitativa continua	Años y meses
Sexo	Expresión fenotípica de los genes masculino o femenino	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
IMC	Índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²) es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad.	Cuantitativo discreto, intervalos	Sobrepeso >85 y <95 Obesidad > 95 Obesidad severa > 99

Lugar de Vivienda	Área geográfica donde reside actualmente, que se clasificara como zona rural haciendo referencia a los campos y grandes áreas de cultivos, y zona urbana áreas donde se establecen las grandes ciudades.	Cualitativo Nominal	Rural urbano o
Condición socioeconómica	Una medida de situación social que incluye típicamente ingresos, educación y ocupación, está ligada a una amplia gama de repercusiones de la vida, que abarcan desde capacidad cognitiva y logros académicos hasta salud física y mental. Datos serán tomados de la valoración realizada por la valoración de trabajo social de INP.	Cualitativo Ordinal	Nivel 1 Nivel 2 Nivel 3 Nivel 4 Nivel 5 Nivel 6
Patrón de alimentación	Descripción de los alimentos ingeridos, por medio de recordatorio de 7 días de la frecuencia de consumo y tipo de alimento	Cualitativo Nominal	Recordatorio alimenticio de 7 días
Actividad Física	Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. Tipo: Aeróbico, Resistencia Intensidad: escala 0-10, donde cero es sentarse y 10 máximo esfuerzo. Moderada: 5- 6 Vigorosa: 7-8 Tiempo: mayor o menor de 60 minutos Frecuencia: mayor o menor de 3 veces a la semana.	Cualitativo Nominal	Adecuada Inadecuada

	Adecuada: que sea mayor de 60 minutos, mayor de 3 veces al día, que tenga intensidad moderada o vigorosa.		
Clasificación por ultrasonido	El procedimiento diagnóstico compara la ecogenicidad del riñón derecho con el parénquima hepático. El hígado sin esteatosis muestra una coestructura homogénea similar a la corteza renal y al parénquima esplénico. El hígado graso tiene una ecogenicidad mayor que la corteza renal y el bazo debido a la acumulación intracelular de vacuolas grasas	Cualitativa ordinal	Grado 1 ó leve Grado 2 ó moderada Grado 3 ó severa
Caracterización del hígado por ultrasonido	Características descritas del hígado por medio del ultrasonido como tamaño del hígado, morfología estructural, condición del parénquima, flujo sanguíneo.	Cualitativa	Tamaño, estructura, flujo, condición del parénquima hepático
Niveles de ALT	Es una enzima que cataliza la transferencia de grupos amino para formar el metabolito oxalacetato. Se encuentra en abundancia en el citoplasma de los hepatocitos. En caso de daño o muerte hepatocelular, la liberación de ALT desde las células hepáticas incrementa sus niveles séricos. La ALT es considerada una enzima hígado-específica Niveles elevados mayores a 2 veces su valor normal. Niñas; 22U/l Niños: 26U/l	Cuantitativo continuo	Hombre 26 UI/L Mujer 22 UI/L

Aspartato Amino transferasa	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, pero también en los músculos. Se libera al torrente sanguíneo cuando existe daño hepático	Cuantitativa continua	Hombre 40 UI/L Mujer 36 UI/L
Fosfatasa Alcalina	Enzima que está en todo el cuerpo, pero principalmente en el hígado, los huesos, los riñones y el aparato digestivo. Cuando el hígado está dañado, la FA puede filtrarse al torrente sanguíneo.	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 100-390UI/L
Lactato deshidrogenasa	Enzima cuya función es producción de energía, se encuentra casi todos los tejidos del cuerpo entre ellos el hígado, cuando se produce daño en este tejido se elevan las concentraciones a nivel sanguíneo.	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 100-190UI/L
Gamaglutamiltransferasa	Es una enzima que esta principalmente en las vías biliares, cuando encontramos niveles elevados en la sangre nos indica afección principalmente a nivel canicular.	Cuantitativa continua	Hombre 24 UI/L Mujer 24 UI/L
Triglicéridos	Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos.	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 129-145mg/dl
Colesterol	Es un lípido que se encuentra en la membrana plasmática de las células eucariotas, sirve para la formación de tejidos.	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 129-145mg/dl
Ácido Úrico	El ácido úrico es un compuesto orgánico de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno, es un producto de desecho normal que se produce cuando el	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 2.2-5.7Mg/dL

	cuerpo descompone sustancias químicas llamadas purinas.		
Glucosa	La glucosa es un monosacárido con 6 carbonos, es la principal fuente de energía del cuerpo.	Cuantitativa continua	Hombre/mujer 60-100mg/dl

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Materiales: En este estudio contamos con el recurso del banco de datos encontrado en el archivo de expedientes hospitalarios, el uso de sistema informático MedSys con acceso a datos de laboratorio y de imágenes, uso de computadora personal. Los datos serán recolectados por medio de un formulario creado por el investigador.

Humanos: contamos con un investigador, con el personal de archivo para brindar los datos de pacientes con CIE-10 E660 (obesidad) K760 (EHNA), asesores y tutores del curso de investigación.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra será no probabilística ya que tomaremos al universo de los pacientes encontrados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán codificados de acuerdo a la operacionalización de variables e ingresados en una base de datos en el programa IBM SPSS versión 22 para su tabulación y análisis estadístico.

De las variables cualitativas tales como: sexo, dirección de vivienda, condición socioeconómica, patrón de alimentación, actividad física, clasificación por ultrasonido, presencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica, se obtendrán medidas de frecuencia absoluta como números y relativa como porcentajes.

De las variables cuantitativas tales como: edad actual, IMC, niveles de ALT, FA, GGT, AST, Ácido Úrico, Albumina, DHL, Triglicéridos, Colesterol; se realizará en primer lugar un test de normalidad en caso de tener distribuciones normales se calcularán como medidas de tendencia central los promedios y de dispersión sus desviaciones estándar, caso contrario se calcularán medianas y rangos Inter cuartil.

Así mismo se realizarán pruebas de asociación y correlación como Chi Cuadrado, Pearson, y Anova

Los datos serán presentados en tablas simples de frecuencia y tablas cruzadas.

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de años 2010 al 2020 se documentaron 1773 pacientes con diagnóstico de obesidad/sobrepeso, de los cuales se descartaron 802 pacientes por no contar con los criterios de inclusión.

Se obtiene una población de 971 pacientes, cuyas edades se dividen en dos rangos de 5 a 11 años, a quienes llamaremos escolares y de 12 a 18 años a quienes llamaremos adolescentes. A continuación, se presentan los datos demográficos obtenidos.

Tabla 1. Distribución por sexo hombre/mujer de acuerdo a edad

Sexo	5-11 AÑOS		12-18 AÑOS		TOTAL	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Hombres	320	32.9	223	2.9	543	55.92
Mujeres	232	23.9	196	20.1	428	44.08
Total	552	57.0	421	43.0	971	100

Fuente: datos obtenidos de expedientes electrónicos del archivo INP

Edad promedio de 10.8 años con una desviación estándar de 3.17. En cuanto a procedencia, se encuentra un 80% (n=785) de Ciudad de México y 10.8% (n=785) de Estado de México. Y en cuanto a estado socioeconómico tomando en cuenta la evaluación realizada por el área de trabajo social de INP, se documentaron 41% (n=402) de nivel 1 y 41% (n=418) de nivel 2.

Se revisó cada una de las historias clínicas sobre hábitos alimenticios sin embargo no hay un patrón uniforme para poder homogeneizar los datos, sin embargo, si se describe el consumo de bebidas azucaradas, frituras e hipercalóricas en la mayoría de expedientes revisados. Con respecto a ejercicio el 83% no lo realiza (n=761) y los que si realizan ejercicio se desconoce tiempo, frecuencia e intensidad. En cuanto a horas de pantalla el 73% (n=708) ve más de 2 horas al día.

En cuanto a antropometría se clasifica de acuerdo al rango de percentil de IMC el cual presenta una media de 95.45 percentil, con una desviación estándar de 7.74.

TABLA 2. Datos antropométricos

Clasificación	Edad	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Sobrepeso	5-11 años	71 (7.31)	86 (8.86)	157 (16.17)
	12-18 años	81 (8.34)	85 (8.75)	166 (17.09)
Obesidad	5-11 años	147 (15.14)	207 (21.32)	354 (36.46)
	12-18 años	108 (11.12)	132 (13.59)	240 (24.71)
Obesidad severa	5-11 años	14 (1.44)	27 (2.78)	41 (4.22)
	12-18 años	7 (0.72)	6 (0.62)	13 (1.34)
Total		428	543	971

Fuente: datos obtenidos de expedientes electrónicos del archivo INP

De los 971 pacientes con obesidad estudiados a 362 pacientes se les realizó ultrasonido hepático, de los cuales 121 se reportaron sin ningún dato de alteración y los 241 restantes presentan algún grado de HGNA. Se estudiaron las características descriptivas de los ultrasonidos realizados, encontrando hepatomegalia en 27% (n=65), el parénquima se describió con alteración difusa, heterogénea o generalizada. En cuanto al flujo portal, el 100% fue hepatópeto, en ninguno se evidencia alteración del flujo portal, en la siguiente tabla se describe la distribución de HGNA según su severidad de acuerdo a sexo y edad.

Tabla. 3. Distribución de HGNA diagnosticado por ultrasonografía.

Clasificación HGNA	Edad	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Leve	5-11 años	33 (13.6)	72 (29.8)	105 (43.47)
	12-18 años	34 (14.1)	48 (19.9)	82 (34)
Moderada	5-11 años	6 (2.4)	23 (9.5)	29 (11.9)
	12-18 años	10 (4.1)	5 (2.0)	15 (6.1)
Severa	5-11 años	1 (0.4)	2 (0.82)	3 (0.8)
	12-18 años	1 (0.4)	6 (0.62)	7 (2.8)
Total		85 (35.3)	156 (64.7)	241 (100)

Fuente: datos obtenidos de expedientes electrónicos del archivo INP

En cuanto a las pruebas bioquímicas realizadas, solo la ALT se realizó a los 971 pacientes, el resto de pruebas tiene una frecuencia diferente. Se procede a realizar una tabla comparativa de las medias y desviaciones estándar de los laboratorios tomados a la totalidad de la población obesa, contra los resultados de laboratorios tomados a la subpoblación de pacientes con HGNA diagnosticada por USG.

Encontrando una media normal en la población general por lo que se realiza prueba de correlación (Person 0.038) indicando que no hay correlación entre la variable obesidad y elevación de ALT. Tampoco hay asociación entre el grado de obesidad con los niveles de ALT (Anova 0.065). No existe correlación entre el grado HGNA por USG con el grado de obesidad presentado. (varianza de Kruskal-Wallis>0.05).

De los 365 ultrasonidos realizados 241(66%) presento HGNA, por medio de prueba chi cuadrado indica que, si existe asociación entre obesidad y HGNA, por medio de USG.

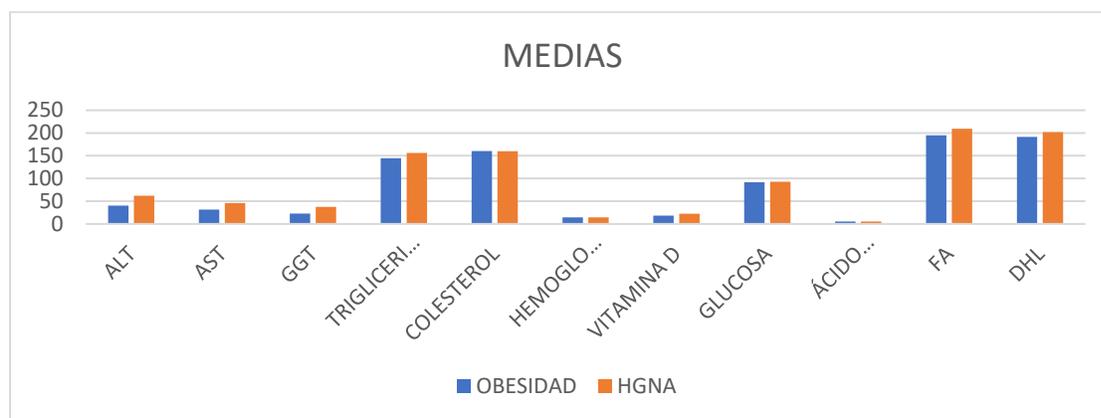
De los 971 pacientes, 241 presentaron HGNA diagnosticado por USG+ALT se realiza el análisis de la varianza con un factor ANOVA ($p < 0.05$), en busca de relación entre media de ALT y la severidad de HGNA por usg, encontrando una relación significativa.

TABLA 3. Comparación de media y Desviación estándar.

Laboratorio	N=971 Obesidad		n=241 HGNA	
	Media	DE	Media	DE
ALT	40.48UI/L (n=971)	38.75 UI/L	61.89 UI/L (n=241)	144.47 UI/L
AST	31.58UI/L (n=959)	20.83UI/L	45.82 UI/L (n=209)	118.48 UI/L
GGT	22.96 UI/L (n=796)	25.65 UI/L	37.43 UI/L (n=211)	51.03 UI/L
Triglicéridos	144.70 mg/dl (n=829)	91.72 mg/dl	156.03 mg/dl (n=198)	87.09 mg/dl
Colesterol	160.19mg/dl (n=787)	33.81mg/dl	159.83 mg/dl (n=201)	35.74 mg/dl
Hemoglobina	14.46g/dl (n=780)	1.39 g/dl	14.31 g/dl (n=171)	1.36 g/dl
Vitamina D	18.16ng/dl (n=81)	13.43 ng/dl	19.22 ng/dl (n=22)	9.19 ng/dl
Glucosa	91.87 mg/dl (n=787)	16.32mg/dl	92.94 mg/dl (n=178)	20.54 mg/dl
Ácido Úrico	5.45 mg/dl (n=749)	2.97 mg/dl	5.41 mg/dl (n=166)	1.45 mg/dl
FA	194.88UI/L (n=255)	96.27UI/L	209.33 UI/L (n=84)	91.61 UI/L
DHL	191.32UI/L (n=555)	70.07UI/L	201.85 UI/L (n=140)	84.73 UI/L

Fuente: datos obtenidos de expedientes electrónicos del archivo de laboratorios INP.

GRÁFICA 1. Comparativa bioquímica entre población general obesa y la subpoblación con HGNA



Fuente: datos obtenidos de expedientes electrónicos del archivo de laboratorios INP.

IX. DISCUSIÓN

Se evaluaron 971 pacientes con sobrepeso/obesidad, a quienes de acuerdo al protocolo de manejo de NASPGHAN para tamizaje de HGNA se les realizó prueba bioquímica ALT al 100% de los mismos, tomando como valores de corte 2 veces su valor normal de acuerdo a sexo, (44/52UI/L) obtuvimos una media de 40.48UI/L. de acuerdo a valores de referencia tamizó para HGNA al 20%(194) de la población general, sin embargo del grupo con diagnóstico de HGNA por ultrasonido(241) presentó una media de 61.89UI/L, que está elevada, tamizando a un 77%(186) de los mismos. Esto va correlacionado con lo publicado por Schwimmer y col, en un estudio de EHGNA donde documentan el uso de valores de ALT para identificar EHGNA con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 26% sin embargo en el estudio realizado por Cabrera y col. (2019) se documenta una especificidad del 83.3%. (1)

De los 971 pacientes se les realiza únicamente ultrasonido hepático a 365 pacientes, tamizando para HGNA al 66%, en el año 2012 las guías de ESPGHAN indican que se debe realizar en el tamizaje del paciente obeso ultrasonido hepático como niveles de ALT, en el año 2019 el consenso Mexicano de enfermedad de hígado graso no alcohólico recomienda el uso de uso en el tamizaje de HGNA en el paciente obeso, que si bien es cierto tiene una baja sensibilidad para detectar grasa (menor del 20%) tiene una alta especificidad (mayor de 90).(26)

En cuanto al tamizaje de HGNA en este grupo, tomando en cuenta únicamente los valores de NASPGHAN para ALT se diagnosticó un 26%, tomando en cuenta las guías ESPGHAN se diagnostican con ALT más ultrasonido 51%, únicamente por medio de infiltración hepática por ultrasonografía con niveles de ALT normales se diagnostican 22%, y por último se diagnostican únicamente por ALT elevada sin tener alteración hepática 5%. Este mismo patrón se documenta en el siguiente estudio.(1)

Ezaizi, Y, Kabbany et al. realiza una comparación utilizando tanto las guías americanas como europeas en el tamizaje del paciente pediátrico con sobrepeso/obesidad. Presenta un estudio de 334 pacientes, con una edad media de 13 años, quienes presentan obesidad, por la sospecha de HGNA le realizan ALT con la guía NASPGHAN (44/52UI/L) documentando 23% de la población con HGNA, a esta misma población realizan tamizaje en base a guías ESPGHAN con niveles de ALT mayores 22UI/L para niñas y 26 UI/L para niños, documentando por este medio 54% HGNA, 51% con ALT y USG. También se documenta 39% únicamente solo por infiltración grasa hepática en ultrasonido. (27)

Se realizó un cuadro comparativo de las medias y desviaciones estándar de las pruebas metabólicas tanto en la población general obesa como en el subgrupo con HGNA, documentando en el grupo de HGNA hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipertransaminasemia, que de acuerdo a la literatura existe asociación entre el síndrome metabólico y la EHGNA (medias:156.03 mg/dl, 159.83 mg/dl, 61.89 UI/L, respectivamente), en cuanto a la hipertensión arterial, se documentó en el 5% de la población total, los niveles de glucosa se mantuvieron con una media normal (92.mgdl)

Elizondo-Montemayor *et al.* realizaron un estudio en México que incluyó 236 niños de 6 a 12 años, en el que se encontró que el 81,3% tuvieron sobrepeso/obesidad; de éstos, 17,7% presentaron elevación de ALT (>40 U/L) y 28,6% síndrome metabólico, definido por la presencia de tres o más de los siguientes criterios: circunferencia de cintura \geq p90, triglicéridos \geq 110 mg/dL, HDL-C \leq 40 mg/dL, glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL y presión arterial sistólica/diastólica \geq p90. Así mismo, se evidenció que los niños con Síndrome Metabólico tuvieron mayor prevalencia de ALT elevado respecto de los que no tuvieron Síndrome metabólico. (28)(29)

Un hallazgo importante encontrado tanto en nuestra población con obesidad como en nuestra subpoblación con HGNA, fue la deficiencia de vitamina D, medias de 18.16ng/dl y 19.22ng/dl respectivamente, lo que indica que cualquier grado de obesidad y con asociación o no de HGNA el paciente con obesidad puede presentar alteración en el metabolismo de vitamina D, la cual debe suplementarse.

Verónica Inidcatti Fiamenghi, en un metaanálisis (2020) presenta a un total de 24.600 escolares y adolescentes obesos, el riesgo relativo de asociación entre obesidad y deficiencia de vitamina D en la población pediátrica fue de 1.4. (30)

Y por último, se realiza niveles de hemoglobina y hematocrito, los cuales se encuentran dentro de límites normales en ambos grupos estudiados, sin embargo no realizamos perfil de hierro, puesto que existe relación entre el proceso inflamatorio sistémico con el tejido adiposo, la hepcidina y el transporte celular de hierro lo que provoca deficiencia de hierro en pacientes con sobrepeso y obesidad. (31)

X. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio, no se realizará ninguna intervención que pudiera poner en riesgo la salud de los pacientes. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

XI. CONCLUSIONES

1. Ante el aumento de la población con sobrepeso/obesidad en nuestra población es vital tener la sospecha clínica de la presencia de hígado graso no alcohólico, puesto que la evolución natural de la misma, si no se realiza ninguna intervención, llevará al paciente a presentar un evento clínico irreversible.
2. Se deberá realizar niveles de ALT en conjunto con ultrasonografía hepática para aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica.
3. Tanto escolares como adolescentes con obesidad tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de vitamina D que sus pares con estado nutricional normal.
4. Vigilar cada 3 meses control de perfil lipídico, glicemias e hipertensión arterial puesto que el paciente con obesidad tiene alto riesgo de presentar síndrome metabólico,
5. Recordar el estándar de oro para HGNA sigue siendo la biopsia hepática, existen estudios de imagen no invasivos que pueden solicitarse antes de realizar biopsia como la elastografía por resonancia magnética.
6. El manejo del paciente obeso es multidisciplinario

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera Y, Martínez M, Cabello A, Cabello A, Pereyra S, Villafuerte S, et al. Alanina aminotransferasa como marcador en el diagnóstico de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en niños con obesidad. *Acta médica Perú*. 2019;36(4):253–8.
2. Cervera SB, Demarco JR, Nonato IC, Barrera LH, Zarnecki CS-B, Vidaurri ED, et al. Bases técnicas del Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria Primera edición, 2010 D.
3. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado el 12 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Martos-moren G, Serra-Juhé C, Pérez-jurado L. Avances fisiopatológicos en obesidad, aspectos genéticos de la obesidad. *Revista especialidades endocrinológicas pediátricas* 2017; 8
5. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517–30.
6. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2015;10(10):e0140908.
7. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(1):69–99.
8. Panera N, Barbaro B, Della Corte C, Mosca A, Nobili V, Alisi A. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2018;58:1–16.
9. Mandala A, Janssen RC, Palle S, Short KR, Friedman JE. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms. 2020.

10. Vittorio J, Lavine JE. Recent Advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *F1000Research*. 2020.
11. Assunção SNF de, Sorte NCB, Alves CD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathophysiology in obese children and adolescents: update. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):727.
12. Yang Y-J, Ni Y-H. Gut microbiota and pediatric obesity non alcoholic fatty liver disease. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1-255-61.
13. Duarte S, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Annals of Hepatology*. 2019;18:416–421
14. Goldner D, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children: Unique considerations and challenges. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1967-1983.e1
15. Martínez AS, Manent JIR, Moreno MPT, Albero JS, López PJT. La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *Journal of Negative and No Positive Results Versión On-Line ISSN 2529-850X JONNPR*. 5(4).
16. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017;54(1):37–46
17. Tagle Arróspide M. Hígado graso no alcohólico. *Revista de gastroenterología del Perú Volumen 23, Numero 1;2003- Actualización. Dia*. 2018;56(1):11–6.
18. González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: A systematic review and meta-analysis. *Child Obes*. 2017;13(4):272–82.
19. Vittorio JM, Lavine JE. Role of exercise in mitigating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2020;43(2):280–2.
20. Medrano M, Cadenas-Sánchez C, Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Evidence-based exercise recommendations to reduce hepatic fat

content in youth- a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):222–31.

21. Caro-Sabido EA, Larrosa-Haro A. Eficacia de la intervención nutricional y de la actividad física en niños y adolescentes con hígado graso no alcohólico asociado a obesidad: revisión sistemática exploratoria. *Revista de Gastroenterología de México.* 2019;84(2).
22. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854. PMID: 30418471
23. OMS | ¿Qué se entiende por actividad moderada y actividad vigorosa? 2013 [citado el 16 de diciembre de 2020]; Disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/es/
24. Rocío De la Fuente, Natalia Fernández, Daniel De Luis Román. Nutrición en el hígado graso no alcohólico, *Nutrición Clínica en Medicina.* Vol, XIII – Número 2-2019 PP. 89. (Internet) www.nutricionclinicaenmedicina.com
25. Chang EJ, EJ, Yi DY, Yang HR. Vitamin D status and bone mineral density in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1821
26. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol México.* 2019 Jan;84(1):69–99
27. Ezaizi, Y., Kabbany, M. N., Conjeevaram Selvakumar, P. K., Sarmini, M. T., Singh, A., Lopez, R., Nobili, V., & Alkhoury, N. (2019). Comparison between non-alcoholic fatty liver disease screening guidelines in children and adolescents. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 1(4), 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.06.005>
28. Cabrera Ysel, Martínez Melissa, Cabello Almendra, Pereyra Samuel, Villafuerte Susan, Cabello Emilio. Alanina aminotransferasa como marcador en el diagnóstico de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en niños con obesidad. *Acta méd. Peru [Internet].* 2019 Oct [citado 2021 Ago 27]; 36(4): 253-258. Disponible en:

http://dev.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000400002&lng=es.

29. Del-Ri3-Navarro BE, Miranda-Lora AL, Huang F, Hall-Mondragon MS, Leija-Mart3-n3- JJ. Effect of supplementation with omega-3 fatty acids on hypertriglyceridemia in pediatric patients with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(8):811–9.
30. Fiamenghi VI, Mello ED de. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):273–9.
31. Hutchinson C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young *Eur J Nutr*. 2016;55(7):2179–97

XIII. ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES AÑOS 2020-2021

Actividades	Oc	No	Dic	En	Fe	Ma	Ab	Ma	Ju	Ju	Ag
Búsqueda Bibliográfica	X	X	X	X							
Elaboración del Marco Teórico	X	X	X	X							
Elaboración de planteamiento de problema, justificación y objetivos	X	X	X	X							
Elaboración de diseño metodológico	X	X	X	X	X	X	X				
Evaluación del grupo académico								X			
Aprobación de protocolo									X		
Recolección de datos										X	X
Análisis de la Información											X
Elaboración de informe final											X
Presentación de la tesis											X

INTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con sobrepeso u obesidad diagnosticados por medio de elevación de alaninoaminotransferasa y alteración hepática ecográfica en niños de 5 a 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2020

Nombre del paciente: _____

No. Expediente: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

Estado Socioeconómico: _____ Domicilio: _____

Fecha de atención _____ Sexo: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Alimentación:

Recordatorio de 7 días.

Frutas _____ Verduras: _____ Carnes rojas _____

Carnes blancas: _____ Cereal: _____ Derivados lácteos: _____

Derivados animales: _____ Postres/bollería: _____ Comida rápida: _____

Refrescos: _____ Embutidos _____ Golosina: _____

Actividad Física:

Tipo: Aeróbico: _____ Fortalecimiento muscular: _____ Fortalecimiento esquelético: _____

Intensidad: escala de 0-10: _____

Tiempo: 30 minutos _____ 60 minutos _____ No hace _____

Días _____ a _____ la _____ semana: _____

Estudios clínicos:

Fecha: _____ Alaninoaminotransferasa: _____

AST: _____ Albúmina _____ TP _____ TTP _____ INR _____ DHL _____

FA _____ Glucosa _____

BT _____ BD _____ BI _____ AU _____ Triglicéridos _____ Colesterol _____

Descripción de ultrasonido _____