

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**VALIDACIÓN DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS COMO
FACTOR PREDICTIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA**

LUIS EDUARDO LORENZANA COREA

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Abril 2018



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.089.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Luis Eduardo Lorenzana Corea

Registro Académico No.: 200640427

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **VALIDACIÓN DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA**

Que fue asesorado: Dra. Gloria Susana Soto Chávez

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **abril 2018**

Guatemala, 11 de abril de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 22 de Enero de 2018

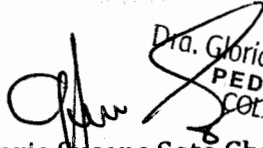
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS EDUARDO LORENZANA COREA** carne **200640427**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **VALIDACION DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA.**

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **LUIS EDUARDO LORENZANA COREA**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Gloria Susana Soto
PEDIATRA
COL. 10822
Dra. Gloria Susana Soto Chávez
Asesora de Tesis

Guatemala, 22 de Enero de 2018

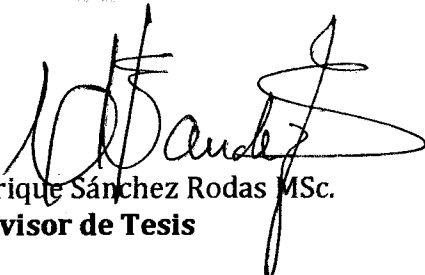
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS EDUARDO LORENZANA COREA** carne **200640427**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **VALIDACION DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA.**

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **LUIS EDUARDO LORENZANA COREA**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Revisor de Tesis

A: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 22 de febrero 2018

Fecha de dictamen: 23 de Febrero 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:


LUIS EDUARDO LORENZANA COREA

Título

VALIDACION DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE
ESTEATOSIS HEPATICA

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Postgrado



DEDICATORIA

A Dios, por ser mi fuente de vida, inspiración, y el que me ha guiado en cada paso en mi vida, te pido padre que continúes a mi lado para poder ayudar al prójimo, y cumplir cada objetivo en mi vida.

A mis padres: Dilia Corea y Julio Lorenzana, jamás en la vida tendré las palabras para expresarle todo mi amor, mi gratitud, quiero que sepan que valoro cada sacrificio que han hecho en sus vidas, me han formado, educado y guiado en cada paso en mi vida, muchas veces la distancia no permitió que compartiéramos momentos en familia, pero siempre están en mi mente y corazón, y ahora llega un momento más de compartir este triunfo con ustedes, los Amo por siempre.

A mi hermano Julio Oswaldo, y mi hermana Dilia Marily, gracias por siempre brindarme su amor y su apoyo, por darme ejemplos de vida, y motivarme a perseguir mis sueños sin rendirme. Meylyn, Allison, Anderson, Jimena, Julio André, Génesis, mis pequeños tesoros, he perdido muchos momentos en sus vidas, los amo, quiero que triunfen, todo lo que deseen lo pueden conquistar, solo sean constantes, trabajen duro y con amor.

A Edna Corea, flores en su tumba, vivir en su casa y no verla era difícil, pero su amor siempre lo pude percibir en cada rincón. Francisco Menéndez, tío con gran gratitud por su apoyo hasta convertirme ahora un pediatra. Demás familia que siempre estuvo presente, gracias por esos mensajes, estar pendiente de mi formación y apoyarme hasta finalizar.

A USAC-CUNORI y Hospital Roosevelt, mis dos centros de formación, en sus salones, pasillos, áreas de encamamiento, hay recuerdos que atesoro, a cada médico, enfermera, técnicos, por brindarme sus conocimientos, su amistad, me enseñaron a ser un profesional, que actué con ciencia y corazón, me brindaron una segunda familia al convivir con mis compañeros de residencia, recordare la fuerza de trabajo para que todos saliéramos adelante, los turnos cansados pero que dejaban gran satisfacción al ver un buen resultado, por apoyarnos y cuidarnos entre todos, los quiero y les deseo éxitos a cada uno.

A cada madre y paciente, por confiar su vida y su salud, algunas veces le resultado no era satisfactorio, pero reconocieron el esfuerzo y el trabajo, y algunos otros con resultados positivos, y verlos años después y que sean parte de mi vida es muy gratificante y feliz.

INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	01
II. ANTECEDENTES	03
III. OBJETIVOS	19
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	20
V. RESULTADOS	29
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
VIII. ANEXOS	43

INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	29
TABLA 2	30
TABLA 3	31
TABLA 4	32
TABLA 5	33
TABLA 6	34

RESUMEN

La esteatosis hepática también llamada hígado graso no alcohólico es una entidad clínica patológica caracterizada por acumulación grasa a nivel hepático, circunstancia que implicará el desarrollo de un deterioro hepático en forma de inflamación y fibrosis. La prevalencia de esteatosis hepática juvenil dependerá de la población estudiada, estimándose cifras inferiores al 10% para la población general, frente al 70-75% en población juvenil con obesidad. El objetivo de la investigación fue determinar la sensibilidad de pruebas bioquímicas (glicemia, insulina, colesterol, triglicéridos) como factor predictivo positivo de esteatosis hepática en pacientes obesos y la relación con la obesidad. Se realizó seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica a los pacientes con diagnóstico de obesidad comprendidos entre los 5 a 12 años de edad, siendo estos un total de 53, de los cuales se puede determinar una frecuencia de 29 (54.7%), Llegando a concluir que la esteatosis hepática es una complicación frecuente en niños y niñas con obesidad 54.7% (19 EH leve y 10 EH moderada), dividiéndose así: sexo femenino 10 (34.48%) y sexo masculino 19 (65.51%), la población más afectada comprendió entre 11-12 años con 11 meses y 29 días con 18 pacientes los cuales presentan hasta 60 veces más posibilidad del desarrollo de esteatosis con mayor tiempo de obesidad. Luego de determinar la frecuencia y realizar el cruce de variables se determinó que 19 (65.51%) presenta esteatosis hepática leve, y 10 (34.48%) esteatosis moderada. Se estableciendo valores de sensibilidad: glicemia 51.72%, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con 34.48%. Pero al evaluar el valor predictivo positivo, los pacientes obesos y con trastornos de lípidos son los de mayor porcentaje: colesterol total con 90%, y triglicéridos con 83%, luego resistencia a la insulina con 83%, proporcionan mayor predicción para el diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis, y por último elevaciones de glicemia con un 68%. Al establecer el diagnóstico por ultrasonido de esteatosis hepática, y ver que alteraciones bioquímicas se relacionan se estableció la elevación en niveles de colesterol total como la prueba más significativa con un valor $p=0.002$, luego triglicéridos con $p=0.01$, resistencia a la insulina con $p=0.0136$ que son los únicos datos capaces de rechazar la hipótesis nula que establece que los pacientes obesos con esteatosis no presentan alteraciones bioquímicas, siendo los niveles de glucosa $p=0.0544$ la única que no establece una probabilidad de rechazar esta hipótesis.

PALABRAS CLAVE: Obesidad, esteatosis hepática, hepatitis

I. INTRODUCCION

La esteatosis hepática también denominada en la actualidad como hígado graso no alcohólico fue descrita por primera vez en 1980 en pacientes adultos por Ludwig J et al¹. Ludwig, patólogo de la Clínica Mayo, describió una condición clínico-patológica cuyos hallazgos histológicos se correspondían con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol (1). La mayor o menor prevalencia de esteatosis hepática juvenil dependerá de la población estudiada, estimándose en cifras inferiores al 10% para la población general, frente al 70-75% estimado aproximadamente entre la población juvenil con obesidad. Entre las características más evidentes entre los adolescentes con esteatosis hepática, destaca la existencia de alteraciones en los niveles de ciertas transaminasas. Sin embargo, para su diagnóstico serán los métodos de imagen y a su cabeza la ecografía abdominal el procedimiento más utilizado. Su importancia como método de diagnóstico radica en la sensibilidad para mostrar el incremento de la ecogenicidad provocado por la infiltración grasa a éste nivel (1).

El objetivo de la investigación fue determinar la relación de obesidad y alteraciones bioquímicas con esteatosis hepática, para lo cual se realizó de forma clínico observacional, en la clínica de endocrinología pediátrica, durante el año 2015. Participo todo paciente con diagnóstico de obesidad, entre 5 a 12 años, que no esté bajo tratamiento farmacológico que pueda provocar aumento de tejido adiposo o alterar los niveles de transaminasas, glucosa e insulina, debiendo cumplir con todo el proceso de la investigación donde se solicita a los pacientes asistir a sus citas, en donde se estableció el índice de masa corporal, para diagnóstico de obesidad y posteriormente toma de laboratorios y ultrasonografía hepática para establecer diagnóstico de esteatosis.

Llegando a concluir que la esteatosis hepática es una complicación frecuente en niños y niñas con obesidad 54.7% (19 EH leve y 10 EH moderada), estableciendo valores de sensibilidad: glicemia 51.72%, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con 34.48%. Pero al evaluar el valor predictivo positivo, los pacientes obesos y con trastornos de lípidos son los de mayor porcentaje: colesterol total con 90%, y triglicéridos con 83%, luego resistencia a la insulina con 83%, proporcionan mayor predicción para el diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis, y por último elevaciones de glicemia con un 68%. Luego de establecer el diagnóstico por ultrasonido de esteatosis hepática, y ver que alteraciones bioquímicas se relacionan se estableció la elevación en niveles de colesterol total como la

prueba más significativa con un valor $p=0.002$, luego triglicéridos con $p=0.01$, resistencia a la insulina con $p=0.0136$ que son los únicos datos capaces de rechazar la hipótesis nula que establece que los pacientes obesos con esteatosis no presentan alteraciones bioquímicas, siendo los niveles de glucosa $p=0.0544$ la única que no establece una probabilidad de rechazar esta hipótesis.

II. ANTECEDENTES

Aspectos históricos de la esteatosis hepática no alcohólica:

La esteatosis hepática también denominada en la actualidad como hígado graso no alcohólico fue descrita por primera vez en 1980 en pacientes adultos por Ludwig J et al¹. Ludwig, patólogo de la Clínica Mayo, describió una condición clínico-patológica cuyos hallazgos histológicos se correspondían con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol. Centrándonos en la infancia, la primera descripción de dicho cuadro clínico se remonta a 1983 por Moran JR et al² (1).

Conceptos básicos:

Hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatosis hepática: Es la acumulación de grasa en forma de triglicéridos en más del 5% de los hepatocitos demostrado por biopsia hepática, en ausencia de inflamación, fibrosis y un consumo menor de 30gr de alcohol al día (2).

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): Entidad caracterizada por esteatosis que además se asocia a injuria hepatocitaria, inflamación, con o sin fibrosis. Se le conoce también como NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) (2).

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA): Condición que contempla el hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis por dicha causa. El 80-90% son HGNA y el 10-20% restante corresponde a EHNA (2).

Epidemiología:

La prevalencia de la esteatosis hepática entre la población juvenil no es bien conocida en la actualidad, en tanto que su diagnóstico viene determinado por la realización de ciertas pruebas que no son de realización rutinaria. Desde un punto de vista geográfico, su prevalencia es mayor en Estados Unidos, así como en todos aquellos sujetos de origen hispánico (3-5). Estudios recientes han evidenciado una asociación estrecha entre esteatosis hepática y la obesidad en la infancia (6-8). Ahora bien, la mayor o menor prevalencia de esteatosis hepática juvenil dependerá de la población estudiada, estimándose en cifras inferiores al 10% para la población general, frente al 70-75% estimado aproximadamente entre la población juvenil con obesidad (9). Considerando la variable sexo, cabe destacar como su frecuencia de aparición y desarrollo

resulta mayor entre sujetos varones que entre mujeres, siendo la edad media de diagnóstico la comprendida entre los 11 y los 13 años de edad ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. La existencia de una mayor prevalencia en ese intervalo de edad parece tener su explicación en la coincidencia con un período de mayor resistencia a la insulina motivado por el período y desarrollo puberal ⁽¹²⁾.

Su elevada prevalencia entre la población pre-adolescente y adolescente de países desarrollados ha determinado que sea considerada como la principal sino la primera causa de hepatopatía crónica siempre de la mano de la obesidad. Si bien, a pesar de ello hay que decir, que la esteatosis hepática no alcohólica no constituye una patología asociada exclusivamente a la obesidad, sino que también aparece en pacientes diagnosticados de desnutrición crónica, lipodistrofia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Factores de riesgo:

Obesidad: La obesidad ejerce un impacto negativo sobre la EHGNA en todos los aspectos y estadios de la enfermedad. La mejor evidencia de esta relación es el efecto benéfico que se logra en su manejo, cuando se pierde peso y se mejora el estilo de vida ⁽¹⁶⁾.

Resistencia a la insulina: Es considerada como un componente fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, que eventualmente puede terminar en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Tanto la EHGNA como la EHNA están muy ligadas a la resistencia a la insulina, y la relación entre SM y EHGNA está plenamente reconocida, puesto que facilita la acumulación de grasa tanto en tejido adiposo abdominal subcutáneo y tejido adiposo abdominal visceral, como en el hígado ⁽¹⁶⁾.

Género: Más común en niños que en niñas (relación 2.1), explicado aparentemente por el efecto protector hepático de los estrógenos, que además facilitan la función de la insulina. Así como los estrógenos protegen, los andrógenos ejercen un potencial rol negativo al agravar la EHNA ⁽¹⁶⁾.

Origen étnico: El riesgo relacionado con el origen étnico se ha investigado en grandes poblaciones multiétnicas. Se considera que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en la población de origen hispano (45%) y es más baja entre los afroamericanos (24%). Los caucásicos muestran una prevalencia intermedia (33%). Las diferencias étnicas

podrían relacionarse con los diferentes grados de resistencia a la insulina, así como de adiposidad central visceral y el índice de masa corporal equivalente, pero también pueden ser el resultado de la genética, así como los factores socioeconómicos, incluyendo el tipo de dieta, el ejercicio y el hábitat ⁽¹⁶⁾.

Características histológicas y fisiopatológicas del cuadro:

En el paciente pediátrico, la histología de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH) presenta, a diferencia del adulto, un mayor grado de esteatosis, inflamación y fibrosis portal, y un menor grado de balonización de los hepatocitos y de cirrosis ⁽¹⁷⁾. Ahora bien, las lesiones anatomopatológicas se clasifican según dos protocolos de estudio, por un lado la clasificación propuesta por el Comité de Patología Clínica de la NASH (*The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*) ⁽¹⁸⁾ en la que se realiza una agrupación de todas sus características tanto para adultos como para niños abarcando todo el espectro de lesiones. La segunda clasificación deriva del estudio de Schwichmmer et al (2005) ⁽¹⁹⁾, en el que los autores describen dos tipos de esteatohepatitis no alcohólica. Esta clasificación incluye la tipo 1, o del adulto, caracterizada por la presencia de esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal, y la tipo 2, o infantil, en la que los pacientes suelen presentar esteatosis, inflamación y fibrosis portal, más frecuente en varones que en mujeres y en pacientes de origen asiático, nativos norteamericanos e hispanicos.

En relación con los mecanismos que originan la esteatosis hepática, la hipótesis más ampliamente aceptada en la actualidad es la propuesta por Day CP y James OF en 1998 ⁽²⁰⁾. Esta hipótesis tiene su fundamento en la acumulación de componente graso a nivel hepático, circunstancia que implicará necesariamente el desarrollo de un deterioro hepático en forma de inflamación y fibrosis ⁽²¹⁾. Desde un punto de vista fisiopatológico, uno de los aspectos determinantes en el inicio y curso de este deterioro hepático será el mantenimiento de una resistencia periférica constante a la acción insulínica, así como el estrés oxidativo motivado por la peroxidación lipídica y la activación de ciertas citoquinas, hormonas y neurotransmisores ⁽²¹⁾. De acuerdo con Day (2002) ⁽²⁰⁾, conviene destacar el importante papel que juegan los ácidos grasos libres en el desarrollo de este cuadro, pues una vez en el hepatocito serán oxidados en la mitocondria y en los peroxisomas para producir energía o ser nuevamente sintetizados y transportados de nuevo hacia los adipocitos, pero en este caso, en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ⁽²²⁾. Además, no debemos olvidar la capacidad de

los hepatocitos de sintetizar ácidos grasos libres ante situaciones de exceso de carbohidratos derivado del aporte dietético. Luego ante cuadros clínicos de obesidad exógena en donde tiene lugar un incremento del aporte de ácidos grasos a nivel de los hepatocitos, ante situaciones de exceso de carbohidratos a través de la dieta, en trastornos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, así como en todas aquellas alteraciones de la unión de triglicéridos a lipoproteínas de muy baja densidad existirá riesgo de desarrollar una esteatosis hepática ⁽²³⁾.

Además, la mayoría de pacientes con esteatosis hepática muestran cuadros de obesidad con adiposidad de predominio central asociado a estados de hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e hipertrigliceridemia, factores todos ellos implicados a su vez en el desarrollo del síndrome metabólico ^(24,25).

Se han identificado otras moléculas en la génesis de este trastorno, entre las que podemos destacar la adiponectina cuyos niveles en plasma parecen guardar una relación inversamente proporcional con la aparición de esteatosis hepática en niños obesos ⁽²⁶⁾. Esto es, los niveles bajos de adiponectina se asocian a fenómenos necroinflamatorios severos contribuyendo con ello al desarrollo de esteatosis a nivel hepático en la edad infantil y juvenil ⁽²⁷⁾. Por tanto, y atendiendo a los resultados de estos estudios cabe considerar un papel protector en la adiponectina en la aparición de esteatosis hepática. No obstante, dado que solo ciertos individuos en igualdad de condiciones dietéticas y estilos de vida presentan esteatosis nos induce a pensar que consideremos, además de lo ya mencionado, otros factores en su génesis que como determinadas endotoxinas bacterianas intestinales, hormonas y cierto grado de predisposición genética parecen estar implicados en el desarrollo de dicho proceso patológico ⁽²⁸⁾.

Clínica de la esteatosis hepática en el adolescente obeso:

En población adolescente con esteatosis hepática, la experiencia en clínica es limitada. No obstante, el patrón de presentación habitual durante este período es a menudo el de un varón con obesidad que se acompaña a su vez por una elevación de ciertas enzimas hepáticas como la alanina-aminotransferasa (ALT), además de hipertrigliceridemia, acantosis *nigricans* y sin una sintomatología específica, los cuales son diagnosticados de su enfermedad por cribado o también mediante la realización de una eventual ecografía abdominal ⁽²⁹⁾. A pesar de su frecuente curso clínico asintomático, algunos pacientes manifestarán síntomas concretos como pueden ser dolor abdominal difuso localizado a nivel del cuadrante superior derecho,

astenia o malestar general. Sin embargo, resulta poco frecuente la detección de hepatomegalias a la exploración, en tanto que el exceso de grasa a nivel central y perivisceral dificulta su apreciación ⁽³⁰⁾.

Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos son tres: 1) Ausencia de ingesta importante de alcohol (consumo diario de alcohol menor a 30 gr en hombre y 20 gr en mujeres); 2) esteatosis por imágenes o lesiones típicas por histología; 3) exclusión de otras causas de enfermedad hepáticas crónicas concomitantes ⁽²⁾.

Entre las características más evidentes entre los adolescentes con esteatosis hepática, destaca la existencia de alteraciones en los niveles de ciertas transaminasas. En el caso de la ALT, sus valores en sangre pueden oscilar entre 100 y 200 UI. Respecto de los niveles del enzima aspartato-aminotransferasa (AST), éstos pueden oscilar entre las 60 y las 100 UI ⁽³¹⁾. Por su parte, Fishbein M et al, demostraron la existencia de una relación directamente proporcional entre la elevación de los niveles de transaminasas y otras enzimas hepáticas (AST, ALT, gamma-glutamyl-transferasa, y fosfatasa alcalina) y el grado de afectación hepática. Resulta igualmente interesante la realización de un estudio bioquímico con objeto de valorar los niveles de triglicéridos, colesterol total y sus fracciones, así como la realización de una sobrecarga oral de glucosa para descartar posibles alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y valorar con ello la posible existencia de resistencia insulínica ⁽¹⁾.

Sin embargo, para su diagnóstico serán los métodos de imagen y a su cabeza la ecografía abdominal el procedimiento más utilizado. Su importancia como método de diagnóstico radica en la sensibilidad para mostrar el incremento de la ecogenicidad provocado por la infiltración grasa a éste nivel. Si bien hay que decir, que su eficacia vendrá condicionada necesariamente por la existencia previa de un cierto grado de infiltración grasa, esto es, solo será posible detectar una esteatosis hepática si existe un componente graso infiltrativo mayor del 33% respecto del parénquima hepatocitario ⁽³²⁾.

Las técnicas alternativas de imagen son la resonancia nuclear magnética, y la tomografía axial computarizada. En el caso de la resonancia, ésta muestra una mayor precisión para la detección de dicho proceso. Ahora bien, el procedimiento más preciso para diagnosticar dicho proceso en el momento actual es la biopsia hepática, ya que no sólo confirma su diagnóstico

sino que además establece la gravedad de la esteatosis y excluiría cualquier otro proceso causante de una esteatosis hepática ⁽³³⁾.

En la actualidad existen otros métodos utilizados para el diagnóstico de esteatosis como el FibroScan y otros métodos no invasivos séricos como el FibroMax, utilizados para el cribado de fibrosis, esteatosis y esteatohepatitis en pacientes con factores de riesgo metabólicos, todos ellos, sin embargo, con una mayor indefinición diagnóstica. En un futuro seguramente se utilizarán métodos basados en técnicas de genómica y proteómica, pero hoy en día la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática ⁽³⁴⁾.

Evolución clínica en el adolescente:

Generalmente, aquellos adolescentes que cursan con una esteatosis hepática simple suelen evolucionar de manera favorable, sin progresión histológica a la gravedad. Si bien es cierto que esta evolución dependerá en gran medida del grado de afectación hepática existente, de forma que aquellos pacientes portadores de un mayor grado de infiltración grasa pueden progresar en su evolución, degenerando en una cirrosis hepática. A pesar de su rareza a estas edades, se han descrito casos de cirrosis hepática ⁽³⁵⁾.

Pronóstico:

El hígado graso sin otros factores de riesgo asociados no aumenta la morbimortalidad a corto plazo y se asocia a una expectativa de vida normal; sin embargo la EHNA aumenta la mortalidad global en un 35-85% comparado con población general de la misma edad y sexo. La mortalidad de causa hepática aumenta 9-10 veces siendo la cirrosis la 3ª causa de muerte independiente en esta población en comparación con la 13ª de la población general. Así mismo la mortalidad de causa cardiovascular está incrementada en dos veces en estos pacientes ⁽²⁾.

Prevención:

No hay acuerdo internacional con respecto al tipo de pesquisa (*screening*) en población general dada la falta de claridad en los estudios diagnósticos y opciones de tratamiento; además se requiere un análisis adicional sobre costo-beneficio a largo plazo. Un ejemplo es el de las guías europeas y de la región Asia-Pacífico que recomiendan estudio en población de riesgo con síndrome metabólico y RI utilizando medición de enzimas hepáticas y ecografía abdominal ⁽²⁾.

Tratamiento:

Hay acuerdo en la necesidad de utilizar como primera medida terapéutica la dieta y la modificación de estilo de vida, con actividad física regular. Dichas medidas son recomendadas a todos los pacientes con EHGNA, con o sin sobrepeso ⁽²⁾.

1. Cambios en estilo de vida:

Incluye bajar de peso, modificaciones de la dieta y aumentar la actividad física. Con estas medidas hay reducción del tejido adiposo y así de la insulino-resistencia, principal mecanismo en la patogenia de la EHGNA ⁽²⁾.

a. Recomendaciones dietéticas incluyen una reducción de 600-800 calorías o restricción calórica a 25-30 kcal/kg de peso ideal. La fracción de carbohidratos debe ser reducida a un máximo de 45% del total de calorías y el de las grasas saturadas a <10%. Se debe favorecer el consumo de frutas y verduras. Dichas medidas han demostrado ser útiles en disminuir la esteatosis hepática y el nivel de amino transferasas.

b. Baja de peso con la dieta, debe ser de 5-10% del peso basal para observar un beneficio clínico real. Revisiones sistemáticas han demostrado mejoría en insulino-resistencia, de aminotransferasas, de esteatosis e inflamación pero no de fibrosis hepática. La baja de peso debe ser gradual, 0,5 kg/semana, dado que reducciones mayores a 1,6 kg/semana pueden generar mayor inflamación y fibrosis.

Considerando el costo/beneficio, ausencia de contraindicaciones y de efectos colaterales, tanto la dieta como la baja de peso antes señaladas se recomiendan a todos los pacientes con EHGNA ⁽²⁾.

c. Ejercicio físico mejora la insulino-resistencia y la esteatosis hepática. Se recomiendan treinta minutos de ejercicio físico aeróbico moderado a intenso tres a cinco veces por semana. Como recomendación, la actividad física moderada a intensa es beneficiosa dado el bajo costo de la medida y los beneficios tanto en insulino-resistencia como en la mejoría de la esteatosis hepática ⁽³⁶⁾.

2. Fármacos para bajar de peso:

a. **Orlistat**, un inhibidor de la lipasa entérica y Sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, por sus efectos en la baja de peso indirectamente podrían mejorar la esteatosis. Sin embargo no se recomiendan por el potencial hepatotóxico del Orlistat y el aumento del riesgo cardiovascular de la sibutramina.

b. **Rimonabant**, antagonista de receptor de cannabinoides. Reduce el apetito y así la ingesta calórica. Por sus efectos adversos psiquiátricos fue retirado del mercado ⁽³⁷⁾.

3. Cirugía bariátrica

En obesidad mórbida, la cirugía es una buena alternativa para obtener una reducción de peso mantenida cuando las modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio) y el tratamiento farmacológico no han sido efectivas. Se califican como procedimientos restrictivos a la banda gástrica, balón y gastrectomía en manga y los que generan malabsorción: by-pass gástrico. Reduce la inflamación, la esteatosis y podría incluso regresar la fibrosis hepática. Podría disminuir el riesgo cardiovascular, diabetes Mellitus, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia en el largo plazo, en comparación con la baja de peso convencional. Aún faltan estudios randomizados en cirugía bariátrica que evalúen los efectos en el largo plazo para su recomendación como tratamiento primario en EHNA. Previamente debe descartarse la presencia de cirrosis hepática dado que dicho estadio de la enfermedad con presencia de hipertensión portal, aumenta el riesgo de morbimortalidad de la cirugía. La recomendación debe ser individualizada, aconsejada por un comité multidisciplinario y en centros médicos especializados ⁽³⁸⁾.

4. Insulino-sensibilizadores

a. **Metformina** es una biguanida. Mejora la insulino-resistencia y la hiperinsulinemia. En algunos estudios redujo las aminotransferasas, pero este hallazgo no es constante; tampoco se ha demostrado mejoría histológica. No se recomienda Metformina para el tratamiento del hígado graso, sin embargo puede ser utilizado para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en los que adicionalmente reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con esta enfermedad (cardiovasculares y otras causas de mortalidad). Existen evidencias que sugieren una reducción en el riesgo de Hepatocarcinoma en pacientes diabéticos con EHNA.

b. Tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo. Estudios clínicos han demostrado una disminución de los niveles de aminotransferasas, de inflamación y esteatosis hepática aunque no de fibrosis hepática, en pacientes con EHNA con o sin Diabetes Mellitus tipo 2. El perfil de seguridad es cuestionado por el aumento de riesgo cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva y eventos coronarios. La pioglitazona es la única disponible, aunque existiría un aumento en el riesgo de cáncer vesical e incremento de peso no deseado, lo que puede ser una limitante ⁽³⁹⁾.

5. Hipolipemiantes

Para manejo de la dislipidemia asociada a síndrome metabólico:

a. Fibratos y estatinas: No hay estudios multicéntricos con base sólida para recomendar su uso en EHNA. Los fibratos podrían regular la inflamación, sin que exista evidencia clínica al respecto. Se recomienda solo en estudios clínicos controlados y para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con EHNA. Las estatinas, a pesar de poder producir un incremento en amino transferasas, su uso es seguro en pacientes con daño hepático, y a largo plazo mejorarían las pruebas hepáticas y el riesgo de eventos cardiovasculares y podría reducir el riesgo de hepatocarcinoma ⁽⁴⁰⁾.

b. Ezetimibe: Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol y fitoesterol. Esta droga podría aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación y esteatosis hepática. Tendría además una función antioxidante hepática. Un estudio reciente mostró beneficios bioquímico, metabólico e histológico en el seguimiento, pero faltan estudios para recomendar su uso. Su efecto es prometedor. La recomendación actual no es utilizarlo como tratamiento de EHNA, pero podría utilizarse para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con EHNA ⁽⁴¹⁾.

6. Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA):

Estudios experimentales sugieren un rol del eje RAA como mediador de inflamación y fibrosis hepática en EHNA. La inhibición del eje RAA reduce la fibrosis hepática en modelos experimentales a través de células estrelladas involucradas en fibrogénesis. Tanto con Telmisartán e Irbesartán se observaría una mejoría tanto bioquímica como histología. En estudios con menor número de pacientes se observarían efectos similares con Losartán ⁽⁴²⁾.

7. Antioxidantes

Considerando la inflamación y el estrés oxidativo como hallazgos en EHGNA los antioxidantes podrían ser beneficiosos.

a. Vitamina E: El estudio PIVENS mostró mejoría bioquímica e histológica significativa (43% vs 19% en grupo placebo), mejorando la esteatosis e inflamación sin mejoría de la fibrosis. Sin embargo el efecto benéfico se pierde luego de la discontinuación. Otro estudio, no logró demostrar dicho beneficio. Es discutible el aumento de la mortalidad de otras causas asociado al uso de vitamina E, observación que no ha sido confirmada en otros estudios. La recomendación actual es el uso de vitamina E en aquellos adultos no diabéticos con EHNA demostrado por biopsia que no responden a cambios en el estilo de vida y que tienen enfermedad avanzada en estado previo a la cirrosis hepática ⁽²⁾.

b. Pentoxifilina: Inhibe citoquinas pro-inflamatorias incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y tendría efecto anti-fibrogénico *in vitro*. Se ha observado después de un año de tratamiento, disminución en la necro-inflamación, fibrosis y en cerca del 40% de los pacientes la mejoría del *score* de actividad EHGNA ⁽²⁾.

8. Ácido ursodeoxicólico

Ácido biliar cito-protector hidrofílico no ha demostrado beneficio en EHGNA ⁽⁴³⁾.

9. Trasplante hepático

Con el incremento progresivo de EHNA, la cirrosis de esta causa constituye una indicación creciente de trasplante hepático, con cerca del 12% en algunos países como el Reino Unido. Se ha observado en un estudio limitado de pacientes trasplantados por cirrosis por EHNA, una recurrencia de esteatosis en el 70% y EHNA en el 25%, sin pérdida del injerto o necesidad de retrasplante hepático a 3 años de seguimiento. Es fundamental en estos pacientes el manejo cardiovascular de tal manera de reducir la mortalidad por esta causa ⁽⁴⁴⁾.

A pesar de los logros alcanzados en dicha técnica quirúrgica, su aplicación en el paciente pediátrico con hígado graso es aún muy limitada, no excediendo el 1%. Además, se deberá tener en consideración que algunos de los donantes de hígado cadáveres pueden mostrar ya en el momento de su muerte una esteatosis hepática superior al 40%, dificultando aún más si cabe esta opción terapéutica.

En base a todo lo expuesto, resulta importante la detección temprana de la enfermedad evitando con ello la progresión hacia sus complicaciones. Es al mismo tiempo importante informar a los padres acerca del curso clínico que conlleva la enfermedad, explicándoles la importancia y el beneficio derivado de la reducción de peso para sus hijos como actuación más inmediata ⁽¹⁾. Por otra parte, resultaría igualmente necesaria la implantación de programas de detección temprana de esteatosis hepática en las unidades de medicina familiar, ya que éstas constituyen el área de primer contacto con el paciente, especialmente en aquellos pacientes con obesidad severa.

Por último, los cambios en el estilo de vida de los individuos obesos con y sin esteatosis hepática deben establecerse de manera precoz, estableciéndose metas reales a corto y largo plazo.

1.1 Hallazgos y estudios realizados

Un estudio publicado en la revista venezolana de endocrinología y metabolismo publicaron un estudio denominado: **ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS: ASOCIACIÓN CON ADIPOSIDAD, LÍPIDOS, INSULINA Y ENZIMAS HEPÁTICAS** Estudiar la frecuencia de presentación de esteatosis hepática (EH) en un grupo de niños y adolescentes obesos y su asociación con medidas antropométricas, niveles de lípidos sanguíneos, resistencia a la insulina y aminotransferasas. Métodos: Se incluyeron 22 niños y adolescentes obesos (IMC>pc97) entre 6 y 13 años de edad, con promedio de $9,28 \pm 1,9$ años, 59% de sexo masculino y 41% femenino. Se tomaron tensión arterial y medidas antropométricas, incluyendo cintura, y se calcularon índice de masa corporal (IMC), área grasa y área muscular. Se hicieron determinaciones sanguíneas de glicemia e insulina en ayunas y post-prandial, lípidos y aminotransferasas. Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, HOMA-IR. Se realizó ecografía hepática con transductores entre 3 y 5 MHz para determinar la presencia de EH de acuerdo a la presencia de ecogenicidad, atenuación del sonido y visualización de vasos y diafragma. Resultados: El 45% (10/22) de los participantes presentó EH, 6 de sexo femenino y 4 de masculino, diferencia que no llegó a ser significativa. En el 14% la EH fue leve, en el 27% moderada y en el 4% severa. Se observó asociación significativa de la presencia de EH con elevación de la aspartato aminotransferasa (AST; $p=0,029$) y de la alanina aminotransferasa (ALT; $p=0,003$). No fue significativa la asociación con resistencia a la insulina y alteraciones lipídicas. Los niños con EH presentaron valores significativamente más altos de IMC ($p<0,005$), cintura ($p<0,005$), área grasa ($p<0,05$), insulina post-prandial

($p < 0,05$), AST ($p < 0,0001$), ALT ($p < 0,0001$) y fosfatasa alcalina ($p < 0,0001$) que aquellos sin EH. En el análisis de regresión logística, con la presencia de EH como variable dependiente, se encontró que el IMC fue la variable antropométrica explicativa más significativa ($p = 0,018$; IC 95%: 1,12-3,52), y la AST la variable bioquímica explicativa más significativa ($p = 0,032$; IC 95%: 1,02-1,63). Conclusiones: La EH es una complicación frecuente de la obesidad en niños y adolescentes, y se asocia con los indicadores de adiposidad, principalmente el IMC, así como con los niveles de aminotransferasas ⁽⁴⁵⁾.

Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos

publicado en la revista Endocrinología y Nutrición 2008; **Objetivos:** El propósito de este estudio fue evaluar la correlación de la presencia de esteatosis hepática determinada mediante ultrasonografía con medidas antropométricas, pruebas de funcionamiento hepático, glucosa e insulina en ayuno, resistencia/sensibilidad a la insulina, perfil lipídico, además de evaluar su frecuencia de acuerdo al estadio puberal. **Material y métodos:** Diseño del estudio: transversal analítico. Se incluyeron 46 niños y adolescentes de ambos sexos, de edades entre los 2 y 18 años con obesidad. Se formaron dos grupos de pacientes con obesidad, de acuerdo a la presencia o no de esteatosis hepática identificada mediante ultrasonografía. A todos se les realizaron mediciones de perímetro de cintura, peso, estatura, presión arterial, longitud y circunferencia del pene, índice de volumen peneario (IVP), se evaluó la presencia de acantosis nigricans y el estadio puberal. Se midieron niveles séricos de glucosa en ayuno y a los 120 minutos posteriores a una carga de 75 gramos de glucosa, insulina en ayuno, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP). Para determinar la resistencia a la insulina/sensibilidad se utilizaron las fórmulas de homeostasis de la glucosa (HOMA) y el método cuantitativo del índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI) respectivamente. Se realizó ultrasonido de vías biliares.

Resultados: La prevalencia de esteatosis hepática fue del 28.3%. Los promedios de los niveles de ALT, GGT e insulina en ayuno y HOMA fueron significativamente más altos en los pacientes con esteatosis ($p = 0.000$, $p = 0.001$, $p = 0.000$ y $p = 0.000$, respectivamente) comparados con los obesos sin esteatosis.

La esteatosis hepática fue más frecuente en los sujetos prepúberes (estadio 1 de Tanner).

Conclusiones: La realización del ultrasonido hepático permitió identificar en población pediátrica la presencia de esteatosis. Hubo una correlación muy alta con las alteraciones en las enzimas hepáticas, lo que confirma esta alteración. Los portadores de esteatosis tuvieron

un mayor grado de obesidad, con IMC significativamente mayor. El ultrasonido de vías biliares debería formar parte de la evaluación en niños con obesidad severa ⁽⁴⁶⁾.

En Venezuela, se evaluaron los niveles de actividad de las enzimas hepáticas, perfil lipídico y glicemia como factores de riesgo de esteatosis hepática en niños obesos que asistieron al Centro Materno Infantil Altagracia, Cumaná, estado Sucre, durante marzo-abril 2009. Se estudiaron 72 niños (36 obesos y 36 controles), con edades comprendidas entre los 6 y 11 años. A cada uno se les determinó el índice de masa corporal y los indicadores bioquímicos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, glicemia, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa). Los resultados obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico de varianza de una sola vía, seguido de una prueba a *posteriori Student-Newman-Keuls* al 95,00%. Se encontró que existen diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) entre los pacientes obesos y el grupo control para los niveles séricos de glicemia y diferencias significativas ($p < 0,05$) en los niveles de actividad de alanino aminotransferasa; mientras que, para los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, y niveles de actividad de aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Se encontró asociación entre la condición de los pacientes con los parámetros lipoproteínas de muy baja densidad y glicemia, mientras que en los demás parámetros no hubo agrupación alguna. De acuerdo a esto, se concluyó que los obesos presentaban alteraciones en la actividad de las enzimas hepáticas, particularmente en la alanino aminotransferasa, éste se relacionó con el incremento de grasa hepática y grasa visceral y fue el mejor marcador enzimático con una gran sensibilidad y especificidad de esteatosis severa, lo que podría implicar el riesgo de padecer enfermedades crónicas, asociadas a la esteatosis hepática no alcohólica ⁽⁴⁷⁾.

Hospital Pediátrico «Juan M. Márquez» Hígado graso no alcohólico en niños obesos: La prevalencia del hígado graso no alcohólico en la obesidad está aumentando entre las enfermedades crónicas del hígado en las edades pediátricas. El propósito de la investigación fue conocer la frecuencia de esta enfermedad en los niños obesos y su asociación con algunas variables clínicas y de laboratorio que pudieran tener un valor predictivo, así como la respuesta al tratamiento dietético. Se estudiaron 44 niños y adolescentes obesos, de uno y otro sexo, con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años. A todos los pacientes se les realizó

glicemia en ayunas, colesterol total, triglicéridos, aminotransferasas séricas y ultrasonido hepático, y se diagnosticó el hígado graso no alcohólico cuando existió aumento de la ecogenicidad de la glándula. Se indicó dieta de 1 200 kcal y se valoraron los resultados del tratamiento a los 6 meses. La frecuencia de hígado graso en nuestro estudio fue del 48 %. Las variables clínicas de valor predictivo de hígado graso no alcohólico fueron la obesidad severa y la evolución de la obesidad por más de 3 años. Las variables de laboratorio no ofrecieron un valor predictivo ($p > 0,05$). Observamos que la reducción de peso ejerció un efecto favorable en la desaparición del hígado graso no alcohólico ⁽⁴⁸⁾.

1.2 Definición del problema

La esteatosis hepática, también conocida como *hígado graso* (o *FLD* en inglés), es la forma más frecuente de esteatosis, no siempre se acompaña de lesión hepática debido a la gran capacidad funcional del hígado. Se produce hepatomegalia y el hígado adopta un aspecto moteado y blando. Al microscopio óptico se observa como los hepatocitos muestran gotas lipídicas que pueden ser de gran tamaño y existir pocas (célula en anillo de sello, más característico de situaciones crónicas) o ser pequeñas y abundantes (célula espumosa, más típico de situaciones agudas). La acumulación de triacilglicéridos en unas u otras zonas del lobulillo hepático dependerá de la causa: en la congestión hepática (que genera isquemia) los triglicéridos se acumulan preferentemente en el centro del lobulillo (esteatosis centrolobulillar) tal y como ocurre en la insuficiencia cardíaca, alcoholismo, etc. La esteatosis perilobulillar es producida tras períodos prolongados de ayuno. Si estos procesos se acompañan de hepatitis (esteatohepatitis) se acaba produciendo necrosis que desembocará en fibrosis hepática. El hígado graso suele aparecer a causa de la toma de grandes medidas de alcohol, azúcares o grasas.

Los síntomas del hígado graso por regla general suelen ser dolor en la parte superior derecha del abdomen, malestar general, fatiga crónica, y sensación de pesadez, en especial después de las comidas. Aunque también es cierto que existen pacientes que no tienen síntomas, cuestión peligrosa hasta cierto punto dado que la enfermedad puede evolucionar de manera silenciosa a estadios más graves. Hace algunos años el hígado graso se relacionaba con el consumo de alcohol en grandes cantidades, aunque en la actualidad cada vez son más los especialistas que relacionan el aumento de personas con esta patología con los altos niveles de obesidad, de colesterol y triglicéridos.

Los factores de riesgo asociados frecuentemente a la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) son la obesidad, la diabetes tipo 2 y la dislipidemia. La prevalencia de obesidad en diferentes estudios de pacientes con EHGNA varía entre el 30 y 100 %, la de diabetes tipo 2 entre el 10 y 75 % y la de dislipidemia entre el 20 y 92 %. La obesidad central pareciera ser un factor de riesgo de mayor importancia para la EHGNA. En el caso de los niños, se han detectado algunos con EHGNA quienes presentan también diabetes tipo 1. La presencia de diabetes aumenta el riesgo y la severidad de EHGNA NAFLD independientemente del índice de masa corporal (IMC). En relación con la dislipidemia, la hipertrigliceridemia puede aumentar el riesgo de EHGNA con mayor preferencia que la hipercolesterolemia. Los antecedentes familiares de esteatohepatitis o cirrosis criptogénica también fueron considerados como factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA. Se sabe que afecta a personas de cualquier edad y de diferentes grupos raciales. Aunque para algunos estudios el típico paciente con EHGNA es una mujer de mediana edad.

Razón por la cual planteo la siguiente pregunta:

¿Serán válidos la alteración de los parámetros bioquímicos como predictor de esteatosis hepática en los niños con obesidad, que asisten a la consulta externa del servicio de endocrinología, durante el periodo de enero a diciembre de 2015?

1.3 Delimitación del estudio

a. Delimitación teórica

La esteatosis hepática también denominada hígado graso no alcohólico constituye una entidad clínica patológica caracterizada por una acumulación de componente graso a nivel hepático, circunstancia que implicará necesariamente el desarrollo de un deterioro hepático en forma de inflamación y fibrosis, características histológicas éstas similares a las originadas en una hepatitis alcohólica. En la actualidad se sabe que la obesidad constituye la causa más frecuente de esteatosis hepática simple entre la población preadolescente y adolescente con el consiguiente riesgo que ello supone para la salud de nuestra población juvenil. El presente estudio tiene fundamento de carácter epidemiológico, el cual pretende establecer la frecuencia esteatosis hepática en niños obesos, y su correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos, que asisten a la consulta externa del servicio de endocrinología, durante el periodo de enero a diciembre de 2015.

b. Delimitación geográfica

Guatemala, cuya cabecera departamental es la Ciudad de Guatemala, cuenta con 17 municipios, con una extensión territorial de 2,126 km cuadrados de los cuales 996 km corresponden directamente a la ciudad de Guatemala, el idioma predominante es el español. Está ubicada en el valle de la Ermita con alturas que varían entre los 1500-1600 (msnm) posee temperaturas muy suaves entre los 12 y 28 °C. Altitud: 1.500 metros. Latitud: 14° 37' 15" N Longitud: 90° 31' 36" O.

c. Delimitación institucional

El estudio se realizara en el servicio de consulta externa de endocrinología del Hospital Roosevelt, ubicado en la zona 11 de la Ciudad de Guatemala.

d. Delimitación temporal

El tiempo en el cual se realizara la investigación corresponde a los meses de enero a diciembre de 2015.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Establecer la sensibilidad de las pruebas bioquímicas como factor predictivo positivo para el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en niños obesos que asiste a la consulta externa de endocrinología, durante el periodo de enero a diciembre de 2015.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

3.2.1 Determinar la correlación de pruebas de colesterol total, triglicéridos, glucosa e insulina para esteatosis hepática y su diagnóstico por ultrasonido.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio Clínico Analítico Transversal

4.2 Área de estudio

Servicio de consulta de externa de endocrinología pediátrica en la Clínica Niño Sano.

4.3 Universo y muestra

Niños y niñas que asistieron a la consulta externa de endocrinología pediátrica que presenten obesidad, comprendidos entre los 5 a 12 años de edad, se realizará medición de peso y estatura para determinar IMC por arriba de dos desviaciones estándar para la edad y sexo, los estratificados con obesidad se procederá a la realización de pruebas bioquímicas y ultrasonido hepático, tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión.

4.4. Sujeto u objeto de estudio

Niños y niñas que asistan a la consulta de endocrinología pediatría en la Clínica Niño Sano comprendidos entre los 5 y 12 años con diagnóstico de obesidad, que cumplan con los criterios de inclusión.

4. 5 Criterios de inclusión

Niños y niñas entre los 5-12 años, con diagnóstico de obesidad (IMC por arriba de dos desviaciones estándar para la edad y sexo), cuyos padres acepten su participación en el estudio.

4.6 Criterios de exclusión

Niños y niñas con tratamiento farmacológico que puedan alterar las pruebas bioquímicas.

Niños y niñas con comorbilidades que aumenten el volumen de tejido adiposo.

Niños y niñas que no completen todos los pasos del proceso de investigación (tamizaje, pruebas bioquímicas y ultrasonido)

4.7 Delimitaciones

- **Temporal:** Dicho estudio se realizó durante 2015 y 2016

- **Espacial:** Se realizó con la participación de pacientes de consulta externa con diagnóstico de obesidad.
- **Institucional:** Clínica de endocrinología pediátrica, Clínica de Niño Sano, Hospital Roosevelt.
- **Teórica:** Se realizó con la finalidad de establecer alteraciones bioquímicas como factor de riesgo para esteatosis hepática en pacientes con obesidad.

4.8 Procedimiento para la recolección de información

El instrumento utilizado para recolectar la información fue una encuesta (Ver Anexo) que contemplo todos los elementos descritos en las variables, la técnica se estructuró en 5 secciones de la siguiente manera:

- **Autorización del comité de docencia e investigación.**

El comité de docencia e investigación del Hospital Roosevelt, previa revisión de protocolo aprobó y autorizó la presente investigación.

- **Determinación de IMC**

El paciente parado sobre una balanza se procedió a determinar su peso en kilogramos y posteriormente de pie firme y utilizando un tallímetro se estableció su estatura en metros, con cuyos datos se determinara el IMC (kg/m^2) y se compara según tablas de OMS según sexo y edad para determinar su estado nutricional y todo aquel que este por arriba de dos desviaciones estándar será catalogado con algún grado de obesidad y podrá ser incluido en el estudio.

- **Acercamiento con los padres de familia o encargados**

Se realizó un acercamiento en la clínica de endocrinología, con padres de familia o encargados de los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad en donde se les informó sobre las alteraciones bioquímicas en el metabolismo de lípidos, glicemia e insulina y las alteraciones hepáticas, destacando la importancia de prevención, diagnóstico temprano, tratamiento. Así mismo se les proporcionó una carta de consentimiento informado la cual firmaron, aceptando

que el niño o adolescente participe en el estudio, además se adjuntó boleta de recolección de datos los cuales serán confidenciales.

- **Extracción de sangre**

El adolescente se presentó en ayunas de 14 horas previo a la obtención de la muestra sanguínea, se sentaron en una silla con respaldo para su brazo y se procederá a la extracción de sangre para las pruebas químicas; luego de escoger el sitio anatómico de punción, se procederá a colocar la ligadura a 2 pulgadas por arriba del sitio seleccionado para la venopunción, se realizó asepsia y antisepsia con alcohol al 70% y algodón en el sitio de la punción, luego se introduce la aguja de una jeringa de 5cc descartable, se aspiraran 4cc de sangre venosa, se retiró la ligadura y se cubre el sitio de la punción con algodón, se extrae la aguja y se coloca una muestra en un tubo al vacío para bioquímica y otro tubo de fluoruro para glucosa pre se transportara para su procesamiento. Y a las dos horas luego de la ingestión de alimentos se repite el procedimiento para la toma de nueva muestra para la determinación de insulina y glucosa post prandial.

Triglicéridos: test in vitrio para la determinación cuantitativa de triglicéridos en suero y plasma humano en sistema Roche/Hitachi. Principio de test: enzimático colorimétrico, con los reactivos: R1 Tampón PIPES.

Insulina: test in vitrio para la detección de insulina en sistema ARCHITEC. El ensayo de insulina ARCHITECT es un inmunoensayo de un solo paso para determinar la presencia de la insulina humana en suero o plasma humano, utilizando la tecnología CMIA con protocolos de ensayo flexibles, referido como Chemiflex. Muestra, anti-insulina micropartículas paramagnéticas recubiertas, y anti-insulina conjugado marcado con acridinio se combinan. La insulina presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas anti-insulina y anti-insulina conjugado marcado con acridinio. Después del lavado, se añaden entonces las soluciones de pre-gatillo y a la mezcla de reacción; la reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades de luz relativas (RLUs). Existe una relación directa entre la cantidad de insulina en la muestra y la RLU detectado por el arquitecto

Glucosa: fundamento del método: la glucosa presente en la muestra origina, según las reacciones acopladas, un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría.

- **Realización de USG hepático**

Luego de realizar los procedimientos descritos se proporcionó orden para realización de ultrasonido hepático, el cual se realizó en el departamento de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Roosevelt con la cooperación de médicos jefes y residentes de dicho departamento.

4.9 Procedimiento para garantizar los aspectos éticos de la investigación

El presente estudio fue de Categoría II, el cual conlleva un mínimo riesgo para el paciente ya que comprende una evaluación mínima del paciente y estudios no invasivos, para determinar la sensibilidad de pruebas bioquímicas como factor de riesgo positivo para esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad.

Se solicitó el consentimiento para realizar la investigación a dirección médica del Hospital Roosevelt, así mismo al comité de docencia e investigación, jefatura de clínica de Niño Sano y Jefatura del departamento de Diagnóstico por imágenes.

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica por lo que se tomaran en cuenta los siguientes aspectos para garantizar aspectos éticos.

- a. Se protegerá la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participen en el estudio.
- b. El proyecto y el método de estudio se describirán claramente en un protocolo de investigación.
- c. Se tomara toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

4.10 Plan de análisis

Para el procesamiento de la información obtenida se procedió de la siguiente forma:

Primero: Se ordenará las boletas con los datos bioquímicos según su número correlativo.

Segundo: Se procederá a ordenar los siguientes datos: sexo, edad, niveles del perfil lipídico (colesterol total y triglicéridos), glicemia pre y postprandial, niveles de insulina pre y postprandial, y esteatosis hepática.

Tercero: Tabulados los datos se procedió al cálculo de la frecuencia de esteatosis hepática en niños y adolescentes con obesidad y su relación con la alteración de las pruebas bioquímicas.

Cuarto: Se creó una base de datos en el programa Excel, EpiInfo, Open epi y uso de MedCalc para la elaboración de cuadros y cruce de variables entre: la variable obesidad y esteatosis; y posteriormente la variable esteatosis y sexo, esteatosis y edad, esteatosis y alteración de pruebas bioquímicas, para determinar si serán estadísticamente significativas según el valor su probabilidad “p”. El resultado de esteatosis hepática y las alteraciones bioquímicas, se integraran para crear la interrelación y el nivel de relación, es decir, una correlación tomando como base comparador el valor p, que pudiese arrojar el mínimo grado de confiabilidad relacional, esto con el uso de tablas de 2x2,

VARIABLE INTERVINIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE		TOTAL
	PRESENTE (CASOS)	AUSENTE (CONTROLES)	
SI	A	B	F1 (A+B)
NI	C	D	F2 (C+D)
TOTAL	C1 (A+C)	C2 (B+D)	N

Posteriormente de realizar las tablas 2x2, se obtuvo el índice de Yauden para establecer el rendimiento de las pruebas bioquímicas como prueba diagnóstica.

Yauden: $J = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$

4.11 Hipótesis

a. Hipótesis verdadera

Los niños con obesidad que presentan diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido, se asocia con alteración en los resultados de perfil lipídico, niveles de glicemia, e insulinoresistencia.

b. Hipótesis nula

Los niños con obesidad que presentan diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido, no tienen alteraciones en los resultados de perfil lipídico, niveles de glicemia y de insulina.

4.12 Variables estudiadas

4.12.1 Variable independiente

Niños y adolescentes con obesidad de la consulta externa de endocrinología

4.12.2 Variable dependiente

Esteatosis hepática

4.12.3 Variable interviniente

Pruebas bioquímicas

- Glicemia pre y post
- Insulina pre y post
- Triglicéridos
- Colesterol Total

4.13 Definición y Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Tipo de variable	Escala de medición
INDEPENDIENTE					
Obesidad	La OMS define el sobrepeso como un exceso de peso corporal comparado con la talla, mientras obesidad se refiere a un exceso de grasa corporal.	IMC por arriba de dos desviaciones estándar para la edad y sexo.	Si / No	Cualitativa	Nominal
DEPENDIENTE					
Esteatosis hepática	Complicación necro inflamatoria de una infiltración grasa persistente a nivel hepático.	Leve: aumento de ecogenicidad y hepatomegalia Moderada: se agrega atenuación del sonido Severa: no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma	Leve Moderada Severa	Cualitativa	Ordinal

INTERVINIENTE						
Pruebas bioquímica alteradas	Química comprende un alto número de determinaciones de concentraciones circulantes de compuestos orgánicos y enzimas implicados en una amplia variedad de procesos metabólicos.	Clínica un de de de de y y	Perfil lipídico: CT: >170 mg/dL LDL: >110 mg/dL HDL: >35 mg/dL TG: >150 mg/dL Glucosa -Pre: >100 mg/dL -Post >140 mg/dL Insulina -Pre: >20 mcU/mL -Post: >200 mcU/MI	Si / No	Cualitativa	Nominal

4.14 RECURSOS

a. HUMANOS

- Estudiante encargado de investigación
- Un revisor de investigación
- Un asesores de investigación

b. FISICOS

- Instalaciones de clínica niño sano
- Instalaciones de laboratorio clínico, y ultrasonido del Hospital Roosevelt

c. MATERIALES Y SUMINISTROS

- Fotocopias de libro: metodología de la Investigación Francisca Canales
- Fotocopias de boleta de recolección de datos
- Material de oficina y escolares (lapiceros, computadora, memoria USB, impresora, hojas papel bond 80 gramos, tinta de impresora negro y a color,)
- Material médico-quirúrgico (jeringas, algodón, guantes, ligaduras, cinta métrica, jabón en seco y tubos de vacío para química) y reactivos de laboratorio.
- Equipo de ultrasonografía

V. RESULTADOS

VALIDACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS COMO FACTOR PREDICTIVO POSITIVO PARA ESTEATOSIS HEPATICA EN NIÑOS OBESOS

Tabla 1: Estratificación de pacientes con obesidad y diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica.

<i>Pacientes obesos</i>				
	Masculinos	Femeninos	Total	
<i>Esteatosis</i>	Si	19	10	29
	No	10	14	24
	Total	29	24	53

Fuente: boleta de recolección de datos

Del total de pacientes con obesidad, se establece una frecuencia de 29 con esteatosis hepática que corresponde al 55% del total de los participantes, de los cuales 65% (19) corresponden al sexo masculino y 35% (10) corresponden al sexo femenino, concordando con estudios en Latinoamérica que establecen mayor incidencia en el sexo masculino.

Tabla 2: Relación de pacientes obesos con esteatosis y con datos de resistencia a la insulina.

		Esteatosis		
		Si	No	Total
Resistencia a la insulina	Si	10	2	12
	No	19	22	41
	Total	29	24	53

Valor P	0.0136	Cociente de probabilidad positivo	4.14
Sensibilidad	34.48%	Razón de probabilidad negativa	0.71
Especificidad	91.67%	Valor predictivo positivo	83.33%
Youden (J)	0.2615	Valor predictivo negativo	53.66%

Fuente: boleta de recolección de datos

Los pacientes con esteatosis hepática y datos de resistencia a la insulina (10), tiene sensibilidad 34%, con índice de Youden 0.2615 y una probabilidad 0.0136 que rechaza hipótesis nula, lo que se traduce que es una prueba útil para detectar pacientes enfermos si coexiste datos de insulinoresistencia y obesidad, teniendo un valor predictivo positivo de 83%.

Tabla 3: Relación de pacientes obesos con esteatosis e hiperglicemia.

		Esteatosis		
		Si	No	Total
Hiperglicemia	Si	15	7	22
	No	14	17	31
	Total	29	24	53

Fuente: boleta de recolección de datos

Valor P	0.0544	Cociente de probabilidad positivo	1.77
Sensibilidad	51.72%	Razón de probabilidad negativa	0.68
Especificidad	70.83%	Valor predictivo positivo	68.18%
Youden (J)	0.2255	Valor predictivo negativo	54.84%

Los pacientes con esteatosis hepática y datos de hiperglicemia (15), tiene una sensibilidad 51.72 %, con índice de Youden 0.2255 y una probabilidad de 0.0544, que no rechaza hipótesis nula, lo que se traduce que es una prueba con menor capacidad para la detección de pacientes enfermos con un valor predictivo positivo de 68%.

Tabla 4: Estratificación de pacientes obesos con esteatosis e hipercolesterolemia

		<i>Esteatosis</i>		
		Si	No	Total
<i>Hipercolesterolemia</i>	Si	10	1	11
	No	19	24	43
	Total	29	25	54

Valor P	0.002	<i>Cociente de probabilidad positivo</i>	8.62%
Sensibilidad	34.48%	<i>Razón de probabilidad negativo</i>	0.68
<i>Especificidad</i>	96%	<i>Valor predictivo positivo</i>	90.91%
Youden (J)	0.30	<i>Valor predictivo negativo</i>	55.81%

Fuente: boleta de recolección de datos

Los pacientes con esteatosis hepática y aumento en las concentraciones séricas de colesterol (10), tiene baja sensibilidad 34.48%, con índice de Youden 0.30 y una probabilidad de 0.002 que rechaza hipótesis nula, lo que se traduce que es una prueba útil para esteatosis hepática al coexistir la asociación de obesidad y niveles elevados de colesterol con un valor predictivo positivo 90.91%

Tabla 5: Estratificación de pacientes obesos con esteatosis e hipertrigliceridemia.

		Esteatosis		
		Si	No	Total
Hipertrigliceridemia	Si	10	2	12
	No	19	22	41
	Total	29	24	53

Valor P	0.01	Cociente de probabilidad positivo	4.14
Sensibilidad	34.48%	Razón de probabilidad negativo	0.71
Especificidad	91.67%	Valor predictivo positivo	83.3%
Youden (J)	0.2615	Valor predictivo negativo	53.66%

Fuente: boleta de recolección de datos

Los pacientes con esteatosis hepática y dislipidemia con aumento de triglicéridos (10), tiene baja sensibilidad 34%, con índice de Youden 0.2615 y una probabilidad que rechaza hipótesis nula, lo que se traduce que es una prueba con utilidad para el diagnóstico de esteatosis en niños obesos al coexistir estas variables con un valor predictivo positivo de 83%.

Tabla 6: Estratificación de pacientes con obesidad con esteatosis y su relación con edad.

	<i>Esteatosis</i>		
	Si	No	Total
<i>Edad</i> 5 ^a – 6 ^a 11m y 29 días	1	10	11
7 ^a - 8 ^a 11m y 29 días	3	7	10
9 ^a – 10 ^a 11m y 29 días	7	4	11
11 ^a – 12 ^a 11m y 29 días	18	3	21

Fuente: boleta de recolección de datos

En relación a la edad, se puede establecer que el desarrollo de la obesidad a lo largo de los años da mayor posibilidad de esteatosis hepática, hasta 60 veces mayor en etapa prepuberal o puberal, siendo los pacientes entre 11^a y 12^a 11m y 29 días los de mayor frecuencia 62% en el grupo de estudio, siendo más frecuente en esta edad por el efecto hormonal.

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Se realizó seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica a los pacientes con diagnóstico de obesidad comprendidos entre los 5 a 12 años de edad, siendo estos un total de 53, de los cuales se puede determinar que 29 (54.7%) presentan diagnóstico de esteatosis hepática, dividiéndose así: sexo femenino 10 (34.48%) y sexo masculino 19 (65.51%). Respecto a la edad más afectada, es la población que se encuentra ya en edad prepuberal o puberal entre 11-12 años con 18 pacientes (62%), dicho resultado muestra relación con literatura y estudios en otros países que establecen mayor prevalencia de esteatosis en pacientes con más de 3 años de evolución con niveles de adiposidad (IMC) elevado y de mayor frecuencia en varones y edades prepuberal, esto debido al efectos fisiológico del desarrollo que por acción hormonal crean resistencia periférica a la insulina y los estrógenos un efecto protector en niñas, elevando la incidencia en pacientes de sexo masculino. Se realizaron tablas tomando en cuenta las variables de investigación, y se determina del total de pacientes con diagnóstico de obesidad y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se determinó que 19 (65.51%) presenta esteatosis hepática leve, y 10 (34.48%) se clasifican como esteatosis moderada. Así mismo se realiza pruebas serológicas que por orden de importancia mencionaremos los datos de colesterol total con una sensibilidad de 34.48% pero con un valor de p altamente significativo 0.002, Yauden 0.30 pero con alto valor predictivo positivo 90%, posteriormente la relación de aumento en triglicéridos y pacientes obesos con esteatosis, con valor p significativo 0.01, sensibilidad 83%, Youden 0.2615 y valor predictivo positivo de 83%, demostrando de esta manera que a mayor adiposidad (IMC) asociado con trastornos de deslipidemia tienen gran valor diagnóstico para establecer infiltración grasa en hígado llegando al diagnóstico por ultrasonografía de esteatosis. Posteriormente encontramos los datos de resistencia a la insulina, el cual tiene un valor p de 0.0136 el cual es significativo y rechaza la hipótesis nula, sensibilidad de 34.48%, Índice de Youden 0.2615 y un valor predictivo de 83% datos que también coinciden como reportado en la literatura, que los principales asociaciones de esteatosis en niños obesos son las elevaciones en transaminasas, triglicéridos y resistencia periférica a la insulina, aludiendo que si es una prueba útil para establecer esteatosis en pacientes obesos si tiene en conjunto resistencia a la insulina. Y en último lugar las elevaciones en los niveles séricos de glucosa, el cual tiene un valor p de 0.0544 la cual es la única que no rechaza la hipótesis nula, con una sensibilidad de 51.7, índice de Youden de 0.2255 y valor predictivo positivo en 68%, siendo la prueba con menor utilidad para establecer esteatosis si existe asociación con obesidad, pero su importancia en ser parte de los componentes para establecer diagnóstico de síndrome metabólico o diabetes.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 La esteatosis hepática es una complicación frecuente 55% (29 casos) en niños y niñas con obesidad (IMC por arriba de dos desviaciones estándar) sometidos en este estudio, estableciendo valores de sensibilidad: glicemia 51.72%, y posteriormente resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con 34.48%. Pero al evaluar el valor predictivo positivo, los pacientes obesos y con trastornos de lípidos son los de mayor porcentaje: colesterol total con 90%, y triglicéridos con 83%, posteriormente resistencia a la insulina con 83%, datos de adiposidad asociado con alteraciones lipídicas y resistencia periférica a la insulina al estar positivos son los que proporcionan mayor predicción para el diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis, y por último elevaciones de glicemia con un valor predictivo positivo de 68%.

6.1.2 Luego de establecer el diagnóstico por ultrasonido de esteatosis hepática, y ver que alteraciones bioquímicas se relacionan se estableció la elevación en niveles de colesterol total como la prueba más significativa con un valor $p=0.002$, posteriormente elevación en triglicéridos con $p=0.01$, luego resistencia a la insulina con $p=0.0136$ que son los únicos datos capaces de rechazar la hipótesis nula que establecía que los pacientes obesos con esteatosis no presentaban alteraciones bioquímicas, siendo los niveles de glucosa $p=0.0544$ la única que no establece una probabilidad de rechazar esta hipótesis.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Dar seguimiento conjunto con el departamento de nutrición para mejorar los hábitos alimenticios, reducir el consumo de carbohidratos, aumentar el consumo de frutas y verduras, con ello buscar la reducción de peso en estos pacientes, a un ritmo de 0.5 kg/semana.

6.2.2 Proporcionar apoyo psicológico al paciente con obesidad y a su núcleo familiar, para evitar trastornos psicosociales por su condición física, motivando a realizar ejercicio o tareas grupales para evitar el sedentarismo.

6.2.3 Promover el seguimiento del estudio, de una forma más amplia con la medición de medidas antropométricas, con índice de cintura cadera, presión arterial, para poder determinar la incidencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes.

6.2.4 Luego de haber establecido mejores hábitos de vida y lograr una reducción significativa de peso corporal con disminución del IMC realizar control ultrasonografico para evaluar la regresión de la esteatosis.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Esteatosis hepática y su manejo clínico en el adolescente obeso Endocrinología y Nutrición, Volume 58, Issue 1, Pages 32-37 Emilio González Jiménez, Jacqueline Schmidt Río-Valle, Judit Álvarez Ferre <http://www.elsevier.es/pt-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-esteatosis-hepatica-su-manejo-clinico-S1575092210002883?redirectNew=true>
2. DRA. LORENA CASTRO S, DR. GUILLERMO SILVA P. Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes En: www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015001...
3. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem Liver Dis.* 2008; 28:339—50.
4. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:561—5.
5. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or = 95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:228—36.
6. Hesham H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr.* 2009;5:245—54.
7. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:636—41.
8. Nicole JB, Cameron SF, Jeffrey BS, Joel EL. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health.* 2009;3:271—81.
9. Tominaga K, Kurata JH, Chen K, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey *Dig Dis Sci.* 1995;40:2002—9.
10. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1257—63.

11. Pena-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:686—7.
12. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liv Dis.* 2002;6:339—420.
13. R.U. Macías, A. Torre, Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin.*, 61 (2009), pp. 161-172
14. P. Angulo, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *N Eng J Med.*, 346 (2002), pp. 1221-1231
15. L. Serra, L. Ribas, J. Aranceta, C. Pérez, P. Saavedra, L. Peña. Obesidad infantil y juvenil en España Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc.)*, 121 (2003), pp. 725-732
16. Sarmiento Quintero, et al, Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), Revisiones, Vol. 46 N°3 – 2016: <http://actagastro.org/enfermedad-de-higado-graso-no-alcoholico-ehgna-revision-y-puesta-al-dia-grupo-de-trabajo-de-la-sociedad-latinoamericana-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-pediatria-slaghnp/>
17. S.G. Hubscher, Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease *Histopathology.*, 49 (2006), pp. 450-465 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02416.x> Medline
18. D.E. Kleiner, E.M. Brunt, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.*, 41 (2005), pp. 1313-1321
19. J.B. Schwimmer, C. Behling, R. Newbury, R. Deutsch, C. Nievergelt, N.J. Schork, Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology.*, 42 (2005), pp. 641-649 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20842> Medline
20. C. Day, O. James Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology.*, 114 (1998), pp. 842-845
21. D. Preiss, N. Sattar Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations *Clin Sci (Lond.)*, 115 (2008), pp. 141-150 <http://dx.doi.org/10.1042/CS20070402> Medline

22. L. Pacifico, E. Poggiogalle, V. Cantisani, G. Menichini, P. Ricci, F. Ferraro, Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory Challenger, *World J Hepatol.*, 2 (2010), pp. 275-288 <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v2.i7.275> Medline
23. V. Nobili, M. Pinzani, Paediatric non-alcoholic fatty liver disease, *Gut.*, 59 (2010), pp. 561-564 <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.187039> Medline
24. R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert, W.V. Tamborlane, S.E. Taksali, C.W. Yeckel Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med.*, 350 (2004), pp. 2362-2374 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031049> Medline
25. S.D. De Ferranti, K. Gauvreau, D.S. Ludwig, E.J. Neufeld, J.W. Newburger, N. Rifai Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Circulation.*, 110 (2004), pp. 2494-2497 <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7> Medline
26. J.J. Díez, P. Iglesias, The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease, *European Journal of Endocrinology.*, 148 (2003), pp. 293-300 Medline
27. J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell, J.G. Kench, A. Kriketos, J. George, Beyond insuline resistance in NASH: TNF alfa or adiponectin? *Hepatology.*, 40 (2004), pp. 46-54
28. S.K.J. Erickson, Nonalcoholic fatty liver disease, *Lipid Res.*, 50 (2009), pp. 412-416
29. R.U. Macías-Rodríguez, A. Torre; Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis, An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin.*, 61 (2009), pp. 161-172
30. R. Vuppalanchi, N. Chalasani, Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management, *Hepatology.*, 49 (2009), pp. 306-317 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22603> Medline
31. A. Wieckowska, A.J. McCullough, A.E. Feldstein, Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future *Hepatology.*, 46 (2007), pp. 582-589 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21768> Medline
32. M. Tobari, E. Hashimoto, S. Yatsuji, N. Torii, K. Shiratori; Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.*, 48 (2009), pp. 739-7346 Medline
33. D. Joy, V.R. Thava, B.B. Scott; Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary?, *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 15 (2003), pp. 539-543 <http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000059112.41030.2e> Medline
34. M. Charlton, K. Viker, A. Krishnan, S. Sanderson, B. Veldt, A.J. Kaalsbeek, Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic

spectrum of nonalcoholic fatty liver disease *Hepatology.*, 49 (2009), pp. 1375-1384
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22927> Medline

35. A.E. Feldstein,P. Charatcharoenwitthaya,S. Treeprasertsuk,J.T. Benson,F.B. Enders,P. Angulo. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut.*, 58 (2009), pp. 1538-1544
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.171280> Medline
36. Thomas C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults:a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-66.
37. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Bedogni G, Crocè LS, Masutti F, Tiribelli C. Systematic review and meta-analysis on the adverse events of rimonabant treatment: considerations for its potential use in hepatology. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:75.
38. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients.*Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD007340.
39. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1675-85.
40. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO: Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009; 136: 1601-1608.
41. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 101-7.
42. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-5.
43. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005160.
44. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J: Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transplant* 2009; 15: 1843-51.

45. Camacho et all. Steatosis Hepática En Niños Y Adolescentes Obesos: Asociación Con Adiposidad, Lípidos, Insulina Y Enzimas Hepáticas, Rev. Venez. Endocrinol. Metab. v.8 n.8 Mérida feb. 2010
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000100004
46. Brian González-Pérez, Ricardo Salas-Flore. Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 16, No. 2 Abril-Junio 2008 pp 59-65
<http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2008/er082b.pdf>
47. Wendy Carolina Luna Alcala, Niveles De Actividad De Las Enzimas Hepáticas, Perfil Lipídico Y Glicemia Como Factores De Riesgo De Esteatosis Hepática En Niños Obesos Que Asistan Al Centro Materno Infantil Altagracia, Marzo-Abril 2009
http://ri.biblioteca.udo.edu.ve/bitstream/123456789/4189/1/TESIS_WL.pdf
48. Dra. Larisa Pacheco Torres, Dr. Regino Piñeiro Lamas, Dra. Trini Fragoso Arbelo, Dra. María del Carmen Valdés Alonso y Dra. Ronelsis Martínez. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. Hospital Pediátrico «Juan M. Márquez» Rev Cubana Pediatr v.78 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2006
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000100002

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1 Boleta de recolección de datos

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HOSPITAL ROOSEVELT- MAESTRIA EN PEDIATRIA

VALIDACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS FACTOR PREDICTIVO POSITIVO PARA ESTEATOSIS HEPATICA EN NIÑOS CON OBESIDAD

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono: _____

Fecha: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ kg/m²

Datos de laboratorio:

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Colesterol		<170 mg/Dl
Triglicéridos		30-145 mg/dL
Glucosa pre		70-105 mg/dL
Glucosa post		<140 mg/dL
Insulina pre		
Insulina post		

Datos de USG:

Normal	
Esteatosis hepática leve	
Esteatosis hepática moderada	
Esteatosis hepática severa	

Anexo No. 2 Consentimiento informado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Hospital Roosevelt

Maestría en Pediatría

Consentimiento Informado

No. Boleta _____

Introducción: El presente estudio pretende determinar la relación del nivel de obesidad con la presencia de esteatosis, con el objetivo de establecer su incidencia en la población infantil, garantizando la integridad física y psicológica del participante.

Antecedentes: La esteatosis hepática constituye una entidad clínica patológica caracterizada por acumulación del componente graso a nivel hepático, circunstancia que provocara inflamación y fibrosis, siendo la obesidad la causa más frecuente en la población infantil, estimándose en cifras menores 10% para la población general, frente 70-75% estimado entre la población con obesidad; siendo su forma principal de prevención mantener un peso adecuado para la edad y sexo, como control adecuado en la dieta.

Propósito: determinar la relación de obesidad, medidas antropométricas y alteraciones bioquímicas con esteatosis hepática.

Diseño y metodología del estudio: estudio clínico observacional, que se realiza en la clínica de endocrinología pediátrica, durante el año 2015, con la totalidad de pacientes atendidos con diagnóstico de obesidad.

Participara todo paciente con diagnóstico de obesidad, entre 5 a 12 años, que no esté bajo tratamiento farmacológico que pueda provocar aumento de tejido adiposo o alterar los niveles de transaminasas, glucosa e insulina, debiendo cumplir con todo el proceso de la investigación donde se solicita a los pacientes asistir a sus citas las cuales son programadas en forma bi o trimestral, en donde se establece el índice de masa corporal, índice cintura cadera, posteriormente toma de laboratorios estando el paciente en ayunas y dos horas luego del desayuno y por último la realización de ultrasonografía hepática para establecer diagnóstico

de esteatosis. No existiendo riesgo de efectos adversos, por no hacer uso de medicamentos o medio de contraste para la realización de los estudios. El paciente es libre de participar en el estudio y tiene el derecho de no continuar si de esta manera lo desea. Se garantiza que no habrá daño a la integridad física, psicología y moral, y que los resultados serán de uso exclusivo para la investigación, no revelando su identidad y el mismo no tendrá costo alguno, siendo los costos generados pagados por el investigador. Además de contar con el apoyo del investigador para la aclaración de dudas y preguntas (Luis Lorenzana, celular 3041-8340).

Por lo que acepto mi participación voluntaria para el estudio.

Nombre del paciente: _____

Nombre del padre o madre: _____

Identificación: _____ Teléfono: _____

Fecha: _____

Investigador: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR ELT RABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "**VALIDACION DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICA COMO FACTOR PREDICTIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA**". Para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier motivo diferente al que señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.