



BUAP

Facultad de Medicina
Hospital Infantil de Tlaxcala

**“Análisis clínico de una serie de casos de pacientes pediátricos con
enfermedad de hígado graso no alcohólico del Hospital Infantil de Tlaxcala.”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

Presenta:

Brenda Larisa Cornejo González

Director:

Dra. Ma Berenice González Romano



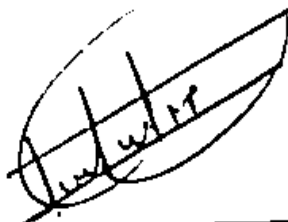
Co-Director:

**Dr. Federico Osorio Antonio
Puebla de Zaragoza, Febrero 2025**



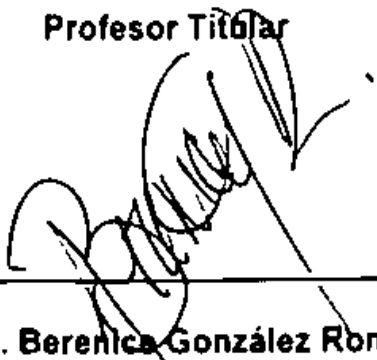
Dra. Griselda Fuentes Fuentes

Jefa de la división de Enseñanza e Investigación



Dr. Luis Enrique Muñoz Pérez

Profesor Titular



Dra. Ma. Berenice González Romano

Director



Dr. Federico Osorio Antonio

Co-Director

1. INDICE

1.	INDICE.....	3
2.	INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	5
3.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	6
4.	INTRODUCCION	8
5.	ANTECEDENTES.....	9
5.1.	GENERALES	9
	Definición	9
	Patogenia.....	9
	Factores de riesgo	12
	Prevalencia	12
	Diagnóstico	13
	Tratamiento.....	16
	Complicaciones.....	16
5.2.	ESPECÍFICOS	17
6.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA).	22
7.	JUSTIFICACIÓN.....	22
8.	OBJETIVOS.....	22
8.1.	GENERAL	22
8.2.	PARTICULARES (o específicos).	23
9.	MATERIAL Y METODOS.....	23
9.1.	TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO	23
9.2.	DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO	23
9.2.1.	Población fuente	23

9.2.2.	Población elegible.....	23
9.3.	DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL	23
9.3.1.	Criterios de Inclusión	23
9.3.2.	Criterios de Exclusión	23
9.4.	ESTRATEGIAS DE MUESTREO	24
9.5.	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	24
10.	RESULTADOS.....	31
11.	DISCUSION	36
12.	CONCLUSIONES	38
13.	ANEXOS.....	39
	Anexo I Instrumento de recolección de información	40
	Anexo II Hoja de registro de protocolo en la institución	42
	Anexo III Carta de confidencialidad	43
	Anexo IV Carta de no conflicto de intereses.....	44
14.	REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS.....	45

2. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Fig. 2 Mapeo de prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.....	13
Fig. 4. Porcentaje por rango de edad	31
Fig. 3 Rango de edad	31
Fig. 5 Características clínicas (estrías).	31
Fig. 6 Características clínicas (acantosis nigricans)	31
Fig. 7 Percentil de acuerdo con edad y perímetro abdominal.	32
Fig. 8 Niveles de alanino aminotransferasa.	33
Fig. 9 Niveles de aspartato aminotransferasa.....	33
Fig. 10 Niveles de colesterol de baja densidad.	33
Fig. 11 Niveles de colesterol total	33
Fig. 12 Niveles de triglicéridos.....	34
Fig. 13 Niveles de colesterol de alta densidad	34
Ilustración 14 Clasificación de riesgo de resistencia a la insulina.	34
Fig. 15. Grado de esteatosis hepática	35
Tabla 1 Niveles de marcadores bioquímicos.....	35

3. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción

La patología del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se distingue por la acumulación de grasa en más del 5% de los hepatocitos, sin identificar causas secundarias. La obesidad y otros factores metabólicos han incrementado su prevalencia, con riesgos relacionados como la diabetes tipo 2 y patologías cardiovasculares. La mayor parte de los casos son asintomáticos, lo que complica su identificación precoz. Hoy en día, no hay un tratamiento concreto respaldado por evidencia, por lo que las tácticas terapéuticas se enfocan en modificaciones en el estilo de vida.

Objetivo

Evaluar las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de pacientes pediátricos con diagnóstico de EHGNA en el Hospital Infantil de Tlaxcala, con el fin de identificar tendencias y proponer estrategias para su abordaje y seguimiento.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en una muestra de 20 pacientes pediátricos con diagnóstico de EHGNA entre 2021 y 2023. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas, incluyendo el índice de masa corporal, perfil lipídico y el índice HOMA-IR como indicador de resistencia a la insulina.

Resultados

El 65% de los pacientes eran masculinos, con una edad promedio de 11.9 años. Todos presentaban obesidad y el 90% tenían un perímetro abdominal por encima del percentil 90. La evaluación bioquímica mostró que el 75% tenía resistencia a la insulina y el 95% presentaba niveles bajos de colesterol de alta densidad. En cuanto a la evaluación ultrasonográfica, el 55% de los casos presentó esteatosis hepática de grado 1 (leve) y el 45% de grado 2 (moderada).

Conclusiones

El estudio confirma la asociación entre la obesidad infantil y la EHGNA, con alteraciones metabólicas significativas. Se recomienda un abordaje multidisciplinario con énfasis en la

detección temprana y el seguimiento clínico para prevenir complicaciones a largo plazo. Además, se sugiere la implementación de protocolos específicos de tamizaje y manejo en la población pediátrica con factores de riesgo.

4. INTRODUCCION

El trastorno del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se distingue por la acumulación de grasa en más del 5% de los hepatocitos, sin identificar causas secundarias. Se ha transformado en la enfermedad hepática crónica más común en la población infantil, a causa del aumento de la obesidad y otras alteraciones metabólicas. Pese a que la mayoría de los casos son asintomáticos, la EHGNA puede progresar hacia problemas serios como la esteatohepatitis, fibrosis hepática y afecciones cardiovasculares, subrayando así la relevancia de su identificación precoz y tratamiento completo. Nuestro estudio se centra en el análisis clínico, bioquímico y ultrasonográfico de una serie de pacientes pediátricos con diagnóstico de EHGNA en el Hospital Infantil de Tlaxcala. Mediante un diseño observacional y retrospectivo, se busca identificar características comunes en esta población y evaluar su relación con factores de riesgo metabólicos. La información obtenida permitirá orientar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir la incidencia de complicaciones de nuestros pacientes a largo plazo.

5. ANTECEDENTES.

5.1 GENERALES

Definición

El trastorno del hígado graso no alcohólico se caracteriza por la manifestación de esteatosis hepática en más del 5% de hepatocitos sin evidencia de enfermedades virales, autoinmunes, metabólicas o provocadas por fármacos. Este proceso puede ser persistente y también puede provocar daños en otros órganos. Un conjunto global de hepatólogos sugirió una alteración en la terminología con la finalidad de cambiar el término no alcohólico, ya que este término se utiliza en pacientes pediátricos. Sugirieron el trastorno del hígado graso vinculado a disfunción metabólica (MAFLD) o el trastorno del hígado graso pediátrico (PeFLD), en lugar del trastorno del hígado graso no alcohólico. Sin embargo, aún no se ha consolidado una aceptación internacional. (Jernej Brecelj & Orel, 2021).

La EHGNA engloba diversas manifestaciones, desde esteatosis aislada hasta la esteatohepatitis no alcohólica, donde se pueden observar cambios histológicos de inflamación y fibrosis, así mismo se ha visto que aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad renal, por lo que cada vez más se considera una enfermedad multisistémica, que puede inducir enfermedad hepática fulminante. (Shaunak et al. 2020)

Patogenia

La fisiopatología de la EHGNA es compleja y aun no es clara, sin embargo, existen múltiples factores, así como relaciones complejas entre factores genéticos, hormonales y nutricionales. Inicialmente, implica esteatosis hepática, que comprende la acumulación de lípidos que surge de la entrada excesiva de ácidos grasos de los depósitos endógenos, secundario al consumo excesivo de grasa en la dieta y la lipogénesis hepática *de novo* (DNL) (Mandala et al., 2020)

Existe la hipótesis de múltiples factores, donde el primer impacto es causado por la acumulación de grasa hepática secundario a obesidad y la presencia de resistencia a la insulina, además contribuyen otros factores como son los genéticos y ambientales. Se ha observado un papel importante entre los genes relacionados con la inflamación, el

metabolismo de lípidos y la oxidación en la evolución de la esteatosis hepática. (Jernej Breclj & Orel, 2021)

Por otro lado, los factores de riesgo genéticos están relacionados con la predisposición y la evolución de la EHGNA. Existe una variante del gen de la proteína 3, este contiene el dominio de la fosfolipasa similar a la palatina, *PNPLA3* que se relaciona con el incremento de grasa hepática, fibrosis y riesgo de carcinoma, con prevalencia superior del alelo de riesgo en jóvenes hispanos. Una variante en el gen de la proteína reguladora de la glucoquinasa, *GCKR* se vinculó con un aumento en la tasa de lipogénesis hepática de novó en adolescentes obesos, y un alelo menor en el gen humano de la superfamilia 2 transmembrana 6 *TM6SF2* se asoció con una mayor fibrosis y aumento de la actividad de la enfermedad de hígado graso no alcohólica en niños. El mecanismo por el cual la variante *I148M* del gen *PNPLA3* promueve la enfermedad hepática está relacionado con la acumulación de la proteína mutada en la superficie de las gotas de lípidos en los hepatocitos, lo que altera la remodelación de los lípidos. Además, la proteína *I148M* altera la liberación de retinol de las células estrelladas hepáticas, promoviendo la inflamación y la fibrogénesis. (Mandala et al., 2020)

Existe evidencia de los efectos adversos acerca del consumo alto en azúcares, específicamente fructuosa, incluido la exposición in-utero para el desarrollo de obesidad y de la EHGNA. Se realizó un estudio en ratones que consumían de forma crónica un alto contenido de carbohidratos, donde se observó como aumentaron la producción de triglicéridos. La glucosa adicional promovió la síntesis de lípidos a través de la activación del factor de transcripción proteína de unión a elementos sensibles a los carbohidratos (ChREBP) y el exceso de fructuosa activa tanto a (ChREBP) como a la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP1). Esto demostró que la glucosa y la fructosa dietéticas ejercieron diferentes efectos sobre la acetilación de proteínas mitocondriales y el malonil CoA, dando como resultado una mayor reducción de la oxidación de ácidos grasos y aumento en la síntesis de lípidos en respuesta a la dieta con alto contenido en fructuosa en comparación con la dieta con extra de glucosa. Por otra parte, también se ha demostrado la ingesta baja de ácidos grasos poliinsaturados (omega-3) y alta ingesta de ácidos grasos. (Mandala et al., 2020)

La función mitocondrial está relacionada con la fisiopatología de la EHGNA, se han realizado exámenes de microscopía electrónica donde se identificaron anomalías

estructurales, identificando mega mitocondrias redondeadas y con pérdida de crestas, con inclusiones cristalinas. Así mismo se han realizado estudios de la función mitocondrial en adultos sanos, esteatosis y obesidad, encontrando como hallazgo un aumento en la respiración mitocondrial en pacientes con esteatosis u obesidad en comparación con los pacientes sanos, sin embargo, las tasas son similares, pero se observa una masa mitocondrial mayor a 30%. También se encontraron una mayor tasa de peroxidación lipídica, inflamación y estrés oxidativo en los pacientes con obesidad y esteatosis hepática. Con esto podemos concluir que las mitocondrias expandirán para aumentar su capacidad oxidativa, pero eventualmente existirá una falla mitocondrial, ya que ha mayor flujo oxidativo mayor gravedad de la enfermedad. (Mandala et al., 2020)

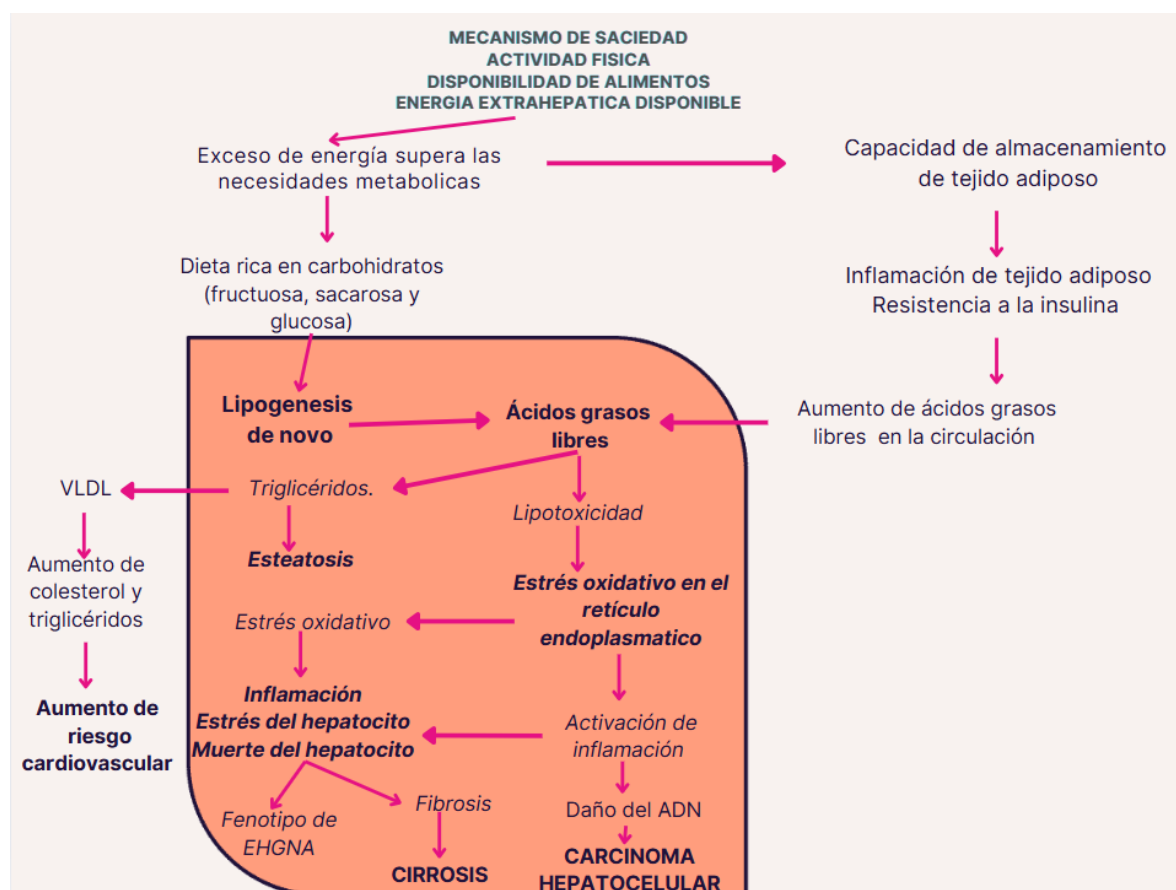


Fig. 1 Fisiopatología de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Rinella et al., 2023)

Factores de riesgo

Según la OMS, la obesidad se define como una acumulación de grasa anormal o excesiva, donde se reconoce la existencia de inflamación crónica. Es el factor de riesgo más relevante para el surgimiento de la EHGNA, dado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha crecido en años recientes. Hay varios estudios que discuten la disbiosis estructural y funcional del microbiota intestinal, y su vínculo con la obesidad. Es imprescindible para la presencia de obesidad infantil la predisposición genética, la dieta y el sedentarismo. Agregado a lo anterior, factores prenatales y postnatales como el tipo de parto, peso materno antes del embarazo, lactancia materna exclusiva se asocian a la presencia de obesidad infantil. existen diferencias en la microbiota de individuos con obesidad y con peso normal, evidenciando que *bacteroides* y *lactobacillus spp*, son frecuentemente implicados en la obesidad infantil, de cualquier modo, no se han identificado especies o géneros en particular. En esta misma línea se encontró que los niños con obesidad en la infancia tenían una menor cantidad de *Bifidobacterium* fecal en comparación con niños con peso normal. (Yang & Ni, 2019)

Adicionalmente, la disposición de la grasa corporal de tipo androide, que se distingue por un incremento de grasa en el tronco y la zona visceral, se relaciona con un riesgo elevado de resistencia a la insulina, sin importar el índice de masa corporal. Por otro lado, en la distribución ginecoide, donde la grasa predominante en caderas y glúteos suele proporcionar un factor de protección contra la EHGNA. (Rinella et al., 2023)

Por otra parte, factores prenatales como el índice de masa corporal materna, diabetes gestacional o síndrome metabólico materno influyen en la programación metabólica, esto nos traduce que la exposición in-utero y postnatal regula la citogénesis, organogénesis, así como la respuesta metabólica y la regulación epigenética. Por lo tanto, podemos inferir que, a lo largo de la vida, la salud se verá influenciada por esta exposición, lo que incrementará el riesgo de obesidad y resistencia a la insulina, factores que, a su vez, son determinantes en el desarrollo de la EHGNA. (Jernej Breclj & Orel, 2021)

Prevalencia

En cuanto a las cifras epidemiológicas acerca de la EHGNA en pacientes pediátricos aún se consideran insuficientes, se estima que la prevalencia global oscila entre el 3 % y el

10%. Diversos estudios de distintas regiones del mundo han revelado que la prevalencia más baja se encuentra en África, con un 5% mientras que la más alta se registra en América del Sur y Medio Oriente, alcanzando el 25%. Los factores genéticos desempeñan un rol esencial en la variabilidad de la prevalencia en los distintos grupos étnicos. En un análisis de estudios publicados determinó que la prevalencia mundial de la EHGNA es de 7.6% en población pediátrica y que el 34.2% de los casos corresponden a niños con obesidad. (Nobili et al., 2019)

Adicionalmente, la prevalencia se está incrementando, junto con el aumento de la obesidad y de patologías metabólicas como la resistencia a la insulina, las dislipidemias, la obesidad central y la hipertensión. (Rinella et al., 2023)

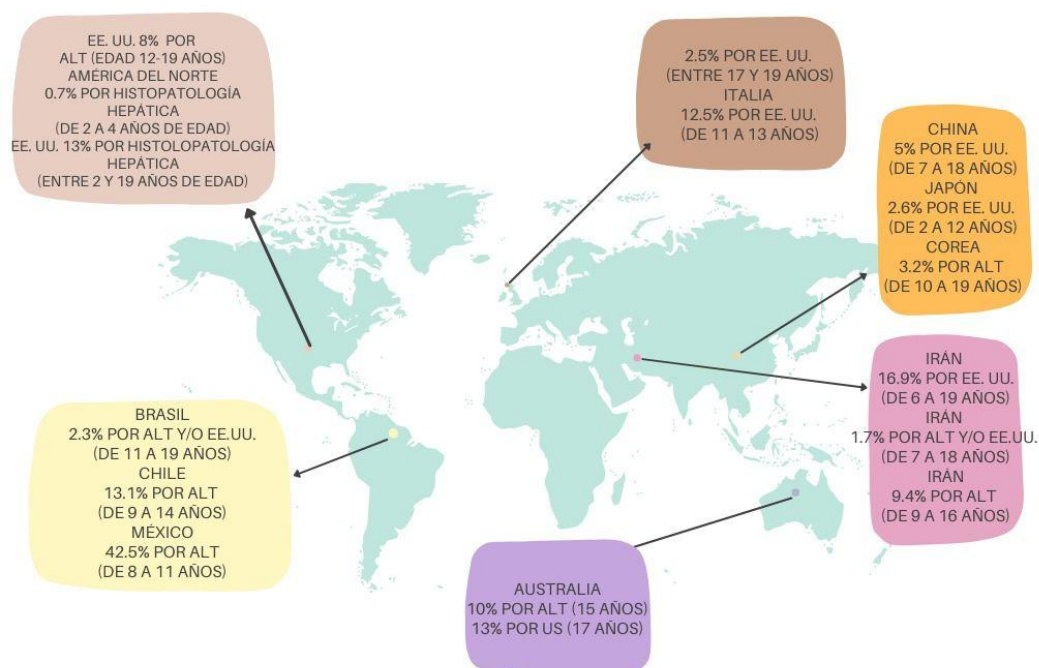


Fig. 1 Mapeo de prevalencia de la EHGNA. Modificado de (Nobili et al., 2019).

Diagnóstico

En gran parte de los casos, la EHGNA sigue un curso asintomático, por lo que la sospecha diagnóstica se realiza cuando presenta factores de riesgo metabólico. Una vez identificado el paciente, debe someter a una evaluación de riesgo primaria. Se recomienda realizar estas evaluaciones en pacientes con obesidad, diabetes o resistencia a la insulina,

adolescentes con síndrome de ovario poliquístico, o en aquellos con antecedentes familiares (de primer grado), con diagnóstico de la EHGNA. (Rinella et al., 2023)

Actualmente, el diagnóstico de la EHGNA sigue siendo un desafío, ya que aún no se han identificado biomarcadores fidedignos y mínimamente invasivos. En consecuencia, el único sugerido por la North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition (NASPGHAN) es la medición de la alanina aminotransferasa (AST) en sangre. La medición de la AST, es una prueba de fácil acceso debido a su bajo costo y que su medición se ha estandarizado, aunque los rangos considerados normales varían entre laboratorios, lo que retrasa la interpretación. Aunque los valores de ALT no son suficientemente sensibles, una fluctuación superior a 30 U/L, en conjunto con la aspartato aminotransferasa (AST), podría sugerir la presencia de lesión hepática, especialmente si estos cambios se observan de forma crónica (>6 meses). Uno de los inconvenientes de esta prueba es que no permite diferenciar de manera confiable la severidad de la enfermedad. (Mandala et al., 2020)

La elastografía regulada por vibración o la ecografía mediante imágenes de fuerza de radiación acústica impulsada, se prefieren antes que la elastografía por resonancia magnética, dado que esta última presenta un valor predictivo positivo para la presencia de cualquier fibrosis del 74 % al 76 %. La elastografía controlada por vibración emplea vibraciones continuas de baja frecuencia, esto propaga ondas de corte en los tejidos y sirve para determinar la presencia de lesiones rígidas en los tejidos, ya que provoca cambios en los patrones de vibración detectados en tiempo real. o la ecografía por imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica una técnica que usa la fuerza de radiación acústica para evaluar la rigidez del tejido midiendo los desplazamientos generados. (Rinella et al., 2023)

La prevalencia de la EHGNA, tanto en niños como en adultos, puede variar con los métodos de diagnóstico utilizados, que incluyen la detección mediante alanina aminotransferasa (ALT) y ecografía, o la confirmación mediante biopsia hepática. El diagnóstico EHGNA se basa en la exclusión de daño hepático, como el consumo de alcohol, infecciones virales, errores congénitos del metabolismo, enfermedades autoinmunes y/o medicamentos o drogas. En los niños, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y la obesidad abdominal son características típicas de los niños con la EHGNA. En la

investigación clínica, el marcador predictivo de la EHGNA pediátrico más utilizado es la elevación de los niveles de ALT. (Nobili et al., 2019)

Como resultado, las guías elaboradas por la North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition (NASPGHAN) y por la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la European Association for the Study of Obesity (EASO), sugiere el uso de ALT y ultrasonografía para la detección de la EHGNA en niños y adultos. (Nobili et al., 2019)

De manera similar, para evaluar la gravedad de la enfermedad, aún no se han identificado métodos no invasivos que permitan determinar con precisión el estadio en el cual se encuentra el paciente. A diferencia de los adultos, en los que se pueden utilizar puntuaciones de predicción de fibrosis como son la relación AST/plaquetas, índice de fibrosis FIB-4, relación AST/ALT. En el paciente pediátrico no se han realizado estudios suficientes que demuestren su utilidad. Se han investigado otros marcadores como circunferencia de cintura, el microbioma y la combinación de citoqueratinas, pero requieren más investigaciones para poder ser aprobadas. (Cusi et al., 2022)

En este contexto, los procesos moleculares encargados del desarrollo y evolución de la EHGNA todavía no se han entendido totalmente, a pesar de que hay una gran cantidad de evidencia que apoya la función de los microARN no codificados en la regulación de la expresión genética durante el avance de la enfermedad. Se investigaron tres especies miR-34a, miR-122 y miR-21, vinculadas a la EHGNA, evaluando su utilidad como herramientas no invasivas para el diagnóstico, estadificación y pronóstico, así como su potencial en terapias farmacológicas dirigidas. (Mette Yde Hochreuter et al., 2022)

Las células B de los islotes de Langerhans poseen insulina, una hormona peptídica de 5.8 kDa. Su papel principal es controlar los niveles de glucosa en la sangre, pero también cumple otras tareas, como el almacenamiento y producción de glucosa en el hígado, además de regular el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas, y la división y crecimiento celular. En el hígado, al controlar la lipólisis, se reduce la circulación de ácidos grasos, lo que justifica la importancia vital de la resistencia a la insulina en el progreso de la EHGNA. (Tokarz et al., 2018)

El índice HOMA-IR permite evaluar de manera sencilla el grado de resistencia a la insulina. Se determina a través de una fórmula que divide la glucosa en ayuno (mg/dl) por la insulina en ayuno (IU/ml), y después multiplica el resultado entre la constante 405. Este método es sencillo y no invasivo, lo que simplifica la clasificación de la resistencia a la insulina. (Almeda-Valdés et al., 2018)

Tratamiento

Respecto a las actuales recomendaciones de tratamiento, la única estrategia respaldada es la modificación del estilo de vida, dado que no hay un tratamiento concreto fundamentado en evidencia. Se han explorado diversas opciones terapéuticas, como el uso de antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados o probióticos, pero no hay suficiente evidencia para respaldar su uso rutinario (Jernej Breclj & Orel, 2021).

Actualmente, no existen fármacos aprobados por la FDA para la EHGNA. Sin embargo, los médicos pueden considerar el uso de un agonistas del Rc GLP-1 para el manejo de la obesidad pediátrica y la diabetes tipo 2, lo que podría inducir cambios secundarios beneficiosos para la EHGNA. Se han propuesto el uso de vitamina E (400 UI con intervalo de 12 horas), ya que se han observado una reducción de la enfermedad; sin embargo, su eficacia y seguridad a largo plazo siguen siendo aun desconocidas. Además, el uso de probióticos y ácidos grasos poliinsaturados está en auge, pero no existen estudios suficientes que respalden su aprobación, debido a la falta de investigaciones que incluyan análisis histológicos. (Cusi et al., 2022)

Complicaciones

El riesgo de complicaciones asociadas con la EHGNA aún no está completamente esclarecido debido a la falta de estudios longitudinales. Sin embargo, recientemente se han establecido dos registros que ofrecerán información sobre la evolución natural a largo plazo de la EHGNA pediátrica hasta la edad adulta, proporcionando datos valiosos sobre los resultados hepáticos, el riesgo de evento cerebral vascular y diabetes. (Draijer et al. 2019)

5.2 ESPECÍFICOS

Se realizó un estudio de 2004-2018 que incluyó pacientes de 0 a 17 años hospitalizados por EHGNA, en el que se observó un aumento en la incidencia de estos casos. Además, se analizó la raza/etnicidad y las hospitalizaciones, encontrando mayor asociación en pacientes hispanos y una disminución de la asociación en pacientes afroamericanos. (Dybbro et al. 2022)

En un estudio parecido, se examinaron 751 artículos, de los cuales se descartaron 729 debido a factores de edad, diseño, lenguaje, método de diagnóstico y variables de resultado. Finalmente, se incorporaron 22 artículos donde se evaluaron las variables de dieta y ejercicio durante un año. También se incluyeron suplementos como el ácido ascórbico, la vitamina E y los ácidos grasos omega-3. Se registró una mejora variable en los pacientes: en ciertos casos se observó una reducción de la ALT, una disminución de la esteatosis a través de investigaciones de imagen y una reducción del índice de masa corporal. Se determinó que las acciones dietéticas, la suplementación con ácidos grasos, el ejercicio físico, y la orientación nutricional y psicológica son estrategias efectivas para tratar la EHGNA relacionada con la obesidad en niños y adolescentes, de acuerdo con los indicadores de investigaciones bioquímicas e imágenes durante la intervención. (Caro-Sabido & Larrosa-Haro, 2019).

En la siguiente publicación, se realizó un análisis de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición sobre la prevalencia de ALT elevada en adolescentes de 12 a 19 años en los Estados Unidos entre 2011 y 2018. Se excluyeron a los pacientes con elevaciones de ALT no asociadas a la EHGNA. Se estudiaron variables como raza, origen étnico, sexo, índice de masa corporal (IMC) así como niveles de ALT. Los hallazgos revelaron que la prevalencia de ALT elevada en adolescentes fue del 16.5 % en general y del 39.5 % en pacientes con obesidad. Para los adolescentes blancos, hispanos y asiáticos, la prevalencia fue del 15.8 %, 21.8 % y 16.5 % en general; del 12.8 %, 17.7 % y 27.0 % en aquellos con sobrepeso; y del 43.0 %, 43.5 % y 43.1 % en pacientes con obesidad. En los adolescentes afroamericanos, la prevalencia fue del 10.7 % en general, 8.4 % con sobrepeso y 20.7 % con obesidad. Se estableció que el origen étnico hispano, la edad, el sexo masculino y un IMC elevado son predictores independientes de ALT elevada, con un mayor riesgo en los adolescentes hispanos. Además, se identificó que los adolescentes

asiáticos con un IMC elevado podrían constituir un grupo de riesgo emergente para ALT elevada (Mischel et al., 2023).

En una investigación transversal llevada a cabo entre marzo y noviembre de 2017 en una clínica de obesidad, se evaluaron 33 pacientes con el objetivo de valorar la correlación entre factores alimenticios y sociodemográficos y la presencia de la EHGNA en niños y adolescentes mexicanos diagnosticados con obesidad en edad escolar. Los pacientes con obesidad fueron seleccionados según los criterios de la OMS, utilizando el índice de masa corporal con un z-score >2 DE. El diagnóstico de la EHGNA se estimó mediante ultrasonografía hepática, medición de aminotransferasas séricas y elastografía. Se formaron dos grupos: uno con obesidad y EHGNA, y otro con obesidad solamente. Se evaluó la ingesta de fructosa, omega 3, ácido ascórbico (vitamina C) y tocoferol (vitamina E), observándose que ambos grupos consumían una mayor cantidad de fructosa y un bajo consumo de ácidos grasos poliinsaturados, vitamina C y vitamina E. Estos hallazgos indican que la presentación de la EHGNA podría estar vinculado con una predisposición genética, y que hay un polimorfismo genético en los pacientes que se encuentran afectados. (M. León-Plascencia et al., 2021).

Se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado en jóvenes latinos con obesidad (IMC percentil ≥ 95), ya que en estos pacientes se ha asociado parcialmente la EHGNA con un polimorfismo prevalente en el gen de la fosfolipasa similar a la palatina 3 (PNPLA3). El objetivo de la intervención clínica fue evaluar los efectos de la disminución de la ingesta de azúcar en la alimentación. Se analizaron cambios en grasa hepática, enzimas hepáticas, medidas antropométricas, así como la posible variabilidad de estos efectos según el genotipo PNPLA3. Se distribuyeron a los participantes en un grupo control con una disminución de azúcar durante 12 semanas. Los hallazgos indicaron que la intervención disminuyó el consumo de azúcar, sin embargo, no se registraron alteraciones relevantes en los resultados antropométricos ni en los parámetros del hígado. Adicionalmente, no se detectaron interacciones con el gen PNPLA3, aunque por lo general se notó una disminución considerable de la grasa en el hígado. (Schmidt et al., 2022).

Se realizó un estudio de cohorte sobre la prevalencia e incidencia de disfunción metabólica asociada a la EHGNA en pacientes prepuberes, los cuales fueron seguidos durante 5 a 8 años después del nacimiento en Shanghái. En el estudio se evaluaron

parámetros antropométricos y elastografía transitoria. Un total de 848 niños (431 niños) participaron en el estudio, y 385 niños (189 niños) fueron parte del seguimiento a los 5 años. La prevalencia de la EHGNA y disfunción metabólica asociada a esta enfermedad a los 5 años fue del 3.9 % y 0.52 %, respectivamente. A los 8 años, las tasas de prevalencia aumentaron al 5.07 % y al 3.42 %, respectivamente. Los hallazgos de la investigación subrayan la importancia de medir los parámetros antropométricos para identificar a los niños con EHGNA y predecir el riesgo de disfunción metabólica asociada a esta enfermedad (Niriella et al., 2021).

En un estudio clínico aleatorizado, abierto, se llevo acabo durante 8 semanas, realizado en centros de investigación en Estados Unidos, se incluyeron varones adolescentes de 11 a 16 años con diagnóstico de la EHGNA y con presencia de esteatosis hepática superior al 10% y niveles de alanina aminotransferasa (ALT) >40 U/L. Se asigno a los participantes con una proporcionalidad 1:1 a dos grupos: uno que recibió una dieta individualizada con restricción de al menos el 3% de la ingesta diaria de azúcar, y otro que siguió su dieta habitual. Durante el estudio, se proporcionó la comida a toda la familia de cada participante. La monitorización se llevó a cabo a través de llamadas telefónicas dos veces al día. Al concluir la investigación, la evaluación mostró una disminución considerable en la fracción de grasa hepática evaluada mediante resonancia magnética de densidad de protones, descendiendo del 25% al 17% en el grupo con dieta limitada, en contraste con el grupo con dieta regular (del 21% al 20%). Se registró una reducción en los niveles de alanina aminotransferasa entre los resultados secundarios. (Schwimmer et al., 2019).

En una investigación clínica aleatoria y controlada, se examinó el impacto de la suplementación con vitamina D en 109 niños diagnosticados con EHGNA, confirmada a través de una biopsia hepática. De los primeros participantes, 100 finalizaron la investigación. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: uno se benefició de 2000 UI/día de vitamina D durante 6 meses, en cambio, el grupo control se benefició de un placebo. Al concluir la investigación, se llevó a cabo una biopsia hepática que evidenció un avance notable en la esteatosis hepática y la inflamación de los lobulillos. Sin embargo, no se registró un impacto relevante en la balonización ni en la fibrosis del hígado. En el ámbito paraclínico, se detectó una reducción considerable en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL),

glucosa en ayunas, insulina en ayunas, así como una disminución en el índice HOMA-IR. Los hallazgos indican que la adición de vitamina D podría ser provechosa en el manejo de la EHGNA. (Doaa El Amrousy et al., 2021).

En una investigación de corte transversal llevada a cabo en adolescentes, se exploró la relación entre el consumo de fructosa, fibra y actividad física en relación a la EHGNA. El estudio abarcó a 378 niños con obesidad y sobrepeso, de entre 6 y 13 años de edad. Se llevó a cabo el diagnóstico de la enfermedad a través de ecografía, mientras que se evaluó la dieta mediante un cuestionario de frecuencia de comidas y la actividad física a través de un cuestionario sobre rutinas de actividad física. Por lo tanto, no se detectó una correlación relevante entre el consumo de fructosa y la EHGNA. No obstante, se notó que un consumo más elevado de fibra procedente de legumbres y frutos secos mostró una correlación significativa con una reducción en el riesgo de padecer esta enfermedad. Respecto a la actividad física, a pesar de que evidenció una tendencia a disminuir el riesgo de la EHGNA, los hallazgos no tuvieron relevancia estadística. (Akhgarjand et al., 2024).

Se evaluó en un metaanálisis el efecto de las terapias prebióticas, probióticas y simbióticas en la EHGNA, abarcando 25 investigaciones con un total de 1309 pacientes. De estos, 9 investigaciones examinaron tratamientos prebióticos, 11 tratamientos probióticos y 7 terapias simbióticas. Las variables estudiadas incluyeron el índice de masa corporal, las enzimas del hígado (ALT, AST), el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva, la gamma-glutamyltransferasa, el colesterol total, LDL y HDL, así como los triglicéridos. El estudio determinó que los tratamientos con microbiomas disminuyeron los niveles de enzimas del hígado y colesterol total, pero no generaron un impacto relevante en la inflamación. En el estudio por subgrupos, se notó que tanto las terapias prebióticas como las probióticas presentaron resultados parecidos en términos de disminución del índice de masa corporal y las enzimas del hígado, pese a que no se registraron alteraciones en el perfil lipídico. (Loman et al., 2018).

En otra investigación se examinó el rol de los antioxidantes en la terapia del hígado graso asociado a disfunción hepática, ya que se ha evidenciado que el estrés oxidativo juega un rol crucial en la aparición de esta patología. Se registraron 87 investigaciones, donde el 31,1% empleó antioxidantes naturales, el 53,3% antioxidantes artificiales y el 15,5% ambos tipos de antioxidantes. Los hallazgos indicaron que los antioxidantes naturales resultaron 100% eficaces en el tratamiento del trastorno de hígado graso no

alcohólico, en contraste con los antioxidantes artificiales que demostraron eficacia en un 91%. Así, se determinó que los antioxidantes naturales resultan más beneficiosos para tratar esta afección. (Mohammadian et al., 2024).

En un ensayo aleatorizado controlado se evaluaron los efectos del cardamomo verde sobre los niveles de glucosa, lípidos, factores inflamatorios, paraoxonasa-1, sirtuina-1 e irisina en pacientes con la EHGNA. La investigación se realizó en una clínica de Teherán, con 80 pacientes con diagnóstico de obesidad mediante ecografía. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: uno se benefició de suplementos de cardamomo verde y el otro se sometió a un placebo. Además, se evaluaron la dieta, la actividad física y se proporcionaron consejos sobre estilo de vida. Se observó una mejora significativa en los índices de glucosa, el perfil lipídico, la inflamación, los niveles de nesfatina, las transaminasas hepáticas y el grado de esteatosis hepática. No obstante, sugieren que se realicen más estudios sobre los efectos del cardamomo verde antes de recomendar su uso en el manejo de esta patología. (Jazayeri-Tehrani et al., 2019).

Otra investigación se enfocó en los impactos de los ácidos grasos en la EHGNA, contrastando las ventajas de los ácidos grasos omega-3 con los omega-6. Se ha notado que el incremento en la ingesta de omega-6 tiene relación con esta enfermedad. Los ácidos grasos fundamentales son imprescindibles para el metabolismo y funcionamiento del cuerpo, y su equilibrio es vital para preservar la homeostasis. La investigación en ratones alimentados con una alimentación insuficiente en metionina y colina evidenció alteraciones histológicas que señalan la EHGNA. No obstante, la suplementación subsiguiente con ácidos grasos omega-3 optimizó notablemente las modificaciones histológicas, disminuyendo el colesterol, los triglicéridos y las enzimas del hígado. Esto indica que los ácidos grasos omega-3 podrían influir positivamente en la expresión genética asociada a esta patología. (Václav Šmíd et al., 2023).

Finalmente, una investigación analizó el balance antioxidante/prooxidante, dado que una alteración en este sistema se relaciona con el estrés oxidativo, un elemento crucial en la fisiopatología de la EHGNA. En el estudio participaron 35 pacientes sanos y 38 pacientes con la enfermedad. Se midieron los niveles de carga prooxidante y capacidad antioxidante. A pesar de que no se detectaron variaciones importantes en los valores en sangre, los hallazgos revelaron una correlación positiva con el índice de masa corporal. Además, el aumento en el efecto antioxidante podría reflejar la respuesta del organismo para intentar regular el estrés oxidativo en los individuos con esta patología. (Motlagh, 2019).

6. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA).

La ENGNA presenta una prevalencia del 10% en niños en países industrializados, siendo más frecuente en los casos de obesidad. Esta condición se ha convertido en un asunto de salud pública global, vinculada con un incremento en el riesgo cardiovascular, diabetes tipo 2 y mortalidad en la etapa adulta. Pese a la elevada prevalencia y las complicaciones vinculadas, todavía no hay métodos de diagnóstico no invasivos ni técnicas de estadificación en la población de adultos y niños. Actualmente, el estándar de oro actual es la biopsia hepática, la cual es una intervención invasiva, de costo elevado y con riesgo de complicaciones. Por lo tanto, es crucial conocer las características clínicas de los pacientes para implementar intervenciones terapéuticas que frenen la evolución de la enfermedad. En este contexto, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de los pacientes pediátricos diagnosticados con EHGNA en el Hospital Infantil de Tlaxcala?

7. JUSTIFICACIÓN.

El propósito de esta investigación es examinar una serie de casos clínicos de pacientes diagnosticados con EHGNA en el Hospital Infantil de Tlaxcala. Estos pacientes, debido a su progresión asintomática, su elevada prevalencia y el peligro de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, muestran una predisposición más alta a la mortalidad durante la adultez. En el país, no se han realizado investigaciones recientes sobre la prevalencia ni de los hallazgos clínicos de este conjunto de pacientes. Por ello, este estudio será útil para identificar el panorama actual en el Hospital Infantil de Tlaxcala, con el fin de establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas en el futuro.

8. OBJETIVOS.

8.1 GENERAL

Analizar las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de los pacientes con diagnóstico de EHGNA en niños de 1 a 18 años.

8.2 PARTICULARES (o específicos).

1. Identificar las características clínicas de pacientes con EHGNA.
2. Describir los parámetros bioquímicos del perfil hepático, perfil de lípidos, niveles de insulina en pacientes con EHGNA.
3. Describir los hallazgos ultrasonográficos en pacientes con EHGNA.
4. Determinar índice Homa en los pacientes con EHGNA.

9. MATERIAL Y METODOS

9.1 TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO

9.1.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

9.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

9.2.1 Población fuente

Se estudiaron pacientes de la consulta externa del Hospital infantil de Tlaxcala durante el periodo de 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2023.

9.2.2 Población elegible

Se incluyeron a todos los pacientes que recibieron diagnóstico con la EHGNA en el periodo 2021 al 2023.

9.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL

9.3.1 Criterios de Inclusión

Pacientes pediátricos de ambos sexos de 1 a 18 años.

Diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

9.3.2 Criterios de Exclusión

Pacientes con enfermedades crónicas con predisposición a la esteatosis hepática como diabetes, insuficiencia suprarrenal congénita, cáncer, hipotiroidismo y otras enfermedades metabólicas.

Pacientes con ingesta de fármacos de forma crónica que condicionen esteatosis hepática (esteroides, ácido valproico, amiodarona, metrotexato, antidepresivos y antipsicóticos, terapia antirretroviral de gran actividad).

9.4 ESTRATEGIAS DE MUESTREO

Se realizó un muestreo no probabilístico, a conveniencia, se incluyeron a todos los pacientes con la EHGNA.

9.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

9.5.1 Definición conceptual y operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional de la variable	Escala de medición de la variable	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Período que ha transcurrido desde el nacimiento hasta un punto determinado en el tiempo.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Independiente	Edad en años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que distinguen al hombre y a la mujer.	Reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente	Hombre y mujer
Peso	Masa total de un individuo, expresada en kilogramos.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Independiente	En Kg

Talla	Hace referencia a la altura de una persona en posición vertical, calculada desde la parte superior de la cabeza hasta los talones.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Independiente	Metros
Índice de Masa Corporal	Es una evaluación antropométrica que analiza la correlación entre el peso y el cuadrado de la altura de una persona.	Calculado mediante el peso y la altura del sujeto. mediante la ecuación: $IMC = \frac{\text{Peso}}{\text{talla}^2}$	Cuantitativa Continua	Independiente	Kg/m ²
Xantomas	Afección cutánea donde que se manifiesta como protuberancias amarillentas de la piel secundaria a depósitos de lípidos en la piel.	Reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente	Si No
Estrías	Son cicatrices atróficas dérmicas con atrofia epidérmica secundaria a estiramiento cutáneo excesivo.	Reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente	Si No

Acantosis	Es una condición cutánea causada por la estimulación de los melanocitos para producir melanina, como consecuencia de la resistencia a la insulina, que se caracteriza por áreas de piel oscura, gruesa y aterciopelada en los pliegues corporales.	Reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente	Si No
Circunferencia de cintura	Se refiere al cálculo de la circunferencia en el punto intermedio entre el borde inferior de las costillas y el borde superior de las crestas ilíacas.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Dependiente	En percentil de acuerdo a la edad.
Alanina aminotransferasa	Es un indicador bioquímico de inflamación en el nivel hepático.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Dependiente	U/L
Aspartato aminotransferasa	Es un indicador bioquímico de inflamación en el nivel hepático.	Reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Dependiente	U/L
Triglicéridos	Son ésteres formados por la unión del glicerol y ácidos carboxílicos de cadena larga, y representan la principal	Reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Dependiente	mg/dl

	reserva de energía. Su síntesis ocurre en el retículo endoplasmático del hígado.				
Colesterol total	El colesterol es un lípido esteroide compuesto por cuatro anillos carbocíclicos condensados. Se obtiene de manera exógena a través de los alimentos y de forma endógena mediante su síntesis en el retículo endoplasmático del hígado.	Reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Dependiente	mg/dl
Colesterol HDL	La lipoproteína de alta densidad (HDL) se genera mediante el catabolismo de partículas con alto contenido de triglicéridos, tales como quilomicrones y VLDL, además de la generación de apolipoproteínas A en el hígado y los intestinos. Su papel principal consiste en el	Reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Dependiente	mg/dl

	traslado reverso del colesterol, la restricción de la oxidación de las LDL, y la habilidad de tener propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas.				
--	---	--	--	--	--

Colesterol LDL	La lipoproteína de baja densidad (LDL) se distingue por su presencia en la apoproteína B-100 y su componente lipídico más importante, los ésteres de colesterol. Es el producto final del metabolismo de las VLDL y es altamente aterogénica, especialmente en las arterias de pequeño tamaño y alta densidad.	Reportado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Dependiente	mg/dl
Esteatosis hepática	Investiga la ecogenicidad del riñón derecho en comparación con la del parénquima hepático. Bajo circunstancias habituales, el hígado que no presenta esteatosis exhibe una ecoestructura uniforme parecida a la corteza renal y al parénquima esplénico. Para el hígado graso, la ecogenicidad es superior (más luminosa) que la de la	Reportado en el expediente clínico.	Cualitativa ordinal	Independiente	Escala de 4 puntos: grado 0, sin esteatosis; grado 1, leve; grado 2, moderada y grado 3, severa

	corteza renal y el bazo, a causa de la acumulación de vacuolas de grasa dentro de las células.				
Indicé de HOMA-IR	Analiza indirectamente la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células beta del páncreas.	Se determina a través de la fórmula que incluye el resultado de la glucosa en ayuno (mg/dL) y la insulina en ayuno (en IU/ml), que se divide entre la constante de 405.	Cuantitativa continua	Independiente	1. Sin riesgo 2. Sospecha de resistencia 3. Con resistencia

10. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 20 pacientes diagnosticados con la EHGNA durante el periodo del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2023. De estos, 7 pacientes (35%) eran de sexo femenino y 13 pacientes (65%) de sexo masculino, con una edad promedio de 11.9 años, siendo la edad mínima de 6 años y la máxima de 17 años (Fig. 3 y 4).

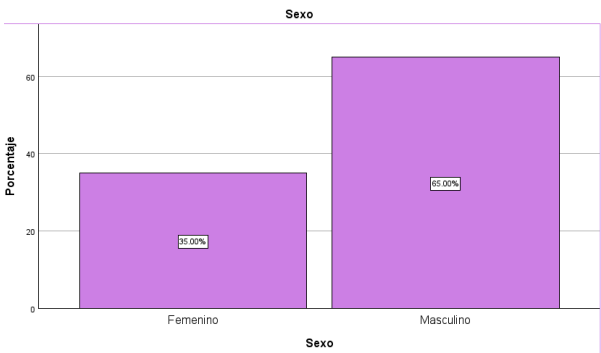


Fig. 2. Porcentaje por rango de edad

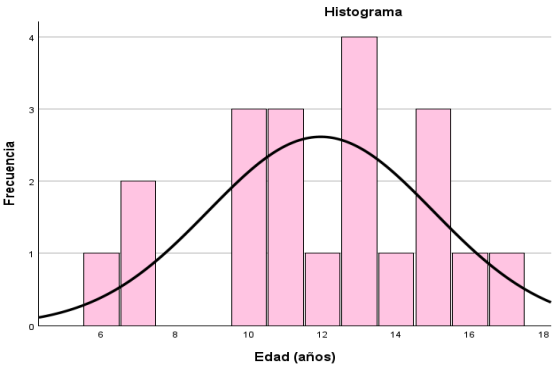


Fig. 3 Rango de edad

Se evaluó la condición nutricional de los pacientes participantes en la investigación, observándose que todos presentaban obesidad. En cuanto a las características clínicas, se identificó que 9 pacientes (45 %) presentaron acantosis nigricans (Fig. 5), 2 pacientes (10 %) manifestaron estrías (Fig. 6) y no se reportaron casos de xantomas.

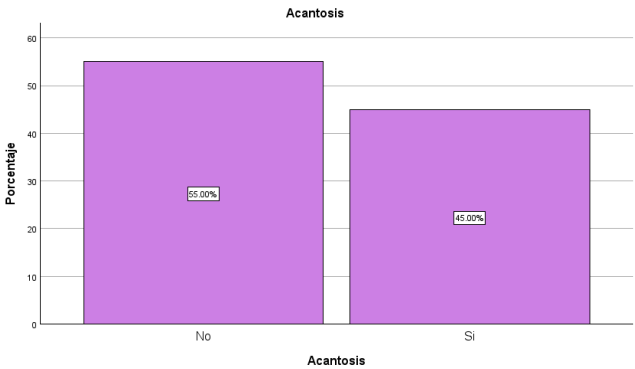


Fig. 5 Características clínicas (acantosis nigricans)

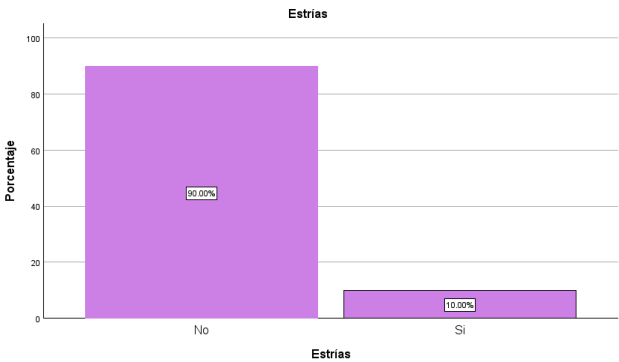


Fig. 4 Características clínicas (estrías).

El perímetro abdominal es un parámetro clínico utilizado para evaluar el estado nutricional. En los 20 pacientes estudiados, se observó que 18 (90 %) estaban en el percentil 90 de acuerdo con su edad, mientras que 2 pacientes (10 %) se encontraban en el percentil 75 (Fig. 7).

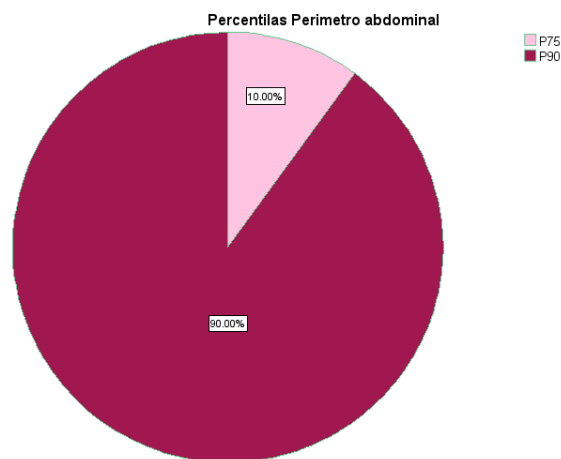
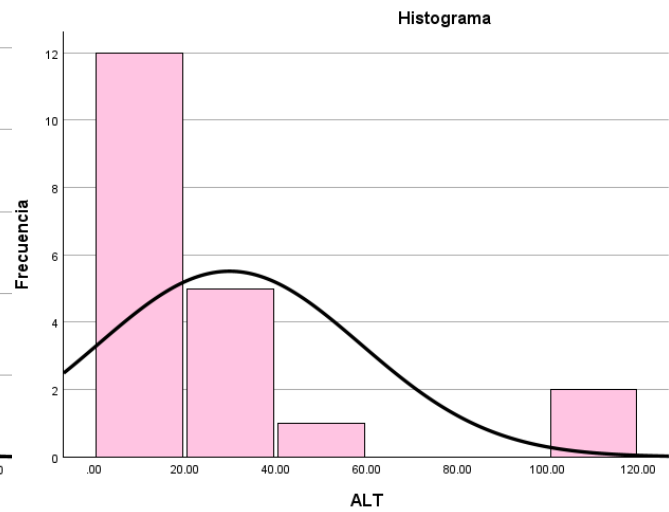
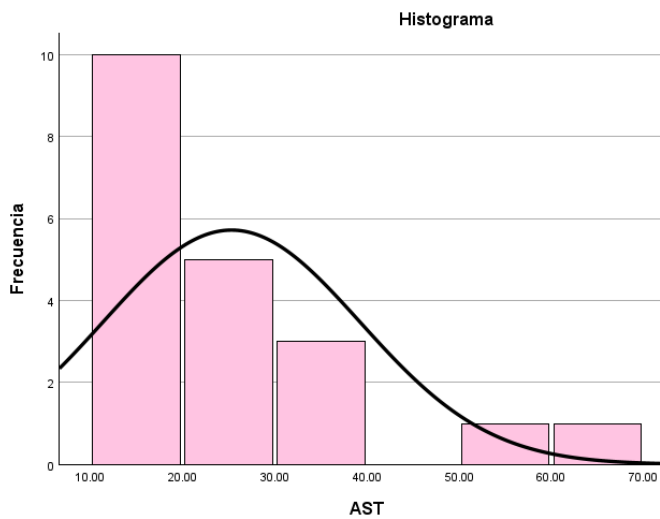
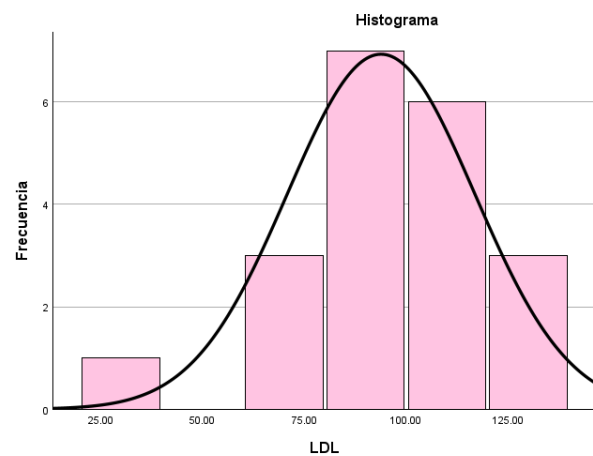
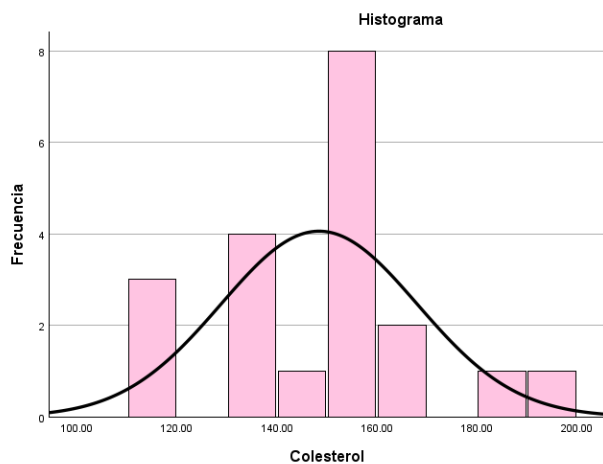


Fig. 6 Percentil de acuerdo con edad y perímetro abdominal.

Los valores bioquímicos utilizados para evaluar la función hepática mostraron que la aspartato aminotransferasa estaba elevada por encima de 30 U/L en 5 pacientes (Fig. 8). De manera similar, la alanino aminotransferasa presentó una elevación superior a 30 U/L en el mismo número de pacientes (Fig. 9).



En la evaluación bioquímica del perfil de lípidos, se observó que 18 pacientes presentaron niveles menores a 170 mg/dl de colesterol total, mientras que 2 pacientes mostraron una elevación superior a 170 mg/dl (Fig. 10). Además, se identificó una elevación del colesterol de baja densidad (LDL) por encima de 110 mg/dl en 3 pacientes (Fig. 11). La mayor parte de los pacientes mostraron niveles disminuidos de colesterol HDL, excepto uno, que mostró niveles superiores a 45 mg/dl (Fig. 12). Por otro lado, los niveles de triglicéridos fueron mayores a 130 mg/dl en 14 pacientes, entre 90-129 mg/dl en 4 pacientes, y dentro de valores normales en solo 2 pacientes (Fig. 13)



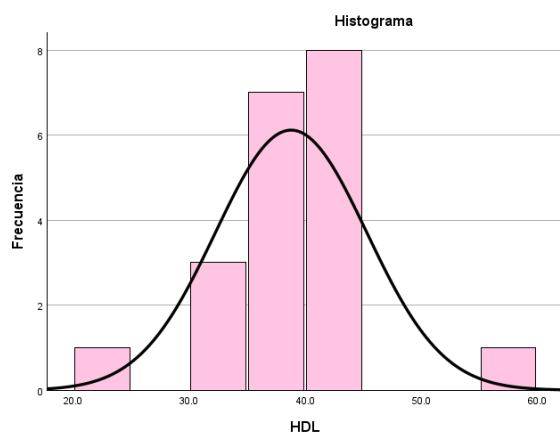


Fig. 12 Niveles de colesterol de alta densidad

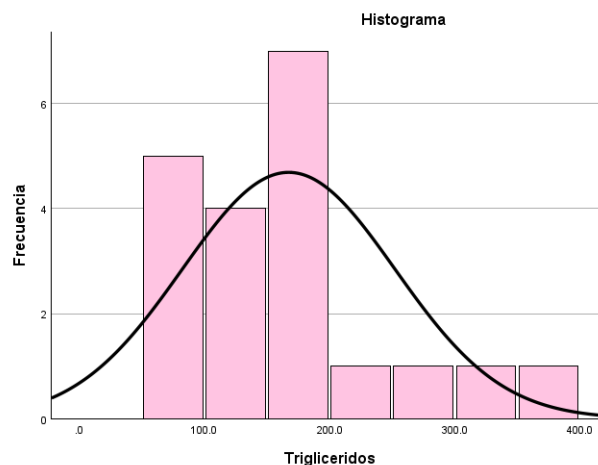


Fig. 11 Niveles de triglicéridos.

Se calculó el índice HOMA en todos los pacientes, observándose que 15 (75 %) presentaban resistencia a la insulina, 4 (20 %) tenían riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, y 1 paciente (5 %) no mostraba resistencia a la insulina. (Figura 14)

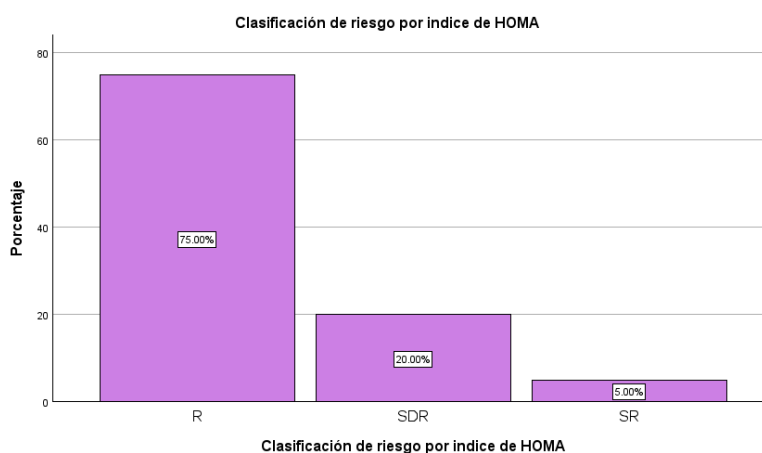


Fig. 13 Clasificación de riesgo de resistencia a la insulina.

Según la evaluación de esteatosis hepática mediante ultrasonido, se identificó que 11 pacientes (55 %) presentaban esteatosis hepática de Grado 1 (leve), mientras que 9 pacientes (45 %) mostraban un Grado 2 (moderada) (Fig. 15 y 16).

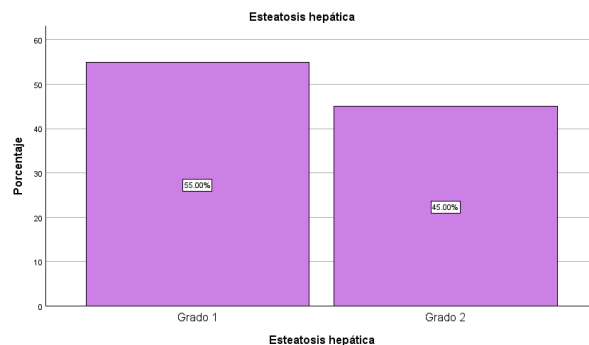


Fig. 14. Grado de esteatosis hepática

En la tabla se presenta un comparativo de los marcadores bioquímicos realizados en el grupo de pacientes, donde se observa una disminución en la media de colesterol HDL, elevación de la media de los niveles de triglicéridos y tanto niveles de glucosa como insulina con tendencia a la alza.

Tabla 1 Niveles de marcadores bioquímicos

Biomarcador	N	Media	DE	Rango
Alanino aminotransferasa	20	28.8	28.94	99.50
Aspartato aminotransferasa	20	25.3	13.95	48.76
Colesterol total	20	148.3	19.65	76.02
Colesterol LDL	20	93.8	23.01	98.53
Colesterol HDL	20	38.7	6.5	33.10
Triglicéridos	20	167.2	85.04	326.60
Glucosa	20	95.4	12.63	55.00
Insulina	20	27.8	22.11	79.27

11. DISCUSIÓN

La EHGNA se distingue por la acumulación excesiva de grasa en el hígado y se considera una afección multisistémica con alta prevalencia en la población pediátrica. En México, estudios previos han reportado una prevalencia del 42.5 % en niños de entre 8 y 11 años. (Vos et al., 2017; Meera Shaunak et al., 2020). En este estudio, se analizó una serie de casos con el objetivo de identificar las características clínicas y bioquímicas de pacientes diagnosticados con la EHGNA en el Hospital Infantil de Tlaxcala. Se incluyeron 20 pacientes de ambos sexos, observándose que el 55 % presentaba esteatosis hepática de grado 1 (leve), mientras que el 45 % tenía esteatosis hepática de grado 2 (moderada). Los hallazgos fueron evaluados mediante ultrasonografía. En análisis se observó que el 65 % de los pacientes eran varones y el 35 % mujeres, con una edad promedio de 11.9 años. Todos presentaban obesidad y el 10 % mostraba estrías como signo clínico, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura donde se describe que es mas prevalente en el sexo masculino (Vos et al., 2017).

Se analizaron biomarcadores bioquímicos y se observó que tanto la alanina aminotransferasa (ALT) como la aspartato aminotransferasa (AST) estaban elevadas en el 25 % de los pacientes. Estudios previos han señalado que aún no existe un método de tamizaje confiable para el diagnóstico la EHGNA, ya que la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores disponibles es baja. No obstante, Mandala et al. (2020) reportó que valores superiores a 30 U/L podrían sugerir la presencia de esta enfermedad.

En este estudio, se determinó el índice HOMA-IR en todos los pacientes, encontrando que el 75 % presentaba resistencia a la insulina y el 20 % tenía riesgo de desarrollarla. Además, el 45 % del total de los pacientes mostró acantosis nigricans. Como se ha descrito previamente, los niños con esta condición pueden presentar niveles elevados de glucosa e insulina, por lo que se recomienda evaluar el índice HOMA-IR como parte del abordaje diagnóstico. (Meera Shaunak et al., 2020).

En nuestro estudio se observó que el 90 % de los pacientes se encontraban en el percentil 90 del perímetro abdominal. Esto es consistente con estudios que relacionan el aumento del perímetro abdominal y el riesgo de presentar la EHGNA. (Dai et al., 2023).

En el análisis bioquímico de los pacientes, el perfil lipídico evidenció altos niveles de colesterol total en el 10% de los casos y niveles de colesterol de baja densidad (LDL) que superaban los 110 mg/dL en el 15%. Adicionalmente, el 95% mostró niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL). En contraparte, el 70% presentó triglicéridos superiores a 130 mg/dL. Estos hallazgos podrían estar relacionados con alteraciones en el metabolismo lipídico, ya que en pacientes con la EHGNA se ha observado una disfunción en la lipólisis, acompañada de un aumento en la ingesta de carbohidratos y disbiosis intestinal. Estos factores contribuyen a una mayor concentración de ácidos grasos libres a nivel sanguíneo, favoreciendo su acumulación hepática y una reducción del colesterol HDL (Meera Shaunak et al., 2020).

12. CONCLUSIONES

Se observó que todos los pacientes diagnosticados con la EHGNA presentaban obesidad, siendo el sexo masculino (65 %) el que más casos presenta. El promedio de edad fue de 11.9 años, lo que concuerda con los estudios previos que indican una mayor incidencia en niños y adolescentes con sobrepeso.

El 25 % de los pacientes presentó elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) por encima de 30 U/L, lo que podría sugerir la presencia de daño hepático. Además, se identificaron alteraciones en el perfil de lípidos, con elevación de triglicéridos en el 70 % de los casos y una reducción del colesterol de alta densidad (HDL) en el 95 % del total de los pacientes, lo que indica una disfunción en el metabolismo lipídico asociada a la enfermedad.

El 75 % de los pacientes presentó resistencia a la insulina según el índice HOMA-IR, y un 20 % mostró riesgo de desarrollarla. Además, el 45 % presentó acantosis nigricans, un marcador clínico de esta alteración, lo que resalta la estrecha relación entre la enfermedad hepática y las alteraciones metabólicas.

Se encontró que el 90 % de los pacientes tenían un perímetro abdominal en el percentil 90, lo que respalda la asociación entre la adiposidad central y el desarrollo de la EHGNA, como se ha descrito en la literatura científica.

El ultrasonido reveló que el 55% de los pacientes presentaba esteatosis hepática de nivel 1 (leve) y el 45% de nivel 2 (moderada), lo que señala que la mayoría de los casos están en las etapas tempranas de la enfermedad.

Como no hay un método de detección precoz con alta sensibilidad y especificidad, los hallazgos indican la importancia de incorporar la valoración del índice HOMA-IR y el perfil lipídico en el enfoque diagnóstico en niños con obesidad y riesgo metabólico.

13. PERSPECTIVAS

Ampliación de la muestra poblacional

Sería valioso expandir el tamaño de la muestra para obtener resultados más representativos y mejorar la generalización de los hallazgos a nivel poblacional. Esto permitiría identificar tendencias más precisas y evaluar diferencias significativas en función del sexo, edad y otros factores de riesgo.

Seguimiento longitudinal

Un estudio de seguimiento a largo plazo permitiría evaluar la progresión de la EHGNA en niños y adolescentes, así como su evolución hacia estadios más avanzados, como la fibrosis o la esteatohepatitis no alcohólica. Esto también ayudaría a reconocer factores pronósticos y valorar el impacto de diferentes estrategias de intervención.

Evaluación de estrategias de intervención

Es crucial examinar la eficacia de intervenciones nutricionales, modificaciones en el estilo de vida y programas de ejercicio en la reversión o evolución de la enfermedad. Comparar diferentes enfoques terapéuticos podría proporcionar evidencia sobre las estrategias más eficaces para mitigar el impacto de la EHGNA en la población pediátrica.

Exploración de biomarcadores alternativos

Dado que no existe un método de tamizaje con alta sensibilidad y especificidad, futuras investigaciones podrían enfocarse en la identificación y validación de nuevos biomarcadores bioquímicos o genéticos que permitan una detección más temprana y precisa de la enfermedad.

Impacto de la microbiota intestinal

La relación entre la disbiosis intestinal y el hígado graso no alcohólico ha sido señalada en estudios recientes. Explorar el papel de la microbiota en esta enfermedad podría abrir nuevas líneas de tratamiento basadas en moduladores intestinales, como prebióticos, probióticos o cambios dietéticos específicos.

Análisis del impacto psicosocial

Dado que la obesidad y sus complicaciones pueden afectar la calidad de vida de los pacientes pediátricos, futuras investigaciones podrían evaluar el impacto psicológico y social del hígado graso no alcohólico, considerando aspectos como la autoestima, la ansiedad y la percepción de salud en los niños afectados.

14. ANEXOS.

Anexo I Instrumento de recolección de información

[illegible]

Anexo II Hoja de registro de protocolo en la institución



HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Oficio No.: 32/24/ 3558

San Matías Tepetomatitlán a 1 de Enero de 2024

ASUNTO: **DICTAMEN**

C. Brenda Larisa Cornejo González

Médico residente de la Especialidad de Pediatría

PRESENTE

Por este medio reciba un saludo, sirva este medio para hacer de su conocimiento los resultados de la revisión del protocolo de investigación titulado: Análisis clínico de una serie de casos de pacientes pediátricos con enfermedad de hígado graso no alcohólico del Hospital Infantil de Tlaxcala.

El cual se realizó en el "Hospital Infantil de Tlaxcala"; con números de registro ante el Comité de Investigación JEI/007/2023 , con el siguiente dictamen:

APROBADO CON MODIFICACIONES MÍNIMAS

Recomendaciones:

1. En el apartado variables : indicar puntos de cohorte de las variables bioquímicas y nutricionales (CDC u OMS, especificando que referencia se usará.

Fecha de reporte de avances : Julio 2024

C. Federico Osorio Antonio

Presidente del Comité de Investigación

Ccp. Archivo

Ccp. Enseñanza

Anexo III Carta de confidencialidad

CARTA DE NO CONFLICTO DE INTERES

C. Víctor Manuel Gómez Juárez

Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Tlaxcala

Presente

Por este medio declaro:

No tener conflicto de intereses

De acuerdo con el artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que:

1. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente del protocolo o alguno de los participantes en el mismo, lo comunicaré de manera inmediata al presidente o secretario del Comité de Ética en Investigación.
2. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, persona mora mercantil de los procesos, productos, métodos, comerciante instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación

Atentamente



C. Brenda Larisa Comejo González

Anexo IV Carta de no conflicto de intereses

CARTA DE NO CONFLICTO DE INTERES

C. Víctor Manuel Gómez Juárez

Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Tlaxcala

Presente

Por este medio declaro:

No tener conflicto de intereses

De acuerdo con el artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que:

1. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente del protocolo o alguno de los participantes en el mismo, lo comunicaré de manera inmediata al presidente o secretario del Comité de Ética en Investigación.
2. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, persona mora mercantil de los procesos, productos, métodos, comerciante instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación

Atentamente



C. Brenda Larisa Comejo González

15. REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS.

- Almeda-Valdés, P., Bello-Chavolla, O. Y., Caballeros-Barragán, C. R., Gómez-Velasco, D. V., Viveros-Ruiz, T., Vargas-Vázquez, A., & Aguilar-Salinas, C. A. (2018). Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gaceta de México*, 154(92). <https://doi.org/10.24875/gmm.18004578>
- Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A., & Fraser, A. (2015). The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(10), e0140908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
- Brecelj, J., & Orel, R. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina*, 57(7), 719. <https://doi.org/10.3390/medicina57070719>
- Caro-Sabido, E. A., & Larrosa-Haro, A. (2019). Eficacia de la intervención nutricia 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*, 84(2), 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2019.02.001>
- Draijer, L., Benninga, M., & Koot, B. (2019). Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(5), 447–461. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>
- Dybbro, E., Dongarwar, D., Salihu, H. M., & Ihekweazu, F. D. (2022). Trends and Disparities in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Hospitalizations in the United States. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 74(4), 503–509. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003384>
- Fang, Y., Chen, H., Wang, C., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model.” *World Journal of Gastroenterology*, 24(27), 2974–2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- Graffigna, M., Catoira, N., Jimena Soutelo, Andreína Azpelicueta, Berg, G., Perel, C., Marta Elena Migliano, Aranguren, M., Musso, C., & Farias, J. (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología Y Metabolismo*, 54(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>

- Jernej Breclj, & Orel, R. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina-Lithuania*, 57(7), 719–719. <https://doi.org/10.3390/medicina57070719>
- M. León-Plascencia, Larrosa-Haro, A., Romero-Velarde, E., E.C. Bravo-Núñez, & López-Marure, E. (2021). Dietary and sociodemographic factors associated with nonalcoholic fatty liver in obese pediatric patients. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 86(3), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2021.05.005>
- Mandala, A., Janssen, R. C., Palle, S., Short, K. R., & Friedman, J. E. (2020). Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms. *Nutrients*, 12(10), E3166. <https://doi.org/10.3390/nu12103166>
- Meera Shaunak, Byrne, C. D., Davis, N., Afolabi, P. R., Faust, S. N., & Davies, J. H. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 106(1), 3–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318063>
- Mischel, A. K., Liao, Z., Cao, F., Dunn, W., Lo, J. C., Newton, K. P., Goyal, N. P., Yu, E. L., & Schwimmer, J. B. (2023). Prevalence of Elevated ALT in Adolescents in the US 2011–2018. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 77(1), 103. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003795>
- Niriella, M. A., Ediriweera, D. S., Kasturiratne, A., De Silva, S. T., Dassanayaka, A. S., De Silva, A. P., Kato, N., Pathmeswaran, A., Wickramasinghe, A. R., & de Silva, H. J. (2021). Outcomes of NAFLD and MAFLD: Results from a community-based, prospective cohort study. *PLOS ONE*, 16(2), e0245762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245762>
- Nobili, V., Alisi, A., Valenti, L., Miele, L., Feldstein, A. E., & Alkhouri, N. (2019). NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(9), 517–530. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
- Shaunak, M., Byrne, C. D., Davis, N., Afolabi, P., Faust, S. N., & Davies, J. H. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 106(1), 3–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318063>
- Weihe, P., & Weihrach-Blüher, S. (2019). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current Obesity Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>

- Yang, Y.-J., & Ni, Y.-H. (2019). Gut Microbiota and pediatric obesity / non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S55–S61. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.006>
- Schwimmer, J. B., Ugalde-Nicalo, P., Welsh, J. A., Angeles, J. E., Cordero, M., Harlow, K. E., ... Vos, M. B. (2019). Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys. *JAMA*, 321(3), 256–256. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20579>
- Doaa El Amrousy, Abdelhai, D., & Shawky, D. (2021). Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: a randomized controlled clinical trial. *European Journal of Pediatrics*, 181(2), 579–586. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04243-4>
- Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Rohit Loomba. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
- Schmidt, K. A., Jones, R. B., Rios, C., Corona, Y., Berger, P. K., Plows, J. F., Alderete, T. L., Fogel, J., Hampson, H., Hartiala, J. A., Cai, Z., Hooman Allayee, Nayak, K. S., Sinatra, F. R., Harlan, G., Pickering, T. A., Sarah-Jeanne Salvy, Mack, W. J., Kohli, R., & Goran, M. I. (2022). Clinical Intervention to Reduce Dietary Sugar Does Not Affect Liver Fat in Latino Youth, Regardless of PNPLA3 Genotype: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition*, 152(7), 1655–1665. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac046>
- Akhgarjand, C., Entezarian, M., Samavat, S., Tavakoli, A., Anoushirvani, A., Asghari, G., Yusbashian, E., Dehghan, P., mirmiran, P., & Imani, H. (2024). The association of fructose and fiber consumption and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Nutrition*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40795-024-00943-w>

- Loman, B. R., Hernández-Saavedra, D., An, R., & Rector, R. S. (2018). Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 76(11), 822–839. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy031>
- Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W. T., Kashyap, S., Mechanick, J. I., Marialena Mouzaki, Nadolsky, K., Rinella, M. E., Vos, M. B., & Zobair Younossi. (2022). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice*, 28(5), 528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- Mette Yde Hochreuter, Dall, M., Treebak, J. T., & Romain Barrès. (2022). MicroRNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Progress and perspectives. *Molecular Metabolism*, 65, 101581–101581. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101581>
- Mohammadian, K., Fatemeh Fakhar, Shayan Keramat, & Stanek, A. (2024). The Role of Antioxidants in the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Antioxidants*, 13(7), 797–797. <https://doi.org/10.3390/antiox13070797>
- Jazayeri-Tehrani, S. A., Rezayat, S. M., Mansouri, S., Qorbani, M., Alavian, S. M., Daneshi-Maskooni, M., & Hosseinzadeh-Attar, M.-J. (2019). Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutrition & Metabolism*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0331-1>
- Václav Šmíd, Karel Dvořák, Kamila Stehnová, Strnad, H., Rubert, J., Stříteský, J., Barbora Staňková, Milena Stránská, Hajšlová, J., Radan Brůha, & Libor Vítek. (2023). The Ameliorating Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Liver Steatosis Induced by a High-Fat Methionine Choline-Deficient Diet in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17226–17226. <https://doi.org/10.3390/ijms242417226>
- Motlagh, N. (2019). Pro-oxidant antioxidant balance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 12(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191836/>

- Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., Mouzaki, M., Sathya, P., Schwimmer, J. B., Sundaram, S. S., & Xanthakos, S. A. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(2), 319–334. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001482>
- Li, J., Ha, A., Rui, F., Zou, B., Yang, H., Xue, Q., Hu, X., Xu, Y.-Y., Henry, L., Barakhat, M., Stave, C. D., Shi, J., Li, V. C., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2022). *Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000–2021*. 56(3), 396–406. <https://doi.org/10.1111/apt.17096>
- Dai, W., Yao, Z.-Z., Si-Si Ou-Yang, Xu, N.-A., Zhou, H.-X., Li, X.-W., Zhong, Y., & Luo, J.-Y. (2023). [A cross-sectional study on the prevalence rate and influencing factors of non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children]. *PubMed*, 25(5), 448–456. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2211018>