Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

"Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica en población pediátrica con sobrepeso y obesidad: caracterización clínica y bioquímica"

Tesis para obtener el diploma de:

Especialista en pediatría

Presenta:

Dra. Marion Lescas Orozco

Director:

Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Asesor metodológico:

Dr. Aquilino Márquez Toledo

H. Puebla de Z. febrero 2023.

BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno ***Marion Lescas Orozco****, manifiesta que después de haber revisado su tesis:* ***"Enfermedad de Hígado Graso asociada a disfunción metabólica en población pediátrica con sobrepeso y obesidad: caracterización clínica y bioquímica"*** *desarrollada bajo la dirección del* ***Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa*** *y asesoramiento metodológico* ***Dr. Aquilino Márquez Toledo,*** *el trabajo se* ***ACEPTA*** *para proceder a su impresión.*

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: ***Pediatría.***

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 13 de enero 2023

Dr. Fernando Navarro Tovar
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital Universitario de Puebla | 25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

DEDICATORIA

A Bruno.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, sin su conocimiento y apoyo nada de esto hubiera sido posible.

A mis maestros y adscritos, por tanta, tanta paciencia.

A mis padres, José y Ofelia, y a mi tía Martha, por su apoyo incondicional.

A Gaby, por soportar mis dramas 3 años, mientras escribía esto. A Samira, por soportarlo 2 años, y a todos mis amigos que siempre estuvieron presentes, de una u otra manera.

"J'ai appris que la voie du progrès n'était ni rapide ni facile"

Marie Curie

ÌNDICE

Resumen ---------- 5

Introducción ---------- 6

Marco teórico ---------- 7

Antecedentes generales ---------- 7

Antecedentes específicos ---------- 15

Justificación ---------- 18

Planteamiento del problema ---------- 19

Pregunta de investigación ---------- 19

Objetivos ---------- 20

Material y métodos ---------- 21

Operacionalización de las variables ---------- 22

Análisis estadístico ---------- 24

Resultados ---------- 25

Gráficas ---------- 29

Discusión ---------- 33

Conclusión ---------- 35

Bibliografía ---------- 36

Anexos ---------- 41

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Hígado Graso Asociada a Disfunción Metabólica (MAFLD), es la enfermedad hepática crónica más común en niños y adolescentes, así como una de las principales causas de enfermedad hepática terminal y enfermedad cardiovascular en adultos. En México no existen estudios que demuestren su incidencia y prevalencia, ni sus características clínicas y bioquímicas, no contamos con una guía de práctica clínica, ni pautas para el tamizaje, tratamiento y seguimiento.

Objetivo: Identificar las características clínicas y bioquímicas de MAFLD en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo y transversal. Se captaron pacientes de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario de Puebla, en un periodo de 2019 a 2022, seleccionando a aquellos con sobrepeso y obesidad, a los que se confirmó diagnóstico de MAFLD mediante pruebas bioquímicas y de imagen.

Resultados: 38 pacientes cumplieron criterios; 63.2% (n=24, ±4.03) corresponden al sexo masculino, frente al 36.8% (n=14, ±3.56) del sexo femenino. Fue más frecuente en adolescentes con un 78.9% y con mayor proporción de pacientes con obesidad, 76.3%. El total de pacientes que presentaron elevación de ALT en criterios diagnósticos fue de 52.6%. Los niveles del índice noHDLC/HDLC tienen una correlación estadísticamente significativa (p0.039) con los niveles de ALT.

Conclusiones: El desarrollo de MAFLD es más frecuente en adolescentes masculinos con sobrepeso y obesidad. La hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina son las alteraciones bioquímicas más frecuentes, mientras que los índices asociados a niveles de lípidos pueden indicar un mayor riesgo para desarrollar MAFLD.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Hígado Graso Asociada a Disfunción Metabólica (MAFLD), es la enfermedad hepática crónica más común en los pacientes pediátricos a nivel mundial, predispone al desarrollo de otras condiciones metabólicas, y representa una de las principales causas de enfermedad hepática terminal y enfermedad cardiovascular en adultos, por lo que se reconoce como un riesgo emergente en la salud de niños y adolescentes. (1)

Previamente se denominaba enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), representando un diagnóstico de exclusión poco atendido y complicado de realizar, por lo que desde 2020 se realizó la modificación por el término de MAFLD, y, en 2021 se llevaron a cabo las propuestas para su empleo en la población pediátrica, estableciendo un diagnóstico con criterios positivos y específicos acorde a puntos de corte en la edad pediátrica. (8,11)

Se trata de una entidad que cuenta con factores de riesgo bien establecidos, siendo la obesidad y la resistencia a la insulina los principales, con una historia natural y fisiopatologías aún no determinadas, sin un manejo farmacológico efectivo, siendo el pilar de su tratamiento las modificaciones del estilo de vida, que han demostrado desde la disminución de la progresión de la patología hasta la regresión de la misma. (7)

Por lo que el objetivo de la presente investigación es favorecer el conocimiento de los profesionales de la salud, para lograr identificar las características clínicas de esta patología, las poblaciones con factores de riesgo y las determinaciones bioquímicas necesarias a emplear para llevar a cabo su diagnóstico oportuno y así reducir la incidencia de sus complicaciones.

MARCO TEÓRICO

A. ANTECEDENTES GENERALES

De acuerdo a la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) en pediatría, se define como una “esteatosis hepática crónica en menores de 18 años”, dejando fuera las patologías secundarias a causas infecciosas, por consumo de medicamentos u otras sustancias, así como alteraciones metabólicas congénitas, y teniendo en la mayoría de los pacientes relación directa con obesidad y resistencia a la insulina, incluyendo dentro de su espectro y de acuerdo a su clasificación histológica las condiciones de NAFL (enfermedad hepática no alcohólica) y NASH (esteatohepatitis no alcohólica). (7)

La enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica es un término traducido de sus siglas en inglés, MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease), que se ha propuesto desde 2020 por un consenso internacional de expertos para englobar en una misma entidad a las condiciones hepáticas previamente incluidas dentro de la definición de NAFLD. (6)

Si bien el término “no alcohólica” siempre fue vago para definir adecuadamente la patología en un contexto de edad pediátrica, los criterios diagnósticos también eran poco aplicables a esta población, requiriendo la exclusión de múltiples causas de esteatosis hepática antes de determinar la presencia de NAFLD, sospechándose por alteraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y estudios de imagen, así como un resultado histológico para confirmar el diagnóstico. Esta connotación negativa de la definición y la falta de criterios diagnósticos positivos generaban confusión para establecer el diagnóstico e iniciar su manejo. (7,11).

En cambio, MAFLD resulta un término más específico que refleja la relación entre la etiología y patogénesis de la enfermedad, comprendido por criterios positivos simplificados para su diagnóstico, que en adultos son: la detección de esteatosis hepática

junto con la presencia de uno de 3 criterios (sobrepeso/obesidad, DM tipo 2 o evidencia de disfunción metabólica). (6,11).

EPIDEMIOLOGÍA

Representa la enfermedad hepática crónica más común en niños y adolescentes con una prevalencia mundial estimada de hasta 10% en la población general, presentando diferencia por sexos, raza y edad; siendo más frecuente en niños (9%) que niñas (6.3%), en pacientes hispánicos (11.8%) y de raza asiática (10.2%), y con mayor prevalencia entre los 15-19 años (17.3%), disminuyendo notablemente con la edad, mostrándose entre un 0.7-3.3% en pacientes menores a 10 años. Se reporta un aumento en el número de diagnósticos en los últimos años, aunque aún no se puede establecer si es secundario a un incremento de la presencia de MAFLD en pacientes pediátricos o una mejoría en el tamizaje para esta patología. (2,3)

FACTORES DE RIESGO

Se conoce ampliamente la presencia de incremento de adiposidad como el principal factor de riesgo, con una prevalencia de hasta 26% en pacientes con sobrepeso y obesidad, aunque la patología puede estar presente aún en pacientes con peso normal. Existen estudios que demuestran que los antecedentes prenatales de madres con diabetes mellitus y recién nacidos con peso bajo o grande al nacimiento también incrementan el riesgo de desarrollar MAFLD. (3,4)

Existe también un componente hereditario, con cambios genéticos que pueden estar asociados a la presencia de MAFLD, el más estudiado es el polimorfismo genético de la variante de la proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa tipo patatina (PNPLA 3), situado en el brazo largo del cromosoma 22, y asociado directamente a un incremento de esteatosis en población mexicana. (1,5).

Hay varias comorbilidades que se asocian tanto a su prevalencia como severidad, aunque aún se desconoce su asociación con la fisiopatología, como la apnea obstructiva del sueño y el panhipopituitarismo; y otras con mecanismos reconocidos como la resistencia

a la insulina, dónde se ha confirmado que los niños con MAFLD tienen una prevalencia de 23.4% en pacientes con prediabetes y 6.5%, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Hasta el momento no se ha encontrado un incremento en la presencia de MAFLD en los pacientes con DM tipo 1. (7,8)

FISIOPATOLOGÍA

En realidad, se sabe muy poco sobre la historia natural y el mecanismo exacto de patogénesis de la enfermedad hepática grasa, pero se reconoce que la disfunción metabólica juega un papel determinante en el origen y que tanto su inicio como progresión desde esteatosis a fibrosis, o inclusive cirrosis, ocurren en la edad pediátrica. (9)

La hipótesis más aceptada determina que debido a la obesidad y resistencia a la insulina incrementa el depósito de triglicéridos en los hepatocitos como un pre-requisito de lesión hepática, al cual se agregan posteriormente la presencia de citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico que desencadenan la progresión hacia esteatosis y consecuentemente fibrosis. (1,10)

No sólo la obesidad, sino la distribución de grasa abdominal como tal están directamente relacionadas con un incremento en el suministro de ácidos grasos libres (FFA) hacia el hígado que contribuye al desarrollo de un estado de resistencia a la insulina, el cual se caracteriza por alteraciones séricas de la concentración de glucosa, inhabilidad de la insulina para suprimir la lipólisis en el tejido adiposo y una alteración de la producción hepática de glucosa, lo que produce la sobreexpresión del factor de transcripción SREBP-1C (sterol regulatory element binding protein-1c) que regula positivamente la lipogénesis, la secreción de VLDL y altera la β-oxidación de FFA incrementando la acumulación hepática de lípidos. (1,10)

DIAGNÓSTICO

En pacientes pediátricos se ha realizado la propuesta de adaptar los criterios diagnósticos adultos a la presencia de esteatosis hepática (determinada mediante estudios de imagen, alteraciones de biomarcadores ó resultado histológico de biopsia hepática) en adición a

uno de 3 criterios: sobrepeso u obesidad, dpresencia de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, ó evidencia de desregulación metabólica, definida por la presencia de al menos 2 riesgos metabólicos de acuerdo al sexo y edad del paciente, lo cual incluye: el incremento de la circunferencia de la cintura, hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de HDL, alteración de glucosa en ayuno y relación triglicéridos-colesterol de lipoproteínas de alta densidad (TG-HDL) >2.25. Aplicados a pacientes entre 10 y 16 años, pudiendo emplear los criterios de MAFLD para adultos en mayores de 16 años. (8,11).

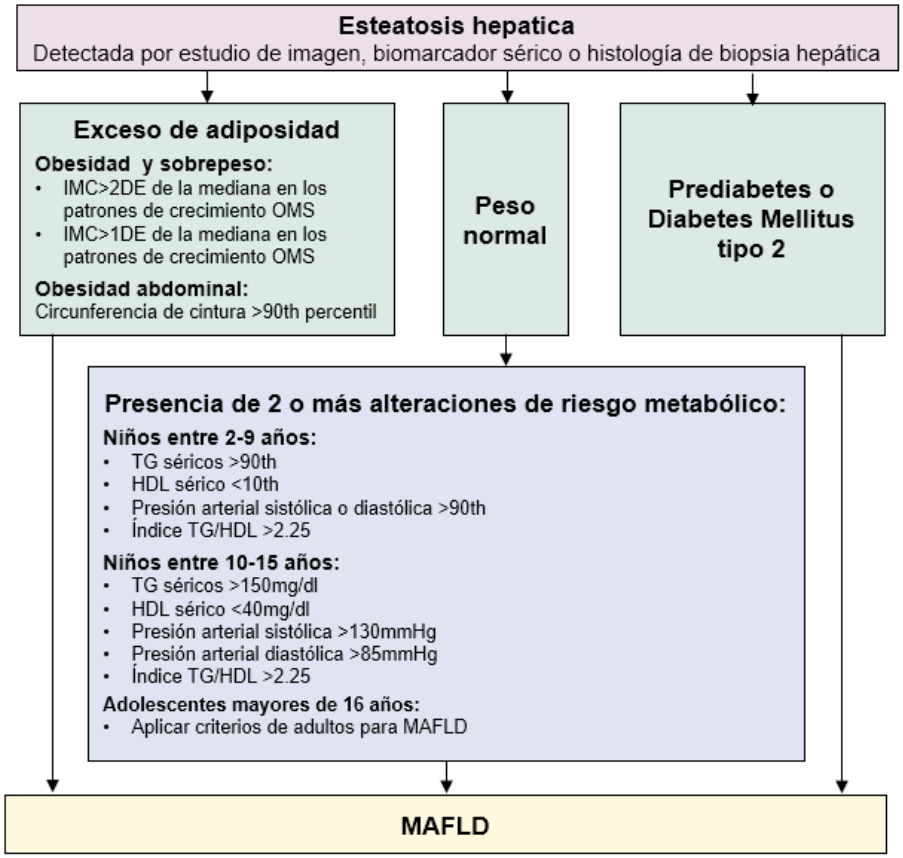


Fig. 1 (Tomado de: Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, et al. (2021). Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. The Lancet Gastroenterology & Hepatology; 6:864–73: 10.1016/s2468-1253(21)00183-7).

Para la detección de esteatosis por estudio de imagen se recomienda el uso de ultrasonido hepático debido a su disponibilidad y bajo costo, aunque su grado de exactitud es variable y depende del grado de esteatosis presentada, teniendo una sensibilidad del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa, con una especificidad entre 84-95%,

siendo útil para diagnosticar los grados 2 (moderada) y 3 (severa), pero poco efectiva para los grados 1 (leves), además de no poder distinguir entre fibrosis y esteatosis. (27) Por otro lado, la elastografía, qué consiste en un método de medición del tejido por medio de velocidad de onda, ya sea por ecografía o resonancia magnética, resulta más específica, aún en su variable ecográfica de elastografía transitoria (fibroscan), mostrando una alta exactitud para distinguir entre fibrosis hepática leve y severa, con una sensibilidad del 88-100% y especificidad del 75-100%. (27)

Si bien la tomografía computarizada (TC) presenta una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis hepática, no se recomienda por el riesgo alto ante la radiación, y aunque el estudio de elección es la RM, su uso suele estar limitado en ciertos centros médicos, quedando más como una opción para la investigación. (7)

Como parámetro bioquímico para el diagnóstico de esteatosis se utiliza la concentración de ALT con un punto de corte 2 veces mayor del límite normal (≥52 U/L para niños y ≥44 U/L para niñas), que en niños mayores de 10 años representa una sensibilidad de 88% y especificidad de 26%. (7,8,14)

En cuanto a la superioridad del uso de estudios de imagen por ultrasonido vs ALT como criterios para establecer la presencia de esteatosis hepática o técnicas de *screening*, Draijer y cols demostraron en 2019, en un estudio comparativo directo, que para la población pediátrica la exactitud de diagnóstico de cada método individualmente es moderada, y que el uso combinado de ambos como método de tamizaje no mejora la exactitud diagnóstica. Puesto que hay pacientes con NAFLD documentada por resonancia magnética (RM) o histología, inclusive en estadios de fibrosis, con pruebas de enzimas hepáticas normales. (15)

La biopsia hepática se mantiene como el estándar de oro para definir la presencia y severidad de esteatosis y fibrosis, pese a cursar con limitaciones inherentes del método como el tamaño de la muestra, se recomienda tomar más de 2cms de tejido para disminuir este riesgo. (7,8)

Para determinar la presencia de sobrepeso u obesidad se recomienda emplear los límites para índice de masa corporal establecidos por la OMS, para el riesgo de alteraciones de riesgo para síndrome metabólico se recomiendan parámetros establecidos en literatura internacional, descritos en la Figura 1. (8, 12)

TRATAMIENTO

El manejo de MAFLD se puede clasificar en 2 modalidades: cambios del estilo de vida y farmacoterapia. Los cambios en la dieta y el incremento de la actividad física son el tratamiento más importante para MAFLD en la población pediátrica, debido a su fuerte asociación con sobrepeso y obesidad, y aún en pacientes con un IMC normal se ha visto una mejoría al reducir el consumo de carbohidratos. Se recomienda llevar una dieta balanceada y saludable, sin especificar alguna, evitar el consumo de bebidas azucaradas, realizar actividad física de moderada a intensa diariamente y disminuir el tiempo de uso de pantallas a 2 horas o menos al día. (7,9)

En cuanto al manejo farmacológico, actualmente no existe ninguna medicación que haya probado tener beneficios reales en pacientes pediátricos con MAFLD y que este indicada en guías de práctica clínica internacionales, aunque se plantea el uso de:

Vitamina E.- Compuesto liposoluble que actúa como antioxidante. En el estudio TONIC (Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children) realizado desde 2010, se demostró que la administraron de dosis de 800 UI diarias generaba una reducción significativa de NAFLD en pacientes con esteatohepatitis hasta en 58%, sin reducción de parámetros de ALT ni mejoría de la fibrosis hepática. Manteniéndose su uso en discrepancia hasta determinar adecuadamente sus efectos a largo plazo, por aparente incremento en la mortalidad debido a eventos cardiovasculares y riesgo de cáncer de próstata. (9,13)

Metformina.- Fármaco antidiabético oral que aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel de tejido hepático. También fue evaluada en el estudio TONIC, sin mostrar de momento superioridad para el manejo con respecto al uso de placebo, además de que se ha reportado hepatotoxicidad asociada a su uso. (7,9,13)

Ácidos grasos Omega-3.- Tanto el ácido docosahexaenoico (DHA) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) han sido evaluados con la posibilidad de promover la oxidación de ácidos grasos e inhibir la lipogénesis hepática, sin resultados concluyentes hasta el momento. (9)

Probióticos.- Existe fuerte evidencia que sugiere que la microbiota intestinal juega un papel importante entre el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones, por lo que se piensa que su manipulación por medio de probióticos podría evitar el desarrollo y progresión de MALFD. En 2011, Vajro y cols llevaron a cabo un estudio aleatorizado controlado de pacientes pediátricos con esteatosis hepática por USG, con tratamiento de Lactobacillus rhamnosus GG a una dosis de 12 billones de unidades formadoras de colonias/día, demostrando mejoría significativa en los niveles de ALT independientemente de los cambios de IMC. (7,18)

Otros medicamentos empleados en adultos, como estatinas, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden presentar una oportunidad de manejo, aunque aún no existen pruebas que apoyen su uso en niños. Así como la suplementación con Vitamina D que se ha visto asociada con niveles deficientes en pacientes con enfermedad hepática como esteatosis. (9,29)

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones de MAFLD en pacientes pediátricos se llegan a presentar hasta la edad adulta, principalmente asociado a cirrosis hepática, con 800 000 muertes anuales estimadas a nivel mundial, en México ocupa el cuarto lugar de mortalidad en hombres y el séptimo en mujeres; convirtiéndose en la última década en una de las principales indicaciones para trasplante de hígado en adultos. (7,28)

MAFLD también se ha corroborado como un factor independiente para complicaciones extrahepáticas en la edad adulta como diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, específicamente enfermedad cardiovascular, demostrando en múltiples estudios en adultos ser la principal causa de mortalidad en pacientes con biopsias comprobadas de MAFLD. (7,9)

SEGUIMIENTO

Para al tamizaje y seguimiento de esta patología, Vos y cols establecieron en las guías de práctica clínica de NASPGHAN realizadas en 2017, que la determinación sérica de ALT representa un método disponible, universal y barato para llevar a cabo el tamizaje en pacientes con sobrepeso y obesidad, iniciando con la búsqueda en edades entre los 9-11 años. Para el seguimiento de la enfermedad aún no se ha demostrado relación con los niveles de progresión o regresión de la fibrosis en población pediátrica. (7,16)

El seguimiento depende de la severidad de la alteración hepática y puede ser similar a otras alteraciones hepáticas crónicas, recomendando visitas cada 3-6 meses para favorecer la consejería nutricional y corroborar la realización de actividad física. (7,16)

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En 2018, Jain y cols, mediante un estudio transversal con una muestra de 218 adolescentes entre los 10 y 16 años, demostraron la presencia de MAFLD en el 62.5% de los adolescentes con sobrepeso; con alteraciones de IMC, circunferencia de cintura, hipertensión, y elevación de ALT (78%), AST, insulina y evaluación del modelo de homeostasis-resistencia a la insulina (HOMA-IR) significativamente mayores en pacientes con MAFLD. También incluyeron a los padres de los pacientes, encontrando una relación directa entre la prevalencia de MAFLD presentándose en un 72.7% de los padres y 60.6% de las madres de los niños con MAFLD. (20)

En la población mexicana, Villanueva-Ortega y cols, realizaron un estudio en 2019 dirigido a determinar los cambios en las variables metabólicas y clínicas de MAFLD en los pacientes de acuerdo al género, evaluando 194 sujetos entre los 6-18 años, concluyendo que efectivamente la frecuencia de MAFLD es mayor en varones que en mujeres, 24.51% vs 11.96% (OR=2.39, 95% CI =1.10–5.19, P=0.025), y que en los hombres el único parámetro bioquímico que resulta alterado de manera consistente es ALT (P=0.001), pero en niñas se encontró que existen también alteraciones importantes de triglicéridos (P=0.012), índice de adiposidad visceral (VAI) (P=0.024) y HOMA-IR (P=0.048). (30)

En el estudio de cohorte prospectivo realizado por Wang y cols en 2019, evaluaron si la proporción entre colesterol no-HDL y colesterol HDL (NHDLC/HDLC), es un predictor temprano efectivo de la enfermedad hepática grasa. Analizaron valores antropométricos y metabólicos con tomas séricas de perfil de lípidos de 2717 adultos sin enfermedad hepática en china, de los cuales 264 desarrollaron MAFLD en un periodo de seguimiento de 1.6 años, encontrando que un nivel alto de la proporción entre NHDLC/HDLC fue asociado a un mayor riesgo para desarrollar MAFLD (95% CI:1.13–6.24, P=0.025 en mujeres; y 95% CI:1.15–3.90, P=0.016 en hombres), determinando también que los niveles adecuados para la detección de MALFD en mujeres eran de 2.4 y 2.3 en hombres. (23)

En 2020, Yang y cols en un estudio transversal unicéntrico evaluaron la relación entre la proporción de colesterol no-HDL y colesterol HDL en pacientes con MAFLD, pero de edad pediátrica, siendo aplicado a niños y adolescentes. Se incluyó una muestra total de 7759 niños y adolescentes de China, 5692 hombres y 2067 mujeres, a quienes se les realizaron evaluaciones médicas de rutina con toma de valores antropométricos y de laboratorio, realizando el diagnóstico de MAFLD mediante ultrasonografía hepática. La prevalencia total de MAFLD fue de 4.36%, con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (5.61% vs 1.9%, P<0.001), corroborando también que la prevalencia de NAFLD fue positivamente correlacionada con la alteración de la proporción de NHDLC/HDLC (OR=8.61, 95% CI:5.90–12.57, P<0.001). Definiendo los niveles de corte para hombres en 2.475 y mujeres en 2.695. Adicionalmente se corroboró que los pacientes con niveles elevados de ALT, el área bajo la curva de la proporción NHDLC/HDLC fue significativamente mayor en pacientes con MAFLD (P<0.001). Con lo que se concluye que existe una correlación positiva entre el diagnóstico de MAFLD y la proporción de NHDLC/HDLC en niños y adolescentes. (24)

En otro estudio transversal realizado en 2021, Peng y cols, investigaron las características clínicas de MAFLD en niños con obesidad en china y su asociación con factores de riesgo metabólico, recolectando datos de 428 niños y adolescentes entre 6 y 16 años, en un periodo de tiempo de 3 años, teniendo como medidas antropométricas principalmente la circunferencia abdominal, peso y talla para cálculo de IMC de acuerdo a la OMS y estudios bioquímicos con muestras séricas tras 12 horas de ayuno, encontrando que la prevalencia de MAFLD está estrechamente relacionada con un IMC elevado, el género masculino, la resistencia a la insulina y la hiperuricemia (OR 2.98; 95% CI 1.14–7.76, p < 0.001), por lo que la monitorización de dichos factores de riesgo puede ayudar en el desarrollo de estrategias para evitar la enfermedad hepática. (21)

En 2022 en una revisión sistemática y por metaanálisis realizada por Vadarlis y cols, se identificaron las medidas antropométricas y características clínicas más comúnmente presentes en los pacientes pediátricos con MAFLD hasta el periodo de agosto de 2021, incluyendo 64 estudios, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en

comparación de los pacientes con MAFLD vs los pacientes con peso normal, reportando alteraciones en peso (23.0kg, 95% CI:14.0–31.8, P<0.00001), talla (3.07cm, 95% CI:0.21–5.94, P=0.04), IMC (10kg/m2, 95% CI:8.36–11.7, P<0.00001) y circunferencia de cintura (25.8cm, 95% CI:20.6–30.9, P<0.00001). En cuanto a las alteraciones bioquímicas, también se encontró que los pacientes con MAFLD presentaban consistentemente valores séricos elevados de ALT (32.4IU/L, 95% CI:25.3–39.5, P<0.00001), AST (17.3IU/L, 95% CI:10.0–24.6, P<0.00001) y diferencias significativas en el perfil lipídico, con alteración de HDL (−7.55mg/dl, 95% CI:−9.16–5.94, P<0.00001) y TG (38.5mg/dl, 95% CI:30.2–46.7, P<0.00001). (22)

JUSTIFICACIÓN

MAFLD, es una enfermedad que inicia en la edad pediátrica, pero conlleva complicaciones severas reportadas hasta la edad adulta: cirrosis hepática, hepatocarcinoma e incremento del riesgo cardiovascular como principal causa de mortalidad. El realizar su diagnóstico oportuno permite iniciar un manejo con modificaciones del estilo de vida que pueden llevar desde la disminución a la remisión total de las alteraciones hepáticas, así como de las complicaciones asociadas y limitando también costos de salud. (7)

En México no existen estudios que demuestren la incidencia y prevalencia de esta patología, ni sus características clínicas y bioquímicas específicas en nuestra población pediátrica, por lo que es importante llevar a cabo estos estudios en instituciones nacionales de salud para obtener datos que respalden otros proyectos de prevención, detección temprana y manejo de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sobrepeso y la obesidad son el principal factor de riesgo para el desarrollo de MAFLD, de acuerdo con instituciones como la OMS y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), México ocupa el primer lugar de obesidad infantil del mundo. A nivel global MAFLD es la enfermedad hepática crónica más común en niños, existiendo una mayor incidencia en población hispana, principalmente con ascendencia mexicana, por lo que MAFLD representa un problema de salud pública importante que es poco atendido en la Población Mexicana. (19, 25, 26)

Las recomendaciones para el manejo clínico de la enfermedad en pacientes pediátricos no están bien definidas, no existe una guía de práctica clínica y no contamos con pautas para el tamizaje, tratamiento y seguimiento de la enfermedad establecidas para nuestra población ni adaptadas a las modificaciones en la terminología; por lo que nos enfrentamos a una entidad seguramente frecuente y poco diagnosticada que requiere atención.

Ante lo cual nos plantemos la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la caracterización clínica y bioquímica de pacientes con Enfermedad de Hígado Graso Asociada a Disfunción Metabólica en la población pediátrica con sobrepeso y obesidad de nuestra población hospitalaria?

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar las características clínicas y bioquímicas de MAFLD en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad.

Específicos:

- Identificar a los pacientes con **sobrepeso y obesidad** que presentan MAFLD.
- Determinar los **niveles bioquímicos** (ALT, AST, CT, LDL, TG, HDL, Glucosa, Insulina, Vitamina D) de pacientes con sobrepeso y obesidad identificados con MAFLD.
- Determinar las **características** clínicas **antropométricas** (peso, talla, IMC y circunferencia de la cintura) de pacientes con sobrepeso y obesidad identificados con MAFLD.
- Correlacionar **índices** HOMA-IR, ICE, TG/HDLC, CT/HDLC, noHDLC/HDLC con ALT en pacientes con MAFLD.
- Determinar la presencia de esteatosis por 2 métodos de imagen (ultrasonido y elastrografía hepáticos).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, ambispectivo, transversal.

Ubicación espacio-temporal: consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario de Puebla, periodo de enero 2019 a junio 2022.

Estrategia de trabajo: se captaron pacientes de la consulta externa de gastroenterología pediátrica del HUP, a los que se realizaron mediciones antropométricas, seleccionando a aquellos con sobrepeso y obesidad (gráficas de IMC de CDC), se les realizaron pruebas bioquímicas con toma de ALT, AST, CT, LDL, HDL, TG, Insulina, Glucosa y Vitamina D, así como estudio de imagen como parte de algoritmo diagnóstico de MAFLD.

Muestreo: por conveniencia.

Criterios de inclusión:

- Escolares y adolescentes, de 5 a 17 años 11 meses.
- Ambos sexos.
- Con obesidad o sobrepeso.
- Diagnóstico de MAFLD:
  - ALT (= ó mayor a 52 U/L para niños y 44 U/L para niñas), y/o
  - Estudio de imagen con reporte de esteatosis hepática (USG o elastografía hepáticos).

Criterios de exclusión:

Pacientes con antecedentes de hepatopatía:

- Colestasis intrahepática / Colestasis intrahepática familiar progresiva.
- Hepatopatías autoinmunes.
- Hepatitis virales por virus B y C.
- Enfermedad de Wilson.
- Uso de medicamentos hepatotóxicos en los últimos 6 meses.
- IMC normal.
- Pacientes con diabetes mellitus.

Pacientes con estudios solicitados incompletos: radiológicos y bioquímicos.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Expresión fenotípica de los genes masculinos o femeninos.	Sexo reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Edad reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años
Peso	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo	Medición obtenida por báscula durante la consulta y reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Altura de un individuo	Medición obtenida por cinta métrica durante la consulta y reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Centímetros
Índice de masa corporal	Índice de masa corporal, es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros.	Resultado obtenido por el peso y talla reportados en el expediente clínico de cada paciente.	Cuantitativa continua	Kg/m2
Circunferencia de cintura	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, indicador de la grasa visceral.	Medición obtenida con cinta métrica durante la consulta y reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Centímetros

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sobrepeso	IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.	Cálculo obtenido con IMC de paciente y graficado en tablas correspondientes a sexo y edad de la OMS.	Cualitativa nominal	Si No
Obesidad	IMC para la edad con más de dos desviaciones estándar por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.	Cálculo obtenido con IMC de paciente y graficado en tablas correspondientes a sexo y edad de la OMS.	Cualitativa nominal	Si No
ALT	Alanina aminotransferasa, enzima hepática indicadora de lesión.	Resultado sérico obtenido por laboratorio del HUP y reportado en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	UI/L
AST	Aspartato aminotransferasa, enzima localizada principalmente en hígado, indicadora no específica de lesión hepática.	Resultado sérico obtenido por laboratorio del HUP y reportado en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	UI/L
HDL	Lipoproteínas de alta densidad que transportar colesterol libre y fosfolípidos desde el cuerpo hasta el hígado.	Resultado sérico obtenido por laboratorio del HUP y reportado en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	mg/dL

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
TG	Triglicéridos, tipo de lípido más común del cuerpo, formado por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos.	Resultado sérico obtenido por laboratorio del HUP y reportado en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	mg/dL
Índice Trigliceridos-HDL colesterol	Marcador para identificar el riesgo de desarrollar dislipidemias, hipertensión y/o síndrome metabólico.	Resultado obtenido por la división de los resultados séricos de TG y HDL reportados en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	Números
Índice NHDLC/HDLC	Índice de colesterol no HDL/ colesterol HDL, marcador para identificar riesgo de dislipidemias, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.	Resultado obtenido por la división de los resultados séricos de colesterol total y HDL reportados en expediente clínico del paciente a su diagnóstico y seguimiento.	Cuantitativa continua	Números

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar este estudio se obtuvo información proveniente del expediente clínico de pacientes que acudieron a la consulta externa de gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario de Puebla en un periodo de 3 años 6 meses, recolectando los datos necesarios en una hoja diseñada para tal fin. Los cuales se vaciaron en una base de datos en el programa Excel. Para el análisis de datos se empleó el programa SPSS Statistics 25.

Los resultados se muestran en base a estadística descriptiva como frecuencia, porcentajes, rangos, media y desviación estándar para las características demográficas. Para la igualdad de medias de los datos paramétricos se empleó t de Student y para la correlación de las variables se utilizó Rho de Spearman.

Una probabilidad <0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de enero de 2019 a 30 de junio de 2022, se obtuvieron 38 pacientes de la consulta externa de Gastroenterología pediátrica con sobrepeso y obesidad, que cumplieron criterios diagnósticos para MAFLD.

De los cuales un 18.4% (n=7) cumplió el criterio de elevación de ALT mayor a 2 veces el límite superior por edad, aún sin un estudio de imagen; en el 34.2% (n=13) el diagnóstico fue confirmado por USG exclusivamente y en el 5.3% (n=2) por elastografía únicamente. Un 23.7% (9) presentó niveles diagnósticos por ALT y además se corroboró algún grado de esteatosis por ultrasonido, en otro 2.6% (n=1) además de ALT diagnóstica se corroboró esteatosis por elastografía. Un 7.9% (n=3) fue diagnosticado por parámetros de ALT y confirmado con ambos estudios de imagen. Y el 7.9% (n=3) restante fue confirmado por esteatosis presente en elastografía y ultrasonido, con niveles de ALT apenas mayores al límite superior. (Gráfica 1).

Se encontró que el 63.2% (n=24, ±4.03) de los pacientes corresponden al sexo masculino, frente al 36.8% (n=14, ±3.56) de pacientes del sexo femenino. (Gráfica 2).
En cuanto a los grupos de edad, fue más frecuente el diagnóstico en adolescentes con un 78.9% (n=30), vs escolares con un 21.1% (n=8). (Gráfica 3).

Se observó una mayor proporción de pacientes con obesidad (76.3%), frente a sobrepeso (23.7%). De igual manera, con mayor proporción del sexo masculino en ambos grupos, en un 15.8% para sobrepeso y 47.4% para obesidad. (Gráficas 4 y 5).

Al comparar el grado de escolaridad en los grupos de sobrepeso y obesidad se encontró que ningún paciente escolar fue diagnosticado con sobrepeso, todos los pacientes de ese grupo de edad presentaron obesidad al momento del diagnóstico. (Gráfica 6).
Lo que coincide con las medias para edad de diagnóstico por sobrepeso en 14 años y 12.5 para obesidad. (Tabla 1).

Tabla 1. Datos antropométricos y bioquímicos por sobrepeso y obesidad

Variables	Sobrepeso (n=9) Media y DS	Obesidad (n=29) Media y DS	p
Edad	14 (1.73)	12.5 (3.68)	**0.013**
Talla (mts)	1.63 (0.08)	1.55 (0.16)	0.163
Peso (kg)	67.93 (10.11)	68.37 (20.4)	0.931
CC (cm)	93.35 (9.57)	90.99 (11.08)	0.609
IMC (kg/m2)	25.16 (2.22)	27.47 (4)	0.110
ALT (U/L)	50.66 (26.5)	72 (82.4)	0.452
AST (U/L)	42.11 (21.8)	43.84 (35.39)	0.891
CT (mg/dl)	167.88 (46.5)	147.5 (40.3)	0.263
LDL (mg/dl)	90.62 (37)	73.97 (25.54)	0.144
HDL (mg/dl)	42.28 (16.82)	42.99 (18.67)	0.921
TG (mg/dl)	175.88 (105.33)	140.15 (77.42)	0.285
Insulina (uU/ml)	21.02 (6.44)	25.73 (13.4)	0.166
Glucosa (mg/dl)	90.22 (4.99)	89.46 (6.63)	0.703

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. mts: metros, kg: kilogramos, cm: centímetros, mg/dl: miligramos/decilitros, uU/ml: microunidades por mililitro.

De los niveles bioquímicos, las medias de ALT fueron consistentemente elevadas en ambos grupos de peso, 50.66 U/L para sobrepeso y 72 U/L para obesidad, aunque no significativas (p 0.452). En relación con el sexo, las media para pacientes femeninos fue de 39.5 U/L y masculinos de 83.04 U/L, igualmente no significativas (p 0.077). (Tabla 1).

En cuanto a las alteraciones metabólicas analizadas por resultados de perfil de lípidos, glucosa e insulina, se encontraron con más frecuencia: Hipoalfalipoproteinemia (50%), Hipertrigliceridemia (42.1%) y elevación de HOMA-IR (91.9%), que traduce como resistencia a la insulina. (Tabla 2).

En los niveles de insulina se aprecian medias mayores al rango normal en ambos grupos, y correlaciona con las medias de HOMA-IR alteradas (≥2.6), pese a que ningún paciente cumplía el criterio de hiperglucemia a la toma de los estudios. (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 2. Alteraciones metabólicas por sobrepeso y obesidad

Alteraciones	Sobrepeso		Obesidad		Total
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Hipercolesterolemia	3	7.9%	3	7.9%	15.8 %
Hiperlipoproteinemia	1	2.6%	0	0%	2.6%
Hipoalfalipoproteinemia	5	13.1%	14	36.9%	50%
Hipertrigliceridemia	5	13.1%	11	29%	42.1%
Hiperglucemia	0	0%	0	0%	0%
HOMA-IR (≥2.6)	9	24.3%	25	67.6	91.9%

Tabla 3. Índices evaluados por peso y sexo

Variables	Sobrepeso (n=9) Media y DS	Obesidad (n=29) Media y DS	Femenino (n=14) Media y DS	Masculino (n=24) Media y DS	p
HOMA-IR	4.68 (1.55)	5.71 (3.25)			0.358
			5.75 (2.85)	**5.28 (2.92)**	**0.691**
ICE	0.56 (0.04)	0.58 (0.05)			0.322
			0.59 (0.04)	**0.57 (0.52)**	**0.120**
TG/HDLC	4.97 (4.30)	3.75 (2.40)			0.295
			3.75 (2.50)	**4.25 (3.27)**	**0.636**
CT/HDLC	4.20 (1.11)	3.65 (1.04)			0.193
			3.92 (1.17)	**3.72 (1.03)**	**0.606**
noHDLC/HDLC	3.20 (1.11)	2.65 (1.04)			0.193
			2.92 (1.17)	**2.71 (1.03)**	**0.606**

El índice cintura-estatura (ICE) se encontró mayor a 0.50 casi en la totalidad de los pacientes diagnosticados, 35 (92.1%), y sólo 3 (7.9%) se encontraron menores a 0.50. Presentando medias entre el sexo muy similares, 0.59 para mujeres y 0.57 para varones, y lo mismo para sobrepeso y obesidad con 0.56 y 0.58 respectivamente. (Tabla 3).

De los 38 pacientes obtenidos, sólo 28 presentaron resultados de Vitamina D, encontrándose todos en niveles alterados, con 12 pacientes en niveles de insuficiencia (42.9%), y 16 en deficiencia (57.1%). (Gráfica 7).

Finalmente, para identificar si los niveles de índices obtenidos por resultados bioquímicos tienen una correlación con los niveles de ALT, se realizó una Rho de Spearman, los coeficientes de correlación y significancia estadística se pueden observar en la tabla 5.

Tabla 5. Correlación entre ALT e índices bioquímicos

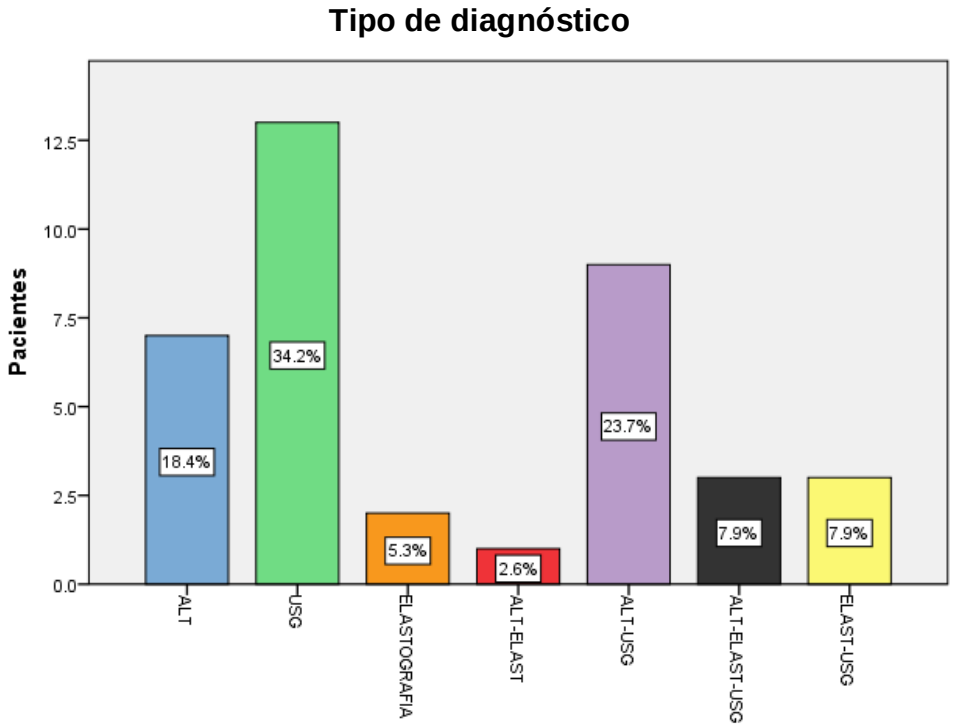
	Índice	Rho de Spearman	p
ALT	TG/HDLC	0.432	**0.010**
	CT/HDLC	0.351	**0.039**
	NoHDLC/HDLC	0.351	**0.039**

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados.

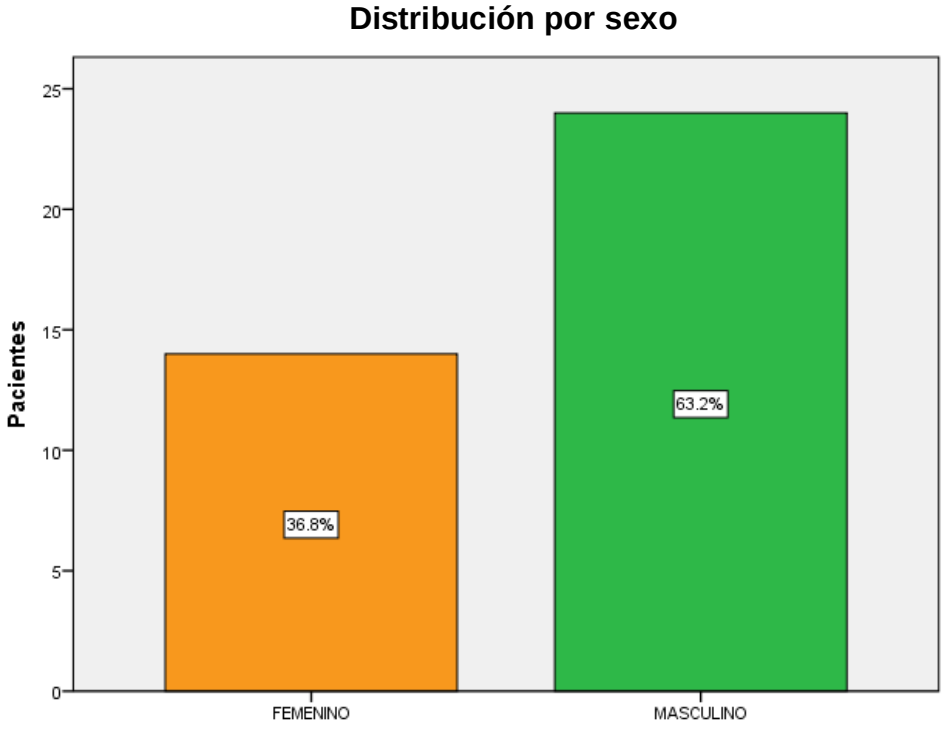
Debido a que existe un sesgo entre los estudios de imagen realizados se decidió no evaluar la severidad de esteatosis de los pacientes.

GRÁFICAS

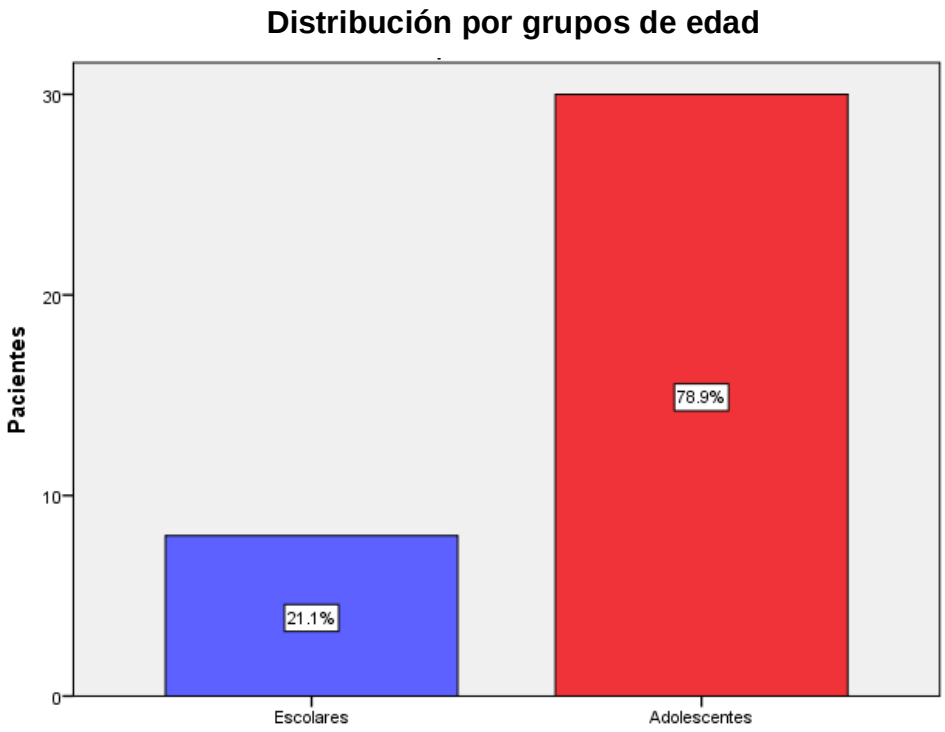
Gráfica 1.



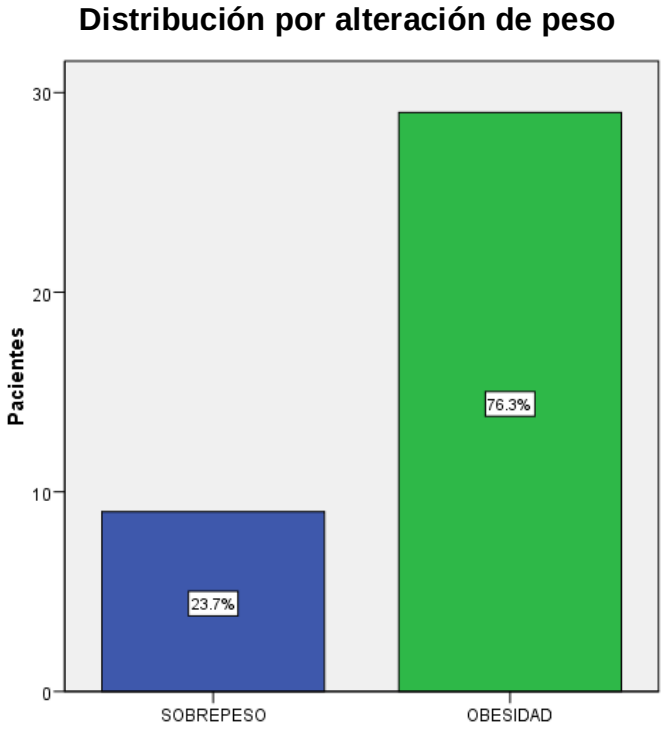
Gráfica 2.



Gráfica 3.

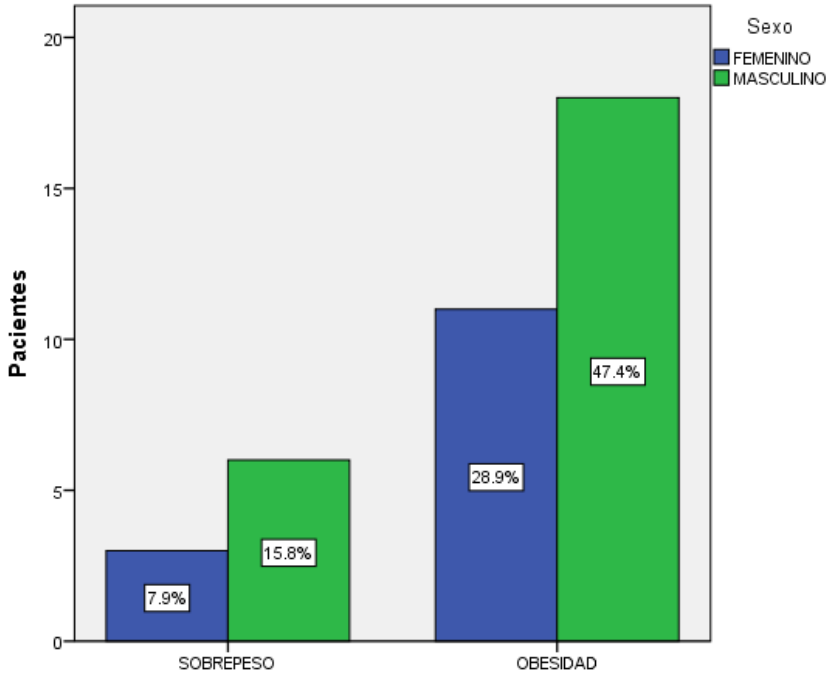


Gráfica 4.



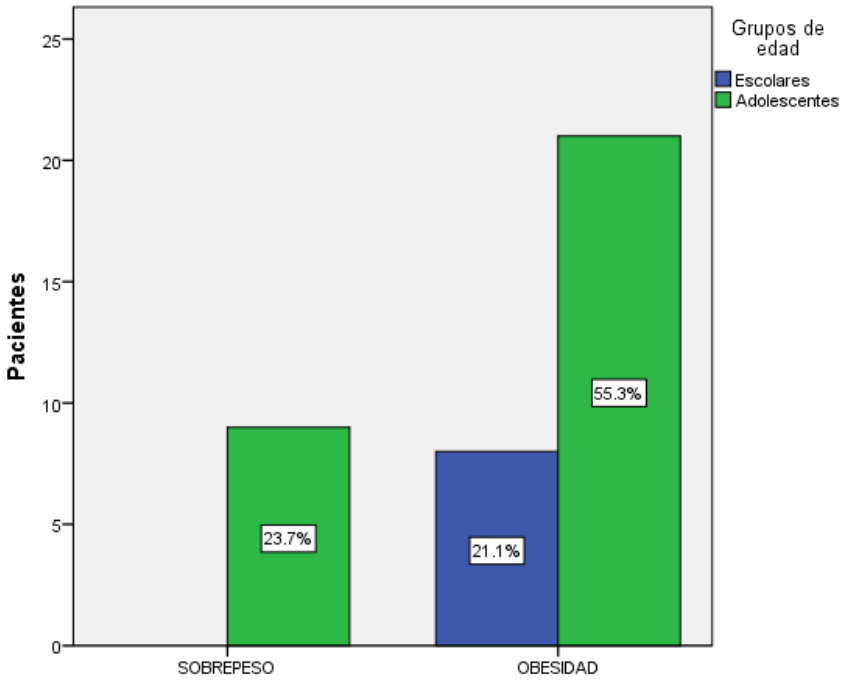
Gráfica 5.

Distribución por sexo en sobrepeso y obesidad



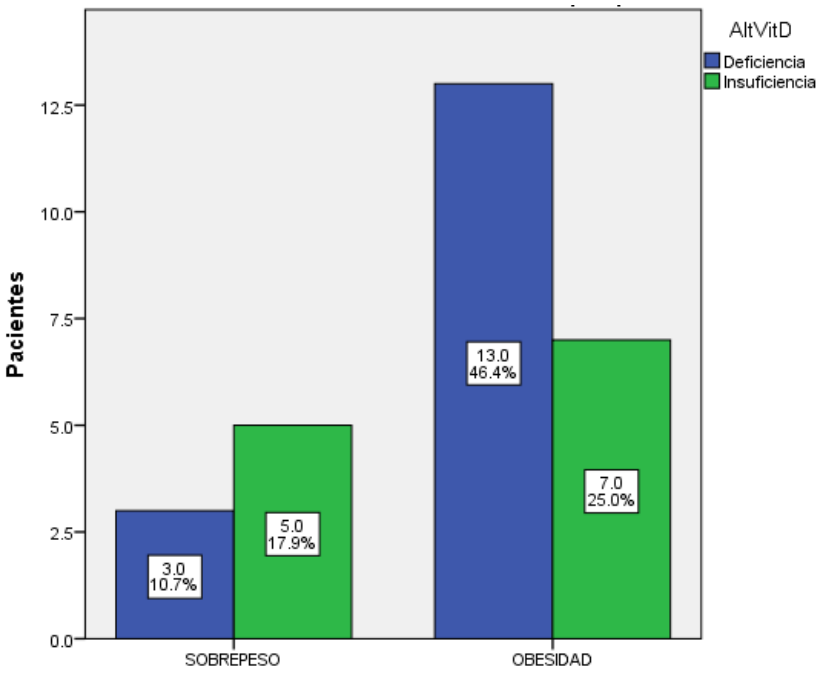
Gráfica 6.

Distribución por grupo de edad en sobrepeso y obesidad



Gráfica 7.

Alteraciones de Vitamina D comparadas por sobrepeso y obesidad



DISCUSIÓN

En nuestro estudio pudimos comprobar que existe una mayor proporción de casos en pacientes masculinos que femeninos, con un 63.2% vs 36.8%, lo cual coincide con la bibliografía citada para este trabajo, y principalmente con lo observado por Villanueva-Ortega y colaboradores en población mexicana en 2019, donde se menciona que la frecuencia de esta patología es mayor en varones que mujeres con un 24.51% vs 11.96%. Algo similar fue demostrado por Yang y colaboradores en pacientes en China en 2020, donde se encontró una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (5.61% vs 1.9%).

En cuanto a los grupos de edad, nuestros resultados también coinciden con la literatura, presentando mayor frecuencia en adolescentes que escolares, y compatible con lo reportado por Jain y colaboradores en 2018, donde su grupo de adolescentes con MAFLD presentaba una media de edad de 12 años (±1.6, p0.06), similar a nuestro 12.5 de media en pacientes con obesidad, siendo una edad temprana para adolescentes, lo cual correlaciona con la situación epidemiológica del país e incrementa el riesgo de complicaciones.

Llama la atención que, en nuestro estudio, no se presentó ningún paciente escolar con sobrepeso que tuviera diagnóstico de MAFLD, lo que podría indicar que en menores de 11 años la obesidad es un factor de riesgo que tiene que estar presente.

Jain y cols, también encontraron que la prevalencia de MAFLD está relacionada con la resistencia a la insulina, mostrando niveles medios de insulina (20.6±11.2) y HOMA-IR (4.2±2.3) similares a los encontrados en nuestro estudio con insulina en 21.02±6.44 y HOMA IR 4.68±1.55 en nuestra población con sobrepeso. Que también coinciden lo reportado por Peng y colaboradores en 2021, donde su población con MAFLD presentaba valores de insulina con una media de 21.3 (p0.002) y HOMA-IR en 4.2 (p0.006).

Siendo valores un poco más elevados en nuestra población con obesidad, con 25.73±13.4 y 5.71±3.25 respectivamente.

Con respecto a las alteraciones bioquímicas, encontramos hallazgos similares a lo reportado por Vadarlis y cols en su revisión sistemática realizada en 2022, donde reportan

ALT con media de 32.4 U/L ($p<0.00001$) y alteraciones en HDL y triglicéridos. Nosotros obtuvimos valores igualmente alterados, pero un poco más elevados, de ALT, tanto por sobrepeso (50.66 U/L) y obesidad (72 U/L), como por sexo (39.5 U/L para mujeres y 83.04 U/L para hombres), y alteraciones significativas en el perfil de lípidos, principalmente para HDL (Hipoalfalipoproteinemia 50%) y TG (Hipertrigliceridemia 42.1%).
De igual manera, Villanueva-Ortega y cols, habían reportado, en población mexicana, dichas alteraciones desde 2018, con medias de niveles de ALT para hombres en 49 U/L ±24.5 y 46 U/L ±15.67 en mujeres ($p<0.001$).

Aunque la Vitamina D no fue evaluada en los estudios de población pediátrica, hay reportes en la literatura como el metaanálisis realizado por Eliades y colaboradores en 2013, donde se compara a pacientes con NAFLD encontrando niveles bajos de Vitamina D, principalmente en deficiencia (OR 1.26, CI 95%). En nuestro caso, del total de pacientes que se realizaron la toma de Vitamina D, todos presentaron alteraciones, principalmente deficiencia (57.1%) e insuficiencia en un valor cercano (42.9%).

En cuanto a nuestro diagnóstico, el total de pacientes que presentaron elevación de ALT en criterios diagnósticos fue de poco más de la mitad de la muestra, 52.6%, de los cuales 34.2% fueron corroborados con algún estudio de imagen, por lo que se incrementan las posibilidades de captar pacientes, aun en medios hospitalarios de primer nivel, de acuerdo a lo propuesto por Eslam y colaboradores en 2021.

Finalmente, Yang y colaboradores, evaluaron si el índice noHDLC/HDLC en pacientes pediátricos con MAFLD podría ser un predictor de la enfermedad hepática grasa, obteniendo que este índice fue significativamente mayor en pacientes con MAFLD ($P<0.001$), con niveles de detección establecidos por genero por Wang y cols en 2019, definidos en 2.4 para mujeres y 2.3 para hombres. Para lo cual nosotros obtuvimos medias similares para pacientes femeninos en 2.92 ±1.17 y masculinos en 2.71±1.03. Así como una aparente correlación entre los valores de ALT y el índice noHDLC/HDLC estadísticamente significativa (p0.039).

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica es más frecuente en el grupo etario de adolescentes masculinos con sobrepeso y obesidad. En escolares parece presentarse sólo en obesidad.

La hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina son las alteraciones bioquímicas más frecuentes, mientras que los índices asociados a niveles de lípidos (TG/HDLC y noHDLC/HDLC) pueden indicar un mayor riesgo para desarrollar MAFLD, ya que presentan correlación positiva con ALT.

Emplear niveles de ALT como criterio de esteatosis hepática por marcador bioquímico en ausencia de un estudio de imagen puede facilitar el diagnóstico en el algoritmo de MAFLD.

Se recomienda vigilancia en niños con sobrepeso y obesidad y tomar en cuenta estas alteraciones para realizar diagnósticos oportunos y prevenir complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

(1) D'Adamo E, Castorani V, Nobili V. The Liver in Children With Metabolic Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Aug 2;10:514. doi: 10.3389/fendo.2019.00514. PMID: 31428049; PMCID: PMC6687849.

(2) Yu EL, Schwimmer JB. Epidemiology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021 Apr 13;17(3):196-199. doi: 10.1002/cld.1027. PMID: 33868665; PMCID: PMC8043694.

(3) Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, Newton KP, Sawh MC, Hooker J, Sy EZ, Middleton MS, Sirlin CB, Schwimmer JB. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. J Pediatr. 2019 Apr;207:64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30559024; PMCID: PMC6440815.

(4) Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis. 2016 May;20(2):325-38. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.003. Epub 2015 Dec 14. PMID: 27063272; PMCID: PMC4829737.

(5) Chinchilla-Lopez P, Ramirez-Perez O, Cruz-Ramon V, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. Ann Hepatol 2018;17:250-255

(6) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73(1):202–209.

(7) Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, Xanthakos SA. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Feb;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482. PMID: 28107283; PMCID: PMC5413933.

(8) Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, Marcus C, Lee WS, Kelly D, Porta G, El-Guindi MA, Alisi A, Mann JP, Mouane N, Baur LA, Dhawan A, George J. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Oct;6(10):864-873. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34364544.

(9) Shah J, Okubote T, Alkhouri N. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018 Jul;14(7):407-414. PMID: 30166956; PMCID: PMC6111502.

(10) Zhang X, Ji X, Wang Q, Li JZ. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Protein Cell. (2018) 9:164–77. doi: 10.1007/s13238-017-0436-0.

(11) Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, Lebensztejn DM. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? J Clin Med. 2021 Mar 1;10(5):924. doi: 10.3390/jcm10050924. PMID: 33804296; PMCID: PMC7957610.

(12) Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, Africa J, Behling C, Donithan M, Clark JM, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Pediatr. 2016 Oct 3;170(10):e161971. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27478956; PMCID: PMC5479314.

(13) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA. 2011 Apr 27;305(16):1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520. PMID: 21521847; PMCID: PMC3110082.

(14) Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. Gastroenterology. 2010 Apr;138(4):1357-64, 1364.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.052. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20064512; PMCID: PMC2846968.

(15) Draijer LG, Feddouli S, Bohte AE, Vd Baan Slootweg O, Pels Rijcken TH, Benninga MA, Stoker J, Koot BGP. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Eur J Pediatr. 2019 Jun;178(6):863-870. doi: 10.1007/s00431-019-03362-3. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30903305; PMCID: PMC6511345.

(16) Castillo-Leon E, Cioffi CE, Vos MB. Perspectives on youth-onset nonalcoholic fatty liver disease. Endocrinol Diabetes Metab. 2020 Sep 17;3(4):e00184. doi: 10.1002/edm2.184. PMID: 33102800; PMCID: PMC7576279.

(17) Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Children (Basel). 2017 Jun 9;4(6):48. doi: 10.3390/children4060048. PMID: 28598410; PMCID: PMC5483623.

(18) Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Jun;52(6):740-3. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85. PMID: 21505361.

(19) OCDE: MÉXICO Policy Brief: combatir la epidemia de obesidad en México. 2020.

(20) Jain V, Jana M, Upadhyay B, Ahmad N, Jain O, Upadhyay AD, Ramakrishnan L, Vikram NK. Prevalence, clinical & biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. Indian J Med Res. 2018 Sep;148(3):291-301. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1966_16. PMID: 30425219; PMCID: PMC6251268.

(21) Peng L, Wu S, Zhou N, Zhu S, Liu Q, Li X. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. BMC Pediatr. 2021 Mar 12;21(1):122. doi: 10.1186/s12887-021-02595-2. PMID: 33711964; PMCID: PMC7953770.

(22) Vadarlis A, Chantavaridou S, Kalopitas G, Bakaloudi DR, Karanika E, Tsekitsidi E, Chourdakis M. The anthropometric and biochemical profile of pediatric non-

alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. Clin Nutr. 2022 Jan;41(1):105-121. doi: 10.1016/j.clnu.2021.11.016. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34872045.

(23) Wang K, Shan S, Zheng H, Zhao X, Chen C, Liu C. Non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio is a better predictor of new-onset non-alcoholic fatty liver disease than non-HDL-cholesterol: a cohort study. Lipids Health Dis. 2018 Aug 21;17(1):196. doi: 10.1186/s12944-018-0848-8. PMID: 30131058; PMCID: PMC6104008.

(24) Yang S, Zhong J, Ye M, Miao L, Lu G, Xu C, Xue Z, Zhou X. Association between the non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese children and adolescents: a large single-center cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2020 Nov 22;19(1):242. doi: 10.1186/s12944-020-01421-5. PMID: 33222696; PMCID: PMC7681973.

(25) Ramírez-Mejía MM, Díaz-Orozco LE, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. A Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide and in Mexico and the Implications for Public Health. Med Sci Monit. 2021 Aug 30;27:e934134. doi: 10.12659/MSM.934134. PMID: 34456329; PMCID: PMC8415038.

(26) Flores, J; Gómez, R; Rodríguez, G; Morán, S. PREVALENCE OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) IN MEXICAN CHILDREN OF AN ELEMENTARY SCHOOL. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: June 2004 - Volume 39 - Issue - p S143.

(27) Graffigna, M., Catoira, N., Soutelo, J., Azpelicueta, A., Berg, G., Perel, C., Migliano, M. E., 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.

(28) OMS: Hepatitis. 2020. https://www.paho.org/es/temas/hepatitis.

(29) Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Aug;38(3):246-54. doi: 10.1111/apt.12377. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23786213.

(30) Villanueva-Ortega E, Garcés-Hernández MJ, Herrera-Rosas A, López-Alvarenga JC, Laresgoiti-Servitje E, Escobedo G, Queipo G, Cuevas-Covarrubias S, Garibay-Nieto GN. Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. Ann Hepatol. 2019 Sep-Oct;18(5):693-700. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.012. Epub 2019 May 22. PMID: 31151875.

ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos.

"ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON SOBREPESO Y OBESIDAD: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

Número de expediente: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____

ANTECEDENTES PERINATALES:

Madre con diabetes gestacional: SI _____ No _____ SDG: _____ Peso al nacimiento: _____

Alimentación al nacimiento: Leche materna _____ Fórmula: _____

HÁBITOS:

Alimentación - Recordatorio de 24hrs:

Desayuno: _____

_____

Comida: _____

_____

Cena: _____

_____

Colaciones: _____

Tipo de dieta: _____

Actividad física (tipo y horas semana): _____

Tiempo frente a pantallas: >2hrs ____ >4hrs _____ >6hrs ____

Escuela: Presencial _____ En línea _____

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

Talla: _____ Peso: _____ Circunferencia de cintura: _____

IMC: _____ TA: _____

RESULTADOS BIOQUÍMICOS: Fecha: _____

ALT: _____ AST: _____ Colesterol total: _____ LDL: _____

HDL: _____ TG: _____ Insulina: _____ Glucosa: _____

TG/HDLC: _____ CT/HDLC: _____ noHDLC/HDLC: _____ HOMA-IR: _____

Vit D: _____

RESULTADOS DE IMAGEN Fecha: _____

Elastografía: _____ kPa

USG Hepático Esteatosis: Leve _____ Moderada _____ Severa _____